Guide de thérapeutique

6e édition

Egalement disponible : la version e-book

Un accès direct à l'information que vous recherchez (pathologie, classes thérapeutiques, médicaments, DCI)



Vous pouvez télécharger et utiliser l'e-book sur votre Smartphone (iPhone, BlackBerry…), votre PDA ou votre PC.

Pour chaque pathologie, en vis-à-vis :

■ Les bonnes pratiques cliniques :
- les éléments indispensables à la stratégie de prescription ;
- les meilleurs choix de traitement tenant compte des **consensus** lorsqu'ils existent ;
- les modes d'administration ;
- la durée et les éléments de surveillance du traitement ;
- les aléas et problèmes éventuels ;
- les adaptations thérapeutiques au cours du suivi médical.

■ La prescription des médicaments : plus de 3 000 médicaments, classés dans des tableaux très lisibles comprenant :
- la classe ;
- la DCI ;
- le nom commercial ;
- le mode de prescription ;
- la liste sur laquelle est inscrit le médicament ;
- le prix par conditionnement et par unité ;
- le taux de remboursement.

Pour aider à la rédaction des ordonnances, les médicaments qui existent sous forme de générique sont identifiés en écrivant en rouge leur DCI et le nom commercial du médicament référent.

■ Pour chaque classe de médicament, une pharmacologie rappelle :
- les propriétés ;
- les indications, contre-indications et précautions d'emploi ;
- les effets indésirables et incompatibilités.

www.elsevier-masson.fr/livre/GT

ELSEVIER MASSON

Guide de thérapeutique

6e édition

Léon Perlemuter
Professeur des universités
Ancien chef du service endocrinologie, diabétologie, nutrition
CHU Henri-Mondor, Créteil

Gabriel Perlemuter
Professeur des universités – Praticien hospitalier
CHU Bicêtre – Université Paris-Sud 11
Hôpital Antoine-Béclère, Clamart



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'enseignements, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer de œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.
Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation 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.

Les indications et posologies de tous les médicaments cités dans ce livre ont été recommandées dans la littérature médicale et concordent avec la pratique de la communauté médicale. Elles peuvent, dans certains cas particuliers, différer des normes définies par les procédures d'AMM. De plus, les protocoles thérapeutiques pouvant évoluer dans le temps, il est recommandé au lecteur de se référer en cas de besoin aux notices des médicaments, aux publications les concernant et à l'Agence du médicament. L'auteur et l'éditeur ne sauraient être tenus pour responsables des prescriptions de chaque médecin

Les bases de données SEMP et VIDAL ont été utilisées pour la mise à jour de cet ouvrage avec leur accord. Nous les en remercions.

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 S.A.S., Tous droits réservés, 2001, 2002, 2003, 2006, 2008, 2010
ISBN : 978-2-294-70821-3

ELSEVIER MASSON S.A.S. – 62, rue Camille Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux Cedex

À Maman,
pour toute l'aide qu'elle nous a apportée
dans la relecture de cet ouvrage.

Gabriel

ONT COLLABORÉ AUX 6e ET 5e ÉDITIONS

CARDIOLOGIE
Katy Perlemuter, cardiologue, Hôpital Américain de Paris.

DERMATOLOGIE
Fabrice Ribeaudeau, dermatologue, praticien attaché, service de dermatologie, CH, Le Mans.

ENDOCRINOLOGIE
Camille Buffet, DES d'endocrinologie, interne des hôpitaux de Paris.
Léon Perlemuter, professeur des universités, ancien chef du service endocrinologie, diabétologie, nutrition, CHU Henri-Mondor, Créteil.
Jean-Louis Thomas, ancien chef de clinique, praticien attaché-consultant en endocrinologie à l'hôpital Henri-Mondor, Créteil.

GASTRO-ENTÉROLOGIE – HÉPATOLOGIE
Gabriel Perlemuter, professeur des universités - praticien hospitalier, hôpital Antoine-Béclère, Clamart, CHU Bicêtre – université Paris-Sud 11.

GYNÉCOLOGIE – OBSTÉTRIQUE
Élodie Adda-Herzog, gynécologue-obstétricien, interne des hôpitaux, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

HÉMATOLOGIE – ONCOLOGIE
Houchingue Eghbali, cancérologue, chef de service à l'hôpital de jour, institut Bergognié, Bordeaux.
Yohan Loriot, cancérologue, chef de clinique-assistant, Institut Gustave-Roussy, Villejuif.

INTOXICATIONS
François Brivet, praticien hospitalier et chef du service de réanimation médicale polyvalente, hôpital Antoine-Béclère, Clamart.
Frédéric Jacobs, réanimateur médical, praticien hospitalier, service de réanimation médicale polyvalente, hôpital Antoine-Béclère, Clamart.

MALADIES INFECTIEUSES
Benjamin Wyplosz, praticien hospitalier, unité de maladies infectieuses et tropicales, hôpital universitaire Paul-Brousse, Villejuif.

NEUROLOGIE
Céline Talamon, Neurologue, praticien hospitalier, ancien interne des hôpitaux de Paris, ancien chef de clinique assistant, hôpital Antoine-Béclère, Clamart.

NÉPHROLOGIE
Dominique Joly, maître de conférences des universités, praticien hospitalier, service de néphrologie, hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

OPHTALMOLOGIE
Florence Ribeaudeau-Saindelle, ophtalmologiste, praticien attaché, CH, Le Mans.

ORL – STOMATOLOGIE
Benoît Theoleyre, ORL ancien chef de clinique.
Morgan Chirat, ORL, interne des Hôpitaux de Paris, service d'ORL, hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.

PÉDIATRIE
Francis Perreaux, praticien hospitalier, pédiatre, service des urgences, hôpital Antoine-Béclère, Clamart.

PHARMACOLOGIE
Axelle Lucas, praticien hospitalier, service des urgences médico-chirurgicales, hôpital Antoine-Béclère, Clamart.

PNEUMOLOGIE
David Montani, pneumologue, chef de clinique des universités, assistant hospitalier, service de pneumologie, groupe hospitalier Cochin/Saint-Vincent de Paul, faculté de médecine René-Descartes (université Paris 5).

PSYCHIATRIE
Andrei Radtchenko, psychiatre, chef de clinique-assistant des hôpitaux de Paris, hôpital Corentin-Celton, Issy-les-Moulineaux.

RHUMATOLOGIE – ORTHOPÉDIE
André Cohen de Lara, rhumatologue, ancien chef de clinique-assistant des hôpitaux de Paris, expert près le Cour d'Appel de Paris.

UROLOGIE
Dominique Joly, maître de conférences des universités, praticien hospitalier, service de néphrologie, hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

ONT COLLABORÉ AUX ÉDITIONS PRÉCÉDENTES

CARDIOLOGIE

Katy Perlemuter, cardiologue, Hôpital Américain de Paris.

David Messika-Zeitoun, cardiologue, praticien hospitalier, département de cardiologie, hôpital Bichat-Claude-Bernard, Paris ancien chef de clinique-assistant des hôpitaux de Paris.

DERMATOLOGIE

Fabrice Ribeaudeau, dermatologue, praticien attaché, service de dermatologie, CH, Le Mans.

ENDOCRINOLOGIE

Léon Perlemuter, professeur des universités, ancien chef du service endocrinologie, diabétologie, nutrition, CHU Henri-Mondor, Créteil.

GASTRO-ENTÉROLOGIE – HÉPATOLOGIE

Gabriel Perlemuter, professeur des universités - praticien hospitalier, hôpital Antoine-Béclère, Clamart, CHU Bicêtre – université Paris-Sud 11.

GYNÉCOLOGIE – OBSTÉTRIQUE

Eli Azria, chef de clinique, service de gynécologie-obstétrique, maternité de Port-Royal, hôpital Cochin, Paris.

Catherine Huzan, chef de clinique assistant, service de gynécologie-obstétrique, hôpital intercommunal de Créteil.

Vanina Castaigne, praticien hospitalier, service de gynécologie-obstétrique, hôpital Saint-Antoine, Paris.

HÉMATOLOGIE – ONCOLOGIE

Bernard Hœrni, professeur des universités, service de médecine, Institut Bergonié, Bordeaux.

Houchingue Eghbali, chef de service, hôpital de jour, Institut Bergonié, Bordeaux.

Alain Ravaud, professeur des universités, praticien hospitalier, service de radiothérapie, hôpital Saint-André, Bordeaux.

INTOXICATIONS

François Brivet, praticien hospitalier et chef du service de réanimation médicale polyvalente, hôpital Antoine-Béclère, Clamart.

Frédéric Jacobs, réanimateur médical, praticien hospitalier, service de réanimation médicale polyvalente, hôpital Antoine-Béclère, Clamart.

MALADIES INFECTIEUSES

Benjamin Wyplosz, praticien hospitalier, unité de maladies infectieuses et tropicales, hôpital universitaire Paul-Brousse, Villejuif.

NÉPHROLOGIE

Dominique Joly, maître de conférences des universités, praticien hospitalier, service de néphrologie, hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

NEUROLOGIE

Jean-Christophe Corvol, chef de clinique-assistant, service de neurologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

OPHTALMOLOGIE

Florence Ribeaudeau-Saindelle, ophtalmologiste, praticien attaché, CH, Le Mans.

ORL – STOMATOLOGIE

Stéphane Temam, chirurgien ORL, département d'ORL et de chirurgie maxillo-faciale, institut Gustave-Roussy, Villejuif.

PÉDIATRIE

Fabrice Lesage, praticien hospitalier, service de réanimation pédiatrique polyvalente, hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

Delphine Zenaty, praticien hospitalier, service dendocrinologie pédiatrique, hôpital Robert-Debré, Paris.

PNEUMOLOGIE

Franck Lavergne, ancien chef de clinique-assistant des hôpitaux de Paris, médecin adjoint, service de pneumologie, clinique Edouard-Rist, Paris.

PSYCHIATRIE

Philippe Fossati, professeur des universités, praticien hospitalier, service de psychiatrie d'adultes, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

Cédric Lemogne, interne des hôpitaux, CNRS UMR 7593.

Gilles Amar, psychiatre, praticien hospitalier, service de psychiatrie pour adultes, hôpital Corentin-Celton, Issy-les-Moulineaux.

RHUMATOLOGIE – ORTHOPÉDIE

André Cohen de Lara, rhumatologue, ancien chef de clinique-assistant des hôpitaux de Paris, expert près le Cour d'Appel de Paris.

UROLOGIE

Yvan Barthélémy, urologue, clinique du Plateau-Clamart, Clamart.

† **Jean Waligora**, urologue.

À PROPOS DE LA 6e ÉDITION

Le *Guide de thérapeutique* est maintenant une référence. Son succès avéré montre la nécessité pour les médecins de disposer d'un outil fiable, facile à manier et répondant aux besoins de la pratique quotidienne. Les chapitres de cette 6e édition le nécessitant ont été complètement actualisés.

La médecine fondée sur les preuves (*evidence based medicine* des Anglo-Saxons) a conduit à établir des recommandations et consensus par différents organismes comme la Haute Autorité de Santé (HAS) ou les sociétés savantes des différentes spécialités.

Les consensus et recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) et des sociétés savantes

L'établissement de ces consensus et recommandations officiels fait l'objet de réunions et discussions d'experts à partir des données publiées. Les consensus font référence dans les prescriptions et la prise en charge des patients. La rédaction de cette nouvelle édition du *Guide de thérapeutique* a pris en compte les consensus et recommandations existants. Les références des consensus ont été intégrées en bas de pages, dans un encadré spécifique, avec l'adresse internet, pour que le lecteur puisse, s'il le souhaite, trouver facilement le texte original *in extenso*.

Les règles de prescription

Les règles reposent sur une approche exigeante mais pragmatique de la médecine de terrain. Il n'est de bonne prescription que si la stratégie choisie tient compte des éléments suivants :

- l'état général du patient ;
- la forme clinique de l'affection ;
- les effets attendus ;
- les conséquences du traitement dans le temps ;
- les modalités de surveillance et de suivi à long terme.

À propos de chacune des pathologies envisagées, les règles de prescription ont été exposées de façon aussi précise que complète.

Médicaments référents et génériques

De nombreux médicaments ont été supprimés et de nouveaux sont apparus et ont évidemment été introduits. Toute la pharmacologie a ainsi été revue et mise à jour. La prescription des médicaments est en effet en évolution constante avec la commercialisation des génériques et la possibilité de rédiger des ordonnances en utilisant la DCI. De nouvelles molécules ont été insérées et les prix et taux de remboursement ont été actualisés.

Pour aider à la rédaction des ordonnances, les médicaments qui existent sous forme de génériques ont été identifiés en écrivant en rouge leur DCI et le nom commercial du médicament référent. En revanche, pour ne pas surcharger de façon inutile l'ouvrage, on n'a pas introduit la liste exhaustive des génériques.

En un coup d'œil sur la « page de droite » du *Guide de thérapeutique*, le prescripteur dispose aussi de la comparaison des prix sur la totalité des produits commercialisés.

Structure générale de l'ouvrage[1]

Nous avons conservé la présentation qui simplifie considérablement la charge de travail du lecteur. Sur la page de gauche (bandeaux noirs) figurent les principales pathologies de la pratique médicale. Sur la page de droite (bandeaux rouges) est donné le choix des médicaments avec la présentation, la posologie, le prix et les taux de remboursement ainsi que la pharmacologie pratique.

Seuls les chapitres les plus longs occultent les pages de droite et de gauche.

Cette nouvelle édition actualisée du *Guide de thérapeutique* conserve ce qui a fait, pensons-nous, sa réputation : facilité, précision et sécurité de la prescription. Ce guide reste aussi d'une actualité permanente qui est indispensable non seulement pour les généralistes ou les hospitaliers mais également pour les étudiants et les candidats au concours des épreuves classantes nationales (ECN).

Léon Perlemuter **Gabriel Perlemuter**

---

[1] Ce *guide de thérapeutique* a été réalisé en version numérique utilisable sur ordinateur de bureau et sur assistant numérique (smartphones) permettant une consultation immédiate en toutes circonstances.

INTRODUCTION

Il n'est pas si loin le temps de Molière où la litanie *saignare* et *purgare* tenait lieu de prescription unique. Même à la fin du XIX^e^ siècle, l'évolution thérapeutique n'était pas spectaculaire. En revanche, les XX^e^ et XXI^e^ siècles ont bouleversé complètement la médecine. Les médicaments du présent, et déjà du futur, envahissent à grande vitesse le paysage médical. Le médecin se voit investi de responsabilités multiples : prescrire sur des certitudes scientifiques, adapter la prescription en fonction du patient, évaluer les résultats du traitement, respecter les impératifs socio-économiques mais jamais au détriment du malade. Le *Guide de thérapeutique* se propose de répondre à ces nouvelles exigences, sous une forme pratique et constamment actualisée.

Indications thérapeutiques et prescriptions : de nouvelles règles

De nouvelles règles de bonne pratique clinique

Les bonnes pratiques cliniques sont celles d'une médecine fondée sur les preuves ou médecine factuelle (*evidence based medicine* des Anglo-Saxons). Elle repose sur le grand nombre d'études et de publications internationales dont nous disposons. Elle permet une analyse précise de beaucoup de situations pathologiques difficiles et du meilleur traitement qui leur correspond. Les niveaux de preuve sont variables, absolus, relatifs ou acceptés. Ils impliquent une stratégie thérapeutique indiscutable sans pour autant en faire un dogme.

Les conférences de consensus apportent des éléments professionnels de référence. Elles peuvent traiter de pathologies entières ou de problèmes précis. Elles sont intégrées là où leur place s'impose.

Ainsi, le choix des traitements fait par les auteurs de cet ouvrage repose sur leur validité contrôlée et non sur leur exhaustivité.

Lorsqu'il n'existe pas de données permettant d'établir avec certitude la conduite à tenir, le *Guide de thérapeutique* expose les avantages et les inconvénients des stratégies possibles.

L'adaptation de la prescription (définition des objectifs thérapeutiques)

Une prescription parfaitement définie et validée par des études internationales et des consensus peut être valable chez un sujet jeune et résistant mais incohérente chez un sujet fragilisé ou âgé. Toute prescription est individuelle et le médecin doit adapter au patient la rigidité d'une stratégie « fondée sur les preuves ». La variété des aspects cliniques abordés dans le *Guide de thérapeutique* doit permettre au prescripteur de s'approcher au plus près de cette vérité.

Évaluation du rapport bénéfice/risque

Les bénéfices d'un traitement se situent à des niveaux variables : guérison d'une lésion, disparition d'un symptôme, amélioration de la qualité de vie. Or, toute prescription efficace comporte des risques qui peuvent être liés à la maladie, aux traitements, au malade. Les conduites thérapeutiques décrites dans ce *Guide de thérapeutique* tiennent compte de cette évaluation, des avantages et des inconvénients d'une stratégie face à une situation pathologique précise.

Le respect des impératifs socio-économiques

Mis en cause dans les dépenses de santé, le médecin est concerné par la nécessité d'un auto-contrôle des prescriptions. Il doit tenir compte des coûts des médicaments mais aussi des conditions de remboursement. Dans le *Guide de thérapeutique*, une attention particulière a été portée à cet aspect des stratégies thérapeutiques et de la prescription.

Médicaments et techniques de traitement : les critères du choix

Le foisonnement des médicaments dans toutes les classes thérapeutiques témoigne de l'extraordinaire efficacité de la recherche médicale, mais il n'est pas toujours gage de clarté dans la prescription. À cause des effets secondaires et des interactions des médicaments, la surveillance des traitements devient souvent délicate voire périlleuse. Dans le *Guide de thérapeutique*, nous avons tenu compte de ces éléments pour le choix des stratégies thérapeutiques :

- efficacité par rapport à l'objectif thérapeutique ;
- tolérance et risques encourus par le patient ;
- mode d'administration et durée du traitement ;
- modalités de surveillance ;
- coût comparé des traitements entre eux.

Le *Guide de thérapeutique* présente de façon synthétique ces différents renseignements. Il permet également de retrouver, à propos de chaque produit, la classe thérapeutique, la dénomination commune internationale (DCI), le nom commercial, le conditionnement, les modalités de prescription et le prix à efficacité équivalente.

Structure du *Guide de thérapeutique*

Le format de poche permet une consultation rapide de l'ouvrage. La présentation en vis-à-vis, pathologie et médicaments adaptés, permet de retrouver immédiatement l'information essentielle : quel médicament pour quelle indication thérapeutique ? Lorsque la pathologie ou les médicaments comportent plusieurs pages, la présentation respecte la logique de prescription.

Pour chaque maladie, les diverses formes cliniques sont traitées de façon spécifique et les stratégies thérapeutiques leur correspondent.

Les médicaments référents et génériques sont présentés en tableaux simples et d'une lecture immédiate : liste, remboursement, mode de prescription, conditionnement, prix et coût unitaire du médicament. Le développement de la prescription des DCI et des génériques en est largement simplifié. Retrouver rapidement l'information est impératif pour le lecteur : cela est facilité par l'index détaillé en fin de volume, les sommaires au début de chaque spécialité, ou par consultation directe dans la spécialité. La mise en couleur des médicaments qui existent sous forme de génériques facilite leur identification et leur prescription.

Collaborateurs

Les collaborateurs de cet ouvrage sont tous des praticiens hautement qualifiés et prescripteurs de terrain. Ils ont fourni un travail considérable pour réaliser un ouvrage axé sur la pratique, alliant clarté et rigueur scientifique.

***

Ce *Guide de thérapeutique* a une triple vocation :

1. éclairer les médecins généralistes dans le choix de leurs prescriptions journalières : la correspondance étroite entre les indications thérapeutiques et les médicaments leur facilitera la tâche ;
2. préparer aux épreuves classantes nationales (ECN) les futurs médecins et les aider dans la prescription journalière ;
3. faciliter la prescription des spécialistes, souvent à la recherche d'un renseignement immédiat dans leur spécialité ou d'une information dans une autre rubrique.

Face à une médecine en progression de plus en plus rapide, ce *Guide de thérapeutique* est la garantie d'une prescription médicale toujours actuelle et fondée sur les recommandations les plus récentes.

Léon PERLEMUTER **Gabriel PERLEMUTER**

MODE D'EMPLOI

Les maladies sont regroupées autour de 17 spécialités médicales

Chaque pathologie fait l'objet d'une présentation détaillée

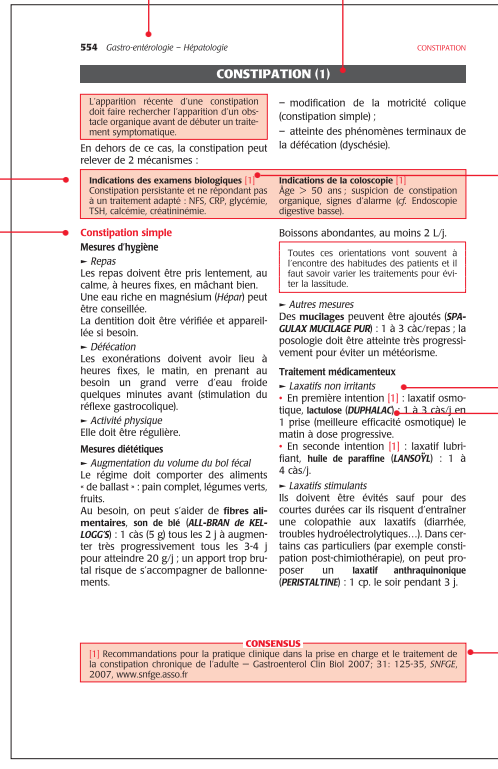
Des recommandations sont données et les objectifs thérapeutiques définis

Les stratégies thérapeutiques sont détaillées

Si une conférence de consensus existe, elle est signalée et référencée au fil du texte

Chaque médicament est présenté sous sa DCI et son nom commercial

Les références précise des consensus sont indiquées



554 *Gastro-entérologie – Hépatologie* CONSTIPATION

CONSTIPATION (1)

L'apparition récente d'une constipation doit faire rechercher l'apparition d'un obstacle organique avant de débuter un traitement symptomatique.

En dehors de ce cas, la constipation peut relever de 2 mécanismes :

– modification de la motricité colique (constipation simple) ;

– atteinte des phénomènes terminaux de la défécation (dyschésie).

Indications des examens biologiques [1]
Constipation persistante et ne répondant pas à un traitement adapté : NFS, CRP, glycémie, TSH, calcémie, créatininémie.

Indications de la coloscopie [1]
Âge > 50 ans ; suspicion de constipation organique, signes d'alarme (*cf.* Endoscopie digestive basse).

Constipation simple

Mesures d'hygiène

► *Repas*
Les repas doivent être pris lentement, au calme, à heures fixes, en mâchant bien.
Une eau riche en magnésium (*Hépar*) peut être conseillée.
La dentition doit être vérifiée et appareillée si besoin.

► *Défécation*
Les exonérations doivent avoir lieu à heures fixes, le matin, en prenant au besoin un grand verre d'eau froide quelques minutes avant (stimulation du réflexe gastrocolique).

► *Activité physique*
Elle doit être régulière.

Mesures diététiques

► *Augmentation du volume du bol fécal*
Le régime doit comporter des aliments « de ballast » : pain complet, légumes verts, fruits.
Au besoin, on peut s'aider de **fibres alimentaires**, **son de blé** (***ALL-BRAN de KELLOGG'S***) : 1 càs (5 g) tous les 2 j à augmenter très progressivement tous les 3-4 j pour atteindre 20 g/j ; un apport trop brutal risque de s'accompagner de ballonnements.

Boissons abondantes, au moins 2 L/j.

Toutes ces orientations vont souvent à l'encontre des habitudes des patients et il faut savoir varier les traitements pour éviter la lassitude.

► *Autres mesures*
Des **mucilages** peuvent être ajoutés (***SPAGULAX MUCILAGE PUR***) : 1 à 3 càc/repas ; la posologie doit être atteinte très progressivement pour éviter un météorisme.

Traitement médicamenteux

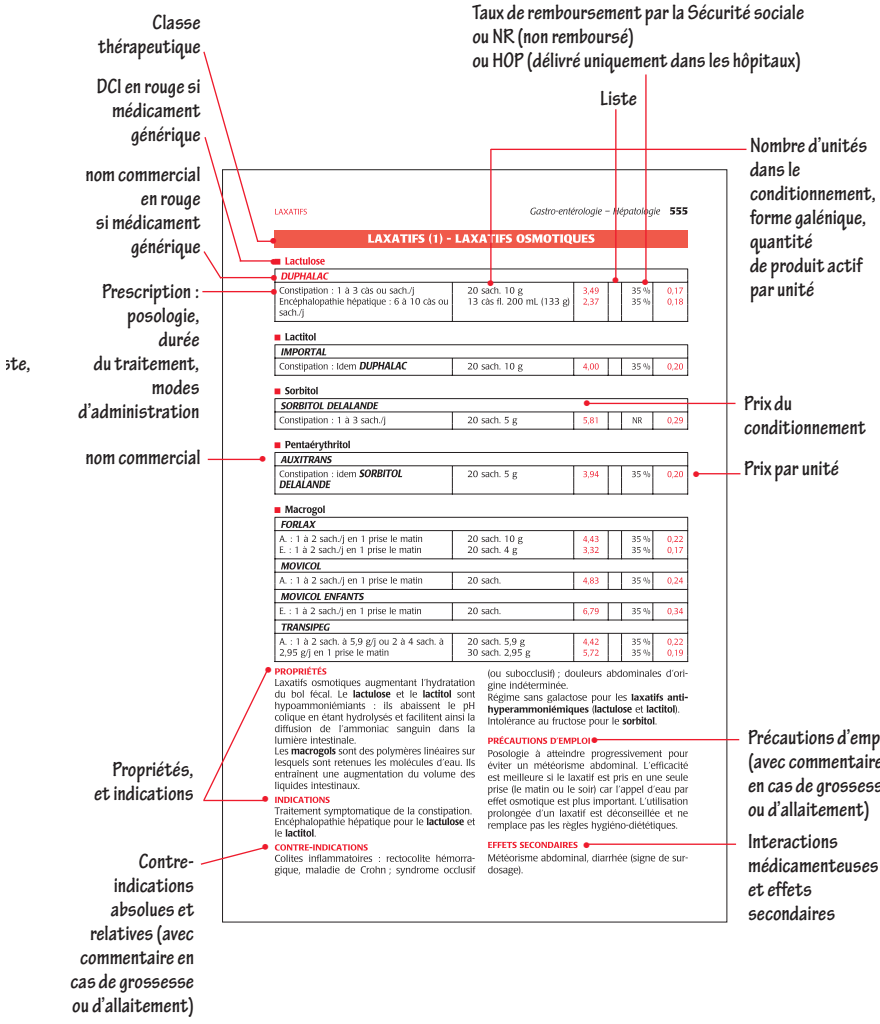
► *Laxatifs non irritants*
• En première intention [1] : laxatif osmotique, **lactulose** (***DUPHALAC***) : 1 à 3 càs/j en 1 prise (meilleure efficacité osmotique) le matin à dose progressive.
• En seconde intention [1] : laxatif lubrifiant, **huile de paraffine** (***LANSOŸL***) : 1 à 4 càs/j.

► *Laxatifs stimulants*
Ils doivent être évités sauf pour des courtes durées car ils risquent d'entraîner une colopathie aux laxatifs (diarrhée, troubles hydroélectrolytiques…). Dans certains cas particuliers (par exemple constipation post-chimiothérapie), on peut proposer un **laxatif anthraquinonique** (***PERISTALTINE***) : 1 cp. le soir pendant 3 j.

CONSENSUS

[1] Recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge et le traitement de la constipation chronique de l'adulte – Gastroenterol Clin Biol 2007; 31: 125-35, *SNFGE*, 2007, www.snfge.asso.fr

PATHOLOGIE



LAXATIFS — *Gastro-entérologie – Hépatologie* **555**

LAXATIFS (1) - LAXATIFS OSMOTIQUES

Lactulose

DUPHALAC					
Constipation : 1 à 3 càs ou sach./j	20 sach. 10 g	3,49		35 %	0,17
Encéphalopathie hépatique : 6 à 10 càs ou sach./j	13 càs fl. 200 mL (133 g)	2,37		35 %	0,18

Lactitol

IMPORTAL					
Constipation : Idem ***DUPHALAC***	20 sach. 10 g	4,00		35 %	0,20

Sorbitol

SORBITOL DELALANDE					
Constipation : 1 à 3 sach./j	20 sach. 5 g	5,81		NR	0,29

Pentaérythritol

AUXITRANS					
Constipation : Idem ***SORBITOL DELALANDE***	20 sach. 5 g	3,94		35 %	0,20

Macrogol

FORLAX					
A. : 1 à 2 sach./j en 1 prise le matin	20 sach. 10 g	4,43		35 %	0,22
E. : 1 à 2 sach./j en 1 prise le matin	20 sach. 4 g	3,32		35 %	0,17
MOVICOL					
A. : 1 à 2 sach./j en 1 prise le matin	20 sach.	4,83		35 %	0,24
MOVICOL ENFANTS					
E. : 1 à 2 sach./j en 1 prise le matin	20 sach.	6,79		35 %	0,34
TRANSIPEG					
A. : 1 à 2 sach. à 5,9 g/j ou 2 à 4 sach. à 2,95 g/j en 1 prise le matin	20 sach. 5,9 g 30 sach. 2,95 g	4,42 5,72		35 % 35 %	0,22 0,19

PROPRIÉTÉS
Laxatifs osmotiques augmentant l'hydratation du bol fécal. Le **lactulose** et le **lactitol** sont hypoammoniémiants : ils abaissent le pH colique en étant hydrolysés et facilitent ainsi la diffusion de l'ammoniac sanguin dans la lumière intestinale.
Les **macrogols** sont des polymères linéaires sur lesquels sont retenues les molécules d'eau. Ils entraînent une augmentation du volume des liquides intestinaux.

INDICATIONS
Traitement symptomatique de la constipation.
Encéphalopathie hépatique pour le **lactulose** et le **lactitol**.

CONTRE-INDICATIONS
Colites inflammatoires : rectocolite hémorragique, maladie de Crohn ; syndrome occlusif (ou subocclusif) ; douleurs abdominales d'origine indéterminée.
Régime sans galactose pour les **laxatifs anti-hyperammoniémiques** (**lactulose** et **lactitol**).
Intolérance au fructose pour le **sorbitol**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Posologie à atteindre progressivement pour éviter un météorisme abdominal. L'efficacité est meilleure si le laxatif est pris en une seule prise (le matin ou le soir) car l'appel d'eau par effet osmotique est plus important. L'utilisation prolongée d'un laxatif est déconseillée et ne remplace pas les règles hygiéno-diététiques.

EFFETS SECONDAIRES
Météorisme abdominal, diarrhée (signe de surdosage).

MÉDICAMENTS

À PROPOS DES MÉDICAMENTS

Le tableau du médicament comporte :

• la classe des médicaments : ici inhibiteurs de la pompe à protons ;

• les dénominations communes internationales (DCI) : **oméprazole, lansoprazole, pantoprazole**. L'écriture en rouge signifie d'oméprazole signifie que cette DCI existe sous forme de générique.

• Les noms commerciaux : ici *MOPRAL, LANZOR, OGAST, INIPOMP, EUPANTOL*. L'écriture en rouge de MOPRAL signifie que le médicament existe sous forme générique.

Pour chaque médicament, 5 indications sont systématiquement fournies :

1) **La prescription** : posologie, durée d'administration, modes d'administration si nécessaire.

2) **Le nombre d'unités dans le conditionnement** (ex. : nombre de comprimés par boîte, nombre de gouttes dans un flacon).

3) **Le conditionnement** (ou présentation) : comprimés, gélules, gouttes, ampoules, etc.

4) **La quantité de produit actif** contenue dans chaque unité est indiquée. Il est essentiel dans une prescription de tenir compte de cette valeur (µg, mg, etc.) non seulement pour la posologie mais pour la quantité d'unités (boîtes, ampoules) nécessaires pour la durée de la prescription.

5) **Le prix total** du conditionnement permet une comparaison rapide des coûts des médicaments (à présentation égale). Quand le médicament n'est pas remboursé : « NR ». Quand il est délivré uniquement par les hôpitaux : « HOP ».

6) **La liste** sur laquelle est inscrit le médicament.

7) **Le taux de remboursement**.

8) **Le coût unitaire** est le rapport entre le prix total et le nombre d'unités dans le conditionnement (ex : nombre de comprimés).

Pour comparer le coût des médicaments entre eux, il faut évidemment tenir compte :

– *du coût du traitement par jour* qui varie en fonction du nombre d'unités prescrites. Il suffit de multiplier le coût unitaire par le nombre d'unités ;

– de la quantité de produit contenue dans l'unité.

Attention : le nombre d'unités par jour et la quantité de produit contenue sont encore plus importants à prendre en compte, lorsque des médicaments de même DCI sont comparés entre eux.

INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS (1)

■ Oméprazole

MOPRAL					
Œsophagite évolutive, ulcère gastroduodénal évolutif : 1 gél. (20 mg)/j	7 gél. 20 mg	10,19	II	65 %	1,46
	14 gél. 20 mg	19,83	II	65 %	1,42
Éradication d'*Helicobacter pylori* : 1 gél. (20 mg) x 2/j pendant 7 j, en association avec des antibiotiques	28 gél. 20 mg	38,12	II	65 %	1,36
	14 gél. 10 mg	10,43	II	65 %	0,75
	28 gél. 10 mg	20,35	II	65 %	0,73
Traitement symptomatique du RGO (si échec des autres traitements) : 10 mg/j Traitement d'entretien des œsophagites grade III et IV : 1 gél. (10 ou 20 mg)/j Traitement préventif et curatif des lésions induites par les **AINS** : 1 gél. (20 mg)/j Syndrome de Zollinger-Ellison : jusqu'à 80 mg/j					
Voie IV si voie orale impossible : 40 à 80 mg/j en IV lente (5 min)	5 lyoph. pour usage parentéral 40 mg	HOP	II		

■ Lansoprazole

LANZOR					
Idem ***MOPRAL***	30 gél. 15 mg	17,07	II	65 %	0,57
Pleine dose : 30 mg	7 gél. 30 mg	8,33	II	65 %	1,19
Demi-dose : 15 mg	14 gél. 30 mg	15,39	II	65 %	1,10
OGAST					
Idem ***MOPRAL***	15 gél. 15 mg	8,81	II	65 %	0,59
	30 gél. 15 mg	17,07	II	65 %	0,57
	7 gel. 30 mg	8,33	II	65 %	1,19
	14 gél. 30 mg	15,39	II	65 %	1,10
	28 gél. 30 mg	30,25	II	65 %	1,08
OGASTORO					
Idem ***MOPRAL***	14 cp. orodisp. 15 mg	9,36	II	65 %	0,67
	14 cp. orodisp. 30 mg	17,51	II	65 %	1,25

■ Pantoprazole

INIPOMP					
Idem ***MOPRAL***	14 cp. 20 mg	9,44	II	65 %	0,67
Pleine dose : 40 mg	28 cp. 20 mg	18,36	II	65 %	0,66
Demi-dose : 20 mg	7 cp. 40 mg	9,25	II	65 %	1,32
	14 cp. 40 mg	17,97	II	65 %	1,28
	28 cp. 40 mg	34,95	II	65 %	1,25
	1 fl. 40 mg	8,87	II	65 %	8,87
EUPANTOL					
Idem ***MOPRAL***	14 cp. 20 mg	9,44	II	65 %	0,67
	28 cp. 20 mg	18,36	II	65 %	0,66
	50 cp. 20 mg	HOP	II		
	7 cp. 40 mg	9,25	II	65 %	1,32
	14 cp. 40 mg	17,97	II	65 %	1,28
	28 cp. 40 mg	34,95	II	65 %	1,25
	1 fl. pdre 40 mg	8,87	II	65 %	8,87

ABRÉVIATIONS

Cette liste représente la totalité des abréviations utilisées dans le *Guide de thérapeutique*. La plupart des abréviations sont cependant évidentes (par exemple, ECG pour électrocardiogramme) et ne nécessitent pas de se reporter à cette liste. Lorsque les abréviations sont moins couramment utilisées, elles sont mentionnées sur les pages concernées. Les abréviations des noms des sociétés savantes à l'origine des conférences de consensus et leur lien internet ont été ajoutés.

A

AAA Anévrisme de l'aorte abdominale

AAD American Academy of Dermatology

AASAL Anti-arthrosique symptomatique d'action lente

AASLD Amercian Association for the Study of Liver Diseases www.aasld.org

Ac. Acide

Ac Anticorps

ACC American College of Cardiology www.acc.org

ACE Antigène carcino-embryonnaire

ACFA Arythmie complète par fibrillation auriculaire

ACR Arrêt cardio-respiratoire

ACTP Angioplastie coronaire transluminale percutanée

Ad., A. Adulte = à partir de 15 ans

ADH Hormone antidiurétique

ADH Alcool déshydrogénase hépatique

AFEF Association française pour l'étude du foie www.meditis.net/groupes/afef/Accueil/accueil.asp

Afssaps Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé www.agmed.sante.gouv.fr

AFU Association française d'urologie www.urofrance.org

AHA American Heart Association www.americanheart.org

AIC Accident ischémique constitué

AIHUS Association internationale hospitalo-universitaire de sexologie www.aihus.fr

AINS Anti-inflammatoire non stéroïdien

AIT Accident ischémique transitoire

Alcool. Alcoolique

ALD Affection de longue durée

Alfediam Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques www.alfediam.org

AMH Hormone antimüllérienne

AMM Autorisation de mise sur le marché

amp. Ampoule

AMP Assistance médicale à la procréation

Anaes Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé www.has-sante.fr

AOC Atteinte des organes cibles

AOMI Arthériopathie oblitérante chronique des membres inférieurs

APA Antipsychotique atypique

appl. Application

ARA II Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
ARF Ablation par radiofréquence
ARP Activité rénine plasmatique
ASC Aire sous la courbe
ASCO American Society of Clinical Oncology
ASE Agent stimulant l'érythropoïèse
ASG Autosurveillance des glycémies capillaires
ASI Activité sympathomimétique intrinsèque
ASLO Antistreptolysine O
ASP Abdomen sans préparation (radiograophie d')
ATS Antithyroïdien de synthèse
ATT Aérateur trans-tympanique
ATU Autorisation temporaire d'utilisation
AUC *Aera under the curve* (aire sous la courbe de distribution d'un médicament)
AUT Autorisation d'usage à des fins thérapeutiques
AVC Accident vasculaire cérébral
AVF Algie vasculaire de la face
AVK Antivitamine K

B

BAAR Bacille acido-alcoolo résistant
BAV Baisse de l'acuité visuelle
BAV Bloc auriculo-ventriculaire
BBD Bloc de branche droit
BBG Bloc de branche gauche
BDA bouffée délirante aiguë
BK Bacille de Koch
BLSE Bêtalactamase à spectre étendu
BMR Bactéries multirésistantes
BNL Bilirubine non liée
BNP Peptide natriurétique de type B
BPC Bonnes pratiques cliniques
BPCO Broncho-pneumopathie chronique obstructive
BSA Bloc sino-auriculaire
buv. Buvable
BZD Benzodiazépine

C

c-mes. Cuiller-mesure
CA Conduction aérienne
càc Cuiller à café = 5 mL
CAE Conduit auditif externe
CAP Conjonctivite allergique perannuelle
caps. Capsules
càs Cuiller à soupe = 15 mL
CAS Conjonctivite allergique saisonnière
CBNPC Cancer bronchique non à petites cellules
CBPC Cancer bronchique à petites cellules
CCR Cancer colorectal
CDA Courte durée d'action
CDAI *Crohn Disease Activity Index*
CECOS Centre d'étude et de conservation des ovocytes et du sperme
CEE Choc électrique externe
CHIP Chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale
CHSPF Conseil supérieur d'hygiène publique de France
CIM 10 Classification internationale des maladies n°10
CIV Communication interventriculaire
CIVD Coagulation intravasculaire disséminée
CMI Concentration minimale inhibitrice
CMNO Cardiomyopathie non obstructive
CMO Cardiomyopathie obstructive
CMT Cancer médullaire de la thyroïde
CMV Cytomégalovirus
CNGOF Collège national des gynécologues et obstétriciens français www.cngof.asso.fr
CO Conduction osseuse
COMT Catéchol-O-méthyltransférase
cp. Comprimé
CPA Concentré plaquettaire d'aphérèse
CPAP Ventilation au masque avec pression expiratoire positive
CPBIA Contre-pulsion par ballonnet intra-aortique
CPS Concentré plaquettaire standard
CRI Club rhumatismes et inflammations www.cri-net.com
CRP Protéine C-réactive
CSHPF Conseil supérieur d'hygiène publique de France www.sante.gouv.fr
CSI Corticostéroïde inhalé
CSP Code de santé publique
CSP Canal semi-circulaire postérieur

CT Cholestérol total
CTF Capacité totale de fixation (de la transferrine)
CU Contraction utérine

D

DEP Débit expiratoire de pointe (*peak-flow*)
DFG Débit de filtration glomérulaire
DFSP Dermatofibrosarcome protuberans
DG Diabète gestationnel
DGS Direction générale de la santé www.sante.gouv.fr
Diast. Diastolique
DID Diabète insulino-dépendant
DIU Dispositif intra-utérin
DLCO capacité de diffusion pulmonaire par le monoxyde de carbone
DMLA Dégénérescence maculaire liée à l'âge
DNID Diabète non insulino-dépendant
DNP Douleur neuropathique périphérique
DPP-4 Dipeptidyl-peptidase-4
DR Décollement de rétine
DS Durie et Salmon (classification)
DSI Dose supposée ingérée
DSM IV Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux n°4
DT Delirium tremens

E

E. Enfant = 30 mois à 15 ans
EASL European Association for the Study of the Liver
EBV Virus d'Ebstein Barr
ECBC Examen cyto-bactériologique des crachats
ECBU Examen cyto-bactériologique des urines
ECC Extraction extracapsulaire
ECCO European Crohn's & Colitis Organisation www.ecco-ibd.eu
ECG Électrocardiogramme
ECT Sismothérapie (électrochoc), électroconvulsion thérapie
EDSS *Expanded Disability Status Scale*
EEG Électro-encéphalogramme
EER Épuration extrarénale
efferv. Effervescent
EFR Épreuves fonctionnelles respiratoires
EFS Établissement français du sang
EG Éthylène glycol
EGFR *Epidermal Growth Factor Receptor*
EHSG European Helicobacter Study Group www.helicobacter.org
EME État de mal épileptique
EMG Electromyogramme
Emuls Émulsion
EP Embolie pulmonaire
EPO Érythropoïétine
EPR Exposition avec prévention de la réponse ritualisée
ES Envenimation scorpionique
ESA Extrasystole auriculaire
ESC European Society of Cardiology www.escardio.org
ESH European Society of Hpertension
ESHRE European Society of Human Reproduction and Embryology www.eshre.com
ESST Encéphalite spongiforme subaiguë transmissible
ESV Extrasystole ventriculaire
ETF Échographie transfontanellaire
Eular European League Against Rheumatism www.eular.org

F

FA Fibrillation auriculaire
FAHA Inhibiteur du facteur VIII
FC Fréquence cardiaque
FCS Fausse couche spontanée
FDR Facteur de risque
Fe Fraction d'éjection
FFCD Fédération francophone de cancérologie digestive www.ffcd.fr
FFP Fédération française de psychiatrie psydoc-fr.broca.inserm.fr/
FIGO Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique
FIV Fécondation in vitro
fl. Flacon
FLR Fiessinger - Leroy - Reiter
FNCLCC Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer www.fnclcc.fr
FR Fréquence respiratoire
FSH Hormone folliculo-stimulante
FV Fibrillation ventriculaire

G

g Gramme
GAFA Glaucome aigu par fermeture de l'angle
GC Glaucome chronique
GCAO Glaucome chronique à angle ouvert
G-CSF *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*
GDS Gaz du sang
gél. Gélule
GERCOR Groupe d'étude et de recherche clinique en oncologie radiothérapie
GEU Grossesse extra-utérine
GFGHNP Groupe francophone de gastroentérologie hépatologie et nutrition pédiatrique www.med.univ-angers.fr/invite/gfhgnp
GH *Growth hormone* (hormone de croissance ou somathormone)
GINA Global Initiative for Asthma www.ginasthma.com
GIST *Gastro-Intestinal Stromal Tumor*
GMNH Goitre multinodulaire hétérogène
GNRP Glomérulonéphrite rapidement progressive
Gom. Gommes
GPIIbIIIa Glycoprotéine IIb IIIa
gttes Gouttes
GVH *Graft versus host* (Réaction greffon contre hôte)
Gy Gray

H

h Heure
HAS Haute autorité de santé www.has-sante.fr
HAV Virus de l'hépatite A
HBAG Hémi-bloc antérieur gauche
HBPG Hémi-bloc postérieur gauche
HBPM Héparine de bas poids moléculaire
HBV Virus de l'hépatite B
HCAI Hépatite chronique auto-immune
HCG Hormone chorionique gonadotrophique
HCV Virus de l'hépatite C
HDL *High Density Lipoprotein*
HDT Hospitalisation sur demande d'un tiers
HELLP *Hemolysis* (hémolyse), *elevated liver enzymes* (augmentation des transaminases), *low platelets* (thrombopénie)
HES Hyperéosinophilie sanguine
HFM Hémorragie fœto-maternelle
HGPO Hyperglycémie provoquée par voie orale
HI *Haemophilus influenzae*
HIV Virus de l'immunodéficience humaine
HLA Systèmes antigéniques portés par les leucocytes (*Human leukocyte antigens)*
HMG Gonadotrophine ménopausique humaine
HNPCC *Hereditary non polypiosis colo-rectal cancer*
HO Hospitalisation d'office
HOC Hyperstimulation ovarienne contrôlée
HOP Réservé à l'usage hospitalier
HPP Hémorragie du post-partum
HPV Papillomavirus humain
HSV Virus herpès
HTA Hypertension artérielle
HTAP Hypertension artérielle pulmonaire
HTIC Hypertension intra-crânienne

I

IA Insuffisance aortique
IAH Insuffisance antéhypophysaire
ICSI Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes
IDF International Diabetes Federation
IDM Infarctus du myocarde
IDPP-4 Inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase-4
IDR Intra-dermo réaction (à la tuberculine)
IEC Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IFN Interféron
IGF1 *Insulin-Like Growth Factor 1*
IHC Immunohistochimie
IIU Insémination intra-utérine
IL Interleukine
IM Intramusculaire
IM Insuffisance mitrale
IMAO Inhibiteur de la mono-amine oxydase
IMC Indice de masse corporelle
IMG Interruption médicale de grossesse
INH Isoniazide
inj. Injectable
INNTI Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
INR *International normalized ratio*
IO Infection opportuniste
IP Inhibiteur de protéase

IPI Index pronostique international
IPP Incapacité partielle permanente
IPS Index de pression systolique
IRA Insuffisance rénale aiguë
IRA Iode radioactif
IRC Insuffisance rénale chronique
IRC Insuffisance respiratoire chronique
IRM Imagerie par résonnance magnétique (nucléaire)
IRSNA Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISL Insuffisance surrénale lente
ISRS Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
IST Infection sexuellement transmissible
ITG Interruption thérapeutique de grossesse
ITT Incapacité temporaire totale
IUE Incontinence urinaire d'effort
IV Intra-veineux
IVD(L) Intra-veineux direct (lent)
IVG Insuffisance ventriculaire gauche
IVG Interruption volontaire de grossesse
IVSE Intraveineux à la seringue électrique
IVT intravitréen

J

j Jour

K

KC Kératoconjonctivite
KGC Kératoconjonctivite giganto-papillaire
KPS Kératite ponctuée superficielle

L

LA Leucémie aiguë
LAL Leucémie aiguë lymphoblastique
LAM Leucémie aiguë myéloblastique
LAP Leucémie à promyélocytes
LCE Leucémie chronique à éosinophiles
LCR Liquide céphalo-rachidien
LDA Longue durée d'action
LEC Lithotritie extra-corporelle
LEMP Leucoencéphalite multifocale progressive
LES Lupus érythémateux systémique
LFB Laboratoire français de biofractionnement
LH *Luteinizing hormone* (Hormone lutéinisante)
LHRH Hormone stimulant la LH et la FSH
LLC Leucémie lymphoïde chronique
LMC Leucémie myéloïde chronique
LNH Lymphome malin non hodgkinien
LP Libération prolongée
LPPR Liste des produits et prestations remboursables
LRPO Lentille (de contact) rigide perméable à l'oxygène
LSH Lentille (de contact) souple hydrophile
lyoph. Lyophylisat

M

M Million
MAC *Mycobacterium avium complex*
MAMA Méthode de l'allaitement maternel et de l'aménorrhée
MAP Menace d'accouchement prématuré
MAPA Mesure ambulatoire de la pression artérielle
MC Monoxyde de carbone
mCi Millicurie
MDO Maladie à déclaration obligatoire
MDRD *Modification of the Diet in Renal Disease*
mes. Mesure
MFIU Mort fœtale *in utero*
MIBI Méthoxy-isobutyl isonitrile
MICI Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MJC Maladie de Creutzfeldt-Jakob
MMS *Mini mental test*
MSN Mort subite du nourrisson
MST Maladie sexuellement transmissible (voir IST)
MTX Méthotrexate

N

N Nourrisson = 1 mois à 30 mois
NAC N-acétylcystéine
NASH *Non Alcoholic Steato-Hepatitis*
NASSA Antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques
NC Non communiqué
NEM Néoplasie endocrinienne multiple
NIHSS *National Institute of Health Stroke Score*
NL Neuroleptique
NN Nouveau-né = 0 à 1 mois
NPH *Neutral Protamine Hagedorn*
NR Non remboursé
NYHA New York heart association

O

OACR Oblitération de l'artère centrale de la rétine
OAP Œdème aigu du poumon
OCT Tomographie en cohérence optique
OLD Oxygénothérapie de longue durée
OMA Otite moyenne aiguë
OMS Organisation mondiale de la santé www.who.int
OP Œstro-progestatifs
OPP Ordonnance de placement provisoire
OSM Otite séro-muqueuse
OV Ovule
OVCR Oblitération de la veine centrale de la rétine

P

P Percentile
PA Pression artérielle
PAC Pontage aorto-coronaire
PAF Polypose adénomateuse familiale
PAI Projet d'accueil individualisé
PAN Péri-artérite noueuse
PAPO Pression de l'artère pulmonaire occluse
PAS Pression artérielle systolique
PASH Péri-artérite scapulo-humérale
past. Pastille
PCA Ponction de chambre antérieure
Pch. Patch
PDE Phosphodiestérase
PDGFR *Platelet-Derived Growth Factor Receptor*
pdre Poudre
pdt Pendant
PDT Thérapie photodynamique
PEA Potentiels évoqués auditifs
PEG Polyéthylène-glycol
Pell. Pélliculé
Perf. Perfusion
Phe Phénylalanine
Pill. Pillule
PIO Pression intraoculaire
PIT Primo-infection tuberculeuse
PL Ponction lombaire
PM *Pace-maker*
PM Poids moléculaire
PMI Protection maternelle et infantile
PNN Polynucléaire neutrophile
pomm. Pommade
PPC Pression positive continue
ppi Pour préparation(s) injectable(s)
PPR Pseudo-polyarthrite rhizomélique
PR Polyarthrite rhumatoïde
Prép. Préparation
PRL Prolactine
PS *Performance Status*
PSA Antigène prostatique spécifique
PSDP Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline
PSN Produit de substitution nicotinique
PTH Parathormone
PTU Propylthiouracile
PTV Potentiels tardifs ventriculaires
Pulv. Pulvérisation
PUS Perforations, ulcères ou saignements
PVR Prolifération vitréo-rétinienne

Q

QSP Quantité suffisante pour

R

RA Rétrécissement aortique
RA(C) Rétrécissement aortique (calcifié)
RAA Rhumatisme articulaire aigu
RAI Recherche d'agglutinines irrégulières
RCH Rectocolite hémorragique
RCIU Retard de croissance intra-utérin
RCP Réunion de concertation pluridisciplinaire
RCUH Rectocolite ulcéro-hémorragique
RD Rétinopathie diabétique
RGO Reflux gastro-œsophagien
Rh Rhésus
RHD Règles hygiéno-diététiques
RIVA Rythme idioventriculaire accéléré
RM Rétrécissement mitral
RO Récepteur aux œstrogènes
ROC Réflexe oculocardiaque
ROT Réflexe ostéotendineux
RP Radiographie pulmonaire
RP Récepteurs à la progestérone
RTUP Résection transurétrale de la prostate
RVU Reflux vésico-urétéral

S

s Seconde (temps)
S Sujet

SA Semaine d'aménorrhée
sach. Sachets
SAMU Service d'aide médicale d'urgence
SAP Seringue auto-pousseuse
SC Sous-cutané
SCZ Schizophrénie
SE Sphinctérotomie endoscopique
séc. Sécable
SEES Sonde d'entraînement électro-systolique
sem. Semaine
SEP Sclérose en plaques
ser. Seringue
ser. pr Seringue pré-remplie
Sfar Société française d'anesthésie et de réanimation www.sfar.org
SFC Société française de cardiologie www.cardio-sfc.org
SFD Société française de dermatologie www.sfdermato.com
SFE Société française d'endocrinologie www.endocrino.net
SFED Société française d'endoscopie digestive www.sfed.org
SFEDP Société française d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique www.sfedp.org
SFMV Société française des maladies vasculaires www.sfmv.fr
SFN Société française de neurologie www.sf-neuro.org
SFORL Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou
SFP Société française de pédiatrie www.sfpediatrie.com
SFR Société française de rhumatologie www.rhumatologie.asso.fr
SGA Streptocoque , hémolytique du groupe A
SGB Streptocoque du groupe B
shamp. Shampoing
SHE Syndrome hyperéosinophilique
SIADH Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique
SIO Sphincter inférieur de l'œsophage
SJSR Syndrome des jambes sans repos
SLA Sclérose latérale amyotrophique
SMD Syndrome myélodysplasique
SMP Syndrome myéloprolifératif
SMUR Service d'aide médicale d'urgence régional
SNA Syndrome néphrotique aigu
SNC Système nerveux central
SNFCP Société nationale française de colo-proctologie www.snfcp.org
SNFGE Société nationale française de gastro-entérologie www.snfge.asso.fr
sol. Solution
SOPK Syndrome des ovaires polykystiques
SOR Standards, options et recommandations
SPID Syndrome polyalgique idropathique diffus
SPILF Société de pathologie infectieuse de langue française www.infectiologie.com
SPLF Société de pneumologie en langue française www.splf.org
SRLF Société de réanimation de langue française www.srlf.org
STH Somathormone (hormone de croissance)
Stup. Stupéfiant
sup. Suppositoire
susp. Suspension
susp. buv. Suspension buvable
SVP Stimulation ventriculaire programmée
syst. Systolique

T

TA Trou anionique
TAG Trouble anxieux généralisé
TCA Temps de céphaline activé
TCT Thyrocalcitonine
TDM Tomodensitométrie (scanner)
TDR Test de détection rapide
TEP Tomographie par émission de positons
TG Triglycérides
TG Thyroglobuline
THM Traitement hormonal substitutif de la ménopause
TIAC Toxi-infection alimentaire collective
TIH Thrombopénie induite par l'héparine
TIPS Tarif interministériel des prestations sanitaires
TMPT Thiopurine méthyl-transférase
TNF *Tumor Necrosis Factor*
TNT Trinitrine

TO Tension oculaire
TOC Trouble obsessionnel compulsif
TOGD Transit œso-gastro-duodénal
TP Taux de prothrombine
TRALI *Transfusion Related Acute Lung Injury*
TRH Hormone stimulante de la TSH
TS Tentative de suicide
TSH Hormone thyréostimulante
TV Tachycardie ventriculaire
TVNS Tachycardie ventriculaire non soutenue
TVP Thrombose veineuse profonde
TVS Tachycardie ventriculaire soutenue
TVS Thrombose veineuse superficielle
TZD Thiazolinediones

U

UAH Unité anti-héparine
UI Unité internationale
UIV Urographie intra-veineuse
UPDRS *United Parkinson disease rate score*
USIC Unité de soins intensifs cardiologiques
USNIV Unité de soins intensifs neurovasculaires

V

VADS Voies aéro-digestives supérieures
VD Ventricule droit
VEGF *Vascular Endothelial Growth Factor*
VEMS Volume expiratoire maximum à la première seconde (de l'expiration)
VG Ventricule gauche
VGM Volume globulaire moyen
VHA Virus de l'hépatite A
VHB Virus de l'hépatite B
VHC Virus de l'hépatite C
VIH Virus de l'immunodéficience humaine
Vit. Vitamine
VL Voies lacrymales
VNI Ventilation non invasive
VPPB Vertige paroxystique positionnel bénin
VRS Virus respiratoire syncitial
VS Vitesse de sédimentation
Vx Vaisseaux

W

WPW Wolff Parkinson White

Cardiologie

SOMMAIRE

MALADIES

Angor d'effort stable (1) 8
Angor d'effort stable (2) 10
Angor d'effort stable (3) 12
Angor d'effort stable (4) 14
Angor instable ou syndrome de menace (1) 30
Angor instable ou syndrome de menace (2) 32

MÉDICAMENTS

Dérivés nitrés d'action immédiate : formes perlinguales 9
Dérivés nitrés d'action prolongée : formes orales 11
Dérivés nitrés d'action prolongée : formes percutanées 13
Molécules apparentées aux dérivés nitrés 15
Activateurs des canaux potassiques 16
Antiangineux divers 17
Bêtabloquants cardiosélectifs avec activité sympathique intrinsèque (ASI) 18
Bêtabloquants cardiosélectifs sans ASI (1) 19
Bêtabloquants cardiosélectifs sans ASI (2) 20
Bêtabloquants non cardiosélectifs sans ASI (1) 21
Bêtabloquants non cardiosélectifs sans ASI (2) 22
Bêtabloquants non cardiosélectifs avec ASI 23
Bêtabloquants - pharmacologie (1) 24
Bêtabloquants - pharmacologie (2) 25
Bêtabloquants - pharmacologie (3) 26
Antiagrégants plaquettaires (1) 27
Antiagrégants plaquettaires (2) - pharmacologie (1) 28
Antiagrégants plaquettaires (3) - pharmacologie (2) 29
Dérivés nitrés : formes injectables 31
Linsidomine : forme injectable 33

Angor de Prinzmetal ou angor vasospastique 34
Angor de repos 35
Ischémie myocardique silencieuse 35
Revascularisation myocardique en dehors d'un contexte d'urgence (1) 36
Revascularisation myocardique en dehors d'un contexte d'urgence (2) 38
Revascularisation myocardique en dehors d'un contexte d'urgence (3) 40
Infarctus du myocarde non compliqué (1) 42
Infarctus du myocarde non compliqué (2) 44
Infarctus du myocarde non compliqué (3) 46
Infarctus du myocarde non compliqué (4) 48
Infarctus du myocarde non compliqué (5) 50
Infarctus du myocarde aigu 51
Infarctus du myocarde : complications précoces (1) 52
Infarctus du myocarde : complications précoces (2) 53
Infarctus du myocarde : complications précoces (3) 54
Infarctus du myocarde : complications précoces (4) 55
Infarctus du myocarde : complications tardives 56
Insuffisance cardiaque gauche chronique (1) 57
Insuffisance cardiaque gauche chronique (2) 58
Insuffisance cardiaque gauche chronique (3) 60
Insuffisance cardiaque gauche chronique (4) 62
Insuffisance cardiaque gauche chronique (5) 64
Insuffisance cardiaque gauche chronique (6) 66
Insuffisance cardiaque gauche chronique (7) 68
Insuffisance cardiaque gauche chronique (8) 70
Insuffisance cardiaque droite et globale 72
Transplantation cardiaque (1) 74
Transplantation cardiaque (2) 75
Œdème aigu du poumon (1) 76
Œdème aigu du poumon (2) 77
Œdème aigu du poumon (3) 78
Choc cardiogénique (1) 79
Choc cardiogénique (2) 80
Inhibiteurs des récepteurs GPIIbIIIa plaquettaires (1) 37
Inhibiteurs des récepteurs GPIIbIIIa plaquettaires (2) Pharmacologie (1) ... 39
Inhibiteurs des récepteurs GPIIbIIIa plaquettaires (3) Pharmacologie (2) ... 41
Thrombolytiques (1) 43
Thrombolytiques (2) 45
Thrombolytiques (3) - pharmacologie (1) .. 47
Thrombolytiques (4) - pharmacologie (2) .. 49
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (1) 59
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (2) 61
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (3) 63
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (4) 65
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (5) 67
Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (1) 69
Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (2) - pharmacologie 71
Tonicardiaques inhibiteurs des phosphodiestérases (1) 81

Choc cardiogénique (3) 82
Choc cardiogénique (4) 84
Arrêt cardiaque (1) 86
Arrêt cardiaque (2) 88
Arrêt cardiaque (3) 90
Arrêt cardiaque (4) 92
Insuffisance mitrale (1) 93
Insuffisance mitrale (2) 94
Insuffisance mitrale (3) 95
Rétrécissement mitral (1) 96
Rétrécissement mitral (2) 97
Insuffisance aortique (1) 98
Insuffisance aortique (2) 99
Rétrécissement aortique calcifié (RAC) (1) . 100
Rétrécissement aortique calcifié (RAC) (2) . 101
Endocardites infectieuses (1) 102
Endocardites infectieuses (2) 103
Endocardites infectieuses (3) 104
Endocardites infectieuses (4) 105
Endocardites infectieuses (5) 106
Endocardites infectieuses (6) 107
Endocardites infectieuses (7) 108
Endocardites infectieuses (8) 109
Péricardites 110
Tamponnade 111
Thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs (1) 112
Thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs (2) 114
Thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs (3) 116
Thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs (4) 118
Embolie pulmonaire (1) 126
Embolie pulmonaire (2) 127
Embolie pulmonaire (3) 128
Thrombopénie induite par l'héparine (TIH) (1) 132
Tonicardiaques inhibiteurs des phosphodiestérases (2) - pharmacologie 83
Tonicardiaques sympathomimétiques (1) 85
Tonicardiaques sympathomimétiques (2) 87
Tonicardiaques sympathomimétiques (3) 89
Tonicardiaques sympathomimétiques (4) - pharmacologie 91
Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) (1) 113
Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) (2) 115
Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) (3) 117
Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) (4) 119
Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) (5) - pharmacologie (1) 120
Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) (6) - pharmacologie (2) 121
Traitements apparentés à l'héparine (1) 122
Traitements apparentés à l'héparine (2) 123
Inhibiteurs directs de la thrombine (1) .. 124
Inhibiteurs directs de la thrombine (2) .. 125
Héparines standards non fractionnées (1) 129
Héparines standards non fractionnées (2) - pharmacologie (1) 130
Héparines standards non fractionnées (3) - pharmacologie (2) 131
Traitements apparentés à l'héparine (1) 133

Thrombopénie induite par l'héparine (TIH) (2) 134

Anticoagulants : accidents hémorragiques 139

Arythmie complète par fibrillation auriculaire ACFA) (1) 150
Arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) (2) 152
Arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) (3) 154
Arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) (4) 156
Arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) (5) 158
Arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) (6) 160
Arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) (7) 162
Arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) (8) 164
Flutter et tachysystolie auriculaire (1) 166
Flutter et tachysystolie auriculaire (2) 168
Tachycardies jonctionnelles (1) 170
Tachycardies jonctionnelles (2) 172
Torsades de pointes 174
Extrasystolie ventriculaire (1) 175
Extrasystolie ventriculaire (2) 176
Extrasystolie ventriculaire (3) 177
Tachycardie ventriculaire (TV) (1) 178
Tachycardie ventriculaire (TV) (2) 180
Bradycardies - troubles de conduction (1) 182
Bradycardies - troubles de conduction (2) 184
Syncopes et pertes de connaissance brèves 186

Traitements apparentés à l'héparine (2) 135

Anticoagulants oraux : antivitamines K (1) 136
Anticoagulants oraux : antivitamines K (2) - pharmacologie (1) 137
Anticoagulants oraux : antivitamines K (3) - pharmacologie (2) 138
Anticoagulants oraux : antivitamines K (4) - modalités de prescription 140
Hémostatiques généraux en cardiologie (1) 141
Hémostatiques généraux en cardiologie (2) 142
Antiarythmiques (1) 143
Antiarythmiques (2) 144
Antiarythmiques (3) 145
Antiarythmiques (4) 146
Digitaliques (1) 147
Digitaliques (2) 148
Digitaliques (3) - intoxication 149
Antiarythmiques de classe Ia (1) 151

Antiarythmiques de classe Ia (2) 153

Antiarythmiques de classe Ic (1) 155

Antiarythmiques de classe Ic (2) - pharmacologie 157
Antiarythmiques de classe III (1) 159

Antiarythmiques de classe III (2) 161

Antiarythmiques de classe III (3) 163

Stimulation auriculaire 167
Ablation par radiofréquence 169
Striadyne 171
Antiarythmique de classe IV 173

Antiarythmique de classe Ib 179
Choc électrique externe (CEE) 181
Bêta-stimulants 183

Pacemaker (PM) 185

Anticholinergiques 187

Hypertension artérielle (HTA) essentielle de l'adulte en dehors de la grossesse (1) 188
Hypertension artérielle (HTA) essentielle de l'adulte en dehors de la grossesse (2) 189
Hypertension artérielle (HTA) essentielle de l'adulte en dehors de la grossesse (3) 190
Hypertension artérielle (HTA) essentielle de l'adulte en dehors de la grossesse (4) 191
Hypertension artérielle (HTA) essentielle de l'adulte en dehors de la grossesse (5) 192
Hypertension artérielle (HTA) essentielle de l'adulte en dehors de la grossesse (6) 193
Hypertension artérielle (HTA) essentielle de l'adulte en dehors de la grossesse (7) 194
Hypertension artérielle (HTA) essentielle de l'adulte en dehors de la grossesse (8) 195

Hypertension artérielle : crise aiguë hypertensive 200

Hypertensions artérielles secondaires (1) .. 206
Hypertensions artérielles secondaires (2) .. 207

Inhibiteurs calciques non dihydropyridines (1) 196
Inhibiteurs calciques non dihydropyridines (2) 197
Inhibiteurs calciques non dihydropyridines (3) - pharmacologie (1) 198
Inhibiteurs calciques non dihydropyridines (4) - pharmacologie (2) 199
Inhibiteurs calciques dihydropyridines (1) 201
Inhibiteurs calciques dihydropyridines (2) 202
Inhibiteurs calciques dihydropyridines (3) 203
Inhibiteurs calciques dihydropyridines (4) - pharmacologie 204
Inhibiteur de la Rénine 205

Antihypertenseurs vasodilatateurs (1) ... 208
Antihypertenseurs vasodilatateurs (2) ... 209
Antihypertenseurs vasodilatateurs (3) ... 210
Antihypertenseurs d'action centrale (1) 211
Antihypertenseurs d'action centrale (2) 212
Antihypertenseurs d'action centrale (3) - pharmacologie 213
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (1) 214
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (2) 215
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (3) 216
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (4) - pharmacologie . 217
Antihypertenseurs : associations (1) 218
Antihypertenseurs : associations (2) 219
Antihypertenseurs : associations (3) 220
Antihypertenseurs : associations (4) 221

Antihypertenseurs : associations (5) 222
Antihypertenseurs : associations (6) 223
Antihypertenseurs : associations (7) 224
Antihypertenseurs : associations (8) 225
Artériopathie oblitérante chronique des membres inférieurs (AOMI) (1) 226
Vasodilatateurs et anti-ischémiques (1) 227
Artériopathie oblitérante chronique des membres inférieurs (AOMI) (2) 228
Vasodilatateurs et anti-ischémiques (2) 229
Artériopathie oblitérante chronique des membres inférieurs (AOMI) (3) 230
Vasodilatateurs et anti-ischémiques (3) 231
Vasodilatateurs et anti-ischémiques (4) 232
Vasodilatateurs et anti-ischémiques (5) 233
Ischémie aiguë des membres inférieurs (1) 234
Ischémie aiguë des membres inférieurs (2) 235
Dissection aortique (1) 236
Dissection aortique (2) 237
Anévrisme de l'aorte abdominale (1) 238
Anévrisme de l'aorte abdominale (2) 239
Insuffisance veineuse - varices (1) 240
Veinotoniques (1) 241
Veinotoniques (2) 242
Veinotoniques (3) 243
Insuffisance veineuse - varices (2) 244
Sclérosants veineux 245

NOTES

ANGOR D'EFFORT STABLE (1)

Traitement de la crise [1]

• Éducation indispensable du patient.
• Arrêt immédiat de l'effort déclenchant.
• Le patient doit s'asseoir ou s'allonger à cause de l'effet hypotenseur des **dérivés nitrés**.
• Administration sublinguale d'un **dérivé nitré d'action immédiate**, ***NATISPRAY 0,3 mg*** : 1 à 2 pulv. franches sous la langue sans inhaler.
• **La crise doit céder en 2 à 5 min.**
• La prise sublinguale peut être répétée après 5 min en cas d'inefficacité.

• En cas d'augmentation de la fréquence des crises d'angor (angor *crescendo*) ou de douleur angineuse prolongée > 15 min : consultation cardiologique urgente.

• Expliquer au patient la nécessité d'un traitement prophylactique avec prise de **dérivés nitrés d'action immédiate** avant d'effectuer un effort qu'il sait « angino-gène ».
• Un **dérivé nitré** d'action immédiate doit être prescrit sur l'ordonnance de tout coronarien.

Traitement de fond [1]

Bêtabloquants

• En première intention en l'absence de contre-indication. Réduction de 66 % de la mortalité chez le coronarien stable.
• Ils sont particulièrement efficaces en cas de tachycardie sinusale, d'HTA ou d'hyperexcitabilité ventriculaire.
• Ils diminuent la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la contractilité, les 3 paramètres essentiels régulant les besoins en O_2 du cœur.
• La posologie doit être suffisante pour permettre un blocage efficace des récepteurs β-adrénergiques, c'est-à-dire :

Obtenir une bradycardie sinusale de repos à 50-60/min et une fréquence cardiaque maximale à l'effort ne dépassant pas 100-110/min.

• Ne jamais interrompre le traitement β-bloquant brutalement : risque d'angor instable, d'infarctus du myocarde, de troubles du rythme et de mort subite.
• Exemples de posologie journalière :
– ***TÉNORMINE*** 100 mg : 1/2 à 2 cp./j ;
– ***SECTRAL*** 200 mg : 1 cp. 1 à 2 fois/j ;
– ***SELOKEN LP*** 200 mg : 1 cp. le matin.

Dérivés nitrés d'action prolongée

• Ils sont souvent prescrits en première intention en association avec les **β-bloquants**.
• Ils doivent être administrés à fortes doses pour surmonter l'effet de premier passage hépatique.
• Ils doivent couvrir la période douloureuse mais des fenêtres thérapeutiques sont nécessaires pour éliminer l'effet d'accoutumance.
• Les formes à libération prolongée sont particulièrement adaptées dans cette indication.
• Exemples de posologie journalière :
– ***LANGORAN LP*** 40 mg : 1 cp. matin et soir en respectant un intervalle de 12 h ;
– ***MONICOR LP*** 40 ou 60 mg : 1 gél./j ;
– ***NITRIDERM TTS*** 5, 10 ou 15 mg : coller le patch sur peau propre à faible pilosité comme la paroi latérale du thorax ; à laisser en place pendant 12 h diurnes (8 h à 20 h) ou nocturnes (20 h à 8 h).

Molsidomine : molécule apparentée aux dérivés nitrés

• Mécanisme d'action voisin de celui des **dérivés nitrés**.
• Pas d'effet d'accoutumance significatif.
• Pas d'effet dépresseur sur la contractilité, la conduction et la fréquence cardiaques.
• Effet antiagrégant plaquettaire *in vitro*.
• ***CORVASAL*** 2 ou 4 mg : 1 cp. x 3/j.

DÉRIVÉS NITRÉS D'ACTION IMMÉDIATE : FORMES PERLINGUALES

■ Trinitrine sublinguale

NATISPRAY					
NATISPRAY 0,15 mg 1 à 2 pulv. sous la langue en cas de crise À répéter 1 à 2 fois si besoin	200 doses 0,15 mg (fl. de 13,5 mL)	4,36	II	65 %	0,02
NATISPRAY 0,30 mg 1 à 2 pulv. sous la langue en cas de crise À répéter 1 à 2 fois si besoin	300 doses 0,30 mg (fl. de 18 mL)	6,24	II	65 %	0,02

■ Isosorbide dinitrate

ISOCARD					
1 à 2 pulv. sous la langue en cas de crise À répéter 1 à 2 fois si besoin	150 doses 1,25 mg (fl. de 20 mL)	4,36	II	65 %	0,03

PROPRIÉTÉS

Vasodilatateurs veineux (et artériels à fortes doses) entraînant une réduction des besoins en O_2 du cœur. Vasodilatateur coronaire avec effet antispastique et redistribution du flux coronaire vers les zones ischémiques sous-endocardiques.

Résorption très rapide par voie perlinguale.

Trinitrine sublinguale : action en 1 à 2 min pendant 10 à 30 min.

Isosorbide dinitrate sublingual : action en 3 à 15 min pendant 1 h.

INDICATIONS

Traitement curatif de la crise d'angor.

Traitement préventif précritique de la crise d'angor.

Œdème aigu pulmonaire en complément des autres traitements usuels.

CONTRE-INDICATIONS

Pas de contre-indication absolue.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement** : innocuité non établie.

Débuter à la plus faible posologie pour éviter des céphalées et recommander la position assise lors des pulvérisations pour éviter une hypotension orthostatique, notamment chez les personnes âgées.

En cas de cyanose inexpliquée, faire doser la méthémoglobinémie.

EFFETS SECONDAIRES

Céphalées en début de traitement mais disparaissant progressivement.
Hypotension notamment chez le sujet âgé.
Nausées, troubles digestifs.
Vasodilatation cutanée avec érythème.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vasodilatateurs, **diurétiques** et **antihypertenseurs** peuvent majorer l'hypotension artérielle.

ANGOR D'EFFORT STABLE (2)

Inhibiteurs calciques

Leurs effets anti-ischémiques sont corrélés aux mécanismes d'action spécifiques de chaque sous-classe thérapeutique.

► ***Dihydropyridines (ADALATE, AMLOR, LOXEN)***

• Effets coronarodilatateur et antispastique permettant d'augmenter les apports en O_2 au myocarde.
• Effet tachycardisant modéré.
• Effet vasodilatateur périphérique contribuant à diminuer la post-charge et donc à réduire les besoins en O_2 du myocarde.

► ***Non dihydropyridines : diltiazem (TILDIEM) et vérapamil (ISOPTINE)***

• **Inhibiteurs calciques** bradycardisants.
• Réduisent la consommation en O_2 du myocarde.

Les **inhibiteurs calciques** sont indiqués quand :

• Les **β-bloquants** sont contre-indiqués :
– en cas de contre-indication extracardiaque (BPCO, asthme), prescrire de préférence un **inhibiteur calcique** bradycardisant : ***BI-TILDIEM*** 90 ou 120 mg : 1 cp. x 2/j ;
– en cas de contre-indication cardiaque (bradycardie), les **dihydropyridines** sont utilisables : ***AMLOR*** 5 mg : 1 à 2 cp./j.
• L'angor est à forte composante spastique :
– les **β-bloquants** sont à éviter ;
– prescrire une association d'un **dérivé nitré** et d'un **inhibiteur calcique dihydropyridine**.
• *L'association d'un* **β-bloquant** *et d'un* **dérivé nitré** *est insuffisante (angor d'effort sévère) :*

Exemples de trithérapie antiangineuse :
TÉNORMINE 100 mg : 1 cp./j + ***CORVASAL*** 4 mg : 1 cp. x 3/j + ***AMLOR*** 5 mg : 1 cp./j,

Attention à l'hypotension artérielle en cas d'association **dihydropyridine** + **dérivé nitré** (privilégier une prise décalée des 2 médicaments).
Attention à la dysfonction sinusale en cas d'association **β-bloquant** + **inhibiteur calcique** bradycardisant (surveillance de la fréquence cardiaque).

• L'association **dihydropyridine** à longue durée d'action avec **β-bloquant** a l'AMM dans cette indication :
– action complémentaire et synergique et rapport efficacité/tolérance optimal ;
– réduction du nombre et de la durée des épisodes ischémiques sur l'ensemble du nycthémère ;
– efficacité supérieure à celle de l'association **dérivé nitré** + **β-bloquant**.
CHRONADALATE LP 30 mg : 1 cp./j + n'importe quel **β-bloquant** en prise simultanée matinale.

Activateurs des canaux potassiques

• Propriétés voisines de celles des **dérivés nitrés**.
• Effet antispastique, diminution de la pré- et de la post-charge, effet coronarodilatateur.
• Peuvent être prescrits en monothérapie ou en association avec un **β-bloquant** ou un **inhibiteur calcique** bradycardisant.
• Ne pas associer aux **dérivés nitrés** et apparentés.
ADANCOR 10 ou 20 mg ou ***IKOREL*** 10 ou 20 mg : 5 mg x 2/j pendant 7 j puis 10 à 20 mg x 2/j.

Surveillance impérative quel que soit le traitement antiangineux de fond.

Tolérance : pression artérielle couché/debout, fréquence cardiaque, signes d'insuffisance cardiaque, espace PR à l'ECG.
Efficacité : fréquence des crises angineuses, intensité de l'effort déclenchant, consommation de **trinitrine**. Faire pratiquer un ECG d'effort à 1-3-12 mois, puis tous les ans.

DÉRIVÉS NITRÉS D'ACTION PROLONGÉE : FORMES ORALES

■ Isosorbide dinitrate

RISORDAN					
10 à 80 mg/j en 2 à 3 prises à avaler sans croquer ni sucer	60 cp. séc. 20 mg	5,06	II	65 %	0,08
LANGORAN LP					
20 à 40 mg x 2 à 3 /j	60 gél. 20 mg	3,14	II	65 %	0,05
1 gél. 80 mg/j	60 gél. 40 mg	5,14	II	65 %	0,09
À utiliser en substitution au traitement antérieur en respectant l'équivalence posologique	30 gél. 80 mg	5,25	II	65 %	0,18

■ Isosorbide mononitrate

MONICOR LP					
1 gél. 20 mg x 2/j (toutes les 12 h)	30 gél. 20 mg	3,56	II	65 %	0,12
1 gél. 40 mg/j	60 gél. 20 mg	6,56	II	65 %	0,11
1 gél. 60 mg/j	30 gél. 40 mg	6,10	II	65 %	0,20
	30 gél. 60 mg	8,08	II	65 %	0,27

PROPRIÉTÉS

Vasodilatateurs veineux (et artériels à fortes doses) entraînant une réduction des besoins en O_2 du cœur. Vasodilatateur coronaire avec effet antispastique et redistribution du flux coronaire vers les zones ischémiques sous-endocardiques.
Action en 15 à 60 min mais prolongée de 4 à 24 h selon les produits et les formes galéniques.

INDICATIONS

Traitement de fond préventif des crises d'angor.
Traitement adjuvant de l'insuffisance cardiaque gauche sévère subaiguë.
Traitement adjuvant de l'insuffisance cardiaque gauche chronique (souvent associé à un vasodilatateur artériel).

CONTRE-INDICATIONS

Pas de contre-indication absolue.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La posologie efficace devra être atteinte progressivement en raison des risques d'hypotension artérielle et de céphalées intenses chez certains sujets.
La posologie quotidienne doit être adaptée à l'efficacité et à la tolérance du patient.
Ne pas arrêter brutalement en cas de traitement prolongé et à fortes doses.
Utiliser avec prudence en cas de cardiomyopathie obstructive (majoration du gradient intraventriculaire).
En cas de cyanose inexpliquée, faire doser la méthémoglobinémie.
Grossesse et **allaitement :** innocuité non établie.

EFFETS SECONDAIRES

Céphalées en début de traitement mais disparaissant progressivement.
Hypotension notamment chez le sujet âgé.
Nausées, troubles digestifs.
Vasodilatation cutanée avec érythème.
Possibilité d'épuisement thérapeutique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vasodilatateurs, **diurétiques** et **antihypertenseurs** peuvent majorer l'hypotension artérielle.

ANGOR D'EFFORT STABLE (3)

Antiagrégants plaquettaires

• Leur prescription est INDISPENSABLE à chaque coronarien.
• Ils préviennent les accidents thrombotiques (notamment coronaires mais aussi cérébraux).
ASPÉGIC 100 ou 250 mg : 1 sach./j.
PLAVIX 75 mg : 1 cp./j en cas de contre-indication vraie à l'**aspirine** ou en cas de patient polyartériel.

Lutte contre les facteurs de risque cardiovasculaires

• Arrêt du tabagisme, normaliser la pression artérielle, équilibrer un diabète, traiter une hypercholestérolémie, perte de poids si nécessaire. Éviter le stress.
• Activité physique régulière et adaptée comme la marche, la natation et le vélo.

En pratique [1]

Forme légère d'angor d'effort

• Crises peu fréquentes ne survenant que pour des efforts intenses.
• Ordonnance comprenant :
– traitement des facteurs de risque ;
– **antiagrégant plaquettaire** ;
– **dérivés nitrés** d'action immédiate en cas de crise ou **dérivés nitrés** d'action prolongée au long cours.
• Il est recommandé de faire une épreuve d'effort lors de l'évaluation initiale. Si elle n'est pas concluante, une imagerie d'effort (ex : scintigraphie myocardique au thallium à l'effort ± **dipyridamole**) sera proposée.
• Il n'est pas recommandé de réaliser une épreuve d'effort lors de la surveillance d'un coronarien stable.

Forme sévère d'angor d'effort

• Angor d'effort pour lequel le traitement médical optimal reste inefficace.
• Une **coronarographie** se justifie (voir schéma ci-dessous).
• **En cas de revascularisation impossible :** indication à un traitement médical maximal, à savoir une **trithérapie antianginеuse** (**dérivés nitrés retard**, **β-bloquants**, **inhibiteurs calciques**) et **antiagrégant plaquettaire**.
• **En cas de revascularisation possible :** indication à une **revascularisation myocardique** par angioplastie coronaire transluminale ou par pontage aorto-coronaire.

DÉRIVÉS NITRÉS D'ACTION PROLONGÉE : FORMES PERCUTANÉES

■ Trinitrine percutanée

NITRIDERM TTS					
1 patch à coller sur la paroi latérale du thorax de 8 h à 20 h pour couvrir la journée ou de 20 h à 8 h pour couvrir la nuit	30 systèmes 5 mg 30 systèmes 10 mg 30 systèmes 15 mg	14,68 15,93 17,19	II II II	65 % 65 % 65 %	0,49 0,53 0,57
DISCOTRINE					
Idem ***NITRIDERM TTS***	30 systèmes 5 mg 30 systèmes 10 mg 30 systèmes 15 mg	14,68 15,93 17,19	II II II	65 % 65 % 65 %	0,49 0,53 0,57
DIAFUSOR					
Idem ***NITRIDERM TTS***	30 systèmes 5 mg 30 systèmes 10 mg 30 systèmes 15 mg	14,68 15,93 17,19	II II II	65 % 65 % 65 %	0,49 0,53 0,57
CORDIPATCH					
Idem ***NITRIDERM TTS***	30 systèmes 5 mg 30 systèmes 10 mg	14,68 15,93	II II	65 % 65 %	0,49 0,53
TRINIPATCH					
Idem ***NITRIDERM TTS***	30 systèmes 5 mg 30 systèmes 10 mg 30 systèmes 15 mg	14,68 15,93 17,19	II II II	65 % 65 % 65 %	0,49 0,53 0,57
EPINITRIL					
Idem ***NITRIDERM TTS***	30 systèmes 5 mg 30 systèmes 10 mg 30 systèmes 15 mg	14,68 15,93 17,19	II II II	65 % 65 % 65 %	0,49 0,53 0,57

PROPRIÉTÉS

Vasodilatateurs veineux (et artériels à fortes doses) entraînant une réduction des besoins en O_2 du cœur. Vasodilatateur coronaire avec effet antispastique et redistribution du flux coronaire vers les zones ischémiques sous-endocardiques. Résorption percutanée avec passage transdermique à vitesse constante.

INDICATIONS

Traitement de fond préventif des crises d'angor.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux **dérivés nitrés**. Cardiomyopathie obstructive. Hypertension intracrânienne.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Devant la possibilité d'atténuation de l'effet thérapeutique en cas d'administration continue de **trinitrine transdermique**, il est recommandé de retirer le système pendant 12 h si un traitement antiangineux est associé.

La posologie efficace devra être atteinte progressivement en raison des risques d'hypotension artérielle et de céphalées intenses chez certains sujets.
Ne pas arrêter brutalement en cas de traitement prolongé et à fortes doses.
Enlever le système adhésif avant de réaliser un choc électrique externe.
En cas de cyanose inexpliquée, faire doser la méthémoglobinémie.
Grossesse et **allaitement :** innocuité non établie.

EFFETS SECONDAIRES

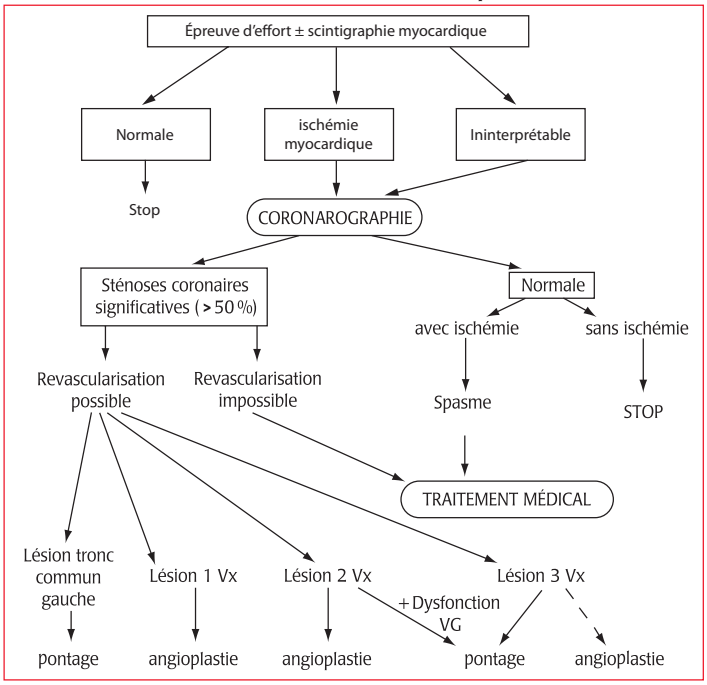
Réactions cutanées allergiques très rares.
Céphalées en début de traitement mais disparaissant progressivement.
Hypotension notamment chez le sujet âgé.
Nausées, troubles digestifs.
Vasodilatation cutanée avec érythème.
Possibilité d'épuisement thérapeutique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vasodilatateurs, diurétiques et antihypertenseurs peuvent majorer l'hypotension artérielle.

ANGOR D'EFFORT STABLE (4)

Conduite à tenir en cas de traitement médical optimal inefficace



CONSENSUS

[1] Guidelines on the management of stable angina pectoris : executive summary – Eur Heart J 2006; 27: 1341-81, *ESC*, 2006, www.escardio.org

MOLÉCULES APPARENTÉES AUX DÉRIVÉS NITRÉS

■ Molsidomine

CORVASAL					
Angor d'effort stable : 1/2 à 1 cp. à 2 mg x 3/j pendant les repas Angor d'effort sévère ou angor spontané ou angor sévère rebelle : 1 cp. à 4 mg x 3/j	30 cp. séc. 2 mg 90 cp. séc. 2 mg 30 cp. 4 mg	4,81 12,35 7,64	I I I	65 % 65 % 65 %	0,16 0,14 0,25

PROPRIÉTÉS

Propriétés voisines de celles des **dérivés nitrés** d'action prolongée. Dénués d'effet dépresseur sur la contractilité, la conduction et la fréquence cardiaques. Dénués d'effet d'accoutumance significatif. Effet antiagrégant plaquettaire *in vitro*.

INDICATIONS

Traitement de fond préventif des crises d'angor de tout type.

CONTRE-INDICATIONS

Hypotension artérielle sévère avec état de choc.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement :** innocuité non établie.

Débuter le traitement à faibles doses puis augmenter progressivement surtout chez les sujets âgés, insuffisants hépatiques, hypotendus, hypovolémiques ou traités par autres vasodilatateurs.

EFFETS SECONDAIRES

Céphalées et baisse tensionnelle modérées en début de traitement mais rapidement régressives. Exceptionnellement : hypotension orthostatique, troubles digestifs, vertiges, prurit.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Majoration de l'hypotension avec les autres traitements vasodilatateurs.

La substitution aux **dérivés nitrés** est plus logique que leur association en raison des propriétés voisines de ces 2 classes.

ACTIVATEURS DES CANAUX POTASSIQUES

■ Nicorandil

ADANCOR					
À augmenter progressivement : 5 mg x 2/j pendant 1 sem. puis 10 à 20 mg x 2 /j	30 cp. séc. 10 mg 30 cp. 20 mg	8,15 15,03	I I	65 % 65 %	0,27 0,50
IKOREL					
Idem ***ADANCOR***	30 cp. séc. 10 mg 30 cp. 20 mg	8,15 15,03	I I	65 % 65 %	0,27 0,50

PROPRIÉTÉS

Propriétés voisines de celles des **dérivés nitrés** d'action prolongée. Effet coronarodilatateur et antispastique sans phénomène de vol coronaire ni de dépression de la contractilité ni d'échappement thérapeutique.

INDICATIONS

Traitement préventif des crises d'angor d'effort.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au produit, hypotension artérielle, état de choc cardiogénique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement :** innocuité non établie.

Éviter ou utiliser avec prudence chez les sujets hypovolémiques ou avec une pression artérielle systolique < 100 mmHg.

Débuter toujours à doses progressives à cause des céphalées fréquentes.

EFFETS SECONDAIRES

Céphalées fréquentes mais transitoires. Rarement vertiges, troubles digestifs, palpitations, flush facial, hypotension et/ou tachycardie, aphtoses ou ulcérations buccales.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Potentialisation de l'effet hypotenseur des **bêtabloquants**, des **inhibiteurs calciques** et des **antidépresseurs tricycliques**.

Ne pas associer aux **dérivés nitrés** et apparentés.

ANTIANGINEUX DIVERS

■ Ivabradine

PROCORALAN					
5 mg x 2/j à augmenter si besoin après 1 mois à 7,5 mg x 2/j	56 cp. 5 mg	63,92	I	65 %	1,14
	100 cp. 5 mg		I		
	56 cp. 7,5 mg	63,92	I	65 %	1,14
	100 cp. 7,5 mg		I		

PROPRIÉTÉS

Diminue la fréquence cardiaque par inhibition sélective du courant pacemaker au niveau du nœud sinusal.

INDICATIONS

Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez les patients en rythme sinusal et avec une contre-indication ou intolérance aux **bêtabloquants**.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'**ivabradine**.
Bradycardie < 50/min, choc cardiogénique, hypotension artérielle < 90/50 mmHg.
IDM aigu, angor instable, BAV 3, IC NYHA III-IV.
Grossesse, allaitement.
Déficit en lactase, malabsorbtion glucose ou galactose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Utilisation déconseillée en cas d'arythmie, de BAV 2 de bradycardie < 60/min, d'AVC récent.

EFFETS SECONDAIRES

Bradycardie, élévation uricémie et éosinophilie.
BAV 1, extrasystoles ventriculaires et supraventriculaires, palpitations.
Diarrhée, céphalées, vertiges, dyspnée.
Phosphènes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Association fortement déconseillée avec **inhibiteurs calciques** bradycardisants tels que **vérapamil** et **diltiazem**.
Éviter l'association avec des molécules allongeant l'intervalle QT.

■ Trimétazidine

VASTAREL					
1 cp. x 3/j	60 cp. à 20 mg	8,68		35 %	0,14
60 gttes buv./j en 3 prises aux repas	1200 gttes fl. 60 mL à 20 mg/mL	11,39		35 %	0,01
1 cp. matin et soir	60 cp. à 35 mg à libération modifiée	11,04		35 %	0,18

PROPRIÉTÉS

Effet anti-ischémique cellulaire.

INDICATIONS

Traitement prophylactique d'appoint des crises d'angine de poitrine.
Traitement d'appoint des atteintes vasculaires chorio-rétiniennes.
Traitement d'appoint des vertiges d'origine vasculaire, vertiges de Ménière, acouphènes.

CONTRE-INDICATIONS

Aucune.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Aucune.

EFFETS SECONDAIRES

Pas d'effets indésirables connus.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune.

BÊTABLOQUANTS CARDIOSÉLECTIFS AVEC ACTIVITÉ SYMPATHIQUE INTRINSÈQUE (ASI)

■ Acébutolol

SECTRAL					
Angor et troubles du rythme : 400 à 800 mg/j en 3 prises/j de préférence Infarctus : 200 mg matin et soir HTA : 400 mg/j en 1 prise le matin ou 200 mg matin et soir	30 cp. séc. 200 mg 30 cp. séc. 400 mg 125 mL sol. buv. 40 mg/mL	6,12 11,47 12,78	I I I	65 % 65 % 65 %	0,20 0,38 0,10
SECTRAL LP Angor : 1 cp./j le matin Ne pas croquer ni broyer	28 cp. LP 500 mg	19,40	I	65 %	0,69
SECTRAL injectable Troubles du rythme supraventriculaire ou ventriculaire : sous ECG continu, 0,33 à 1 mg/kg en 10-30 min en perf. IV ou inj. IV fractionnées ou IVSE	5 amp. 25 mg/5 mL	HOP	I		

■ Céliprolol

CÉLECTOL					
HTA et angor : 1 cp. le matin à jeun/j. Max 3 cp./j	28 cp. séc. 200 mg 84 cp. séc. 200 mg	10,31 28,37	I I	65 % 65 %	0,37 0,34

Les bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque sont traités dans le chapitre Insuffisance cardiaque.

BÊTABLOQUANTS CARDIOSÉLECTIFS SANS ASI (1)

■ Métoprolol

LOPRESSOR					
HTA : 1 cp. 200 mg le matin ou 1 cp. 100 mg matin et soir/j. Ne pas croquer Infarctus : dès J1, 50 mg/6 h pendant 48 h puis 200 mg/j en 2 ou 3 prises en dose d'entretien Angor : 50 à 100 mg/j en 1 ou 2 prises/j Troubles du rythme : 100 à 200 mg/j en 2 à 3 prises/j Migraine : 100 à 200 mg/j Éréthisme cardiaque : 100 mg/j	30 cp. séc. 100 mg 90 cp. séc. 100 mg 30 cp. séc. LP 200 mg 90 cp. séc. LP 200 mg	2,94 7,39 7,92 21,56	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,10 0,08 0,26 0,24
SELOKEN					
Idem ***LOPRESSOR***	30 cp. séc. 100 mg 30 cp. LP 200 mg 90 cp. LP 200 mg	4,36 8,44 23,07	I I I	65 % 65 % 65 %	0,15 0,28 0,26

■ Bisoprolol

DETENSIEL					
HTA : 10 mg/j le matin, voire 20 mg si HTA sévère Angor : 10 mg/j en 1 prise, voire 20 mg si angor sévère	30 cp. séc. 10 mg 50 cp. séc. 10 mg 90 cp. séc. 10 mg	6,49 HOP 17,49	I I I	65 % 65 %	0,22 0,19

■ Bétaxolol

KERLONE					
HTA et angor : 20 mg/j en 1 prise	28 cp. séc. 20 mg 84 cp. séc. 20 mg	12,86 35,17	I I	65 % 65 %	0,46 0,42

BÊTABLOQUANTS CARDIOSÉLECTIFS SANS ASI (2)

■ Aténolol

TÉNORMINE					
HTA : 100 mg/j le matin Angor : 100 à 200 mg/j Infarctus phase aiguë : en relais de la forme IV, 50 mg *per os* 15 min après l'inj. renouvelés 12 h après. À partir de H24 : 100 mg/j *per os* en 1 prise/j Réduire la posologie de 50 % environ si insuffisance rénale sévère	30 cp. séc. 50 mg 90 cp. séc. 50 mg 30 cp. séc. 100 mg 90 cp. séc. 100 mg	4,43 11,62 8,78 24,01	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,15 0,13 0,29 0,27
TÉNORMINE injectable inj. IV lente sous contrôle tensionnel et ECG Infarctus phase aiguë : 5 à 10 mg (100 mg/min) à injecter très précocement avant H12 puis relais *per os*	5 amp. 5 mg/10 mL	HOP	I		

■ Nébivolol

NÉBILOX					
HTA : 5 mg/j Insuffisance cardiaque chronique : posologie initiale progressive 1,25 mg/j 1re sem., puis 2,5 et 5 mg/j les 2 et 3e sem. (max. 10 mg/j en une prise)	30 cp. quadriséc. 5 mg 90 cp. quadriséc. 5 mg	14,62 39,45	I I	65 % 65 %	0,49 0,44
TEMERIT					
Idem ***NÉBILOX***	28 cp. quadriséc. 5 mg	13,68	I	65 %	0,49

BÊTABLOQUANTS NON CARDIOSÉLECTIFS SANS ASI (1)

■ Propranolol

AVLOCARDYL					
HTA, angor, cardiomyopathie obstructive : 2 cp. x 2/j en moyenne Infarctus : 1 cp. x 4/j pendant 2 à 3 j à instituer entre J5 et J21 après l'épisode aigu, puis 2 cp. x 2/j Troubles du rythme, hyperthyroïdie : 1 à 2 cp./j Migraines, algie face, tremblements : 1 à 3 cp./j Tachycardie, palpitations émotionnelles : 1 cp. 60 min avant la situation stressante	50 cp. séc. 40 mg	3,47	I	65 %	0,07
HTA, angor, cardiomyopathie obstructive, traitement d'entretien après infarctus : 1 gél./j le matin Prévention de la rupture de varices œsophagiennes : 1 gél./j le matin. Se fonder sur la fréquence cardiaque qui doit diminuer de 25 % sous traitement	30 gél. LP 160 mg 90 gél. LP 160 mg	8,51 23,26	I I	65 % 65 %	0,28 0,26
Troubles du rythme rapide : inj. IV très lente de 1 mg (= 1 mL)/min après 1 à 2 mg d'**atropine** IV sous contrôle ECG et tensionnel Ne pas dépasser 10 mg	5 amp. 5 mg/5 mL	2,26	I	65 %	0,45

BÊTABLOQUANTS NON CARDIOSÉLECTIFS SANS ASI (2)

Nadolol

CORGARD					
HTA, angor : 1 cp./j le matin Troubles du rythme, hyperthyroïdie : 1/2 à 1 cp./j le matin Cardiomyopathie obstructive : 1 à 4 cp./j en 1 ou plusieurs prises Réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale en espaçant les prises	28 cp. séc. 80 mg	5,75	I	65 %	0,21

Timolol

TIMACOR					
HTA : 10 à 30 mg/j en 1 à 3 prises Angor : 15 à 45 mg/j Traitement au long cours après infarctus : 10 mg x 2/j	30 cp. séc. 10 mg	5,00	I	65 %	0,17

Tertatolol

ARTEX					
HTA : 1 cp./j le matin Si insuffisance hépatique : 1/2 cp./j	30 cp. séc. 5 mg	12,37	I	65 %	0,41

Sotalol

SOTALEX					
Prévention des récidives des tachycardies supraventriculaires et ventriculaires : initialement 80 mg/j en 1 ou 2 prises, puis 160 à 320 mg/j en moyenne en 2 prises. Posologie à diminuer en cas d'insuffisance rénale	30 cp. séc. 80 mg 30 cp. séc. à 160 mg	3,17 5,46	I I	65 % 65 %	0,11 0,18
SOTALEX injectable Traitement des arythmies supraventriculaires et ventriculaires : par voie IV lente, sous ECG, 0,5 mg/kg avec un débit de perfusion de 5 mg/min Posologie à diminuer en cas d'insuffisance rénale	5 amp. 2 mL à 20 mg	HOP	I		

Labétalol

TRANDATE					
HTA : 400 à 800 mg/j en 2 prises ***TRANDATE injectable*** Traitement d'urgence de l'HTA : 1 mg/kg en IV en 1 min à répéter si besoin après 10 min puis relais *per os* : 200 à 400 mg/6 h, ou par perfusion IV : 0,1 à 0,3 mg/kg/h selon sévérité de l'HTA	30 cp. séc. 200 mg 5 amp. 100 mg/20 mL	6,42 HOP	I I	65 %	0,21

BÊTABLOQUANTS NON CARDIOSÉLECTIFS AVEC ASI

Pindolol

VISKEN					
HTA : 15 mg/j en moyenne en 1 à 3 prises/j Dose maximale par prise : 30 mg Dose maximale par jour : 60 mg Angor : 15 mg/j en moyenne en 1 à 3 prises/j Troubles du rythme : 5 à 15 mg/j Hyperthyroïdie, cardiomyopathie obstructive : 5 à 15 mg/j en 1 à 3 prises/j	90 cp. séc. 5 mg	8,43	I	65 %	0,09
VISKEN-QUINZE					
HTA et angor : 1 cp./j le matin	30 cp. séc. 15 mg 90 cp. séc. 15 mg	11,11 30,67	I I	65 % 65 %	0,37 0,34

Cartéolol

MIKELAN					
HTA : 20 à 40 mg/j en 1 prise le matin Réduire la posologie de 50 % environ si insuffisance rénale sévère	30 cp. séc. 20 mg	9,08	I	65 %	0,30

Oxprénolol

TRASICOR 80					
HTA, angor, cardiomyopathie obstructive : 160 à 480 mg/j en 2 à 3 prises/j Troubles du rythme, hyperthyroïdie : 40 mg x 3/j Réduire la posologie de 50 % environ si insuffisance rénale sévère	60 cp. séc. 80 mg 180 cp. séc. 80 mg	7,32 19,86	I I	65 % 65 %	0,12 0,11
TRASICOR-RETARD 160					
Idem ***TRASICOR 80***	30 cp. retard 160 mg 90 cp. retard 160 mg	6,99 18,90	I I	65 % 65 %	0,23 0,21

BÊTABLOQUANTS - PHARMACOLOGIE (1)

PROPRIÉTÉS

Antagonistes compétitifs et spécifiques des catécholamines au niveau des récepteurs β-adrénergiques.

Différents bêtabloquants

• On distingue les **β-bloquants** :
– cardiosélectifs : blocage préférentiel des récepteurs β_1-cardiaques et respect relatif des récepteurs β_2-extracardiaques (muscles lisses bronchiques et vasculaires). Toutefois, la cardiosélectivité n'est pas absolue et ces **β-bloquants** peuvent provoquer des crises d'asthme à fortes doses ;
– non cardiosélectifs : blocage des récepteurs β_1-cardiaques et des récepteurs β_2-extracardiaques responsables d'une bronchoconstriction, d'une vasoconstriction, d'une augmentation des sécrétions et du péristaltisme digestifs et de perturbations métaboliques.

• On distingue aussi les **β-bloquants** par :
– leur activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) ou non. La présence d'une ASI entraîne une bradycardie moindre au repos, moins d'effets broncho- ou vasoconstricteurs, moins de perturbations métaboliques. Les **β-bloquants** avec ASI sont inefficaces dans la migraine ;
– leur effet stabilisant de membrane ou non : pas de traduction clinique.

• On distingue aussi les **β-bloquants** :
– liposolubles : métabolisme hépatique, contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère. Effets secondaires centraux : cauchemars, insomnies, syndrome dépressif ;
– hydrosolubles : élimination rénale, posologie à adapter, voire contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère. Pas d'effet central ;
– mixtes : métabolisme hépatique et élimination rénale.

• Propriétés supplémentaires propres à certains **β-bloquants** :
– ***CÉLECTOL*** : activité β_2-agoniste, effet α_2-bloquant faible ;
– ***TRANDATE*** : effet α_1-bloquant postsynaptique modéré au niveau des vaisseaux ;
– ***SOTALEX*** : effet antiarythmique supplémentaire de classe III ;
– ***NÉBILOX***, ***TEMERIT*** : antagonistes sélectifs et compétitifs des récepteurs β1 cardiaques et propriétés vasodilatatrices modérées.

Propriétés des bêtabloquants

DCI	CARDIO-SÉLECTIVITÉ	ASI	TYPE D'ÉLIMINATION	PROPRIÉTÉS PARTICULIÈRES SUPPLÉMENTAIRES
Acébutolol	oui	oui, modérée	Hép/Rén	
Céliprolol	oui	oui, modérée	Hép/Rén	Activité β_2-agoniste. Effet α_2-bloquant faible.
Métoprolol	oui	non	Hép	
Aténolol	oui, bonne	non	Rén	
Nébivolol	oui, très bonne	non	Rén	Propriété vasodilatatrice
Bisoprolol	oui, très bonne	non	Rén	
Bétaxolol	oui, bonne	non	Rén	
Pindolol	non	oui, importante	Hép/Rén	
Cartéolol	non	oui, modérée	Rén	
Oxprénolol	non	oui, modérée	Rén	
Propranolol	non	oui, assez importante	Hép	
Nadolol	non	non	Rén	
Timolol	non	non	Rén	
Tertatolol	non	non	Rén	
Sotalol	non	non	Rén	Effet antiarythmique de classe III.
Labétalol	non	non	Hép/Rén	α_1-bloquant post-synaptique.

BÊTABLOQUANTS - PHARMACOLOGIE (2)

Effets cliniques

Effets cardiovasculaires : réduction de la fréquence cardiaque, ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire, réduction de la contractilité myocardique, réduction du débit cardiaque, réduction de la consommation d'oxygène du myocarde au repos et à l'effort, effet antihypertenseur.

Effets extracardiaques provoqués surtout par les **β-bloquants** non cardiosélectifs : bronchoconstriction, vasoconstriction, hypoglycémie, freinage de la sécrétion de rénine, diminution de la production d'humeur aqueuse, augmentation des sécrétions et du péristaltisme digestifs, perturbations métaboliques avec augmentation des triglycérides et diminution du rapport HDL cholestérol/cholestérol total.

INDICATIONS

– Hypertension artérielle (HTA).
– Prophylaxie des crises d'angor d'effort.
– Angor instable.
– Infarctus du myocarde à la phase aiguë.
– Traitement au long cours après infarctus (réduction des récidives ischémiques et de la mortalité essentiellement par mort subite).
– Insuffisance cardiaque chronique (**carvédilol**, **métoprolol**, **bisoprolol**, **nébivolol**). ***Cf.* Insuffisance cardiaque**.
– Traitement et prévention des tachycardies sinusales ou jonctionnelles, d'une cadence ventriculaire élevée dans les fibrillations et les flutters auriculaires. Traitement et prévention de certains troubles du rythme ventriculaires (extrasystolie ventriculaire, tachycardies ventriculaires).
– Signes fonctionnels des cardiomyopathies hypertrophiques et obstructives.
– Manifestations cardiovasculaires des hyperthyroïdies.
– Traitement de fond des migraines, algies faciales et tremblements essentiels.
– Prévention primaire (grades II et III) et secondaire (tous grades) de l'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes (**propranolol** et **nadolol**).
– Algodystrophies, trac (**propranolol**).

CONTRE-INDICATIONS

Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) sévères.
Insuffisance cardiaque décompensée, choc cardiogénique.
Angor de Prinzmetal pur.
Blocs auriculoventriculaires (BAV) des 2e et 3e degrés non appareillés.
Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
Bradycardies importantes (FC < 45-50/min).
Syndrome de Raynaud et troubles artériels périphériques dans leurs formes sévères.
Phéochromocytome non traité.
Hypotension artérielle ou orthostatique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

> Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : risques de troubles du rythme graves, d'infarctus du myocarde et de mort subite. Idem dans l'HTA.

Utiliser avec prudence en cas d'asthme ou de BPCO modérés : préférer un cardiosélectif.
Utiliser avec prudence en cas de BAV de 1er degré. Surveillance de l'ECG.
En cas de troubles artériels périphériques, privilégier un cardiosélectif avec ASI pour ne pas aggraver les troubles.
En cas de phéochromocytome, associer toujours un **α-bloquant** pour éviter une crise hypertensive.
Chez le sujet âgé : respect absolu des contre-indications et surveillance étroite.
Chez le sujet diabétique : les signes annonçant une hypoglycémie, comme les palpitations et les sueurs, peuvent être masqués ; préférer un cardiosélectif et renforcer les contrôles glycémiques au début.
Utiliser avec prudence en cas d'antécédent de choc anaphylactique.
En cas d'insuffisance rénale ou hépatique : privilégier un **β-bloquant** non éliminé par l'organe insuffisant ou réduire la posologie.
En cas d'anesthésie générale : une prémédication d'**atropine** peut être utile. On ne doit plus systématiquement arrêter un **bêtabloquant** avant une anesthésie. Il a été montré une réduction de la mortalité périopératoire quand on maintient un traitement bétabloquant.
Grossesse : les **β-bloquants** peuvent être prescrits si besoin. Pas d'effet tératogène connu. Surveiller le nouveau-né les 5 premiers jours (glycémie, fréquence cardiaque, état respiratoire).
Allaitement : passage dans le lait maternel. À éviter sauf le **propranolol** (passage très faible).

BÊTABLOQUANTS - PHARMACOLOGIE (3)

EFFETS SECONDAIRES

Fréquents : asthénie, refroidissement des extrémités, bradycardie modérée asymptomatique, troubles digestifs, impuissance dose-dépendante.

Rares mais imposant l'arrêt du traitement : bradycardie sévère symptomatique, chute tensionnelle, ralentissement de la conduction auriculoventriculaire ou aggravation d'un bloc auriculoventriculaire existant, insuffisance cardiaque, crise d'asthme, hypoglycémie, syndrome de Raynaud, aggravation d'une claudication intermittente existente, éruptions cutanées parfois psoriasiformes.

Divers : cauchemars (1 %), sécheresse lacrymale, aggravation du pronostic des chocs anaphylactiques, apparition d'anticorps antinucléaires mais exceptionnellement accompagnés d'un syndrome lupique cédant à l'arrêt du traitement, pneumopathies immunoallergiques exceptionnelles.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Association contre-indiquée : **floctafénine** (***IDARAC***).

Associations déconseillées :

– **amiodarone** (***CORDARONE***) ;

– **naftidrofuryl** injectable (***PRAXILÈNE***).

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

– **Anesthésiques volatils halogénés**.

– **Inhibiteurs calciques** : **bépridil**, **diltiazem**, **vérapamil** ; risque de bradycardie excessive. Avec les **dihydropyridines**, le risque est l'addition des effets inotropes négatifs des produits.

– **Antiarythmique de classe Ia** : surveillance clinique et ECG nécessaire.

– **Baclofène** (***LIORÉSAL***) : surveillance de la pression artérielle.

– **Insuline** et **sulfamides hypoglycémiants** : masquage des symptômes de l'hypoglycémie surtout au début de l'association ; prévenir le malade et renforcer la surveillance glycémique.

– **Lidocaïne** (***XYLOCARD***, ***XYLOCAÏNE***) : décrit pour le **propranolol**, **métoprolol** et **nadolol**.

– **Produits de contraste iodés** : réduction sous **bêtabloquants** des réactions cardiovasculaires de compensation en cas de choc allergique aux produits iodés.

– **AINS**, **antidépresseurs tricycliques**, **neuroleptiques**, **corticoïdes**, **méfloquine** (***LARIAM***).

– **Cimétidine** et **inducteurs enzymatiques** : à utiliser prudemment avec les **β-bloquants** liposolubles.

ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES (1)

■ Acétylsalicylate de lysine

ASPÉGIC					
Voir posologie quotidienne recommandée dans « INDICATIONS »	20 sach. N. 100 mg 20 sach. E. 250 mg	2,00 2,08		65 % 65 %	0,10 0,10
KARDÉGIC					
Voir posologie quotidienne recommandée dans « INDICATIONS » Phase aiguë des syndromes coronaires aigus : 1 inj. unique de 250 ou 500 mg en IVD le plus rapidement possible, en dose de charge	30 sach. 75 mg 30 sach. 160 mg 30 sach. 300 mg 1 fl. 500 mg/5 mL	2,81 2,81 2,81 HOP		65 % 65 % 65 %	0,09 0,09 0,09

■ Acide acétylsalicylique

ASPIRINE UPSA					
Voir posologie quotidienne recommandée dans « INDICATIONS »	28 gél. 325 mg	2,60		65 %	0,09

■ Clopidogrel

PLAVIX					
1 cp./j	28 cp. 75 mg 50 cp. 75 mg	53,47 HOP	I I	NR	1,91

■ Ticlopidine

TICLID					
1 cp. x 2/j pendant les repas	30 cp. 250 mg	26,74	I	65 %	0,89

■ Flurbiprofène

CEBUTID					
1 cp. x 2/j pendant les repas	30 cp. 50 mg	4,04	II	65 %	0,13

■ Dipyridamole

PERSANTINE					
300 mg/j en moyenne à répartir dans la journée Explorations fonctionnelles cardiovasculaires : 0,5 mg/kg en perfusion IV	30 cp. 75 mg 50 cp. 75 mg 100 cp. 75 mg 10 amp. 2 mL = 10 mg	2,07 HOP 5,32 HOP	II II II I	NR NR	0,07 0,05

ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES (2) - PHARMACOLOGIE (1)

PROPRIÉTÉS

– **Aspirine** : inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase plaquettaire entraînant une absence de synthèse de thromboxane A2, activateur plaquettaire et vasoconstricteur.
– **Ticlopidine** et **clopidogrel** : inhibition irréversible de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP qui est un activateur plaquettaire.
– **Flurbiprofène** : inhibition réversible (24 h) de la cyclo-oxygénase plaquettaire entraînant un défaut de synthèse de thromboxane A2.
– **Dipyridamole** : inhibition de la phosphodiestérase plaquettaire entraînant une augmentation du taux d'AMPc intraplaquettaire.

INDICATIONS

Aspirine

Les posologies sont, en mg/j :
– Traitement de l'IDM à la phase aiguë, thrombolysé ou non (160 à 325 mg).
– Prévention secondaire post-IDM (160 à 325 mg).
– Angor stable et angor instable (160 à 325).
– Prévention des occlusions coronaires après pontage (325 ou plus), angioplasties ou stents (160 à 325 mg).
– Prévention des récidives d'accident ischémique cérébral (75 à 1 300 mg).
– Prothèse valvulaire mécanique en association avec un traitement par **AVK** (100 mg).
– Fibrillation auriculaire (325 mg).
– Chirurgie carotidienne (80 à 650 mg).

Clopidogrel

– Prévention des événements liés à l'athérosclérose (IDM, accident vasculaire cérébral, décès d'origine vasculaire) chez les patients présentant des manifestations cliniques d'athérosclérose.
– Contre-indication à l'**aspirine**.

Ticlopidine

– Prévention des complications thrombotiques artérielles après un premier accident vasculaire cérébral lié à l'athérosclérose.
– Prévention des accidents ischémiques majeurs (ex. : coronariens) chez les patients souffrant d'une artérite des membres inférieurs.
– Contre-indication vraie à l'**aspirine**.
– Thromboembolies récurrentes sous **aspirine**.

Flurbiprofène

Prévention secondaire après IDM et après désobstruction coronaire au cas où l'**aspirine** est temporairement contre-indiquée (ex. : chirurgie programmée).

Dipyridamole

Prévention des accidents thromboemboliques systémiques sur valves cardiaques ou après pontage en association avec les **antivitamines K** ou l'**aspirine**.

CONTRE-INDICATIONS

Générales

Ulcère gastroduodénal évolutif.
Maladies hémorragiques, risque hémorragique.
Allergie connue à la molécule.

Particulières

Ticlopidine : antécédents hématologiques.
Flurbiprofène : insuffisance hépatocellulaire sévère, insuffisance rénale sévère.
Dipyridamole : à la phase aiguë d'un IDM.
Grossesse : aspirine contre-indiquée au 3e trimestre, **ticlopidine** et **dipyridamole** contre-indiqués pendant toute la grossesse, **flurbiprofène** contre-indiqué aux 1er et 3e trimestres.
Allaitement : contre-indiqué.

ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES (3) - PHARMACOLOGIE (2)

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Aspirine : à utiliser avec précaution en cas d'antécédents d'hémorragie digestive. À arrêter 8 j avant une chirurgie lourde programmée et à remplacer par le **flurbiprofène** jusqu'à la veille de la chirurgie.

Ticlopidine : surveillance hématologique (NFS + plaquettes avant traitement puis tous les 15 j pendant les 3 premiers mois puis 15 j après l'arrêt). Arrêter 8 j avant une chirurgie lourde programmée.

Clopidogrel : pas de surveillance hématologique.

Flurbiprofène : utiliser avec précaution si antécédents d'hémorragie digestive ou d'ulcère.

Dipyridamole : augmentation progressive de la posologie.

EFFETS SECONDAIRES

Aspirine : *cf.* **Aspirine** (rhumatologie).
Ticlopidine : troubles hématologiques graves mais exceptionnels (neutropénie, pancytopénie, aplasie médullaire, thrombopénie). Accidents hémorragiques, diarrhées, nausées, éruptions cutanées, hépatite, ictère cholestatique.
Clopidogrel : a l'avantage de ne pas donner les effets secondaires hématologiques de la **ticlopidine**.
Flurbiprofène : ***cf.*** **AINS** (rhumatologie).
Dipyridamole : céphalées, bouffées de chaleur, hypotension, nausées, vomissements, diarrhées, éruptions cutanées. Possibilité de crises d'angor avec la forme IV.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aspirine : ***cf.*** **Aspirine** (rhumatologie).
Ticlopidine : autres **antiagrégants plaquettaires**, **AINS**.
Flurbiprofène : ***cf.*** **AINS** (rhumatologie).

ANGOR INSTABLE OU SYNDROME DE MENACE (1)

Définitions

• **Angor *crescendo* :** crises devenant plus fréquentes, plus longues, déclenchées par des efforts moindres et moins sensibles à la **trinitrine** chez un patient présentant auparavant un angor d'effort stable.
• **Angor spontané :** douleur angineuse de repos prolongé supérieure à 15 min.
• **Angor *de novo* :** angor d'apparition récente (< 1 mois) survenant au repos ou pour des efforts modérés.

En résumé, angor instable :
Angor *crescendo* ou spontané ou *de novo* + modifications transitoires du segment ST et/ou de l'onde T à l'ECG + enzymes cardiaques normales ou élevées.

Risques

• Infarctus du myocarde.
• Mort subite par troubles du rythme.

Conduite thérapeutique [1]

• Hospitalisation en **urgence** en unité de soins intensifs cardiologiques après transport médicalisé type Samu.
• Repos au lit strict 48-72 h. Scope cardiaque et tensionnel.
• Voie veineuse périphérique G5 : 500 mL+ 2 g KCl + 3 g $MgSO_4$/24 h.

Traitement antithrombotique systématique

Il repose à la fois sur une anticoagulation efficace et sur une antiagrégation plaquettaire.
• ***LOVENOX*** : 2 inj. SC de 100 UI/kg chacune, toutes les 12 h. Seules trois **HBPM** ont l'AMM dans l'insuffisance coronaire aiguë (***FRAGMINE***, ***FRAXIPARINE***, ***LOVENOX***).
• ***ASPÉGIC*** 250 mg : 1 inj. unique en IVD dès l'admission puis 1 sach./j.

Traitement antiangineux

Un **dérivé nitré** sera systématiquement instauré en perfusion continue IV à la seringue électrique.

• ***RISORDAN*** amp. à 10 mg/10 mL : débuter à 1 mg/h et augmenter par paliers progressifs de 1 mg toutes les heures en cas de persistance des phénomènes d'instabilité. Posologie optimale de 2 à 5 mg/h.

La prescription de **dérivés nitrés** en IV implique une surveillance rapprochée de la **fréquence cardiaque** (< 120/min) et de la **pression artérielle systolique** (> 100 mmHg).

• Le relais par un **dérivé nitré** d'action prolongée ou apparenté en comprimés sera entrepris après 24-48 h de traitement IV. ***CORVASAL*** 4 mg : 1 cp. x 3/j.

Il est d'usage d'ajouter un **traitement β-bloquant** en l'absence de contre-indication.
Ce β-bloquant est contre-indiqué en cas de suspicion de spasme coronaire (douleur spontanée nocturne).

• La posologie instaurée doit permettre une fréquence cardiaque de repos à 50-60/min :
– ***TÉNORMINE*** 100 mg : 1/2 cp. x 2/j ;
– ***SELOKEN*** 100 mg : 1/2 cp. x 3/j ;

Un **inhibiteur calcique** est prescrit :
– systématiquement pour certains,
– associé à un traitement **β-bloquant** + **dérivé nitré** s'avérant inefficace,
– seulement s'il existe une participation spastique évidente.

– ***TILDIEM*** 60 mg : 1 cp. x 3/j en surveillant la fréquence cardiaque à la recherche d'une bradycardie excessive.

Traitement anxiolytique si besoin

LEXOMIL : 1/4 cp. matin, 1/4 cp. midi, 1/4 cp. soir.

Correction d'un éventuel facteur aggravant

• Insuffisance cardiaque, HTA, troubles du rythme, anémie.
• Arrêt de tout médicament vasospastique.

Surveillance

• **Clinique :** douleur, hémodynamique.
• **ECG :** pluriquotidien les 3 premiers jours et en cas de nouvelle douleur avant et après **dérivé nitré** sublingual.
• **Biologique :** enzymes cardiaques (troponine, CPK, CPKMB, ASAT, LDH) 2 fois/j les 3 premiers j. NFS, plaquettes.

DÉRIVÉS NITRÉS : FORMES INJECTABLES

■ Isosorbide dinitrate

RISORDAN					
2 à 5 mg/h par paliers progressifs en perf. IV continue à la seringue électrique Œdème aigu du poumon sévère : inj. IV directe de 2 mg max en 2 min. Relais par une perf. IV continue ou par voie orale	50 amp. 10 mL = 10 mg	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Vasodilatateurs veineux (et artériels à fortes doses) entraînant une réduction des besoins en O_2 du cœur. Vasodilatateur coronaire avec effet antispastique et redistribution du flux coronaire vers les zones ischémiques sous-endocardiques.

INDICATIONS

Syndrome de menace.
Angor réfractaire.
Insuffisance ventriculaire gauche en particulier à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.
Œdème aigu du poumon cardiogénique.
Prévention de l'ischémie myocardique lors des interventions coronaires.
Levée d'un spasme artériel coronaire par voie intracoronaire (***RISORDAN***).

CONTRE-INDICATIONS

Hypotension artérielle sévère non corrigée (valeur systolique < 100 mmHg).
Collapsus circulatoire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Perfuser à débit continu en augmentant par paliers progressifs jusqu'à la posologie efficace.
Posologie quotidienne ajustée selon l'efficacité et la tolérance du patient (hypotension artérielle, céphalées).
Contrôler la pression artérielle systémique et la pression capillaire pulmonaire si voie centrale.
En cas de cyanose inexpliquée, faire doser la méthémoglobinémie.

EFFETS SECONDAIRES

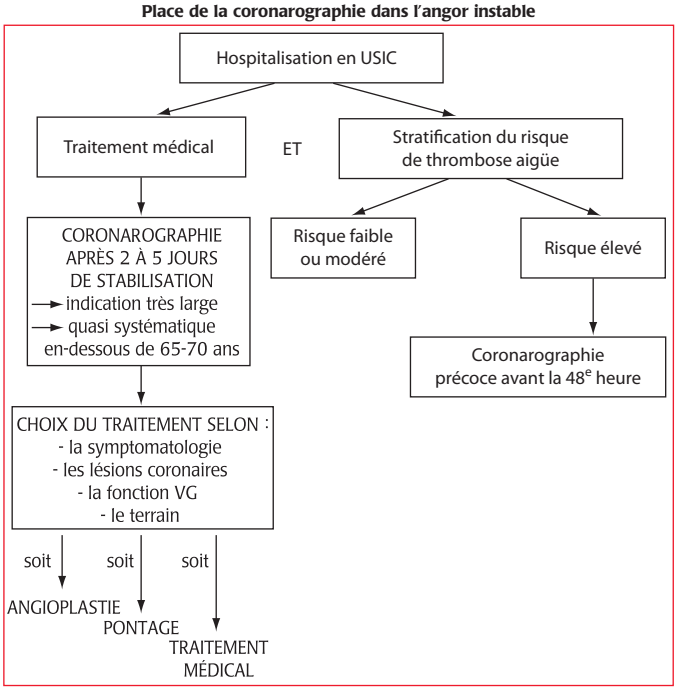
Céphalées, hypotension artérielle, vasodilatation cutanée transitoire avec érythème, troubles digestifs.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Majoration de l'hypotension avec les **antihypertenseurs**, les autres **vasodilatateurs**, les **diurétiques**.

ANGOR INSTABLE OU SYNDROME DE MENACE (2)

Place de la coronarographie dans l'angor instable



CONSENSUS

[1] Syndrome coronaire aigu, *ESC*, 2007, www.escardio.org

LINSIDOMINE : FORME INJECTABLE

■ Linsidomine

CORVASAL INTRAVEINEUX					
Débuter à 1 mg/h en perf. IV à la seringue électrique puis augmenter par paliers progressifs de 0,2 mg/h toutes les 15 min en fonction de la douleur et de la tolérance hémodynamique Ne pas dépasser 1,6 mg/h Durée moyenne du traitement de 3 j sans dépasser 5 j	10 fl. 10 mg à mettre en sol. dans du G5 % ou du sérum physiologique	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Propriétés voisines de celles des **dérivés nitrés** injectables. Dénué d'effet dépresseur sur la contractilité, la conduction et la fréquence cardiaques. Dénué d'effet d'accoutumance significatif. Effet antiagrégant plaquettaire *in vitro*.

INDICATIONS

Traitement de l'angor instable.

CONTRE-INDICATIONS

Hypotension artérielle systolique (< 100 mmHg), hypovolémie.
Hypersensibilité à la **linsidomine**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement** : innocuité non établie.

Surveillance étroite de la pression artérielle pendant toute la durée de la perfusion, surtout chez les sujets âgés, insuffisants hépatiques, hypotendus, hypovolémiques ou traités par d'autres vasodilatateurs.

EFFETS SECONDAIRES

Céphalées, hypotension artérielle, troubles digestifs, bouffées de chaleur, vasodilatation, éruption maculopapuleuse.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Majoration de l'hypotension avec les autres traitements vasodilatateurs ou antihypertenseurs.
Ne doit pas être administré dans la même tubulure de perfusion que l'**énoximone**, le **furosémide** ou le **nitroprussiate de sodium**.

ANGOR DE PRINZMETAL OU ANGOR VASOSPASTIQUE

Définition

Il s'agit d'une variété de spasme coronaire caractérisé par un angor nocturne ou du petit matin, survenant cycliquement, quotidiennement pendant une période déterminée. Il constitue un syndrome de menace.

Prise en charge initiale

• Hospitalisation en unité de soins intensifs cardiologiques en urgence après transport médicalisé.
• Surveillance indispensable du scope cardiaque.
• Le traitement initial repose sur l'association d'un **inhibiteur calcique** *per os* et de **dérivés nitrés** IV.
• Éviter les **β-bloquants**.

Risques

• Infarctus du myocarde.
• Troubles du rythme ventriculaire.
• Troubles de conduction auriculo-ventriculaire paroxystiques.
• Mort subite.

Traitement de la crise

• *Cf.* Angor d'effort stable.
• Administration sublinguale d'un **dérivé nitré** d'action immédiate.
Ex. : ***NATISPRAY 0,30 mg***.
ou ***ADALATE*** 10 mg : verser le contenu d'une gélule sous la langue du patient allongé.

Traitement de fond après coronarographie systématique

Spasme coronaire sur des artères normales ou peu pathologiques

Associer 2 classes thérapeutiques parmi les suivantes.
– **Dérivé nitré d'action prolongée** : ***MONICOR LP*** 40 mg : 1 gél./j ou ***CORVASAL*** 4 mg : 1 cp. x 3/j.
– **Inhibiteur calcique** bradycardisant : ***BITILDIEM*** 90 ou 120 mg : 1 cp. x 2/j ou ***ISOPTINE*** 120 mg : 1 gél. x 2 à 3/j.
– **Inhibiteur calcique** type dihydropyridine : ***ADALATE*** 10 ou 20 mg : 1 cp. x 4/j.
Des posologies plus élevées peuvent être nécessaires en cas d'angor réfractaire, voire même une association temporaire de ces 3 classes thérapeutiques.
La couverture antiangineuse doit être diurne et nocturne.

Spasme coronaire associé à des sténoses coronaires significatives

Le traitement médical sus-cité est indispensable.
Les indications de revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage aorto-coronaire sont les mêmes qu'en absence de spasme.
En cas de pontage aorto-coronaire, un geste de dénervation cardiaque peut être associé.

Lutte contre les facteurs de risque cardiovasculaires

• Arrêt du tabagisme, de l'alcool et de tout médicament vasoconstricteur.
• Normaliser la pression artérielle, équilibrer un diabète, traiter une hypercholestérolémie, perte de poids si nécessaire. Éviter le stress.
• Activité physique régulière et adaptée comme la marche, la natation et le vélo.

Antiagrégants plaquettaires

Leur prescription est INDISPENSABLE à chaque coronarien.

• Prévention des accidents thrombotiques (notamment coronaires mais aussi cérébraux).
ASPÉGIC 100 ou 250 mg : 1 sach./j.
PLAVIX 1 cp./j en cas de contre-indication vraie à l'**aspirine**.

Surveillance

• Efficacité : clinique, Holter ECG avec analyse du segment ST/24 h, pour certains tests de provocation du spasme (***MÉTHERGIN***).
• Tolérance : pression artérielle debout/-couché, fréquence cardiaque, œdème des membres inférieurs.

ANGOR DE REPOS

Lutte contre les facteurs de risque cardiovasculaires

• Arrêt du tabagisme, normaliser la pression artérielle, équilibrer un diabète, traiter une hypercholestérolémie, perte de poids si nécessaire. Éviter le stress.
• Activité physique régulière et adaptée comme la marche, la natation et le vélo.

Antiagrégants plaquettaires

Leur prescription est INDISPENSABLE à chaque coronarien.

• Prévention des accidents thrombotiques (notamment coronaires mais aussi cérébraux).

ASPÉGIC 100 ou 250 mg : 1 sach./j.
PLAVIX 1 cp./j en cas de contre-indication vraie à l'**aspirine**.

Traitement de première intention

Association d'un **dérivé nitré** et d'un **inhibiteur calcique**.
Exemple d'association :
– ***CORVASAL*** 2 ou 4 mg : 1 cp. x 3/j ;
– ***BI-TILDIEM*** 90 mg : 1 cp. x 2/j.

Place de la coronarographie

Indication très large en cas d'ischémie documentée, dans le but de proposer, si possible, une revascularisatioin myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage aorto-coronaire.

ISCHÉMIE MYOCARDIQUE SILENCIEUSE

L'attitude thérapeutique n'est pas codifiée.
Le plus souvent, on propose les mesures suivantes.

Majoration du traitement antiangineux

Intérêt des **inhibiteurs calciques** en association aux **β-bloquants** ou aux **dérivés nitrés**.

Place de la coronarographie

À discuter en fonction de la maladie sous-jacente. Elle sera volontiers réalisée chez les patients diabétiques.

REVASCULARISATION MYOCARDIQUE EN DEHORS D'UN CONTEXTE D'URGENCE (1)

Objectifs :
– supprimer les symptômes ;
– préserver la fonction myocardique ;
– prolonger la vie du patient.

La revascularisation myocardique peut se faire par angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP) ou par pontage aorto-coronaire (PAC).

Angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP) [1]

Indications

La lésion doit :
– être une sténose serrée ≥ 70 % ou une occlusion ;
– intéresser une artère de bon calibre (coronaires principales et collatérales) ;
– avoir un lit d'aval étendu et de bon calibre ;
– vasculariser un myocarde viable.

À évaluer au cas par cas sur avis médico-chirurgical :
• Angor réfractaire malgré un traitement médical bien conduit.
• Angor récent du sujet jeune actif.
• Existence d'une ischémie myocardique menaçante (angor résiduel après infarctus, épreuve d'effort positive, scintigraphie myocardique au thallium et/ou échocardiographie de stress contributives d'une ischémie).
• Angor avec pontages aorto-coronaires et sténose(s) des anastomoses.
• Sténose résiduelle après thrombolyse d'un infarctus du myocarde, d'une part visualisée à la coronarographie entre J7 et J15 et d'autre part à l'origine d'une ischémie myocardique résiduelle objectivée par une épreuve d'effort ou une scintigraphie myocardique au thallium ou une échocardiographie de stress.
• Sténose coronaire proximale menaçante.

MODALITÉS* DE PRESCRIPTION DES ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES COMME TRAITEMENT ADJUVANT DE L'ANGIOPLASTIE CORONAIRE (ATL)

Avant angioplastie coronaire :
• Insuffisance coronaire stable :
– **aspirine** 100 mg (*a priori* déjà prescrite à l'entrée du patient)
– **et clopidogrel** 300 mg (4 cp. de 75 mg) au moins 6 h avant ATL
– **ou clopidogrel** 600 mg (8 cp. de 75 mg) au moins 2 h avant ATL
• Syndrome coronarien aigu (SCA) :
Qu'il s'agisse d'un infarctus avec ou sans sus-décalage de ST, dès que possible :
– **aspirine** 500 mg IV ou *per os*
– **ou clopidogrel** 600 mg (8 cp. de 75 mg)

À la sortie du patient :
• Stent "nu" : **aspirine** 75 ou 100 mg/j et **clopidogrel** 75 mg/j pendant 4 sem., puis **aspirine** seule 75 à 100 mg/j à vie.
• Stent "actif" (couvert de **sirolimus**) : **aspirine** 75 ou 100 mg/j et **clopidogrel** 75 mg/j pendant 9 à 12 mois, puis **aspirine** seule 75 à 100 mg/j à vie.

TRAITEMENT ANTIAGRÉGANT PLAQUETTAIRE SYSTÉMATIQUE

APRÈS PONTAGE AORTO-CORONAIRE
– **Aspirine** 75 à 250 mg/j à débuter 6 h après la chirurgie.
– En cas de contre-indication à l'**aspirine** : **clopidogrel** (***PLAVIX***) 1 cp./j.

CONSENSUS

[1] Guidelines for percutaneous coronary interventions — Eur Heart J 2005; 26: 804-47, *ESC*, 2005, www.escardio.org

* établies selon les recommandations de l'*European Society of Cardiology*, janvier 2005

INHIBITEURS DES RÉCEPTEURS GPIIBIIIa PLAQUETTAIRES (1)

■ Abciximab

RÉOPRO					
Voie IV en cure unique : 0,25 mg/kg en bolus IV 10 min avant l'angioplastie, suivi d'une perfusion IV continue de 10 µg/min pendant 12 h – Bolus d'**héparine** avant angioplastie : 50 à 70 U/kg sans dépasser 7 000 U – Administration d'**héparine** en cours d'angioplastie : bolus répétés de 20 U/kg puis perfusion de 7 U/kg/h pour atteindre puis maintenir un ratio TCA entre 1,5 et 2 – Perfusion d'**héparine** après angioplastie : au mieux arrêt de l'**héparine** après l'angioplastie et retrait du désilet dans les 6 h, sinon perfusion de 7 U/kg/h	1 fl. 10 mg/5 mL	HOP	I		

■ Eptifibatide

INTÉGRILIN					
180 µg/kg en bolus IV suivi d'une perf. continue de 2 µg/kg/min pendant 72 h max. sans intervention coronarienne percutanée et 96 h max. si intervention coronarienne percutanée	1 fl. 10 mL pour inj. 2 mg/mL 1 fl. 100 mL pour perf. 0,75 mg/mL		I I		

■ Tirofiban

AGRASTAT					
Débuter une perf. IV de 0,4 µg/kg/min pendant 30 min, puis vitesse d'entretien à 0,1 µg/kg/min Administration simultanée d'**héparine non fractionnée** : bolus IV de 5 000 UI au début du traitement puis 1 000 UI/h pour avoir un ratio TCA à 2 Durée min. du traitement : 48 h, durée max : 108 h	5 poches de 250 mL pour perf. (0,05 mg/mL)		I		

REVASCULARISATION MYOCARDIQUE EN DEHORS D'UN CONTEXTE D'URGENCE (2)

Procédure

• En salle de cathétérisme sous contrôles ECG et tensionnel sous anesthésie générale ou non.
• Patient perfusé et traité par **antiangineux** (si besoin), **héparine** à dose efficace et **aspirine**.
• Après un abord par une artère fémorale ou une artère radiale (de plus en plus souvent), cathétérisme sélectif des artères coronaires en multipliant les incidences pour repérer les sténoses et les quantifier.

L'angioplastie par ballonnet consiste à positionner un cathéter comportant un ballonnet à son extrémité distale, en regard de la sténose. Des inflations itératives du ballonnet sont produites pendant 10 à 30 s jusqu'à levée de l'empreinte du ballonnet.

• Des douleurs angineuses et des modifications de l'ECG sont habituelles lors des inflations (prévenir et rassurer le patient).
• Contrôle coronarographique en fin de procédure.

Procédures complémentaires

• Mise en place **d'endoprothèse ou stent** : prothèse métallique implantée au site de dilatation, maintenant le vaisseau ouvert après la procédure. Réduit le taux de complications de la procédure et le taux de resténose à 6 mois. Stent recouvert de **sirolimus** (**antimitotique**) dit stent « actif » réduisant très significativement le risque de resténose dans les 6 premiers mois.
• D'autres techniques sont beaucoup plus rarement utilisées : athérectomie rotative, rotablator, laser.

Traitements adjuvants

Les **inhibiteurs de la glycoprotéine IIbIIIa plaquettaire** (***RÉOPRO***) : puissant **antiagrégant plaquettaire** par voie IV indiqué pour réduire les complications thrombotiques dans les angioplasties à haut risque.

Contre-indications

À évaluer en fonction du contexte clinique.

• Sténose du tronc commun gauche non protégé par des pontages.
• Artères coronaires tortueuses.
• Atteinte diffuse distale.
• Occlusion coronaire datant de plus de 6 mois.

Résultats

On parle de succès primaire quand :
– le gain est supérieur à 50 % par rapport au degré de sténose préexistante,
– il existe une sténose résiduelle inférieure à 50 %,
– il n'y a pas de complication majeure (chirurgie coronaire en urgence, infarctus, décès).

Le succès primaire est obtenu dans 90-95 % des cas.

Complications

► *Complications liées au cathétérisme interventionnel*
• Décès (1 %).
• Infarctus du myocarde par occlusion aiguë (dissection et/ou thrombose coronaire) : 2-3 %.
• Pontage aorto-coronaire en urgence : 2-4 %.
• Occlusion d'une branche, embolie coronaire distale.
• Dissection coronaire ostiale ou localisée au site de dilatation.
• Perforation d'une artère coronaire.
• Fracture du guide.
• Hématomes au point de ponction.
• Embolie artérielle distale (membre inférieur).
• Dissection ilio-fémorale ou aortique exceptionnelle.

► *Complications à distance de l'angioplastie*
• **La resténose est la complication la plus fréquente : 30 % dans les 6 premiers mois.**
• Ce taux diminue quand une endoprothèse est mise en place.

INHIBITEURS DES RÉCEPTEURS GPIIBIIIa PLAQUETTAIRES (2)
PHARMACOLOGIE (1)

PROPRIÉTÉS

RÉOPRO est un fragment d'anticorps monoclonal dirigé contre les récepteurs GPIIbIIIa plaquettaires responsables de l'agrégation plaquettaire. ***INTÉGRILIN*** est un peptide cyclique synthétique mimant le fibrinogène (ligand de GPIIbIIIa). ***AGRASAT*** est un antagoniste non peptidique du récepteur GPIIbIIIa et empêche la liaison du fibrinogène au récepteur. Ces médicaments vont donc inhiber l'agrégation plaquettaire en empêchant la liaison des récepteurs GPIIbIIIa à leurs ligands (fibrinogène, facteur Willebrand).

La posologie retenue permet :
– un blocage prolongé et important de plus de 80 % des récepteurs GPIIbIIIa ;
– une inhibition de l'agrégation plaquettaire *in vitro* en réponse à l'ADP ;
– un temps de saignement > 30 min.

INDICATIONS

Pour ***RÉOPRO*** :
– prévention des complications cardiaques ischémiques chez les patients qui font l'objet d'une angioplastie coronaire à haut risque de thrombose aiguë coronaire ;
– angor instable réfractaire au traitement médical classique avec geste d'angioplastie coronaire programmé.

Pour ***INTÉGRILIN*** : prévention d'un IDM précoce après angor instable ou IDM sans onde Q de moins de 24 h.

Pour ***AGRASAT*** : prévention d'un IDM précoce après angor instable ou IDM sans onde Q dont le dernier épisode de douleurs thoraciques est survenu au cours des 12 h précédentes et s'accompagne de modifications ECG et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue au produit ou à l'un de ses composants ou à la papaïne.
Hémorragie interne.
Antécédent d'accident vasculaire cérébral dans les 2 ans précédents.
Chirurgie ou traumatisme intracrâniens ou intrarachidiens dans les 2 derniers mois.
Chirurgie majeure < 2 mois.
Tumeur, malformation ou anévrisme artérioveineux intracrânien.
Anomalie de la coagulation, thrombopénie préexistante, hypertension non contrôlée, vascularite, rétinopathie florissante, insuffisance hépatique ou rénale sévère.
Grossesse, allaitement : aucune étude.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Accroissement du risque hémorragique nécessitant une administration en milieu spécialisé (soins intensifs).

• Administration simultanée d'**héparine** et d'**aspirine** :
– **aspirine** : 300 mg/j *per os* ;
– **héparine** : la posologie doit être adaptée au poids du patient et d'après la surveillance biologique rapprochée du temps de coagulation activée (ACT) ou du TCA (*cf.* ci-dessus).
• Prévention du risque hémorragique :
– surveillance stricte du point de ponction de l'artère fémorale où est positionné le désilet ; surveillance régulière des pouls distaux ;
– arrêt de l'**héparine** au moins 4 h avant le retrait de désilet puis compression soigneuse du point de ponction jusqu'à obtention d'une hémostase stable puis mise en place d'un pansement compressif ;
– surveillance des sites potentiellement hémorragiques : points de ponction, espace rétropéritonéal, tube digestif ;
– NFS, TCA, TP avant traitement ;
– hémoglobine, hématocrite à 12 h puis 24 h après injection du bolus.
• Surveillance régulière ECG et paramètres vitaux.
• Rétablissement de la fonction plaquettaire :
– en cas d'hémorragie non contrôlée ou de chirurgie en urgence, il faut pratiquer un temps de saignement (méthode d'Ivy). Si TS > 12 min, nécessité de transfusion de 10 U plaquettaires permettant de rétablir une fonction plaquettaire pratiquement normale ;
– en cas de thrombopénie : numération plaquettaire avant traitement puis 2 à 4 h après bolus puis 24 h après.
• Si thrombopénie vraie et vérifiée < 100 000/mm³ : arrêt des traitements et dosage quotidien jusqu'au retour à la normale.
• Si plaquettes < 60 000/mm³ : arrêt **héparine** et **aspirine** en plus de l'arrêt du traitement.
• Si plaquettes < 50 000/mm³ : transfusion de plaquettes.
• Réadministration apparemment possible avec une même efficacité et une bonne tolérance.
• Néphropathies et maladies vasculaires périphériques : bénéfice diminué.

REVASCULARISATION MYOCARDIQUE EN DEHORS D'UN CONTEXTE D'URGENCE (3)

Surveillance

► *Le premier jour*

• Désilet laissé en place dans l'artère fémorale ou radiale pendant 8-24 h pour permettre une coronarographie en urgence en cas de récidive douloureuse ou de modifications de la repolarisation sur l'ECG.

• Surveillance du point de ponction, des pouls distaux, de la chaleur cutanée et de l'hémodynamique.

• ECG répétés, enzymes cardiaques, créatininémie.

• Retrait du désilet entre H8 et H24 en l'absence de complication.

► *Ultérieurement*

• Ordonnance de sortie comprenant le traitement antiangineux, de l'**aspirine** (ou l'association **aspirine** + **clopidogrel** pendant 1 mois puis **aspirine** seule en cas de stent nu) et le traitement des facteurs de risque.

• Épreuve d'effort et/ou échocardiographie de stress 4 à 6 sem. après l'angioplastie (tests fonctionnels réalisés sans traitement antiangineux pour certains).

• Contrôle coronarographique en cas de récidive angineuse ou de test fonctionnel montrant une ischémie.

Pontage(s) aorto-coronaire(s)

Indications

Patients symptomatiques présentant :

– un échec d'angioplastie avec resténoses itératives ;

– une sténose non protégée du tronc commun > 50 % ;

– des sténoses coronaires tritronculaires avec une fonction VG altérée ;

– des sténoses coronaires tritronculaires avec une bonne fonction VG mais persistance d'angor malgré un traitement médical maximal et impossibilité de geste d'angioplastie.

Procédure

• Intervention chirurgicale sous circulation extracorporelle et protection myocardique.

• Réalisation de ponts entre l'amont et l'aval des sténoses à l'aide soit de greffons artériels (surtout artères mammaires internes) soit de greffons veineux (segment de veine saphène interne).

• La revascularisation doit être la plus complète possible (2 à 5 pontages artériels et veineux).

Résultats

• Amélioration de la survie et de la symptomatologie, en particulier en cas de sténose du tronc commun, de lésions tritronculaires avec fonction ventriculaire gauche altérée.
• Bénéfice très net dans les angors invalidants malgré un traitement médical optimal.

Surveillance

Après la surveillance initiale de réanimation médico-chirurgicale, assurer une surveillance d'une dizaine de jours :

– clinique : cicatrices, auscultation cardiopulmonaire, température, hémodynamique ;

– ECG, clichés pulmonaires, échocardiographie, recherche d'un syndrome inflammatoire.

L'ordonnance de sortie comporte un traitement antiangineux de fond, de l'**aspirine** au long cours et le traitement des facteurs de risque.

Convalescence en centre de rééducation cardiaque 2-3 sem.

Épreuve d'effort sans traitement avant la reprise d'activité vers le 3e mois.

Évolution

• Mortalité péri-opératoire < 5 % par :

– infarctus péri-opératoire ;

– bas débit postopératoire favorisé par âge > 65 ans, dysfonction VG sévère ;

– mauvais lit d'aval ;

– complication extracardiaque (infectieuse, respiratoire, neurologique).

• Pontages artériels : perméabilité de 85-90 % à 10 ans.
• Pontages veineux : 10-20 % s'obstruent à 1 an et 50 % sont occlus à 10 ans.

INHIBITEURS DES RÉCEPTEURS GPIIBIIIa PLAQUETTAIRES (3) PHARMACOLOGIE (2)

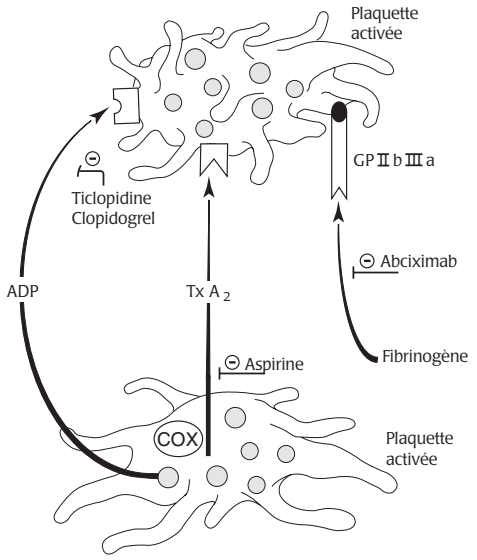
EFFETS SECONDAIRES

Saignements, thrombopénie : *cf.* ci-dessus.
Réactions allergiques encore jamais observées en traitement unique mais possibles, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique. Prurit, rash, œdème de Quincke.
Hypotension, troubles digestifs, bradycardie, fièvre.
Anticorps humains antichimériques à un titre très faible (6,5 % après 2-4 sem.) sous ***RÉOPRO***.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Héparine, **anticoagulants oraux**, **thrombolytiques**, autres agents antiplaquettaires, **dextrans** de faible poids moléculaire majorent le risque de saignement.
AGRASAT : incompatible avec **diazépam**.

Cibles plaquettaires des différents antiagrégants



– L'**abciximab** bloque la liaison GPIIbIIIa/fibrinogène.
– L'**aspirine** inhibe la synthèse de la thromboxane A_2 (Tx A_2) par la cyclo-oxygénase (COX).
– La **ticlopidine** et le **clopidogrel** inhibent la fixation de l'ADP à son récepteur plaquettaire

INFARCTUS DU MYOCARDE NON COMPLIQUÉ (1)

Prise en charge initiale [1]

1. Appeler le plus tôt possible après le début d'une douleur angineuse prolongée, résistante à la prise de **dérivés nitrés**, une équipe mobile médicalisée équipée en moyens de réanimation (médecins urgentistes, défibrillateur, cardioscope, ventilateur, etc.).
2. En attendant les secours (Samu, Smur, pompiers) et en restant avec le patient :
– administrer un **dérivé nitré** en sublingual : ***NATISPRAY 0,30 mg*** 2 bouffées à répéter après 5 min ;
– administrer un **antalgique majeur** : **chlorhydrate de morphine** 1/2 amp. (5 mg) en sous-cutané en respectant les contre-indications (BPCO, hypotension) ;
– poser si possible une voie veineuse périphérique (G5 %) et ne pas faire d'injection IM ;
– **rechercher et traiter une complication** :
• insuffisance ventriculaire gauche : patient demi-assis jambes pendantes, ***LASILIX*** 40 mg IVD, répéter la prise de ***NATISPRAY 0,30 mg***,
• hyperexcitabilité ventriculaire sur l'ECG laissé en place : ***XYLOCARD 2 %*** 1 mg/kg IVD,
• syndrome vagal : surélever les jambes, ***ATROPINE*** 0,5 mg IVD ou SC.

Prise en charge hospitalière à la phase aiguë [1]

Traitement avant la 6e h

Hospitalisation en urgence en unité de soins intensifs cardiologiques (USIC). La reperfusion efficace précoce est l'objectif principal.

► *Conditionnement du patient*
• Repos au lit strict.
• Pose d'une voie veineuse périphérique de bon calibre avec 500 mL de G5 % par 24 h + 2 g KCl + 3 g $mgSO_4$.
• Mise en place pour une surveillance continue du cardioscope, du tensiomètre et de l'oxymètre de pouls.
• Oxygène par sonde nasale tant que dure la douleur : 3 à 5 L/min.

► *Antalgiques*
Chlorhydrate de morphine : 1 amp. (10 mg) diluée dans 10 mL de G5 % et injecter 1 mL en IVD en l'absence de contre-indication et jusqu'à soulagement de la douleur.

► *Traitement antiagrégant plaquettaire par **aspirine***
Dès la prise en charge : ***KARDÉGIC*** injectable 250 ou 500 mg IVD puis 75 à 250 mg/j *per os*. Ex. : ***ASPÉGIC 250*** : 1 sach./j.

► *Dérivés nitrés*
RISORDAN en perfusion IV continue : débuter à 1 mg/h et augmenter par paliers progressifs de 1 mg toutes les 15 min pour atteindre une posologie optimale de 2 à 6 mg/h.

La prescription de **dérivés nitrés** en IV implique une surveillance rapprochée de la fréquence cardiaque (< 120/min) et de la pression artérielle systolique (> 100 mmHg). Elle est contre-indiquée en cas de nécrose du ventricule droit.

► *Traitement β-bloquant*
• À débuter précocement dès la prise en charge hospitalière.
• En l'absence de contre-indication (insuffisance cardiaque aiguë, choc cardiogénique, bradycardie, troubles de conduction sévères).
• Par voie intraveineuse à la phase aiguë puis relais *per os*.
Ex. : ***TÉNORMINE*** : 5 à 10 mg (1 mg/min) à injecter en IV puis relais *per os* avec 50 mg 15 min après l'injection puis toutes les 12 h.
• Diminuer la posologie ou arrêter le traitement en cas de mauvaise tolérance hémodynamique.
• Diminue la mortalité cardiovasculaire, la mort subite et les troubles du rythme.

THROMBOLYTIQUES (1)

■ Streptokinase

STREPTASE					
IDM : 1 500 000 UI en perfusion IV continue sur 45 min Embolie pulmonaire massive : 250 000 UI en perfusion IV sur 30 min puis 100 000 UI/h pendant 24 h	1 fl. 250 000 UI 1 fl. 750 000 UI 1 fl. 1 500 000 UI	HOP HOP HOP	I I I		

Remarque : le lyophilisat doit être dissous dans un soluté glucosé à 5 % ou salé isotonique.

■ Altéplase

ACTILYSE					
IDM vu avant H6 : schéma accéléré 90 min : – 15 mg en bolus IV en 1 à 2 min – puis 0,75 mg/kg en perf. IV de 30 min sans dépasser 50 mg – puis 0,5 mg/kg en perf. IV de 60 min sans dépasser 35 mg IDM vu entre H6 et H12 : schéma 3 h : – 10 mg en bolus IV en 1 à 2 min – puis 50 mg en perfusion IV sur 1 h – puis 10 mg en perfusion IV de 30 min jusqu'à la dose maximale de 100 mg en 3 h Embolie pulmonaire aiguë massive : 10 mg en bolus IV en 1 à 2 min, puis 90 mg en perfusion IV sur 2 h	1 fl. pdre 10 mg + fl. solv. 10 mL 1 fl. pdre 20 mg + fl. solv. 20 mL 1 fl. pdre 50 mg + fl. solv. 50 mL	HOP HOP HOP	I I I		

Remarque : reconstituer le produit avec le solvant, mélanger sans agiter ni faire mousser et injecter dans les 30 min.

INFARCTUS DU MYOCARDE NON COMPLIQUÉ (2)

► *Traitement thrombolytique*

C'est, en termes de fréquence, le 1er traitement de reperfusion de l'IDM du fait de sa simplicité d'utilisation.
Il doit être débuté le plus tôt possible par rapport au début de la douleur :
– au mieux avant la 6e h ;
– reste efficace entre la 6e et la 12e h ;
– n'a plus d'intérêt au-delà.
Les produits les plus utilisés sont l'**altéplase** (***ACTILYSE***), la **rétéplase** (***RAPILYSIN***), la **ténectéplase** (***METALYSE***) et la **streptokinase** (***STREPTASE***) : *cf.* Posologie et Pharmacologie.

► *Traitement anticoagulant par héparine standard ou par HBPM*

• En l'absence de thrombolyse, administrer dès la prise en charge : ***HÉPARINE STANDARD*** 400 UI/kg/j en IV à la seringue électrique, avec pour objectif un ratio TCA entre 1,5 et 3.
• En cas de thrombolyse par **rt-PA** : injection simultanée d'un bolus IVD de 5 000 UI d'***HÉPARINE STANDARD*** puis 1 000 UI/h en IV à la seringue électrique.
• En cas de thrombolyse par **streptokinase** : soit injection SC de 12 500 UI/12 h d'***HÉPARINE STANDARD*** à débuter 4 h après le début de la thrombolyse, soit 500 UI/h dès la fin de la thrombolyse si fibrinogène > 1 g/L.

► *Place de l'angioplastie coronaire en urgence : angioplastie primaire*

Elle devrait être le traitement de choix pour les patients vus dans des centres disposant du plateau technique et d'une équipe expérimentée. Sa supériorité sur la thrombolyse est très nette lorsque le patient est vu entre la 3e et la 12e h après les symptômes initiaux.
• Indications privilégiées

• Infarctus avec choc cardiogénique ou avec insuffisance ventriculaire gauche sévère.
• Patient jeune vu précocement pour un infarctus étendu.
• Contre-indication à la thrombolyse IV.
Dans ces 3 cas, on parle d'angioplastie primaire.
• Absence de reperfusion coronaire malgré le traitement thrombolytique = angioplastie de sauvetage.

Il n'y a pas lieu actuellement de recommander une angioplastie « facilitée » par une thrombolyse préalable [2].
• Nécessité de transférer les patients dans un centre de cardiologie interventionnelle performante 24 h/24.
• Principaux avantages :
– diminution de la mortalité hospitalière ;
– amélioration de la fraction d'éjection du VG ;
– diminution du risque de récidive ischémique ;
– diminution des accidents hémorragiques.

Traitement après la 6e h

Le traitement initial est poursuivi, associé à d'autres mesures en fonction de l'évolution clinique.

► *Repos au lit*

Strict pendant 48 h puis assis au bord du lit jambes pendantes à J3 en USIC, puis fauteuil à J3-J4 en l'absence de complication.

► *Régime*

D'emblée normosodé hypolipidique (volontiers d'emblée) puis à adapter à la clinique (ex. : sans sel si insuffisance cardiaque) et aux facteurs de risque cardiovasculaires.

► *Traitements adjuvants*

• **Anxiolytique** : ***LEXOMIL*** 1/4 cp. matin, 1/4 cp. midi, 1/2 cp. soir.
• **Laxatif** : ***DUPHALAC*** 1 sach. x 3/j si besoin.
• Traitement préventif des ulcères digestifs : ***MOPRAL*** 40 mg/j.

► *Poursuite du traitement anticoagulant*

Relais par **HBPM** type ***LOVENOX*** ou ***FRAGMINE*** ou ***FRAXIPARINE*** à dose curative puis à dose préventive.

THROMBOLYTIQUES (2)

■ Rétéplase

RAPILYSIN					
IDM avant H12 : 10 U en bolus IV en 1 à 2 min puis 10 U en bolus IV en 1 à 2 min, 30 min plus tard	2 fl. pdre 10 U + ser. de solv. 10 mL	HOP	I		

■ Urokinase

ACTOSOLV UROKINASE					
Posologie modérée : 2 000 UI/kg/h pendant 24 h et au-delà Posologie forte : 4 000 à 5 000 UI/kg/h pendant 12 h	1 fl. pdre 100 000 UI 1 fl. pdre 600 000 UI		I I		

■ Ténectéplase

METALYSE					
IDM vu avant H6 : dose adaptée au poids sans dépasser 10 000 unités (50 mg) en un bolus IV unique de 10 s	1 fl. pdre. 10 000 U	HOP	I		

INFARCTUS DU MYOCARDE NON COMPLIQUÉ (3)

► *Traitement antiagrégant quotidien*
Aspirine 160 à 325 mg/j *per os*.

► *Poursuite des dérivés nitrés*
RISORDAN 2 à 6 mg/h en IV continu pendant 24-48 h à adapter à l'état hémodynamique puis relais éventuel par un **dérivé nitré** oral d'action prolongée ou apparenté. Ex. : ***CORVASAL*** 2 mg : 1 cp. x 3/j.

► *Poursuite des β-bloquants*
• Après la voie intraveineuse, le relais se fait par voie orale en augmentant la posologie progressivement.
• Surveiller la survenue de signes d'insuffisance cardiaque.
• Exemples de doses optimales :
– ***SELOKEN*** (cp. = 100 mg) 200 mg/j en 2 à 3 prises/j ;
– ***TÉNORMINE*** (cp. = 100 mg) 100 mg/j en 1 prise/j ;
– ***SECTRAL*** (cp. = 200 mg) 200 à 400 mg/j en 2 prises/j.

► *Introduction d'un traitement inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC)*

Prévention efficace de la dilatation ventriculaire gauche post-infarctus.
Diminution de la mortalité précoce et tardive.

• À débuter précocement dès J1-J2 en l'absence de contre-indication (pression artérielle systolique < 100 mmHg, insuffisance rénale sévère).
• **Indications privilégiées** : IDM étendu, signes de dysfonction VG.
• Exemples de doses optimales à atteindre progressivement :
– ***TRIATEC*** (cp. à 2,5 ou 5 mg) 10 mg/j en 2 prises/j ;
– ***ZESTRIL*** (cp. à 5 ou 20 mg) 10 mg/j en une prise/j.
• Surveillance régulière de la pression artérielle, de la kaliémie et de la fonction rénale.

► *Inhibiteurs calciques*
• Ne sont pas indiqués à la phase aiguë.
• ***TILDIEM*** peut être envisagé dans l'IDM sans onde Q en l'absence de signe d'insuffisance cardiaque.
• ***ISOPTINE*** peut être envisagé en cas de contre-indication aux **β-bloquants** et en l'absence de signe d'insuffisance cardiaque.
• ***ADALATE*** est contre-indiqué.

Prise en charge hospitalière à distance de la phase aiguë [3]

Surveillance, activité physique

• Après 2 à 3 j en USIC, la prise en charge se poursuit en service de cardiologie (salle) pendant 6à 10 j.
• J4-J5 : déambulation en chambre sous surveillance.
• J6-J10 : déambulation libre.

Contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires

• Éducation diététique, traitement d'une dyslipidémie, équilibration d'un diabète.
• Arrêt définitif du tabac (consultation antitabac pour évaluer la dépendance et la prise en charge). Des substituts nicotiniques peuvent être prescrits dès la phase hospitalière.
• Équilibration d'une HTA en privilégiant les **β-bloquants** et les IEC.

Traitement médicamenteux

• **Aspirine**, **inhibiteur de l'enzyme de conversion** : *cf.* ci-dessus.
• **β-bloquant** : privilégier un cardiosélectif sans ou avec faible ASI. La posologie optimale doit permettre une fréquence cardiaque de repos à 50-60/min et une fréquence cardiaque d'effort ne dépassant pas 110/min.
• Une **statine** (traitement hypolipémiant) doit être prescrite dès l'admission même en l'absence d'excès de cholestérol (effet anti-inflammatoire et stabilisateur des plaques d'athérome).

THROMBOLYTIQUES (3) - PHARMACOLOGIE (1)

PROPRIÉTÉS

Activation du système fibrinolytique physiologique en transformant le plasminogène inactif en plasmine active.
L'action protéolytique de la plasmine va s'exercer sur la fibrine du caillot pour le dissoudre et sur le fibrinogène circulant. L'efficacité est d'autant plus grande que le caillot est récent.

INDICATIONS

Infarctus du myocarde à la phase aiguë au mieux avant la 6e h du début de la douleur (**streptokinase**, **altéplase**, **ténectéplase**) ou avant H12 (**rétéplase**).

> Si administration antérieure de **streptokinase** et :
> – survenue d'une allergie au produit : **altéplase** ;
> – récidive d'IDM au-delà de J5 : **altéplase** ;
> – récidive d'IDM avant J5 : **streptokinase** possible.

Embolie pulmonaire aiguë massive avec instabilité hémodynamique (**streptokinase**, **altéplase**, **urokinase**).
Désobstruction des shunts artério-veineux chez les malades hémodialysés, thrombose de prothèse valvulaire cardiaque, occlusion artérielle et veineuse par thrombus récent en cas de traitement endovasculaire, restauration de perméabilité de cathéters endovasculaires (**streptokinase**, **urokinase**).
Accident vasculaire cérébral ischémique vu dans les trois premières heures après le début des symptômes neurologiques (**altéplase**).

CONTRE-INDICATIONS

Absolues

Pathologie intracrânienne connue (néoplasie, anévrisme), antécédent d'hémorragie cérébrale, chirurgie intracrânienne récente, chirurgie médullaire ou oculaire récente < 3 mois, traumatisme crânien ou cervical, HTA sévère non contrôlée (> 180/110 mmHg), accident vasculaire ischémique cérébral < 6 mois, hémorragie extériorisée viscérale, intervention chirurgicale < 10 j, altérations constitutionnelles ou acquises de l'hémostase, biopsie hépatique ou rénale ou aortographie par voie lombaire < 15 j, implantation de prothèse en *Dacron* < 2 mois, suspicion de dissection aortique.
En cas de traitement par **streptokinase** : allergie à la **streptokinase**, infection streptococcique < 12 mois, utilisation de ce produit dans les 6 derniers mois.

Relatives

Âge > 70 ans, hypertension artérielle modérée, ulcère digestif ou cirrhose ne saignant pas, rétinopathie diabétique sévère, massage cardiaque, atteinte hépatocellulaire ou rénale sévère, endocardite, péricardite, traumatisme récent peu important, pancréatite aiguë.
Grossesse : traitement par **streptokinase** contre-indiqué avant le 5e mois et en *post-partum* immédiat. Les autres **thrombolytiques** sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse.
Allaitement : contre-indiqué.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

À administrer en milieu médicalisé spécialisé avec des moyens de surveillance et de réanimation adéquats (Samu, en phase préhospitalière, unités de réanimation).
Évaluer pour chaque patient le rapport bénéfice/risque hémorragique surtout en cas de contre-indications relatives.
Les injections intramusculaires et ponctions artérielles non compressibles sont contre-indiquées en cours de traitement.
Si traitement par **AVK** ou **héparine** au préalable, arrêter puis compenser ou neutraliser le déficit.
Surveillance du traitement : *cf.* Encadré.
Traitement associé : **aspirine** et **héparine standard** sont associées avec des protocoles précis.

INFARCTUS DU MYOCARDE NON COMPLIQUÉ (4)

Bilan standard

ECG, radiographie pulmonaire, échocardiographie-Doppler, mesure de la fraction d'éjection du VG par scintigraphie isotopique (non systématique), recherche de potentiels tardifs ventriculaires à l'ECG amplifié à partir de J8, enregistrement Holter ECG sur 24 h (aide à l'analyse du segment ST, recherche de troubles du rythme et de conduction).

Épreuves fonctionnelles

ECG d'effort à effectuer entre le 5e et le 8e jour d'hospitalisation.

• Contre-indications : âge > 75 ans, signes cliniques d'insuffisance cardiaque, troubles du rythme sévères, récidive douloureuse.

• Réalisé sous traitement antiangineux et limité à l'apparition de symptômes, sans dépasser 70 % de la fréquence cardiaque maximale théorique = épreuve sous-maximale.

• Permet de détecter une ischémie résiduelle, la survenue de troubles du rythme à l'effort et de s'assurer de la bonne adaptation de la posologie des **β-bloquants**.

Une **scintigraphie myocardique au thallium** peut être associée à l'ECG d'effort. Permet d'évaluer l'étendue de l'ischémie, la valeur fonctionnelle du myocarde résiduel et a une valeur localisatrice.

Une **échocardiographie de stress sous dobutamine** peut être proposée quand l'effort est impossible.

Coronarographie +++

• Si elle n'a pas été réalisée à la phase aiguë de la prise en charge de l'infarctus du myocarde, elle est :

– pratiquée dans la majorité des cas entre J3 et J5 en l'absence de récidive douloureuse ;

– systématique en cas d'IDM traité par thrombolyse ;

– très largement prescrite chez les patients de moins de 75 ans, d'autant plus qu'il existe une viabilité et/ou une ischémie myocardique résiduelle aux épreuves fonctionnelles.

L'indication de revascularisation myocardique par pontage aorto-coronaire ou par angioplastie coronaire dépend de :
– lésions coronaires, fonction VG,
– existence d'une ischémie résiduelle,
– existence d'une viabilité myocardique.

Prise en charge à la sortie de l'hôpital

À organiser à la sortie du patient

• Arrêt de travail de 15-20 j
Adapté à la profession.

Convalescence

En ambulatoire ou en milieu spécialisé **en réadaptation cardiologique**.

Conseils hygiéno-diététiques

Renouveler les consignes de lutte contre les facteurs de risque cardiovasculaires, notamment l'arrêt définitif du tabac.

Ordonnance de médicaments

– Un **β-bloquant** ou un **inhibiteur calcique** en cas de contre-indication aux **β-bloquants**.

– Un **antiagrégant plaquettaire** (**aspirine** +++).

– Un traitement hypolipémiant type **statine**.

– Un **inhibiteur de l'enzyme de conversion** à « pleine dose » si la fraction d'éjection du VG est inférieure à 40 % ou si l'IDM est étendu.

– Un **dérivé nitré** d'action immédiate en sublingual, à la demande, doit être systématiquement prescrit et le patient éduqué.

Prescription d'un bilan biologique à effectuer 3 sem. après la sortie

– Glycémie à jeun.

– Dosage du cholestérol total, des cholestérols HDL et LDL et des triglycérides.

Rendez-vous de consultation avec le cardiologue traitant

À fixer 3 sem. après la sortie de l'hôpital.

THROMBOLYTIQUES (4) - PHARMACOLOGIE (2)

EFFETS SECONDAIRES

Risque hémorragique

– Hémorragies mineures (5 à 10 %). Gingivorragies, épistaxis, saignements aux points de ponction, hématomes cutanés.
– Hémorragies majeures (4 à 5 %). Hémorragies intracrâniennes (0,5 %), artérielles périphériques, digestives, urogénitales, rétropéritonéales.

Réactions allergiques

– Uniquement avec la **streptokinase**.
– Surviennent de façon transitoire en début de traitement : hypotension, tachycardie, fièvre, frissons, myalgies, nausées, vomissements, éruption cutanée, hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.
– Rarement, choc anaphylactique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Risque hémorragique accru en cas de traitement anticoagulant oral ou injectable ou antiagrégant plaquettaire associé.
Ne pas mélanger à d'autres substances médicamenteuses dans le flacon ni dans une perfusion.

Traitement d'une hémorragie grave non contrôlée

Arrêt du traitement thrombolytique, de l'**aspirine** et de l'**héparine**.
Compression prolongée des abords vasculaires.
Traitement antifibrinolytique : **acide tranexamique** en IV lente (***cf.*** **Hémostatiques généraux en cardiologie**).
Neutralisation de l'**héparine** circulante par la **protamine**.
Correction des anomalies par transfusion selon les besoins (fibrinogène, plasma frais congelé, culots globulaires).

Surveillance du traitement thrombolytique

Elle comprend :
– la surveillance de l'efficacité du traitement avec l'apparition de critères de réperméabilisation coronaire : l'incidence de la reperméabilisation coronaire est de 50 à 75 % dans les 3 premières heures selon le **thrombolytique** utilisé ;
– la surveillance de la tolérance du traitement.
1. Clinique : disparition de la douleur angineuse. En cas de récidive angineuse (= réocclusion dans 15 % des cas), une coronarographie est réalisée pour pratiquer une angioplastie de sauvetage.
2. ECG : diminution voire disparition du sus-décalage du segment ST. Arythmies ventriculaires de reperfusion (extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire, rythme idioventriculaire accéléré). Troubles conductifs. ECG pendant la perfusion, à la fin de la perfusion puis toutes les 4 h pendant 24 h.
3. Biologie : CPK avec fraction CPKMB, myoglobine, troponine. Le pic de CPK est plus précoce (< 4e h) qu'en cas d'IDM d'évolution spontanée. NFS, plaquettes, TP, TCA, fibrinogène/6 h pendant 24 h.
4. Surveillance de la tolérance : surveillance des points de ponction, signes hémorragiques latents ou patents. Échocardiographie + Doppler pour évaluer la fonction systolique VG au décours de la perfusion et éliminer un épanchement péricardique.

Score d'occlusion de l'artère responsable de l'IDM évalué à la coronarographie

TIMI *(Thrombolysis in myocardial infarction)* 0
– absence complète de flux au-delà de l'obstruction.
TIMI 1
– passage du produit de contraste au-delà de la sténose sans opacification complète du lit d'aval.
TIMI 2
– passage du produit de contraste au-delà de la sténose,
– opacification complète du lit d'aval,
– vitesse de lavage ralentie.
TIMI 3
– TIMI 2 mais vitesse de lavage non ralentie.

INFARCTUS DU MYOCARDE NON COMPLIQUÉ (5)

Première visite posthospitalière (à 3 sem.)

• Interrogatoire avec appréciation de l'activité physique, examen clinique, ECG.

Prescription d'un **hypocholestérolémiant** (si cela n'a pas été fait à la sortie de l'hôpital) type **statine** (***ZOCOR***).
Ex. : ***ZOCOR*** 20 mg : 1 cp./j.
Renouvellement de conseils diététiques adaptés au patient.

Examens à effectuer 4 à 6 sem. après l'IDM

ECG d'effort

• Doit être maximal, c'est-à-dire mené jusqu'à 100 % de la fréquence maximale théorique.
• Sert à s'assurer du bon contrôle par le traitement médicamenteux d'une éventuelle ischémie résiduelle.
• Conditionne la reprise du travail (valeur pronostique).

Évaluation de la fonction ventriculaire gauche

• Par **échocardiographie-Doppler**.
• Ou par **scintigraphie myocardique au thallium** couplée à une épreuve d'effort ou à une injection de ***PERSANTINE***.
• Un délai de 4 à 6 sem. après l'IDM est nécessaire pour juger de la récupération d'une zone akinétique en cas de reperfusion.

Consultation au 3e mois

• À avancer en cas d'événements intercurrents ou de symptômes résiduels.
• Un **nouveau bilan lipidique** doit être fait pour modifier éventuellement la posologie de l'hypolipémiant.

Consultations aux 6e et 9e mois

• Simple surveillance clinique et ECG.
• Contrôle du bon respect des règles hygiéno-diététiques.

Consultation au 12e mois

Cette consultation est l'occasion de renouveler :

ECG d'effort

• À effectuer sous traitement antiangineux.
• En cas d'ischémie d'effort non contrôlée par le traitement, une coronarographie est indiquée à la recherche d'une nouvelle lésion coronaire ou d'une resténose significative.

Évaluation de la fonction ventriculaire gauche

Par échocardiographie-Doppler.

Consultations suivantes

Si le bilan à 1 an est rassurant, les consultations cardiologiques pourront être espacées **tous les 6 mois**.

Bilan annuel

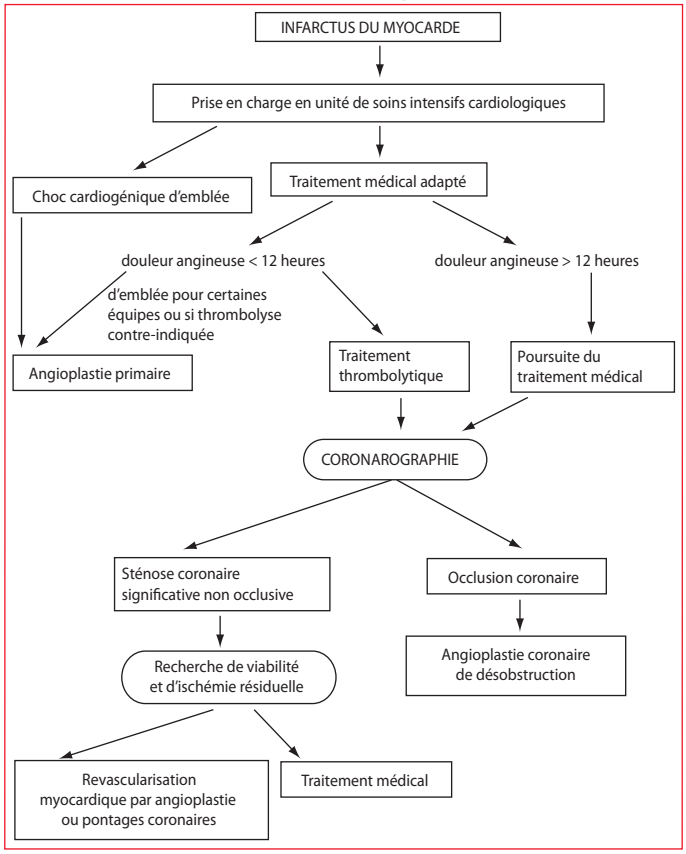
ECG d'effort sous traitement, échocardiographie-Doppler, bilan lipidique.

CONSENSUS

[1] Infarctus aigu du myocarde, *ESC*, 2003, www.escardio.org
[2] Syndrome coronaire aigu, *ESC*, 2007, www.escardio.org
[3] Prise en charge de l'infarctus du myocarde après la phase aiguë, *SFC*, 2001, www.cardio-sfc.org/

INFARCTUS DU MYOCARDE AIGU

Arbre décisionnel thérapeutique



INFARCTUS DU MYOCARDE : COMPLICATIONS PRÉCOCES (1)

Les traitements de chaque complication sont détaillés dans les chapitres correspondants.

Complications rythmiques

Généralités

Leur diagnostic repose sur **la surveillance continue du rythme cardiaque** pendant le séjour en USIC (unité de soins intensifs cardiologiques).
En cas de détection d'un trouble du rythme, celui-ci doit être enregistré sur papier sauf en cas de troubles du rythme auriculaire mal tolérés ou ventriculaire graves où un choc électrique externe est immédiatement réalisé.

Le choix du traitement immédiat dépend de la tolérance hémodynamique :
– choc électrique externe en urgence en cas de troubles du rythme mal tolérés,
– traitement médicamenteux dans les autres cas.

Le traitement préventif des récidives est systématique.

Correction des facteurs favorisants

- Hypokaliémie : KCl en IV.
- Hypoxémie : O_2 au masque.
- Acidose métabolique sévère : alcalinisation.
- Hypomagnésémie : $MgSO_4$ en IV.

Troubles du rythme supraventriculaire

- Anticoagulation efficace (ratio TCA entre 2 et 3) par ***HÉPARINE STANDARD*** en IV continu.
- Ralentir la cadence ventriculaire par une dose de charge en IV ou *per os* de ***CORDARONE***.
- Les **antiarythmiques de classe Ic** (ex. : ***FLÉCAÏNE***) sont contre-indiqués (effet inotrope négatif, surmortalité par effet proarythmogène).
- Après retour en rythme sinusal, prévention des récidives par ***CORDARONE*** *per os*.
- En cas de mauvaise tolérance hémodynamique : régularisation par choc électrique externe sous courte anesthésie générale.

Troubles du rythme ventriculaire

Ils sont souvent induits par la reperfusion soit spontanée soit favorisée par le traitement thrombolytique.
Après régularisation, l'indication d'un traitement antiarythmique oral au long cours va dépendre de la fonction VG à distance, de la présence de potentiels tardifs et de la sévérité des troubles du rythme ventriculaire sur le Holter-ECG/24 h.

► *Extrasystoles ventriculaires fréquentes > 5/min, polymorphes et menaçantes*
XYLOCARD à la phase aiguë.

► *Rythme idioventriculaire accéléré (tachycardie ventriculaire lente entre 55 et 110/min)*
- Le plus souvent bien toléré sur le plan hémodynamique et régresse spontanément.
- Soit abstention thérapeutique,
- Soit accélération prudente du rythme sinusal par ***ATROPINE*** 0,5 à 1 mg en SC ou IV.

INFARCTUS DU MYOCARDE : COMPLICATIONS PRÉCOCES (2)

► *Tachycardie ventriculaire*

• En cas de **mauvaise tolérance hémodynamique** : régularisation par **choc électrique externe** en urgence sous courte anesthésie générale puis traitement d'entretien par ***XYLOCARD*** ou ***CORDARONE***.

• En cas de **bonne tolérance hémodynamique** : ***XYLOCARD*** en IV en 1re intention, sinon ***CORDARONE*** en IV en perfusion continue.

• ***RYTHMODAN*** et **antiarythmiques de classe Ic** sont contre-indiqués.

► *Fibrillation ventriculaire*

Choc électrique externe en extrême urgence (360 joules) à recommencer en cas d'échec.

• La réanimation médicale associée est décrite dans *Arrêt cardiocirculatoire*.

• Après retour en rythme sinusal, prévention des récidives par ***XYLOCARD*** ou ***CORDARONE***.

Troubles conductifs

Dans les IDM antérieurs

Un BAV III, un BAV II, un bi-bloc alternant, un bloc bi- ou trifasciculaire, un BBG isolé récent imposent un **entraînement électrosystolique temporaire**.

Un PR long, un HBAG, un HBPG ou un BBD isolé imposent une surveillance rapprochée. En cas d'aggravation, un entraînement électrosystolique temporaire s'impose.

Dans les IDM inférieurs

• La bonne tolérance clinique habituelle impose l'**abstention thérapeutique**.

• Un entraînement électrosystolique temporaire est indiqué en cas de :
– bradycardie symptomatique ;
– bradycardie inadaptée au bas débit cardiaque ;
– extension de l'IDM au ventricule droit avec mauvaise tolérance hémodynamique ;
– BAV associé à une hyperexcitabilité ventriculaire nécessitant un traitement antiarythmique ;
– choc cardiogénique.

INFARCTUS DU MYOCARDE : COMPLICATIONS PRÉCOCES (3)

Insuffisance ventriculaire gauche aiguë

Facteurs déclenchants

• Troubles du rythme auriculaire rapide ou ventriculaire.
• IDM d'emblée étendu ou extension de l'IDM initial à d'autres territoires myocardiques.
• Fonction VG préalablement altérée.
• Prescription de médicaments inotropes négatifs.

Prise en charge thérapeutique

• Doit se faire dès les premiers signes cliniques au domicile du patient, pendant le transport médicalisé puis en USIC.

• Repose essentiellement sur l'oxygénothérapie au masque, un traitement diurétique en IV et un vasodilatateur veineux en IV.
• Une intubation avec ventilation assistée peut être nécessaire ainsi qu'une surveillance hémodynamique par sonde de Swan-Ganz.

• En cas de réponse hémodynamique incomplète, on associe un traitement inotrope positif : **dopamine**.
• En cas d'échec persistant, **milrinone** peut être prescrite.

Choc cardiogénique

C'est l'indication d'une désobstruction coronaire par voie percutanée en urgence.

• Traitement des facteurs aggravants essentiellement rythmiques.
• Correction des troubles métaboliques, hypovolémie, hypoxémie, acidose métabolique.
• Assurer un débit dans les organes périphériques par :
– administration de molécules inotropes positives quand la pression capillaire pulmonaire est supérieure à 15 mmHg [*cf.* Choc cardiogénique (1)] ;
– administration de vasodilatateurs si la pression artérielle le permet : **dérivés nitrés** ou rarement **nitroprussiate de sodium**.
En l'absence d'amélioration initiale, indication à la mise en place d'une **contre-pulsion par ballon intra-aortique**.

Complications mécaniques

Intérêt majeur de la surveillance régulière par échocardiographie-Doppler pour déceler de telles complications.

Insuffisance mitrale (IM) aiguë par rupture de pilier

• En cas d'IM massive avec œdème aigu pulmonaire ou choc cardiogénique résistant au traitement médicamenteux : chirurgie mitrale en urgence.
• En cas de stabilisation de l'état hémodynamique : bilan coronarographique puis chirurgie différée de 24-48 h.
• Rarement bonne tolérance clinique et hémodynamique sous traitement médicamenteux : chirurgie vers la 3e sem.

Rupture septale

• Stabilisation hémodynamique initiale par molécules inotropes positives et vasodilatatrices.
• Mise en place d'une contre-pulsion par ballon intra-aortique permettant le bilan coronarographique.
• Fermeture chirurgicale de la brèche septale dans les 24-48 h.

Fissuration du ventricule gauche

Chirurgie en extrême urgence.

INFARCTUS DU MYOCARDE : COMPLICATIONS PRÉCOCES (4)

IDM étendu au ventricule droit

- Intérêt du traitement thrombolytique précoce ou de l'angioplastie coronaire à la phase aiguë.
- Arrêt des **dérivés nitrés** et **diurétiques**.
- Régime normosodé.
- Remplissage vasculaire sous contrôle des pressions de remplissage et du débit cardiaque (sonde de Swan-Ganz).
- Utilisation de molécules inotropes positives.
- Correction de troubles conductifs par entraînement électrosystolique temporaire idéalement auriculo-ventriculaire.

Péricardite aiguë

- Toujours penser à une fissuration du VG.
- Un épanchement liquidien abondant à l'échocardiographie impose l'**arrêt des anticoagulants** (transformation hémorragique toutefois exceptionnelle).
- Évacuation par ponction péricardique seulement en cas de signes de tamponnade.
- Repos au lit. Différer l'épreuve d'effort et la coronarographie.
- ***ASPIRINE*** 1 g x 3/j.

Thrombus intraventriculaire gauche

- Risques d'embolie périphérique.
- ***HÉPARINE STANDARD*** en IV à doses efficaces (ratio TCA entre 2 et 3) pendant une dizaine de jours puis relais par un traitement **antivitamines K** (INR entre 2 et 3) à poursuivre jusqu'à disparition du thrombus vérifié par échocardiographie.

Surveillance échocardiographique itérative.

- Le traitement antivitamine K est définitif en cas de :

– anévrisme du ventricule gauche ;
– dysfonction ventriculaire gauche sévère ;
– antécédents thromboemboliques.

INFARCTUS DU MYOCARDE : COMPLICATIONS TARDIVES

Syndrome de Dressler

• Péricardite récidivante + épanchement pleural + douleurs articulaires diffuses + syndrome inflammatoire biologique.
• ***ASPIRINE*** 2 à 3 g/j.
• Les **AINS** sont à éviter du fait du retard à la cicatrisation du VG, du risque de rupture cardiaque et d'augmentation des résistances coronaires.

Anévrisme pariétal du ventricule gauche

• Traitement anticoagulant à vie (**AVK**) avec un INR souhaité entre 2 et 3.
• Rôle favorable des **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** (ex. : ***ZESTRIL***, ***TRIATEC***) précocement prescrits.
• Traitement chirurgical en cas d'anévrisme compliqué (mortalité 20 %).

Arythmies ventriculaires rapides

Le choix du traitement est très discuté.

Effet aggravant des **antiarythmiques de classe I** en particulier Ic ainsi que du ***SOTALEX***.

La ***CORDARONE*** constitue une bonne alternative.

Insuffisance ventriculaire gauche chronique

• Rechercher une cause pouvant être traitée chirurgicalement (anévrisme pariétal, IM, rupture septale).

• Discuter une revascularisation essentiellement chirurgicale en cas de lésions coronaires accessibles et de viabilité myocardique qu'il faut rechercher.

• Traitement médical maximal associant **diurétique**, **inhibiteur de l'enzyme de conversion** ou **antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II**, **bêtabloquant**, **antialdostérone** ± **AVK** ± **antiarythmique** (***CORDARONE***).
• Discuter l'indication d'une transplantation cardiaque chez des patients de moins de 65 ans réfractaires au traitement médical maximal.

INSUFFISANCE CARDIAQUE GAUCHE CHRONIQUE (1)

Elle est définie par l'incapacité du cœur à assurer un débit suffisant aux besoins métaboliques et fonctionnels des différents organes. Cela se traduit cliniquement par l'accroissement des pressions en amont du ventricule insuffisant (responsable des signes d'insuffisance ventriculaire congestive dans la circulation pulmonaire), et/ou la réduction du volume d'éjection systolique, voire du débit destiné aux circulations périphériques.

Les principaux objectifs du traitement pharmacologique ou non pharmacologique sont [1] :

– réduire les symptômes et améliorer la qualité de vie (très important pour les patients en stades III et IV NYHA) ;

– diminuer la morbidité majeure en particulier les hospitalisations pour insuffisance cardiaque;

– réduire la mortalité qui répond à 2 mécanismes principaux : l'insuffisance cardiaque progressive et la mort subite, souvent mais pas toujours d'origine rythmique ;

– prévenir la progression de l'insuffisance cardiaque, en passant probablement par une inversion du remodelage ventriculaire (objectif prioritaire aux stades précoces I et II NYHA).

Classification NYHA

Stade I : absence de gêne sauf pour des efforts importants inhabituels.
Stade II : limitation survenant à l'effort (marche rapide, montée des escaliers).
Stade III : limitation des gestes de la vie courante (classe souvent divisée en IIIa et IIIb).
Stade IV : gêne au moindre effort ou dyspnée permanente au repos.

Bilan minimum

- Groupe, Rhésus, RAI, numération formule sanguine, plaquettes, TP, TCK, ionogramme sanguin, urée, créatinine, enzymes cardiaques.
- ECG, radiographie pulmonaire, échocardiographie.
- Éventuellement : cathétérisme cardiaque droit/gauche, coronarographie, fraction d'éjection isotopique, épreuve d'effort avec mesure des gaz respiratoires à l'effort (VO_2 max).

INSUFFISANCE CARDIAQUE GAUCHE CHRONIQUE (2)

Règles hygiéno-diététiques

• **Régime peu salé (2 à 3 g/j)** adapté au stade de l'insuffisance cardiaque et à la natriurèse.
Les sels de substitution sont autorisés mais exposent au risque d'hyperkaliémie.
• Éviter l'alcool.
• Exercice régulier adapté (marche) en proscrivant les efforts violents ou prolongés.
• Régime hypocalorique en cas de surcharge pondérale et correction des autres facteurs de risque cardiovasculaires.

Régime hyposodé (2 g/24 h)

L'alimentation normale apporte 10 à 15 g de NaCl par jour (1/3 par le pain, 1/3 par les autres aliments et 1/3 par le sel de table).
Sont déconseillés :
– le pain et les biscottes ordinaires,
– toutes les charcuteries,
– les poissons séchés, salés ou fumés,
– les crustacés et les coquillages,
– les fromages, le beurre, la margarine,
– le lait (limité à 1/3 de litre par jour),
– les conserves, y compris les sucrées et les plats cuisinés,
– les eaux gazeuses : *Vichy*, *Vals*, *Badoit*, etc. Le *Perrier*, contenant très peu de sel, est autorisé,
– les gâteaux secs, les pâtisseries du commerce et le chocolat.
On fournira au patient une liste des aliments autorisés et interdits avec leur composition en sel et un menu type.
Il faut noter que les comprimés effervescents contiennent du sel. L'alimentation sera relevée par des condiments sans sel. Tous les modes de cuisson sont permis.

Teneur en Na (en mg/100 g) des principaux aliments :
1 g de NaCl = 0,40 g de Na = 17 mEq de Na.
• Viandes : jambon (2 100), saucisse (1 000), mouton (80), bœuf (70), poulet (70), porc (60), lapin (40).
• Poissons : sardine à l'huile (760), thon en boîte (360), 12 huîtres (200), cabillaud (75), saumon frais (48).
• Farineux : pain (500), biscottes (280 à 400), pâtes (5), riz (3).
• Légumes : choucroute (650), haricots verts et blancs et petits pois (conserve) (300 à 400), céleri et épinards (100), carottes (50), tomates (5), haricots verts (frais) (3).
• Laitages : beurre (200), margarine (270 à 300), fromage (150 à 400), lait (50), yaourts (50).
• Biscuits secs (300), confiture (15).
• Fruits : fruits secs (10 à 25), autres (1 à 5).
• Boissons (mg/L) : *Vichy* (1 600), cidre (100), bière (80), vin (70), *Perrier* (14) *Coca-cola* (10).

INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC) (1)

■ Bénazépril

CIBACÈNE					
5 à 10 mg/j en 1 prise (dose maximale : 20 mg)	28 cp. séc. 5 mg 28 cp. séc. 10 mg	9,01 14,67	I I	65 % 65 %	0,32 0,52
BRIEM					
5 à 10 mg/j en 1 prise (dose maximale : 20 mg)	30 cp. séc. 5 mg 90 cp. séc. 5 mg 30 cp. séc. 10 mg 90 cp. séc. 10 mg	9,62 26,42 15,67 42,01	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,32 0,29 0,52 0,47
CIBADREX					
10 mg de **bénazépril** + 12,5 mg d'**hydrochlorothiazide** 1/2 à 1 cp./j en 1 prise	30 cp. séc. 90 cp. séc.	20,89 54,67	I I	65 % 65 %	0,70 0,61
BRIAZIDE					
bénazépril 10 mg + **hydrochlorothiazide** 12,5 mg 1/2 à 1 cp./j en 1 prise	28 cp. séc.	19,53	I	65 %	0,70

■ Captopril

LOPRIL					
25 à 100 mg/j en 2 à 3 prises en dehors des repas (dose maximale : 150 mg)	30 cp. séc. 25 mg 30 cp. séc. 50 mg	8,04 13,90	I I	65 % 65 %	0,27 0,46
CAPTEA					
50 mg de **captopril** + 25 mg d'**hydrochlorothiazide** 1/2 à 1 cp./j en 1 prise en dehors des repas	28 cp. séc.	10,33	I	65 %	0,37
ECAZIDE					
50 mg de **captopril** + 25 mg d'**hydrochlorothiazide** 1/2 à 1 cp./j en 1 prise en dehors des repas	28 cp. séc.	10,33	I	65 %	0,37

■ Cilazapril

JUSTOR					
2,5 mg/j en une prise	28 cp. séc. 2,5 mg	19,14	I	65 %	0,68

■ Énalapril

RENITEC					
5 à 20 mg/j en 1 à 2 prises (dose maximale : 80 mg dans l'HTA)	28 cp. séc. 5 mg 28 cp. séc. 20 mg	4,99 13,26	I I	65 % 65 %	0,18 0,47
CO-RENITEC					
20 mg d'**énalapril** + 12,5 mg d'**hydrochlorothiazide** 1/2 à 1 cp./j en 1 prise	28 cp. séc. 50 cp. séc.	11,93	I I	65 %	0,43

INSUFFISANCE CARDIAQUE GAUCHE CHRONIQUE (3)

Traitement médicamenteux de première intention

L'association **diurétiques-inhibiteurs de l'enzyme de conversion-bêtabloquants** constitue la base du traitement médical de l'insuffisance cardiaque gauche.

Diurétiques

Ils s'opposent à la rétention hydrosodée et diminuent le travail cardiaque. On utilise en règle générale un **diurétique de l'anse**. En raison d'une insuffisance rénale fonctionnelle fréquente, les **thiazidiques** sont relativement inefficaces et la déplétion sodée doit être puissante. Les **diurétiques de l'anse** sont essentiels dans le traitement symptomatique quand les signes congestifs sont présents. Ils doivent toujours être prescrits en association. Pas d'essai contrôlé sur leur impact en termes de symptômes ou de mortalité.

• **Diurétiques de l'anse**, **furosémide** (***LASILIX***) : 20 à 60 mg/j (stades II et III), jusqu'à 80 à 160 mg/j, voire 500 mg/j (stade IV). Il faut penser à la supplémentation potassique.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Ils sont recommandés en première intention dans la dysfonction ventriculaire gauche inférieure à 40-45 %. Ils sont recommandés en traitement initial en l'absence de signe congestif, et en association aux diurétiques en présence de signes congestifs.

Ils diminuent la mortalité et améliorent la qualité de vie quels que soient l'étiologie et le degré de l'insuffisance cardiaque. Leurs effets bénéfiques sont le résultat de leur double action hémodynamique (vasodilatation artérielle et veineuse) et neurohormonale.

Ils doivent être augmentés progressivement jusqu'à la dose cible démontrée efficace dans les grandes études, et non pas seulement en fonction de l'amélioration symptomatique. On surveillera la kaliémie, la fonction rénale et la pression artérielle. Toutefois, l'insuffisance rénale en elle-même n'est pas une contre-indication et les insuffisants cardiaques tolèrent souvent des pressions artérielles systoliques inférieures à 100 mmHg.

– **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion**, **énalapril** (***RENITEC***) : débuter par 1/2 cp. à 5 mg/j et augmenter jusqu'à 20 mg/j.

– **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion**, **ramipril** (***TRIATEC***) : débuter par 1 cp. à 1,25 mg et augmenter jusqu'à 10 mg/j.

INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC) (2)

■ Fosinopril

FOZITEC					
10 à 20 mg/j en 1 prise	30 cp. séc. 10 mg	15,44	I	65 %	0,51
	90 cp. séc. 10 mg	41,43	I	65 %	0,46
	30 cp. 20 mg	19,42	I	65 %	0,65
	90 cp. 20 mg	51,10	I	65 %	0,57
FOZIRETIC					
20 mg de **fosinopril** + 12,5 mg d'**hydrochlorothiazide** 1/2 à 1 cp./j	28 cp. séc.	15,86	I	65 %	0,57

■ Lisinopril

PRINIVIL					
5 à 20 mg/j en 1 prise (dose maximale : 80 mg dans l'HTA)	28 cp. séc. 5 mg	4,43	I	65 %	0,16
	84 cp. séc. 5 mg	12,21	I	65 %	0,15
	28 cp. séc. 20 mg	17,25	I	65 %	0,62
	84 cp. séc. 20 mg	45,85	I	65 %	0,55
ZESTRIL					
5 à 20 mg/j en 1 prise (dose maximale : 80 mg dans l'HTA)	28 cp. séc. 5 mg	4,43	I	65 %	0,16
	28 cp. séc. 20 mg	17,25	I	65 %	0,62
PRINZIDE					
20 mg de **lisinopril** + 12,5 mg d'**hydrochlorothiazide** 1/2 à 1 cp./j en 1 prise	28 cp. séc.	15,24	I	65 %	0,54
ZESTORETIC					
20 mg de **lisinopril** + 12,5 mg d'**hydrochlorothiazide** 1/2 à 1 cp./j en 1 prise	30 cp. séc.	16,28	I	65 %	0,54
	90 cp. séc.	43,47	I	65 %	0,48

■ Périndopril

COVERSYL					
2 à 4 mg/j en 1 prise en dehors des repas	30 cp. séc. 2,5 mg	19,39	I	65 %	0,65
	90 cp. séc. 2,5 mg	51,03	I	65 %	0,57
	30 cp. séc. 5 mg	27,37	I	65 %	0,91
	90 cp. séc. 5 mg	70,44	I	65 %	0,78
	30 cp. séc. 10 mg	42,98	I	65 %	1,43
	90 cp. séc. 10 mg	112,84	I	65 %	1,25

INSUFFISANCE CARDIAQUE GAUCHE CHRONIQUE (4)

Bêtabloquants

Adjonction récente mais majeure au traitement de l'insuffisance cardiaque Ils sont recommandés chez tous les patients :
– en insuffisance cardiaque STABLE légère, modérée ou sévère (ischémique ou non ischémique);
– en stade NYHA II à IV;
– avec une fraction d'éjection altérée;
– en association aux **diurétiques** et **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** ;
– après un infarctus du myocarde avec dysfonction systolique ventriculaire gauche.
Ils diminuent la mortalité, le nombre d'hospitalisations, les poussées d'insuffisance cardiaque et améliorent le statut fonctionnel et la fraction d'éjection.

► *Précautions d'emploi*
• Fréquence cardiaque > 60/min.
• Pression artérielle systolique > 85 mmHg.
• Patient euvolémique.
• En commençant à faible dose et en augmentant progressivement (par paliers de 15 j) jusqu'à la dose cible ou la dose maximale tolérée.
• Sous surveillance régulière +++. Une fatigue peut apparaître au début du traitement mais ne doit pas conduire à arrêter les **bêtabloquants**. En cas de signes congestifs adapter les doses de **diurétiques** ± diminuer les doses de **bêtabloquants**.

► *Quatre bêtabloquants sont préférentiellement utilisés*
• **Alpha-bêtabloquants**, **carvédilol** (***KREDEX***) : bêtabloquant non cardioselectif aux propriétés vasodilatatrices et antioxydantes. Dose test de 1/2 cp. à 6,25 mg puis 1/2 cp. à 6,25 mg x 2/j. Dose cible : 25 mg x 2/j.
• **Bêtabloquant**, **bisoprolol** (***CARDENSIEL*** ou ***CARDIOCOR***) : bêtabloquant cardioselectif. Dose initiale 1,25 mg x 1/j. Dose cible 10 mg x 1/j.
• **Bêtabloquant**, **succinate de métoprolol**, (***SELOZOK LP***) : bêtabloquant cardioselectif. Dose initiale 23,75 mg x 1/j. Dose cible 190 mg x 1/j.
Bêtabloquant : **nébivolol** (***NÉBILOX*** ou ***TEMERIT***) : bêtabloquant cardioselectif. Dose initiale 1,25 mg x 1/j. Dose cible 10 mg x 1/j.

Mécanismes des effets bénéfiques des bêtabloquants
• Diminution de la fréquence cardiaque, amélioration de la balance energétique cellulaire, prolongation du remplissage diastolique et de la perfusion coronaire
• Effet anti-ischémique
• Effet antihypertenseur
• Effet antiarythmique
• Inhibition du système rénine-angiotensine
• Inhibition de l'apoptose

INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC) (3)

■ Quinapril

ACUITEL					
5 à 20 mg/j en 1 à 2 prises (dose maximale : 40 mg)	28 cp. séc. 5 mg 28 cp. séc. 20 mg	5,65 15,11	I I	65 % 65 %	0,20 0,54
KOREC					
5 à 20 mg/j en 1 à 2 prises (dose maximale : 40 mg)	28 cp. séc. 5 mg 28 cp. séc. 20 mg	5,65 15,11	I I	65 % 65 %	0,20 0,54
QUINAPRIL TEVA					
5 à 20 mg/j en 1 à 2 prises (dose maximale : 40 mg)	28 cp. séc. 10 mg	5,63	I	65 %	0,20
ACUILIX					
quinapril 20 mg + **hydrochlorothiazide** 12,5 mg 1/2 à 1 cp./j en 1 prise	28 cp. séc.	13,94	I	65 %	0,50
KORETIC					
1/2 à 1 cp./j en 1 prise	28 cp. séc.	13,94	I	65 %	0,50

■ Ramipril

TRIATEC					
2,5 à 5 mg/j en 1 prise (dose maximale : 10 mg)	30 cp. 1,25 mg 90 cp. 1,25 mg 30 cp. séc. 2,5 mg 90 cp. séc. 2,5 mg 30 cp. séc. 5 mg 90 cp. séc. 5 mg 30 cp. séc. 10 mg 90 cp. séc. 10 mg	12,61 34,55 14,72 39,68 18,39 48,61 27,00 69,54	I I I I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,42 0,38 0,49 0,44 0,61 0,54 0,90 0,77

■ Trandolapril

ODRIK					
2 mg/j en 1 prise (dose max. : 4 mg)	28 gél. 0,5 mg 28 gél. 2 mg 28 gél. 4 mg	5,08 14,31 22,43	I I I	65 % 65 % 65 %	0,18 0,51 0,80

■ Zofénopril

ZOFÉNIL					
15 à 30 mg/j en 1 prise	30 cp. 15 mg 90 cp. 15 mg 30 cp. 30 mg 90 cp. 30 mg	18,46 48,77 18,46 48,77	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,62 0,54 0,62 0,54

INSUFFISANCE CARDIAQUE GAUCHE CHRONIQUE (5)

Digitaliques

Ils ont vu leur place se réduire très significativement dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, depuis qu'il a été montré qu'ils ne réduisaient pas la mortalité mais uniquement le nombre de poussées d'insuffisance cardiaque chez les patients déjà traités par **diurétiques** et **IEC**. En pratique, la **digoxine** peut être administrée à tous les patients déjà traités par **diurétiques** et **IEC** (idéalement en cas de fibrillation auriculaire). Toutefois, il faut s'en abstenir en cas de risque arythmogène important (cardiopathie ischémique évoluée, hypokaliémie, troubles du rythme ventriculaire menaçants).

Digitaliques, **digoxine** (***DIGOXINE***) : 1/2 à 1 cp. à 0,25 mg/j, sans dose de charge, pour avoir des taux plasmatiques efficaces entre 0,5 et 1,5 ng/mL.

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou ARA II

Ils bloquent plus complètement que les **IEC** la formation d'angiotensine II. Ils ont le plus souvent une excellente tolérance. Il a été montré que le **valsartan** (***TAREG***) et le **candésartan** (***ATACAND***, ***KENZEN***) (seuls **ARA II** à avoir l'AMM dans cette indication) sont une alternative valide en cas d'intolérance aux **IEC** car ils réduisent la morbi-mortalité des patients. Le **candésartan** pourrait même apporter un surcroît de bénéfice en termes de mortalité cardiovasculaire, en association à un **IEC** (attention à l'hyperkaliémie).

Valsartan (***TAREG***) : débuter à 20 mg/j jusqu'à 80 à 160 mg 2 fois par jour.

Diurétique antialdostérone

La **spironolactone** réduit de 30 % environ la mortalité globale dans l'insuffisance cardiaque. Sous réserve d'une kaliémie régulièrement surveillée et de l'absence d'insuffisance rénale, un **antialdostérone** doit être souvent associé aux **IEC**, au moins dans les insuffisances cardiaques stades III et IV de la NYHA. Pour le stade II, les preuves restent insuffisantes. Un **diurétique antialdostérone** peut être utilisé en association à un **diurétique de l'anse** pour augmenter la kaliémie, ce qui est particulièrement indiqué cas de troubles du rythme ventriculaire.

Spironolactone (***ALDACTONE***) : en débutant à 1/2 cp. à 50 mg 1 j sur 2 et en augmentant jusqu'à 50 mg/j en fonction de la tolérance biologique (kaliémie, créatininémie). L'**éplérénone** (***INSPRA***), nouvel **antialdostérone**, peut également être prescrit à la posologie de 50 mg/j en 1 prise. Cette posologie doit être atteinte progressivement en 4 sem. en fonction de la kaliémie. Débuter à 25 mg/j.

INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC) (4)

PROPRIÉTÉS

Inhibition de la kininase II (enzyme responsable de la conversion d'angiotensine I en angiotensine II et de la dégradation de la bradykinine). Action inhibitrice sur les systèmes rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) circulants et tissulaires. Augmentation de la bradykinine et des prostaglandines vasodilatatrices. Diminution de la stimulation sympathique.
Action hémodynamique (vasodilatation artérielle et veineuse) et neurohormonale avec effet structural (action antiproliférative sur les cellules musculaires cardiaques et vasculaires).
Dans l'HTA : néphroprotection chez le diabétique, régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche et association synergique avec les diurétiques.
Élimination par voie rénale sauf **trandolapril** (33 % rénale et 66 % hépatique) et **fosinopril** (50 % rénale et 50 % hépatique).
Absorption du **captopril** et du **perindopril** diminuée de 30 % par l'alimentation.

INDICATIONS

Hypertension artérielle : tous les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** et les associations avec l'**hydrochlorothiazide** (après l'échec d'une monothérapie).
Insuffisance cardiaque : **captopril**, **cilazapril**, **énalapril**, **fosinopril**, **lisinopril**, **perindopril**, **quinapril**, **ramipril**.
Post-infarctus : **captopril**, **lisinopril**, **ramipril**, **trandolapril**.
Il semble toutefois que l'effet dans l'insuffisance cardiaque et le post-infarctus soit un effet de classe (non lié au type d'inhibiteur de l'enzyme de conversion).

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : accidents néonataux (surtout 2e et 3e trim.).
Allaitement : passage dans le lait maternel (très faible).
Allergie.
Sténose bilatérale des artères rénales.
Hémodialyse avec membranes à haute perméabilité (polyacrylonitrile) : risque de réaction anaphylactoïde.
Associations avec l'**hydrochlorothiazide** :
- Clairance de la créatinine < 30 mL/min.
- Allergie aux **sulfamides**.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Hypokaliémie et hyponatrémie réfractaires.
- Hyperuricémie symptomatique.

INSUFFISANCE CARDIAQUE GAUCHE CHRONIQUE (6)

Autres traitements médicamenteux

Dérivés nitrés retards

Aucune étude n'a clairement démontré son efficacité.

Inhibiteurs calciques

Place très modeste.

- **Diltiazem**, **nifédipine** : pas de preuve de leur efficacité.
- **Vérapamil** : contre-indiqué à cause de son effet inotrope négatif.
- **Dihydropyridines** « récents » (**amlodipine**, **félodipine**) : pas d'action délétère sur le pronostic. Peuvent être utilisés en cas d'hypertension artérielle ou d'ischémie myocardique.

Traitements antiarythmiques

Tous contre-indiqués sauf l'**amiodarone** (***CORDARONE***) qui n'a pas d'effet inotrope négatif et qui n'a pas d'action délétère sur le pronostic. Elle reste très largement prescrite en France en cas de cardiopathie ischémique, de troubles du rythme ventriculaire graves ou de fibrillation auriculaire paroxystique.

Traitement anticoagulant

Il n'est pas systématique.

Les **antivitamines K** (INR entre 2 et 3) sont indiquées en cas :

– d'arythmie complète par fibrillation auriculaire ;
– de dilatation de l'oreillette gauche ;
– de fraction d'éjection du ventricule gauche très altérée (FE < 30 %) surtout si présence de contraste spontané à l'échocardiographie ;
– d'anévrisme et de thrombus intracardiaque ;
– d'antécédents d'embolie systémique d'origine cardiaque ;
– d'accidents thromboemboliques veineux (pour une durée de 3 à 6 mois).

Les **antiagrégants plaquettaires** sont indispensables en cas d'insuffisance cardiaque ischémique.

Traitements non médicamenteux

Les deux techniques suivantes peuvent être associées chez un même patient.

Défibrillateur implantable [2]

À ce jour, c'est le seul moyen efficace pour réduire la mort subite en cas de troubles du rythme ventriculaire. Selon les études récentes, tous les insuffisants cardiaques ischémiques ou non, avec une fraction d'éjection inférieure à 35 %, pourraient en effet bénéficier de cette technique. Cette indication large pose un important problème économique du fait du coût élevé des défibrillateurs implantables (15 000 euros environ). La mise en place et le suivi doivent être faits dans des centres spécialisés. Les risques sont infectieux, liés aux déplacements de sonde ou au mauvais réglage de l'appareil ou à des chocs inappropriés.

Resynchronisation ventriculaire

La mise en place d'une double stimulation électrique au niveau des ventricules droit et gauche (sonde introduite dans le sinus coronaire gauche) permet de resynchroniser la contraction et d'augmenter le débit cardiaque. Son utilisation est associée à une amélioration de la qualité de vie et du statut fonctionnel. Ses effets sur la mortalité ne sont pas encore formels. La sélection des patients est précise. Il s'agit de patients au stade III ou IV NYHA symptomatiques malgré un traitement médical optimal bien conduit, avec une FEVG inférieure à 35 %, en rythme sinusal avec un asynchronisme de contraction intra ou interventriculaire, soit apprécié à l'ECG (bloc de branche gauche avec une largeur du QRS > 120 ms), soit évalué par échocardiographie-Doppler.

INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC) (5)

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale : adapter la posologie à la clairance de la créatinine (surveillance stricte de la fonction rénale). Schématiquement :
– clairance ≥ 70 mL/min : posologie moyenne ;
– clairance ≥ 30 mL/min : 1/2 de la posologie moyenne ;
– clairance ≥ 10 mL/min : 1/8 à 1/4 de la posologie moyenne ;
– clairance ≤ 10 mL/min : 2,5 mg de ***RENITEC*** ou 2 mg de ***COVERSYL*** le jour de la dialyse ou 0,5 mg/j d'***ODRIK***.
Pas d'adaptation à la clairance de la créatinine avec le ***FOZITEC***.
Insuffisance cardiaque, sujet âgé, pression artérielle initialement basse : débuter à faible posologie (1/8 à 1/4 de la posologie moyenne) et augmenter progressivement sous surveillance stricte.
Déplétion hydrosodée : diminuer, voire interrompre transitoirement les diurétiques
HTA réno-vasculaire : utilisation prudente, en général avant une revascularisation.

EFFETS SECONDAIRES

Hypotension artérielle brutale (surtout effet de 1re dose et en cas d'insuffisance cardiaque ou d'hypovolémie).
Hypotension orthostatique.
Toux sèche (10 à 20 %).
Hyperkaliémie (effet antialdostérone).
Insuffisance rénale (favorisée par l'hypovolémie et les **AINS**) (rechercher une sténose bilatérale des artères rénales ++).
Troubles digestifs banals : diarrhée, nausées, gastralgies, douleurs abdominales.
Céphalées, crampes musculaires, asthénie.
Réactions d'hypersensibilité (nécessitent l'arrêt du traitement) : rash cutané, flush, urticaire, œdème de Quincke (< 1/1 000).
Spécifiques au **captopril** (du fait d'un groupement thiol) : agueusie, leucopénie et thrombopénie (surtout en cas de connectivites ou de traitement par immunosuppresseurs), protéinurie et syndrome néphrotique (glomérulonéphrite extramembraneuse).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Diurétiques : risque d'insuffisance rénale avec les **thiazidiques** et les **diurétiques de l'anse**, et d'hyperkaliémie avec les **épargneurs de potassium** et les **ARA II**.
Apports potassiques : sous stricte surveillance.
AINS : association contre-indiquée.
Autres **antihypertenseurs** : majoration du risque d'hypotension.
Héparine: majoration du risque d'hyperkaliémie.
Lithium : majoration de la lithémie.
Immunosuppresseurs : association contre-indiquée avec le ***LOPRIL***.
Association déconseillée avec les **antidépresseurs** imipraminiques et les **neuroleptiques**.

INSUFFISANCE CARDIAQUE GAUCHE CHRONIQUE (7)

Formes cliniques

Le traitement étiologique, quand il est possible, est impératif : cure d'une valvulopathie, revascularisation coronaire, etc.

Cardiopathie ischémique

La prescription d'**IEC** (**ARA II** en cas d'intolérance), de **bêtabloquant** et de **diurétique antialdostérone** est particulièrement bénéfique, même en cas de dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique.

Insuffisance cardiaque diastolique

Ses étiologies (rétrécissement aortique, cardiomyopathie hypertrophique primitive ou hypertensive) et son traitement sont différents. Il repose sur les médicaments qui facilitent la relaxation et améliorent le remplissage ventriculaire gauche :

– **β-bloquants**, **névibolol** (***NÉBILOX***) : 10 mg/j à atteindre progressivement ;

– **antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II** (**ARA II**), **candésartan** (***ATACAND***) : débuter à 4 mg jusqu'à 32 mg/j.

Les **digitaliques** sont contre-indiqués, les vasodilatateurs veineux et les **diurétiques** doivent être utilisés avec prudence.

BÊTABLOQUANTS DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE (1)

■ Carvédilol

KREDEX					
Dose test de 3,125 mg puis augmentation progressive jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient Dose cible 25 mg x 2/j si poids < 85 kg et 50 mg x 2/j si poids > 85 kg À prendre au moment des repas	14 cp. 6,25 mg 28 cp. 6,25 mg 28 cp. 12,5 mg 28 cp. 25 mg	4,37 8,21 8,21 8,21	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,31 0,29 0,29 0,29

■ Bisoprolol

CARDENSIEL					
Dose initiale 1,25 mg x 1/j Dose cible 10 mg x 1/j	30 cp. 1,25 mg 30 cp. séc. 2,5 mg 30 cp. séc. 3,75 mg 30 cp. séc. 5 mg 30 cp. séc. 7,5 mg 30 cp. séc. 10 mg	19,19 19,19 19,19 19,19 19,19 19,19	I I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,64 0,64 0,64 0,64 0,64 0,64
CARDIOCOR					
Idem ***CARDENSIEL***	30 cp. 1,25 mg 30 cp. séc. 2,5 mg 30 cp. séc. 5 mg	19,19 19,19 19,19	I I I	65 % 65 % 65 %	0,64 0,64 0,64

■ Métoprolol

SELOZOK LP					
Dose initiale 23,75 mg x 1/j Dose cible 190 mg x 1/j	28 cp. 23,75 mg 28 cp. 95 mg 28 cp. 190 mg	19,99 19,99 19,99	I I I	65 % 65 % 65 %	0,71 0,71 0,71

■ Nébivolol

NÉBILOX					
Dose initiale 1,25 mg x 1/j Dose cible 10 mg x 1/j	30 cp. quadriséc. 5 mg 90 cp. quadriséc. 5 mg	14,62 39,45	I I	65 % 65 %	0,49 0,44
TEMERIT					
Idem ***NÉBILOX***	30 cp. quadriséc. 5 mg 90 cp. quadriséc. 5 mg	14,62 39,45	I I	65 % 65 %	0,49 0,44

INSUFFISANCE CARDIAQUE GAUCHE CHRONIQUE (8)

ORDONNANCE TYPE D'UN PATIENT AVEC ATTEINTE CARDIAQUE SYSTOLIQUE

• **Quel que soit le stade de la NYHA**
Mesures hygiéno-diététiques :
– Régime pauvre en sel.
– Arrêt total et définitif du tabac.
– Contrôle du poids.
– Activité physique régulière.

• **Stade I de la NYHA**
– **IEC** (***ZESTRIL*** : 1/2 à 1 cp. à 20 mg/j) **ou ARA II** si mal toléré (***TAREG*** : 80 à 160 mg/j).
– Adjoindre un **bêtabloquant** si l'insuffisance cardiaque est d'origine ischémique (***KREDEX*** : 1 cp. à 6,25 mg x 2/j ; dose cible : 25 mg x 2/j).
– Adjoindre un **antialdostérone** si infarctus du myocarde récent (***ALDACTONE*** ou ***INSPRA*** : 25 mg/j ou 1 j/2).

• **Stade II de la NYHA**
– **IEC** (***ZESTRIL*** 1/2 à 1 cp. à 20 mg/j) **ou ARA II** si mal toléré (***TAREG*** : 80 à 160 mg/j).
– **Bêtabloquant** (***KREDEX*** 1 cp. à 6,25 mg x 2/j ; dose cible : 25 mg x 2/j).
– **Diurétique** en cas de signes congestifs (***LASILIX*** : 1 à 2 cp. à 40 mg x 1 à 2/j).
– **Antialdostérone** si infarctus du myocarde récent (***ALDACTONE*** ou ***INSPRA*** : 25 mg/j ou 1 j/2).
– **Digitalique** si fibrillation auriculaire (***DIGOXINE*** : 1/2 à 1 cp./j).

• **Stades III et IV de la NYHA**
– **IEC et ARA II** (ex. : ***ZESTRIL*** : 1/2 à 1 cp. à 20 mg/j et ***TAREG*** : 80 à 160 mg/j).
– **ARA II** seul si **IEC** mal toléré
– **Bêtabloquant** (***KREDEX*** : 1 cp. à 6,25 mg x 2/j ; dose cible : 25 mg x 2/j).
– **Antialdostérone** (***ALDACTONE*** ou ***INSPRA*** : 25 mg/j ou 1 j/2).
– **Digitalique** (***DIGOXINE*** : 1/2 à 1 cp./j).
– **Diurétiques de l'anse** (***LASILIX*** : 1 à 2 cp. à 40 mg x 1 à 2/j).

Remarques :
– En cas d'association **IEC** + **ARA II** ou **IEC** + **antialdostérone** ou **ARA II** + **antialdostérone** : surveillance rigoureuse de la kaliémie et de la créatininémie.
– **Anticoagulant oral** : en cas de fibrillation auriculaire ou de thrombus ventriculaire gauche.
– **Aspirine** en cas de post-infarctus.

Posologie moyenne (quotidienne) des **inhibiteurs de l'enzyme de conversion**
ACUITEL : 20 mg
BRIEM : 10 mg
CIBACÈNE : 10 mg
COVERSYL : 4 mg
FOZITEC : 10 à 20 mg
JUSTOR : 2,5 mg
KOREC : 20 mg
LOPRIL : 100 mg
ODRIK : 2 mg
PRINIVIL : 20 mg
RENITEC : 20 mg
TRIATEC : 5 mg
ZESTRIL : 20 mg

Principales propriétés de l'angiotensine II :
– puissante action vasoconstrictrice,
– stimulation de la sécrétion d'aldostérone,
– stimulation du système sympathique,
– effet antidiurétique, antinatriurétique et dipsogène,
– effet inotrope positif, augmentation du travail cardiaque et diminution du débit cardiaque du fait de l'élévation de la postcharge.

CONSENSUS

[1] Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary – Eur Heart J 2005; 26: 1115-40 , *ESC*, 2005, www.escardio.org
[2] Indications du défibrillateur automatique implantable ventriculaire. Mise à jour de la version française – Arch Mal Cœur Vaiss 2006; 99(2) : 141-54, *SFC*, 2006, www.cardio-sfc.org/

BÊTABLOQUANTS DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

β-bloquants cardiosélectifs sans activité sympathomimétique intrinsèque mais avec effet stabilisant de membrane. Propriétés antioxydantes et vasodilatatrices. Dans l'insuffisance cardiaque, augmentation de la fraction d'éjection et diminution de la mortalité.
Le **carvédilol** a une activité alphabloquante supplémentaire.

INDICATIONS

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique de classe NYHA II, III ou IV chez les patients euvolémiques, à distance de poussées en association avec le traitement conventionnel (**diurétiques**, **inhibiteurs de l'enzyme de conversion**).

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse, allaitement.
Insuffisance cardiaque en phase instable et choc cardiogénique.
Dysfonction sinusale et bloc auriculo-ventriculaire de haut degré non appareillé.
Hypotension.
Hypersensibilité au **bêtabloquant**.
Asthme, BPCO.
Artériopathie oblitérante sévère des membres inférieurs et phénomène de Raynaud.
Insuffisance hépatique sévère.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Traitement instauré en milieu hospitalier : dose test (avec examen clinique toutes les heures pendant 4 h et ECG à la 4e h) en l'absence d'intolérance (fréquence cardiaque < 50/min, pression artérielle systolique < 85 mmHg, apparition de signes congestifs).
Augmentation très progressive par paliers d'au moins 15 j sous surveillance médicale stricte. Posologie augmentée jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient.
Réduire la dose ou interrompre le traitement en cas d'intolérance.
Diminution des doses chez le sujet âgé.
Surveillance de la fonction rénale, particulièrement en cas de PA limite, d'atteinte vasculaire diffuse ou d'insuffisance rénale préexistante.
Diabétiques : les **β-bloquants** peuvent masquer les signes d'hypoglycémie et en augmenter la sévérité.
Angor de Prinzmetal : risque de déclenchement de crises d'angor.
Psoriasis : risque d'aggravation.
ATCD de thrombopénie sévère : utilisation déconseillée.

EFFETS SECONDAIRES

Hypotension, signes congestifs d'insuffisance cardiaque, choc, bradycardie, troubles conductifs.
Altération de la fonction rénale.
Bronchospasme.
Thrombopénie.
Autres : augmentation de la sensibilité aux allergènes et de la gravité des réactions anaphylactiques, réduction de la sécrétion lacrymale, étourdissements, troubles de conscience, crises convulsives (surdosage), diarrhée, vomissements, hyperglycémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées : médicaments inotropes négatifs, **antiarythmiques de classe Ia** et **Ic**, **clonidine**, **sultopride** (troubles du rythme ventriculaire notamment torsades de pointes), **cimétidine** (inhibiteur enzymatique) et **floctafénine** (hypotension, choc).
Médicaments chronotropes et dromotropes négatifs.
Médicaments hypotenseurs.
Inducteurs enzymatiques.
Digoxine : majoration de la digoxinémie.

INSUFFISANCE CARDIAQUE DROITE ET GLOBALE

La plupart des insuffisances cardiaques droites sont secondaires à une insuffisance cardiaque gauche. Elles marquent un tournant évolutif de la maladie et réalisent un tableau d'insuffisance cardiaque globale.

Poussée d'insuffisance cardiaque droite ou globale

- Hospitalisation en service de cardiologie.
- Voie veineuse périphérique : sérum glucosé 500 mL/j.
- Régime sans sel.
- Oxygénothérapie par voie nasale : 4 à 6 L/min en l'absence de BPCO.
- Diurétiques par voie parentérale : **diurétiques de l'anse**, **furosémide** (***LASILIX***), 2 amp. à 20 mg x 1 à 3/j en IVD à adapter à la réponse et **diurétiques épargneurs de potassium**, **spironolactone** (***SOLUDACTONE***), 1 amp. x 1 à 3/j en IV lente en cas de forte rétention hydrosodée.
- **Dérivés nitrés**, **isosorbide dinitrate** (***RISORDAN***) : 10 à 80 mg/j en 2 ou 3 prises.
- Traitement anticoagulant à dose efficace, **héparine de bas poids moléculaire**, **nadroparine calcique** (***FRAXIPARINE***) : 100 UI anti-Xa/kg x 2/j en SC.
- Traitement sympathomimétique injectable en cas de choc, de type **dopexamine** (***DOPACARD***) : 1 à 4 µg/kg/min.
- Correction des facteurs favorisants (*cf.* OAP).
- Traitement étiologique.

Traitement au long cours

- Activité physique régulière (marche).
- Régime hyposodé : 2 à 3 g/j à adapter à l'état clinique.
- **Diurétiques de l'anse**, **furosémide** (***LASILIX***) : 1 à 2 cp. à 40 mg x 1/j, et/ou **diurétiques épargneurs de potassium**, **spironolactone** (***ALDACTONE***) : 1 à 2 cp. à 75 mg x 1/j.
- Traitement d'une éventuelle dysfonction ventriculaire gauche associée (*cf.* Insuffisance ventriculaire gauche chronique).
- Traitement anticoagulant au long cours par **antivitamine K** en cas d'embolie pulmonaire, de dysfonction ventriculaire gauche sévère, de fibrillation auriculaire.

Étiologies des insuffisances cardiaques droites chroniques

- Insuffisance ventriculaire gauche (cause n° 1).
- Cœur pulmonaire chronique (cause n° 1 des insuffisances ventriculaires droites isolées) : BPCO, insuffisance respiratoire restrictive, fibrose pulmonaire, post-embolique.
- Péricardite chronique constrictive.
- Hypertension artérielle pulmonaire primitive.
- Cardiopathies congénitales avec shunt gauche/droit et hypertension artérielle pulmonaire (communication interventriculaire, communication interauriculaire évoluée, persistance du canal artériel) et sténose pulmonaire.
- Endocardites et tumeurs carcinoïdes du cœur droit.
- Rupture d'un anévrisme du sinus de Valsalva dans les cavités droites.
- Cardiomyopathies restrictives prédominant sur le cœur droit.

Étiologies des insuffisances cardiaques droites aiguës

- Tamponnade.
- Embolie pulmonaire massive.
- Infarctus du myocarde avec extension au ventricule droit.
- Communication interventriculaire.
- BPCO en poussée sévère.
- État de mal asthmatique.
- Pneumothorax suffocant.
- Pneumopathie bilatérale.

NOTES

TRANSPLANTATION CARDIAQUE (1)

Sélection des patients

La transplantation cardiaque est proposée (en dehors de l'urgence) en cas d'insuffisance cardiaque terminale rebelle au traitement médical maximal. Les cardiomyopathies dilatées primitives et les cardiomyopathies ischémiques sont les deux principales causes de transplantation. Une sélection rigoureuse des patients est indispensable du fait de la pénurie de greffon.

Le **bilan prétransplantation** comprend un bilan infectieux, respiratoire (fonctionnel et vasculaire), immunohématologique, rénal, digestif, vasculaire, métabolique, neurologique et rhumatologique.

Indications (en dehors de l'urgence)
- Critères hémodynamiques : fraction d'éjection isotopique du ventricule gauche < 20 %, persistance d'une pression capillaire > 30 mmHg sous traitement médical bien conduit.
- Critères neurohormonaux : concentrations plasmatiques en cathécholamines et en facteur atrial natriurétique (FAN) élevées, scintigraphie au MIBG < 120 %.
- Critères fonctionnels : insuffisance cardiaque stade III ou IV malgré un traitement médical optimal, pic de consommation d'oxygène dit pic de VO_2 < 14 mL/min/kg.
- Divers : existence de troubles du rythme ventriculaire graves.

Contre-indications
- Âge > 60 ans
- Hypertension artérielle pulmonaire fixée.
- Atteinte viscérale non fonctionnelle (rénale, hépatique, digestives, vasculaire périphérique, etc.).
- Infection active ou évolutive.
- Profil psychologique défavorable.
- Suivi non possible.

Choix du donneur et histocompatibilité

La réussite de la transplantation dépend d'une double compatibilité hémodynamique et immunologique.

Le greffon doit être à même d'assurer d'emblée une hémodynamique satisfaisante chez le receveur. L'appréciation de la fonction ventriculaire du greffon, notamment droite, lors du prélèvement est fondamentale. Le poids du donneur doit être apparié avec celui du receveur.

La compatibilité ABO et Rhésus est indispensable. Le *cross-match* recherche la présence d'anticorps cytotoxiques dirigés contre les lymphocytes du donneur. Le typage HLA n'est pas utilisé pour choisir le receveur mais identifie les patients à risque de rejet aigu et de décès.

Technique

Le prélèvement du greffon, effectué par l'équipe devant réaliser la greffe, est un temps primordial. Le greffon sera ensuite acheminé sur les lieux de la transplantation le plus rapidement possible en utilisant un système de conservation.

Deux techniques de greffe sont utilisées :

– la transplantation cardiaque orthotopique (98 % des greffes) laisse en place la partie postérieure des oreillettes du receveur ;

– la transplantation cardiaque hétérotopique (2 % des greffes) laisse en place le cœur natif. On fait communiquer en parallèle les oreillettes et les deux gros vaisseaux du receveur avec ceux du greffon qui assure tout ou partie du travail. Ce procédé permettrait au cœur natif de prendre le relais et d'assurer une hémodynamique en cas de rejet.

TRANSPLANTATION CARDIAQUE (2)

Complications

Complications précoces (1er mois)

- Défaillance cardiaque droite ou globale.
- Troubles de conduction.
- Infections bactériennes pulmonaires, septicémies et médiastinites.
- Digestives : ulcères gastroduodénaux, iléus paralytique.
- Diabète insulinorequérant.
- Rejet aigu.
- Épanchement péricardique.

Complications ultérieures

- Complications secondaires à la **ciclosporine** (HTA, néphrotoxicité), à l'**azathioprine** (leucopénie) (***cf.*** **Immunosupresseurs**).
- Complications liées à la corticothérapie au long cours.
- Complications infectieuses bactériennes, mycoparasitaires et virales.
- Complications tumorales : syndromes lymphoprolifératifs B (surtout de localisation pulmonaire), syndrome de Kaposi (à sérologie VIH négative).
- Athérosclérose du greffon (rôle prépondérant des facteurs immunitaires).
- Rejet aigu et chronique : les crises de rejet sont plus fréquentes et plus sévères au cours des premiers mois.
- Complications psychologiques.

Complications infectieuses et transplantation cardiaque
Le risque infectieux est maximum le premier mois. Il s'agit le plus souvent d'infections bactériennes à germes classiquement responsables d'infections nosocomiales. Après le premier mois prédominent les infections opportunistes et les infections à germes banals.

Traitement immunosuppresseur

Le traitement préventif consiste en une association d'**immunosupresseurs** utilisés aux doses les plus faibles compatibles avec la prévention du rejet. Il sera administré à forte posologie pendant des périodes plus brèves en cas de rejet.
Classiquement le transplanté cardiaque reçoit une trithérapie immunosuppressive associant **ciclosporine**, **azathioprine** et **corticoïdes**. Les globulines antithymocytaires sont prescrites les 5 premiers jours postopératoires et lors des rejets sévères.

Éléments du diagnostic de rejet aigu : clinique, ECG, écho-Doppler cardiaque et histologie.

Surveillance

La surveillance du patient transplanté cardiaque doit être faite par une équipe pluridisciplinaire. Elle comprend :
– surveillance clinique régulière en insistant sur la prévention du risque infectieux ;
– biologie : fonction rénale, numération formule sanguine, dosage plasmatique de la **ciclosporine** ;
– échocardiographie ;
– histologie (biopsie du ventricule droit à l'aide d'un biotome après ponction de la veine jugulaire interne droite) ;
– coronarographie annuelle pour certains.

Résultats

Le taux de survie est d'environ 80 % à un an et 50 % à 10 ans.

ŒDÈME AIGU DU POUMON (1)

C'est une forme fréquente de l'insuffisance cardiaque aiguë [1].
Il s'agit d'une urgence médicale dont le diagnostic est le plus souvent facile.

Principes du traitement

- Apprécier la gravité de l'OAP.
- Rechercher un facteur favorisant ou déclenchant.
- Initier le traitement éventuellement au domicile du patient.
- Organiser le transfert en milieu hospitalier.
- Correction d'un facteur favorisant.
- Traitement étiologique.

Signes de gravité d'un OAP

- Polypnée > 30 /min.
- Cyanose.
- Signes d'épuisement respiratoire.
- Troubles de conscience.
- Tachycardie sinusale > 120 /min.
- Choc, collapsus.
- Hypoxie sévère (PO_2 < 50 mmHg, SaO_2 < 80 %).
- Acidose respiratoire ou mixte.
- Hypercapnie.
- Signes de défaillance viscérale.
- Absence de réponse rapide au traitement habituel.

Traitement au domicile du patient

- Position demi-assise.
- Si possible pose d'une voie veineuse avec du sérum glucosé.
- Oxygénothérapie par voie nasale si l'on en dispose (6 L/min).
- ***LASILIX*** 2 à 4 amp. à 20 mg en IVD.
- **Dérivés nitrés** par voie sublinguale : ***NATISPRAY*** 2 bouffées si la pression artérielle systolique est supérieure à 100 mmHg.

Facteurs déclenchants d'un OAP

- Écart de régime (sans sel).
- Mauvaise observance ou baisse du traitement médical.
- Troubles du rythme supraventriculaire et ventriculaire.
- Introduction de médicaments délétères (**inotropes négatifs**, **AINS**, **corticoïdes**).
- Aggravation de la cardiopathie (poussée hypertensive, déstabilisation angineuse).
- Infections, notamment pulmonaires.
- Insuffisance rénale.
- Anémie.
- Accidents thromboemboliques veineux.
- Endocardite.

OAP sans signe de gravité

- Hospitalisation en service de cardiologie.
- Voie veineuse périphérique : G5 % 500 mL/24 h avec 2 g de KCl (pas de NaCl).
- Dispositif de recueil des urines.
- Position semi-assise.
- Oxygénothérapie par voie nasale : 4 à 6 L/min en l'absence de BPCO.
- Régime sans sel strict.
- Diurétiques par voie parentérale, **diurétique de l'anse**, **furosémide** (***LASILIX***) : 2 amp. à 20 mg x 1 à 3/j en IVD.
- Supplémentation potassique adaptée.
- **Dérivés nitrés** par voie orale ou transcutanée, ***DISCOTRINE*** 10 mg appliqué de 8 h à 20 h.

On évitera les dérivés nitrés IV dans les formes peu sévères d'autant plus que le sujet est âgé.

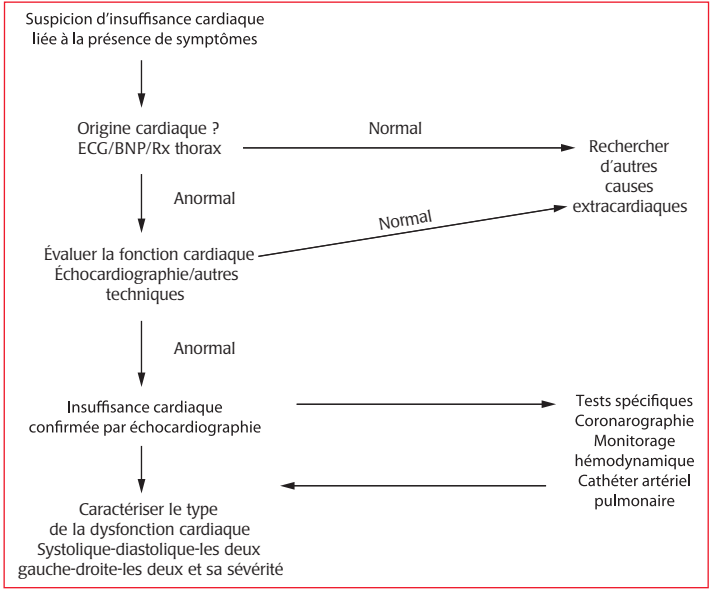
- Traitement anticoagulant efficace : **héparine de bas poids moléculaire**, **nadroparine calcique** (***FRAXIPARINE***), 100 UI anti-Xa/kg x 2/j en SC.
- Les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** seront introduits rapidement (*cf.* Insuffisance cardiaque gauche chronique).

ŒDÈME AIGU DU POUMON (2)

OAP avec signes de gravité

Bilan minimum d'un OAP nécessitant une hospitalisation
- Groupe, Rhésus, RAI, numération formule sanguine, plaquettes, hémostase, ionogrammes sanguin et urinaire, urée, créatinine, peptide natriurétique de type B (BNP), glycémie, bilan hépatique, enzymes cardiaques avec CPK, gaz du sang avec lactates.
- ECG (18 dérivations et rythme).
- Radiographie pulmonaire.
- Échocardiographie au lit du patient.

Buts spécifiques et stratégie du traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë



ŒDÈME AIGU DU POUMON (3)

- Hospitalisation en USIC.
- Position semi-assise, jambes pendantes.
- Voie veineuse périphérique de bon calibre : G5 % 500 mL/24 h avec 2 g de KCl.
- Monitorage cardiaque, tensionnel et de la saturation artérielle par oxymètre de pouls.
- Dispositif de recueil des urines.
- **Oxygénothérapie** par voie nasale : 10 L/min. La ventilation au masque avec pression expiratoire positive (CPAP) est souvent utilisée les premiers jours.
- Limiter les apports hydriques et régime sans sel strict (laisser à jeun à la phase aiguë).
- Diurétiques d'action rapide par voie parentérale à fortes doses : **diurétique de l'anse**, **furosémide** (***LASILIX***) : 80 à 120 mg x 3 à 4/j à adapter à la réponse (jusqu'à 1 g/24 h).
- Supplémentation potassique adaptée.
- **Dérivés nitrés** par voie parentérale : ***RISORDAN***, 1 à 5 mg/h en IVSE si la pression artérielle systolique est > 100 mmHg.
- Dans les formes sévères en l'absence d'hypotension artérielle : **vasodilatateur direct**, **nitroprussiate de sodium** (***NITRIATE***) : 0,5 µg/kg/min en augmentant progressivement jusqu'à 8 µg/kg/min (dose moyenne 3 µg/kg/min). Une surveillance tensionnelle invasive et hémodynamique par sonde de Swan-Ganz est souhaitable.
- **Traitement anticoagulant** à dose efficace, ***HÉPARINE*** 400 à 500 UI/kg/j à adapter à l'héparinémie.

Signalons que l'OAP est responsable d'une élévation tensionnelle : celle-ci sera corrigée si la pression artérielle est supérieure à 180/110 mmHg malgré les **diurétiques** et les **dérivés nitrés**. Il faut éviter l'***ADALATE*** sublingual du fait des à-coups tensionnels.

- **Ventilation** : l'intubation et la ventilation assistée sont parfois nécessaires, le plus souvent de brève durée. L'introduction d'une pression télé-expiratoire positive (PEEP) peut parfois être utile sous surveillance de la pression artérielle, des pressions droites et du débit cardiaque (la PEEP diminue le retour veineux et donc le débit cardiaque).
- **Drogues inotropes positives** : en cas d'apparition de signes de choc ou en l'absence d'amélioration (*cf.* Choc cardiogénique).
- L'évacuation d'un épanchement pleural abondant (en général bilatéral) peut améliorer la tolérance respiratoire.

Surveillance
- Clinique : scope, fréquence cardiaque, pression artérielle, température, fréquence respiratoire, diurèse horaire, poids, saturation artérielle en oxygène et coloration des téguments, signes d'insuffisance cardiaque, signes de choc.
- Biologique : ionogrammes sanguin et urinaire, urée, créatinine, BNP, bilan hépatique, hémostase, gaz du sang, enzymes cardiaques.
- Radiologique : radiographie pulmonaire au minimum quotidienne.
- ECG au moins 1/j.
- Parfois surveillance hémodynamique par sonde de Swan-Ganz.

Indications de la surveillance hémodynamique par sonde de Swan-Ganz
- Absence de réponse hémodynamique satisfaisante
- Traitement inotrope positif
- Infarctus du myocarde à la phase aiguë
- Situations intriquées (association avec un sepsis grave)

CONSENSUS

[1] Diagnostic et traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë, *ESC*, 2005, www.escardio.org

CHOC CARDIOGÉNIQUE (1)

Manifestations dues à une détérioration aiguë et durable de l'oxygénation tissulaire en rapport avec une défaillance exclusive (ou prépondérante) de la pompe cardiaque.
La mortalité est très élevée, estimée de l'ordre de 40 à 70%.

Étiologies des chocs cardiogéniques

- Infarctus du myocarde
  – Infarctus étendu.
  – Infarctus du ventricule droit.
  – Complications mécaniques (dysfonction ou rupture d'un pilier de la valve mitrale, communication interventriculaire, rupture de la paroi libre du ventricule).
- Valvulopathies et endocardites
- Cardiomyopathies évoluées (primitives ou secondaires)
- Myocardites
- Troubles du rythme et de conduction
- Choc cardiogénique sans atteinte myocardique primitive ou secondaire : dissection aortique, embolie pulmonaire, tamponnade, dysthyroïdies, hypothermie profonde
- Intoxication : **β-bloquants**, **inhibiteurs calciques**, **antiarythmiques de classe Ia** et **Ic**, **antidépresseurs tricycliques**, **carbamates**, **antimitotiques** (**adriamycine**), **colchicine**, etc.

Définition

- Hypotension artérielle : pression artérielle systolique < 90 mmHg ou baisse d'au moins 40 mmHg de la pression artérielle systolique par rapport aux valeurs habituelles.
- Vasoconstriction périphérique : marbrures, cyanose, extrémités froides.
- Tachycardie.
- Tachypnée.
- Oligurie.
- Troubles de la vigilance.
- Profil hémodynamique :
  – Index cardiaque (IC) < 2,2 L/min/m².
  – Pression de l'artère pulmonaire occluse (PAPO) > 18 mmHg.
  – Différence artério-veineuse en oxygène (DAV) > 5,5 mL/dL.

Bilan d'un choc cardiogénique

- ECG comprenant les dérivations droites (V3R, V4R) et postérieures (V7, V8, V9).
- Ionogramme sanguin, urée, créatinine, bilan hépatique, gaz du sang, lactates artériels, glycémie, NFS, hémostase, enzymes cardiaques (troponine), BNP (corrélé à la sévérité de la maladie et à son pronostic).
- Radiographie de thorax.
- Échographie-Doppler cardiaque.

Variations des principaux paramètres hémodynamiques au cours des différents types de choc

	CHOC HYPOLÉMIQUE	CHOC SEPTIQUE	CHOC CARDIOGÉNIQUE
Index cardiaque	↓	↓ (↑ à la phase hyperkinétique)	↓↓
Pression auriculaire droite	↓	↓	↑
Pression artérielle pulmonaire	↓	↓	↑↑
Pression artère pulmonaire occluse	↓	↓	↑↑
Résistances vasculaires systémiques	↑	↓	↑
Différence artérioveineuse	↑	↓	↑

CHOC CARDIOGÉNIQUE (2)

Principaux effets hémodynamiques des agents inotropes positifs

Effets \ Agents	Isoprénaline	Dobutamine	Dopamine	Adrénaline	Noradréna-line	Inhibiteurs des PDE *
Débit cardiaque	↑↑	↑↑	↑	↑↑	↑	↑↑
Effet inotrope positif	+++	++	++	++	++	+
Fréquence cardiaque	↑↑	↑	→ ou ↑	↑↑	↑	→ ou ↑
Vasoconstric-tion	0	0	+ (forte dose)	++	+++	0
Vasodilatation	+	+	++ (faible dose)	0	0	++
Résistances vasculaires périphériques	↓↓↓	→ ou ↓	↑	↑↑	↑↑↑	↓↓↓
Pression artérielle	↓	→	↑/↑↑ (forte dose)	↑	↑↑↑	→ ou ↑
Pression artère pulmo-naire occluse	↓	↓	↑	↑	↑	↓↓
Pression auriculaire droite	↓	→ ou ↑	↑	↑	↑	↓↓
Risque d'arythmie	+++	+/++	+ (forte dose)	+++	+	+++

* PDE : phosphodiestérases.

TONICARDIAQUES INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTÉRASES (1)

■ Milrinone (dérivé de la bipyridine)

COROTROPE					
Bolus de 50 µg/kg en 10 min puis perfusion de 0,375 à 0,750 µg/kg/min en IVSE sans dépasser une dose totale de 1,13 mg/kg/24h Dilution dans du sérum glucosé isotonique Conservation de 15 à 25 °C	10 amp. de 10 mL à 10 mg	HOP	I		

■ Énoximone (dérivé de l'imidazolone)

PERFANE					
Bolus de 0,5 à 1 mg/kg (vitesse < 12,5 mg/min) éventuellement répété toutes les 30 min sans dépasser 3 mg/kg puis perfusion de 5 à 20 µg/kg/min en IVSE Dilution dans du sérum salé isotonique Conservation à température < 20 °C	10 amp. de 20 mL à 100 mg	HOP	I		

CHOC CARDIOGÉNIQUE (3)

Mesures générales

• Hospitalisation en USIC ou en réanimation médicale.
• Oxygénothérapie si ventilation spontanée.
• Recours précoce et large à la ventilation mécanique invasive (correction de l'hypoxémie, mise au repos des muscles respiratoires, diminution du retour veineux et de la post-charge du ventricule gauche).
• Traitement de la douleur.
• Appréciation de la volémie.
• Correction d'un trouble du rythme.
• Médicaments inotropes ± vasoactifs.
• Discussion précoce de contrepulsion diastolique par ballon intra-aortique.
• Surveillance hémodynamique : clinique, cathéter artériel, échographie.
• Discussion sur le recours au cathétérisme artériel pulmonaire ou à une technique hémodynamique alternative.

Mesures spécifiques

• Reperfusion coronaire :
– angioplastie coronaire ;
– thrombolyse ;
– pontage aorto-coronarien.
• Recherche de complications mécaniques et prise en charge chirurgicale.

Traitement médicamenteux : amines vasopressives et inotropes positives

L'agent inotrope de référence est la **dobutamine** (β1 agoniste). On l'utilise à la posologie de 5 à 20 µg/kg/min. Elle est généralement insuffisante pour augmenter la pression artérielle systémique.
Le recours à l'**adrénaline** ou à la **noradrénaline** peut être envisagé de manière transitoire pour rétablir une pression artérielle moyenne efficace (70 mmHg).
L'utilisation des **inhibiteurs des phosphodiestérases** peut être une alternative (en l'absence d'hypotension).

TONICARDIAQUES INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTÉRASES (2) PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Substances augmentant l'AMPc intracellulaire en diminuant son hydrolyse par la phosphodiestérase III (pas d'action sur les récepteurs adrénergiques). Effets inotrope positif et vasodilatateur. Augmentation du débit cardiaque avec diminution de la pression capillaire pulmonaire, de la pression auriculaire droite et des résistances périphériques. Faible augmentation de la fréquence cardiaque. Pas d'augmentation de la consommation myocardique en oxygène.
Pas de phénomène d'échappement thérapeutique.
Demi-vie : **milrinone** (2 à 3 h), et **énoximone** (4 à 6 h).
Élimination urinaire.

INDICATIONS

Traitement à court terme de l'insuffisance cardiaque aiguë congestive, en association ou à la place de la **dobutamine**, notamment en cas d'épuisement de son effet.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse, **allaitement**, enfants : innocuité non démontrée (pas d'effet tératogène rapporté).
Hypersensibilité à ces produits.
Troubles du rythme supraventriculaire non contrôlés et troubles du rythme ventriculaire graves.
Obstacles à l'éjection ventriculaire (rétrécissement aortique, cardiopathie obstructive).
Anévrisme ventriculaire.
Hypotension, collapsus.
Hypovolémie non corrigée.
Insuffisance rénale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Utilisation sous surveillance scopique, tensionnelle, ECG, de la diurèse et éventuellement hémodynamique (Swan-Ganz) et biologique (ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatique et numération plaquettaire).
Défibrillateur à proximité.
Adaptation de la posologie à la fonction rénale.
Milrinone : réduire la posologie si clairance < 30 mL/min.
Ne pas utiliser de matériel en verre (cristallisation).

EFFETS SECONDAIRES

Choc anaphylactique aux sulfites.
Troubles du rythme ventriculaire et supraventriculaire.
Hypotension.
Céphalées, diminution du goût et de l'odorat, tremblements.
Thrombopénie, fièvre, frissons.
Douleurs des extrémités.
Nausées, vomissements, diarrhée, élévation des transaminases (réversible à la diminution ou à l'arrêt du traitement).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Énoximone : incompatibilité avec les solutés glucosés (cristallisation).
Pas d'incompatibilité médicamenteuse mise en évidence.

CHOC CARDIOGÉNIQUE (4)

Traitements associés

Correction des désordres hydroélectrolytiques

Traitement étiologique

► *Choc cardiogénique à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde*

La reperfusion coronaire est la priorité thérapeutique (angioplastie plutôt que thrombolyse).

Contrepulsion diastolique par ballon intra-aortique. Cette technique permet une augmentation de la pression artérielle diastolique, une réduction de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion associée à une augmentation du débit cardiaque et donc une augmentation de la perfusion myocardique.

► *Infarctus du ventricule droit*

En plus de la revascularisation, il faut assurer une précharge ventriculaire droite suffisante pour permettre le maintien de l'éjection ventriculaire droite. L'expansion volémique doit être systématique. Tout traitement veinodilatateur ou déplétif est contre-indiqué. Le recours à la **dobutamine** (augmentation du débit cardiaque, baisse des résistances vasculaires pulmonaires) est le plus souvent nécessaire à la dose de 5 à 20 γ/kg/min.

► *Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire*

Entraînement électrosystolique.

Surveillance d'un choc cardiogénique

- Clinique : scope, pression artérielle invasive, température, fréquence respiratoire, diurèse horaire, saturation artérielle en oxygène, régression des signes de choc et d'insuffisance cardiaque, poids.
- Biologique : ionogrammes sanguin et urinaire, urée, créatinine, bilan hépatique, hémostase, enzymes cardiaques, gaz du sang, lactates.
- Radiologique : radiographie pulmonaire.
- ECG.
- Échographie cardiaque.

TONICARDIAQUES SYMPATHOMIMÉTIQUES (1)

■ Dobutamine

DOBUTAMINE DAKOTA PHARM					
Posologie de 5 à 20 µg/kg/min en IVSE à adapter à la réponse clinique	10 amp. 250 mg/20 mL	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Amine sympathomimétique ayant des propriétés α_1-, β_2- et surtout β_1-adrénergiques à l'origine de l'effet inotrope positif. Élévation du débit cardiaque avec réduction des pressions de remplissage ventriculaire (pression capillaire) et des résistances vasculaires systémiques et pulmonaires. Élévation modérée de la fréquence cardiaque (discret effet chronotrope positif) et de la consommation myocardique en oxygène. Accélération de la conduction auriculo-ventriculaire. Peu d'effet sur la pression artérielle.
Délai d'action de 1 à 2 min, demi-vie de 2 min et élimination urinaire rapide.

INDICATIONS

Syndrome de bas débit cardiaque (en postopératoire de chirurgie cardiaque, infarctus du myocarde, embolie pulmonaire grave, valvulopathies et cardiomyopathies dilatées décompensées, sepsis graves à pression de remplissage élevée, modification de la précharge associée à de hauts niveaux de PEEP, troubles de conduction hissiens).
Exploration fonctionnelle cardiologique (notamment couplée à l'échocardiographie).

CONTRE-INDICATIONS

Allergie (contient des sulfites).
Obstacle à l'éjection ou au remplissage ventriculaire (rétrécissement aortique, cardiomyopathie obstructive, tamponnade).
Troubles du rythme ventriculaire graves.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : aucun effet tératogène décrit.
Correction d'une hypovolémie, des troubles hydroélectrolytiques et acido-basiques.
Utilisation sous surveillance scopique, tensionnelle, ECG, de la diurèse et hémodynamique (Swan-Ganz), défibrillateur à proximité.
Chez les patients en fibrillation auriculaire, une imprégnation digitalique préalable est recommandée.
Utilisation possible au cours de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë malgré le risque d'augmentation de la consommation myocardique en oxygène (posologie adaptée de façon à prévenir une accélération du rythme cardiaque et une élévation tensionnelle).
Réduire ou suspendre temporairement la perfusion en cas de tachycardie importante, d'hypertension, d'angor et de troubles du rythme ventriculaire.
Traitement à arrêter progressivement.
Surveillance étroite chez l'enfant : élévation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque plus importante que chez l'adulte et parfois augmentation de la pression capillaire.

EFFETS SECONDAIRES

Tachycardie excessive et déstabilisation angineuse chez le coronarien.
Hypertension.
Troubles du rythme ventriculaire.
Épuisement d'effet lors d'administration > 3 j, conduisant à l'augmentation des doses.
Nausées, céphalées, dyspnée.
Réactions allergiques : rash cutané, fièvre, éosinophilie, bronchospasme.
Choc anaphylactique aux sulfites.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Incompatibilité avec les solutés alcalins.
Bêtabloquants (antagonisme).
Vasodilatateurs : potentialisation de leurs effets.

ARRÊT CARDIAQUE (1)

L'arrêt cardiaque est une urgence absolue définie par l'abolition des pouls artériels (recherchée sur une grosse artère).
Le nombre d'arrêts cardiaques est estimé à 40 000/an. Les trois quarts surviennent à domicile.
Prédominance masculine (2 arrêts/3 surviennent chez un homme). Vingt et un pour cent des patients sont en fibrillation ventriculaire ou en tachycardie ventriculaire.
La survie immédiate est de 14 %. La survie à un mois est de 2,5 %. Bien que survenant en présence d'un témoin dans 70 % des cas, la réanimation cardiopulmonaire n'est réalisée par ce témoin que dans 13 % des cas.
Le développement de programmes de défibrillation par le public doit être encouragé.

Gestes élémentaires de survie (ABC)

Noter l'heure de l'arrêt et celui du début de la réanimation. Les secours seront demandés dès que possible.

Assurer la liberté des voies aériennes (A = *airway*)
- Décubitus dorsal sur un plan dur.
- Recherche et extraction de tout corps étranger intrabuccal (y compris les dentiers).
- Ouverture de la filière laryngée (lutte contre la chute de la langue et l'hypotonie massétérine) :
  – tête en hyperextension en l'absence de traumatisme cervical ;
  – subluxation antérieure de la mandibule.

Ventilation (B = *breath*)
- Bouche-à-bouche ou à bouche à nez.
- Masque facial avec insufflateur manuel, au mieux relié à une source d'oxygène. La durée de l'insufflation est de 1 s ; le volume insufflé doit être suffisant pour soulever le thorax.

Massage cardiaque externe (C = *circulation*)
Deux mécanismes associés concourent à son action : théorie de la pompe cardiaque et de la pompe thoracique. La perception d'un pouls témoigne de son efficacité. Il est couplé à la ventilation.
Le talon de la main est placé sur le centre du thorax. Les compressions doivent être réalisées à la fréquence de 100/min, avec une dépression sternale de 4 à 5 cm.
La réanimation commence par 30 compressions thoraciques. L'alternance compression/ventilation est de 30 compressions pour 2 insufflations.
Toute interruption des compressions thoraciques doit être limitée, compte tenu de l'effet négatif sur le pronostic.

Manœuvre de Heimlich

Elle consiste à exercer une pression brusque et puissante de bas en haut au niveau du creux épigastrique de manière à réaliser une hyperpression intrathoracique et l'expulsion du corps étranger (contre-indiquée chez la femme enceinte).
- Patient conscient : sauveteur placé derrière la victime, pression vigoureuse du poing qui est empoigné par l'autre main.
- Patient inconscient : sauveteur à califourchon sur la victime en décubitus dorsal, pression avec la paume des mains placées l'une sur l'autre.

Bouche-à-bouche

- Une main est posée sur le front pour maintenir la tête en hyperextension et pincer le nez.
- L'autre main maintient la bouche ouverte en appuyant sur le menton.
- La bouche du sauveteur grande ouverte est appliquée de façon étanche.
- Insufflations lentes (1,5 à 2 s pour éviter de remplir l'estomac d'air et de provoquer une régurgitation).
- Efficacité : soulèvement symétrique du thorax suivi d'une expiration passive audible.

Massage cardiaque externe

- Victime en décubitus dorsal sur un plan dur.
- Sauveteur sur un même plan au niveau des aisselles.
- Bras tendus verticalement au-dessus de la cage thoracique.
- Talon des mains, posées l'une sur l'autre, à 3 travers de doigt au-dessus de la xiphoïde.
- Dépression du sternum de 4-5 cm.
- Fréquence 80 à 100/min.
- Temps de compression égal au temps de relaxation.
- Complications : fracture de côte(s) ou du sternum, hémo- ou pneumothorax, contusion pulmonaire ou myocardique, tamponnade.

TONICARDIAQUES SYMPATHOMIMÉTIQUES (2)

■ Dopamine

DOPAMINE PIERRE FABRE					
Posologie de 3 à 20 µg/kg/min en IVSE à adapter à la réponse clinique Incompatibilité avec les solutés alcalins	20 amp. de 5 mL à 200 mg 50 amp. de 10 mL à 50 mg	HOP HOP	I I		

PROPRIÉTÉS

Amine sympathomimétique dont les propriétés dépendent de la dose :
– dopaminergiques (< 5 µg/kg/min) : vasodilatation coronaire, mésentérique et surtout rénale entraînant une augmentation du débit sanguin, de la filtration glomérulaire, de la diurèse et de la natriurèse ;
– β_1-adrénergiques (5 à 15 µg/kg/min) : puissant effet inotrope positif responsable de l'élévation du débit cardiaque. Chute des résistances périphériques. Élévation modérée de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque ;
– β-adrénergiques (> 15 µ/kg/min) : tachycardie, élévation des résistances périphériques (vasoconstriction), augmentation de la pression artérielle, de la consommation myocardique en oxygène et diminution de la diurèse.
Délai d'action de 2 à 4 min, demi-vie de 2 min et élimination urinaire rapide.

INDICATIONS

Correction des troubles hémodynamiques de l'état de choc (cardiogénique, septique, traumatique, hypovolémique après restauration de la volémie).
Syndrome de bas débit cardiaque.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.
Allergie aux sulfites.
Phéochromocytome.
Troubles du rythme ventriculaire graves.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Correction d'une hypovolémie, des troubles hydroélectrolytiques et acido-basiques.
Utilisation sous surveillance scopique, tensionnelle, ECG, de la diurèse et hémodynamique (Swan-Ganz), défibrillateur à proximité.
Arrêter progressivement le traitement.
Réduire ou suspendre temporairement le traitement en cas de tachycardie importante, d'hypertension, d'angor et de troubles du rythme ventriculaire.
Artérite des membres inférieurs : posologie initiale faible et augmentation très progressive.
Utilisation déconseillée à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde (risque de vasoconstriction, de troubles du rythme ventriculaire et de majoration de l'ischémie).

EFFETS SECONDAIRES

Tachycardie et crise d'angor, hypertension.
Troubles du rythme ventriculaire.
Épuisement d'effet lors d'administration > 3 j conduisant à l'augmentation des doses.
Choc anaphylactique aux sulfites.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Antidépresseurs imipraminiques : hypertension et troubles du rythme ventriculaire.
Anesthésiques volatils halogénés : utilisation déconseillée (risque accru d'arythmies ventriculaires).
IMAO non sélectifs : grande prudence, doses 10 fois moindres (risque d'hypertension).

ARRÊT CARDIAQUE (2)

À l'arrivée de l'équipe médicale [1]

• Réanimation cardiopulmonaire médicalisée.
• Pose d'une voie veineuse périphérique.
• Intubation endotrachéale (le temps doit être le plus court possible et ne doit pas faire interrompre plus de 30 s la réanimation cardiopulmonaire).
La bonne position de la sonde doit être vérifiée systématiquement par plusieurs techniques (la fiabilité de la mesure du CO_2 expiré n'est pas établie dans cette situation).
Paramètres ventilatoires : voulume courant 6 à 7 mL/kg, fréquence respiratoire de 10/min avec une FiO_2 à 1.
• Le soluté salé isotonique est utilisé comme vecteur des médicaments intraveineux aux cours de la réanimation cardiopulmonaire. Une expansion volémique n'est indiquée que lorsque l'arrêt cardiaque est associé à une hypovolémie.
• Il n'y a pas d'indication à l'alcalinisation de principe. Le **bicarbonate de sodium** molaire doit être réservé aux hyperkaliémies et/ou acidoses métaboliques préexistantes, ou en cas d'arrêt secondaire à des drogues à effet stabilisant de membrane.
• L'**adrénaline** est le vasopresseur standard préconisé dans l'arrêt cardiaque quelle qu'en soit l'étiologie.

Fibrillation et tachycardie ventriculaire

Leur traitement repose sur le **choc électrique externe**. Sa précocité est capitale. Le premier choc est effectué à 150-200 joules biphasique ou énergie équivalente. La première injection d'**adrénaline** (1 mg) doit être réalisée après 2 min de réanimation cardiopulmonaire, immédiatement avant le deuxième ou le troisième choc électrique en l'absence de reprise d'activité circulatoire spontanée.
L'**amiodarone** est recommandée en cas de FV ou de TV sans pouls, résistantes aux chocs immédiatement avant le troisième ou quatrième choc à la dose de 300 mg (voie IV directe diluée dans 20 mL de soluté salé isotonique). Une deuxième injection de 150 mg doit être réalisée en cas de FV persistante ou récidivante, éventuellement suivie d'une perfusion continue de 900 mg sur 24 h.
La lidocaïne n'est plus l'**antiarythmique** de référence dans l'arrêt cardiaque et ne doit être utilisée que si l'**amiodarone** n'est pas disponible.
Le **sulfate de magnésium** (2 g par voie IV directe) est réservé aux fibrillations ventriculaires résistantes aux chocs dans un contexte d'hypomagnésémie suspectée ou aux cas de torsades de pointe.

Asystolie

• Elle correspond à un tracé ECG plat. Elle peut survenir d'emblée ou faire suite à une bradycardie, une fibrillation ventriculaire ou une dissociation électromécanique. **Le choc électrique externe est inutile.** Son traitement repose sur l'**adrénaline** administrée à la dose de 1 mg tous les 2 cycles de réanimation cardiopulmonaire, soit environ toutes les 4 min. Quand une voie d'abord vasculaire n'est pas immédiatement disponible, l'**adrénaline** peut être injectée au travers de la sonde d'intubation trachéale à la dose de 2 à 3 mg dilués dans 10 mL d'eau pour préparation injectable.
• Si les doses répétées de 1 mg d'**adrénaline** s'avèrent inefficaces en cas d'asystolie réfractaire, une augmentation des doses jusqu'à 5 mg par injection est une alternative possible.

Dissociation électromécanique

Elle correspond à la persistance de l'activité électrique cardiaque sans efficacité hémodynamique. Son traitement repose également sur l'**adrénaline**. L'**atropine** peut se discuter en cas d'activité électrique sans pouls apparaissant à la suite d'une bradycardie initialement efficace (bolus unique de 3 mg).

Torsades de pointes

Si la torsade ne s'est pas réduite spontanément ou après 1 à 2 g de **sulfate de magnésium** en IVD : choc électrique externe ou entraînement électrosystolique (correspond le plus souvent à une dégénérescence en fibrillation ventriculaire).

TONICARDIAQUES SYMPATHOMIMÉTIQUES (3)

■ Épinéphrine (ou adrénaline)

ADRÉNALINE RENAUDIN					
Arrêt cardiaque : 1 à 3 mg en IVD à renouveler toutes les 3-5 min en cas d'inefficacité (utilisation possible en intratrachéal : 3 à 5 mg à diluer dans 5 à 10 mL de sérum physiologique suivi de 3 insufflations au masque) Choc rebelle : 1 à 10 mg/h en IVSE idéalement sur voie centrale Choc anaphylactique : 0,25 à 0,5 mg en IV, IM ou SC éventuellement renouvelée, associée aux corticoïdes et au remplissage Adaptation posologique chez l'enfant (*cf.* Précautions d'emploi) Ne pas mélanger avec d'autres solutés injectables et incompatibilité avec les solutés alcalins	10 amp. de 1 mL à 0,25 mg 100 amp. de 1 mL à 0,25 mg 10 amp. de 1 mL à 0,5 mg 100 amp. de 1 mL à 0,5 mg 10 amp. de 1 mL à 1 mg 100 amp. de 1 mL à 1 mg		I I I I I I		
ANAHELP					
Kit auto-injectable utilisable en IM ou SC dans le choc anaphylactique Stabilité 15 mois	1 ser. de 1 mL à 1 mg (graduation de 0,25 mL)	9,01	I	65 %	9,01

■ Norépinéphrine (ou noradrénaline)

NORADRÉNALINE AGUETTANT					
À diluer obligatoirement avant inj. IV de préférence dans du glucose isotonique	10 amp. de 4 mL à 0,2 % 50 amp. de 4 mL à 0,2 %	HOP HOP	I I		

ARRÊT CARDIAQUE (3)

Réanimation spécialisée [1]

• Le syndrome post-arrêt cardiaque est caractérisé par un ensemble de manifestations viscérales (neurologiques, cardiocirculatoires, respiratoires et rénales) qui peuvent conduirent à une défaillance mulltiviscérale et au décès.

• Le maintien de l'homéostasie est essentiel.

• Une hypothermie induite (entre 32 et 34 °C pendant 12 à 24 h) doit être réalisée chez les patients toujours comateux au décours des arrêts cardiaques extra-hospitaliers en rapport avec une fibrillation ventriculaire. Elle peut être discutée dans les autres situations.

• La sédation ne doit pas avoir un caractère systématique (elle est nécessaire en cas d'hypothermie induite).

• Le syndrome coronaire aigu étant la cause la plus fréquente d'arrêt cardiaque extra-hospitalier, l'indication de coronarographie doit être évoquée précocement en fonction du contexte clinique.

TONICARDIAQUES SYMPATHOMIMÉTIQUES (4) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Amine sympathomimétique aux propriétés :
– β-adrénergiques : vasoconstriction avec élévation de la pression artérielle et des résistances artérielles périphériques ;
– β_2-adrénergiques : bronchodilatation ;
– β_1-adrénergiques : effets inotrope positif puissant, chronotrope et bathmotrope positifs. Augmentation du débit cardiaque. Rôle favorisant la reprise d'une activité cardiaque en cas d'asystolie. Inhibition de la libération des médiateurs de l'allergie et de l'inflammation.
Résorption rapide par voie sublinguale (destruction par voie orale). Délai d'action IV de 3/5 min, durée d'action de quelques dizaines de min.

INDICATIONS

Arrêt cardiaque.
Choc anaphylactique.
Autres détresses cardiocirculatoires : infectieuses, hémorragiques (après rétablissement de la volémie), etc.
Réactions allergiques sévères (œdèmes de Quincke, etc.) et état de mal asthmatique.
Les kits auto-injectables doivent être impérativement prescrits aux sujets susceptibles de faire un choc anaphylactique.

CONTRE-INDICATIONS

Aucune contre-indication absolue dans le choc anaphylactique et l'arrêt cardiaque.
Allergie aux sulfites (kits auto-injectables).
Association contre-indiquée avec la spartéine (syncope).
Insuffisance coronarienne non contrôlée.
Troubles du rythme ventriculaire graves.
Hypertension artérielle sévère.
Obstacle à l'éjection ventriculaire.
Hyperthyroïdie.
Diabète.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Conservation à l'abri de la lumière à température ambiante pour l'**adrénaline** injectable et entre + 2 et + 8°C pour les kits auto-injectables (mais stabilité conservée plusieurs semaines à température ambiante). L'**adrénaline** est normalement incolore et devient rose lorsqu'elle est oxydée.
Utilisation sous surveillance scopique, tensionnelle, ECG, de la diurèse et hémodynamique (Swan-Ganz).
Choc anaphylactique : adaptation de la posologie à l'âge :
– enfant > 12 ans : 0,25 à 0,50 mg ;
– enfant > 6 ans : 0,25 mg ;
– enfant > 2 ans : 0,01 à 0,20 mg ;
– enfant < 2 ans : 0,01 mg/kg.

EFFETS SECONDAIRES

Réactions anaphylactiques : choc, bronchospasme (kits auto-injectables).
Tachycardie excessive et déstabilisation angineuse chez le coronarien.
Hypertension.
Troubles du rythme ventriculaire.
Hypertension pulmonaire majeure et œdème aigu du poumon consécutif à la vasoconstriction.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Antidépresseurs imipraminiques : hypertension et troubles du rythme ventriculaire.
Anesthésiques volatils halogénés : utilisation déconseillée du fait du risque accru d'arythmies ventriculaires.
IMAO non sélectifs : grande prudence, doses 10 fois moindres (risque d'hypertension).
Dérivés de l'ergot de seigle : potentialisation de l'effet vasoconstricteur.

ARRÊT CARDIAQUE (4)

Critères pronostiques

La constatation au troisième jour post-arrêt cardiaque de l'absence de réponse motrice à la douleur et/ou une perte du réflexe pupillaire permettent de prédire l'absence de récupération neurologique avec une très bonne valeur prédictive. L'électroencéphalogramme est mal corrélé à l'évolution neurologique.

Bilan d'un arrêt cardiaque

- Numération formule sanguine, plaquettes, hémostase, ionogramme sanguin, urée, créatinine, bilan hépatique, enzymes cardiaques, gaz du sang, lactates artériels.
- ECG (18 dérivations et rythme).
- Radiographie pulmonaire.
- Échographie cardiaque.
- Éventuellement coronarographie.

Étiologies des arrêts cardiaques

► *Causes cardiaques*

- Troubles du rythme (insuffisance coronarienne +++) et de conduction.
- Incompétence myocardique : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque.
- Perturbation de la fonction pompe : tamponnade, pneumothorax compressif.

► *Causes respiratoires*

- Perturbation des échanges gazeux : pneumopathies graves, noyades…
- Perturbation de la commande respiratoire : intoxication médicamenteuse, atteinte neurologique.
- Obstruction des voies aériennes : corps étranger, œdème laryngé.

► *Causes circulatoires*

- Tous les états de choc.
- Perturbation de la circulation pulmonaire : embolie pulmonaire massive.

Facteurs pronostiques

- Âge.
- Pathologie causale (gravité des arrêts survenant sur cardiopathies évoluées et du choc cardiogénique survenant à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde).
- Qualité et précocité de la réanimation.
- Rapidité du rétablissement de la circulation après le début de l'arrêt cardiorespiratoire.
- Réponse à l'**adrénaline**.
- ECG initial : fibrillation ventriculaire (surtout à grandes mailles) de meilleur pronostic que l'asystolie et la dissociation électromécanique.

Critères d'arrêt de la réanimation

- Absence de reprise d'une activité hémodynamique après 30 min de réanimation.
- L'arrêt de la réanimation est une décision médicale.
- Si une volonté de ne pas être réanimé a été exprimée (et formulée conformément à la réglementation) par le patient de son vivant, celle-ci doit être respectée.

CONSENSUS

[1] Recommandations formalisées d'experts sur la prise en charge de l'arrêt cardiaque, *SFAR et SRLF*, 2006, www.srlf.org

INSUFFISANCE MITRALE (1)

Indications thérapeutiques [1]

Elles sont posées au cas par cas lors de réunions collégiales médico-chirurgicales en tenant compte :
– des mécanismes de la valvulopathie ;
– de la fonction ventriculaire gauche ;
– du terrain : lésions d'athérosclérose, état pulmonaire ;
– des souhaits du patient ;
– de la faisabilité du geste chirurgical avec évaluation risque/bénéfice.

Insuffisance mitrale symptomatique

Indication opératoire formelle.

Chirurgie conservatrice

• Plastie ou reconstruction des valves mitrales ± anneau de Carpentier en cas de dilatation de l'anneau mitral.
• 70 % des IM peuvent en bénéficier.
• Indication principale : IM pure avec tissu valvulaire suffisant et sans calcification importante.
• IM ischémique par rupture de pilier : contre-indication relative.
• **Antivitamines K** (AVK) maintenues 2 à 3 mois après une chirurgie conservatrice.
• Évolution : mortalité opératoire 2 %. Très bons résultats à long terme.

Remplacement valvulaire prothétique

• En cas d'impossibilité ou d'échec d'une chirurgie conservatrice :

– soit prothèse mécanique à ailettes type Saint-Jude avec traitement anticoagulant à vie ;
– soit bioprothèse de Carpentier-Edwards.

Le choix entre bioprothèse et prothèse mécanique dépend de :
• L'âge (bioprothèse si > 80 ans).
• L'existence d'une fibrillation auriculaire.
• La possibilité de suivi au long cours.
• Des risques du traitement anticoagulant (bioprothèse en cas de contre-indication absolue au traitement anticoagulant au long cours et de femmes désireuses de grossesse).

• Homogreffe mitrale en cours d'évaluation.
• Mortalité opératoire 3-5 %.
• Complications postopératoires (ex. : accidents thromboemboliques) plus fréquentes qu'en chirurgie conservatrice.

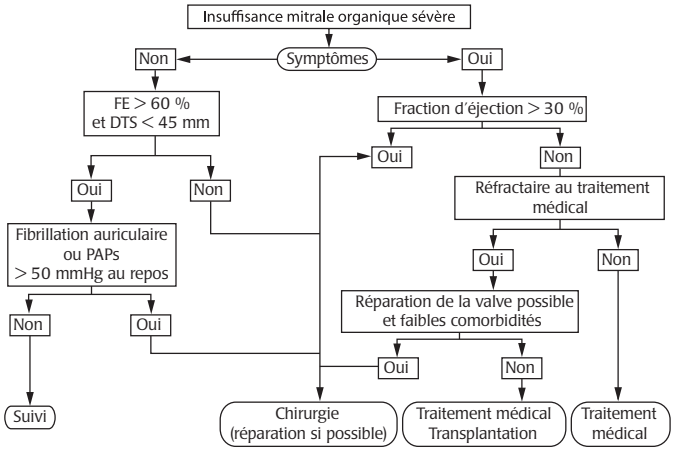
CONSENSUS

[1] Valvulopathies, *ESC*, 2007, www.escardio.org

INSUFFISANCE MITRALE (2)

Insuffisance mitrale volumineuse organique

Insuffisance mitrale organique – Arbre décisionnel proposé par l'*European Society of Cardiology*



La réparation de la valve peut être envisagée quand il existe une probabilité de réparation durable et un faible risque.
Le remplacement de la valve peut être envisagé chez des patients séléctionnés avec peu de comorbidités

* DTS : Diamètre télé-systolique
FE : Fraction d'éjection
PAPs : Pression artérielle pulmonaire systolique

INSUFFISANCE MITRALE (3)

Insuffisance mitrale modérée

• Le plus souvent asymptomatique.
• Pas de traitement médical particulier en dehors de la prévention de l'endocardite infectieuse.
• Surveillance annuelle par échocardiographie.

Traitement médical des complications

Se reporter aux chapitres correspondants.
• Poussées d'insuffisance ventriculaire gauche.
• Troubles du rythme supraventriculaire.
• Complications emboliques.
• Traitement antibiotique prophylactique de l'endocardite avant tout geste pouvant provoquer une bactériémie.

Surveillance à long terme des patients porteurs de prothèse valvulaire (biologique ou mécanique)

• Examen clinique, température, ECG, radiographie thoracique et cinéradiographie en cas de prothèse mécanique.

• TP, INR en cas de prothèse mécanique pour surveiller le traitement anticoagulant par **antivitamines K**. Fréquence : tous les 15 j ou tous les mois selon les patients. INR souhaité pour une prothèse mécanique mitrale : entre 3 et 4,5.

• Échocardiographie-Doppler annuel :
– mesurer le gradient transprothétique ;
– évaluer la surface fonctionnelle ;
– rechercher une fuite péri- ou intra-prothétique dont le mécanisme peut être précisé par une échocardiographie transœsophagienne.

RÉTRÉCISSEMENT MITRAL (1)

Indications thérapeutiques

Elles sont posées au cas par cas lors de réunions collégiales médico-chirurgicales en tenant compte :
– des mécanismes de la valvulopathie ;
– de la fonction ventriculaire gauche ;
– du terrain : lésions d'athérosclérose, état pulmonaire ;
– des souhaits du patient ;
– de la faisabilité du geste chirurgical avec évaluation risque/bénéfice.

Rétrécissement mitral pur serré symptomatique (< 1 cm²) à valves souples et appareil sous-valvulaire peu altéré

Une valvuloplastie ou commissurotomie mitrale percutanée est indiquée.

Procédure

Le principe est une ouverture des symphyses commissurales sous anesthésie locale par cathétérisme veineux fémoral. Le cathétérisme est le plus souvent transseptal pour positionner le ballon de dilatation dans l'orifice mitral. La procédure se fait sous anticoagulation efficace par **héparine**.

Surveillance au décours de la procédure

Elle doit être clinique, biologique et échocardiographique + Doppler : mesure surface, gradients, quantification d'une IM, communication interauriculaire.

Contre-indications

- Oreillette gauche ectasique.
- Thrombose intra-auriculaire gauche.
- Embolie ou accident hémorragique récents.
- Calcifications massives des valves et des commissures.
- Fuite mitrale volumineuse.
- Valvulopathie aortique ou maladie tricuspide sévères associées.

Complications

- Accidents thromboemboliques.
- Insuffisance mitrale volumineuse.
- Communication interauriculaire.
- Hémopéricarde, arythmie, décès (0,5 %).

Résultats

- Initialement très bons dans les centres spécialisés dans cette technique.
- À distance, bons résultats maintenus dans 90 % des cas et taux de resténose faible de l'ordre de 15 % à 5 ans.

Surveillance à long terme

- Clinique, ECG, radiographie thoracique.
- TP-INR/15 j ou tous les mois en cas de traitement anticoagulant.
- Échocardiographie-Doppler annuel.

Rétrécissement mitral asymptomatique non serré (> 2 cm²)

Il est préconisé une surveillance annuelle :
- Clinique : dyspnée à apprécier selon la classification de la NYHA, épisodes d'œdème aigu pulmonaire, recherche de foyers infectieux.
- Radiographie pulmonaire, ECG.
- Échocardiographie-Doppler.

RÉTRÉCISSEMENT MITRAL (2)

Rétrécissement mitral serré calcifié

À discuter au cas par cas. Selon les équipes :
– soit tenter d'abord une commissurotomie mitrale percutanée si les calcifications sont localisées et si les cordages peuvent être individualisés. Si la sténose reste significative ou s'il y a une IM volumineuse : indication opératoire ;
– soit d'emblée mise en place d'une prothèse valvulaire mitrale.

Procédures de chirurgie valvulaire mitrale

► *Commissurotomie mitrale à cœur ouvert avec plastie mitrale*
Intervention de prédilection.

► *Remplacement valvulaire mitral*
Résection totale de l'appareil valvulaire puis mise en place d'une **bioprothèse** ou d'une **prothèse mécanique** en fonction de :
– l'âge du patient ;
– l'existence d'une fibrillation auriculaire ;
– la possibilité d'un traitement anticoagulant au long cours ;
– la mortalité opératoire : 3-5 %.

Surveillance à long terme des patients porteurs de prothèse valvulaire (biologique ou mécanique)

Idem insuffisance mitrale.

Cas particuliers

• Resténose mitrale : commissurotomie percutanée.
• Polyvalvulopathie : chirurgie valvulaire.
• Rétrécissement mitral serré asymptomatique, nécessité d'une chirurgie extracardiaque lourde, femme désireuse de grossesse, rétrécissement mitral avec embolies artérielles : commissurotomie mitrale percutanée si les lésions mitrales le permettent.

Traitement des complications

• Œdème aigu pulmonaire, embolie pulmonaire, troubles du rythme supraventriculaire, embolie artérielle.
• Traitement antibiotique prophylactique de l'endocardite avant tout geste pouvant provoquer une bactériémie.
Se reporter aux chapitres correspondants.

INSUFFISANCE AORTIQUE (1)

Indications thérapeutiques

Elles sont posées au cas par cas lors de réunions collégiales médico-chirurgicales en tenant compte :
– des mécanismes de la valvulopathie ;
– de la fonction ventriculaire gauche ;
– du terrain : lésions d'athérosclérose, état pulmonaire ;
– des souhaits du patient ;
– de la faisabilité du geste chirurgical avec évaluation risque/bénéfice.

Insuffisance aortique (IA) chronique symptomatique

L'intervention chirurgicale s'impose.

Procédures

Le plus souvent : remplacement valvulaire aortique et protection myocardique par :
• valve mécanique à disque (Bjork) ou à ailettes (Saint-Jude),
• bioprothèse de Carpentier-Edwards ou péricardique (rarement),
• homogreffe (réservée aux endocardites).

Le choix du type de prothèse dépend principalement de l'**âge**.
Rarement : plastie valvulaire aortique (réservée aux valves rhumatismales).
La procédure peut être complétée par un pontage coronaire (sténoses proximales significatives) ou un remplacement de l'aorte ascendante (maladie annulo-ectasiante).

Résultats

– Mortalité hospitalière de 2 à 6 %.
– Survie de 65 % à 10 ans.

Surveillance

Les patients porteurs de prothèse valvulaire (biologique ou mécanique) font l'objet d'une surveillance à long terme.
Idem insuffisance mitrale.

À noter qu'en cas de valve mécanique aortique, la fourchette d'INR reflétant un traitement efficace par **AVK** se situe entre 2 et 3.

En cas de remplacement de l'aorte ascendante par une prothèse en *Dacron*, il faut surveiller celle-ci par IRM et échocardiographie-Doppler.

Insuffisance aortique asymptomatique

• Si absence de dilatation du VG et bonne fonction systolique : **surveillance** clinique, recherche de foyers infectieux, ECG, radiographie thoracique, échocardiographie-Doppler, épreuve d'effort avec mesure de la consommation en O_2 (VO_2).
• Si dilatation du VG et altération progressive de la fonction systolique : **indication chirurgicale**.

Insuffisance aortique aiguë

• **Endocardite infectieuse aiguë** : intervention chirurgicale précoce. Se reporter au chapitre correspondant.
• **Dissection de l'aorte ascendante** : intervention chirurgicale urgente. Se reporter au chapitre correspondant.

INSUFFISANCE AORTIQUE (2)

Traitement médical

En cas d'insuffisance ventriculaire gauche

- Se reporter au chapitre correspondant.
- Intérêt des vasodilatateurs dans l'IA chronique avec dilatation VG.
- Intérêt des **β-bloquants** dans le syndrome de Marfan avec dilatation de l'aorte ascendante.
- Discussion de l'indication à un remplacement valvulaire chirurgical.

En cas de troubles du rythme auriculaire

Intérêt hémodynamique à un retour en rythme sinusal.

En cas d'hyperexcitabilité ventriculaire

Éviter les **antiarythmiques de classe I** altérant la fonction VG.

Traitement antibiotique prophylactique de l'endocardite

- Avant tout geste pouvant provoquer une bactériémie.
- En période péri-opératoire d'un remplacement valvulaire aortique.

Se reporter au chapitre correspondant.

RÉTRÉCISSEMENT AORTIQUE CALCIFIÉ (RAC) (1)

Définitions - Épidémiologie

Surfaces aortiques

RA modéré : 1,2 à 2 cm^2.
RA moyen : 0,7 à 1,2 cm^2.
RA serré ≤ 0,7 cm^2 ou 0,5 cm^2/m^2 de surface corporelle.

Fréquence

• Le rétrécissement aortique calcifié (RAC) est la valvulopathie la plus fréquente (25 % des valvulopathies de l'adulte).
• Il concerne surtout les patients âgés de plus de 70 ans. Le risque de mort subite est faible dans le RAC tant que les patients restent asymptomatiques.

Indications thérapeutiques

Le traitement chirurgical constitue le seul traitement curatif du RA serré.

Elles sont posées au cas par cas lors de réunions collégiales médico-chirurgicales en tenant compte :
– de la symptomatologie du patient ;
– de la fonction ventriculaire gauche ;
– du terrain : lésions d'athérosclérose, état pulmonaire ;
– des souhaits du patient ;
– de la faisabilité du geste chirurgical avec évaluation risque/bénéfice.

Rétrécissement aortique serré symptomatique

Il doit être opéré même en cas de dysfonction ventriculaire gauche.

Procédures

• Le plus souvent remplacement valvulaire aortique et protection myocardique avec mise en place soit d'une valve mécanique (réservée aux sujets les moins âgés) à disque ou à ailettes, soit d'une bioprothèse (sujets > 80 ans) de Carpentier-Edwards.

• Valvuloplastie aortique chirurgicale réservée aux patients jeunes présentant une fusion commissurale congénitale.

Résultats

• Mortalité hospitalière en l'absence de dysfonction VG : 3-5 % avant 70 ans mais > 10 % après 75 ans.
• Mortalité plus élevée quand la fraction d'éjection du VG est < 40 %.
• 80 % de survie à 5 ans en l'absence de dysfonction VG.

Surveillance à long terme des patients porteurs de prothèse valvulaire (biologique ou mécanique)

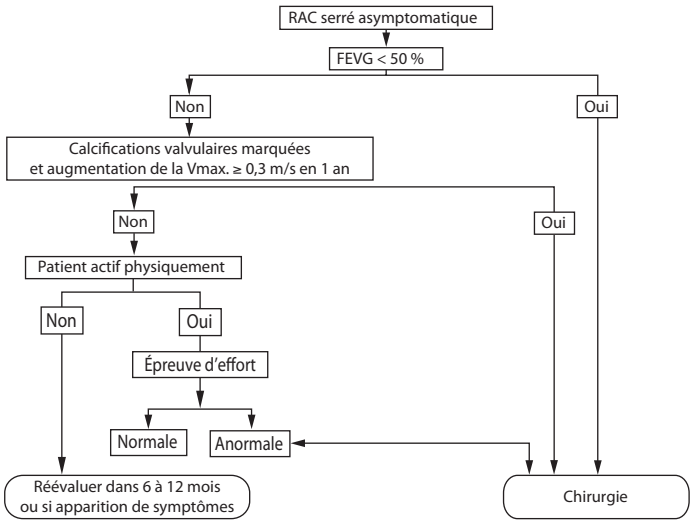
Idem insuffisance mitrale.

Rétrécissement aortique serré asymptomatique

La principale justification d'une chirurgie en cas de RAC serré asymptomatique est une probabilité élevée d'apparition de symptômes à court terme, exposant alors à un risque accru de mort subite. L'ECG d'effort a une importante valeur de stratification pronostique et peut être effectué en toute sécurité chez un patient asymptomatique. L'indication opératoire doit particulièrement tenir compte de l'estimation du risque opératoire.

RÉTRÉCISSEMENT AORTIQUE CALCIFIÉ (RAC) (2)

Prise en charge du RAC serré asymptomatique – Recommandations de l'*European Society of Cardiology*



FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche
Vmax : vitesse maximale du flux aortique

Rétrécissement aortique serré symptomatique avec contre-indication formelle à la chirurgie

C'est l'indication d'une valvuloplastie aortique percutanée qui reste cependant exceptionnelle à cause de résultats insuffisants à moyen terme.

Procédure

- Mise en place d'un ballonnet au niveau de l'orifice aortique par cathétérisme artériel fémoral rétrograde.
- Dilatation de l'orifice aortique par des inflations successives du ballonnet.

Résultats

- Gain moyen de la surface aortique de 0,3-0,4 cm^2.
- Taux de resténose de 70 % à 6 mois.
- Taux de mortalité à 1 an de 40 %.

Traitement médical des symptômes

Insuffisance ventriculaire gauche

Utiliser très prudemment les **diurétiques** (hypovolémie), les **dérivés nitrés** (hypotension) et les **digitaliques**.

Fibrillation auriculaire

Souvent mal tolérée. Recours habituel à la cardioversion.

Traitement antibiotique prophylactique de l'endocardite avant tout geste pouvant provoquer une bactériémie

Se reporter aux chapitres correspondants.

ENDOCARDITES INFECTIEUSES (1)

Traitement préventif [1]

L'endocardite survient dans près de trois quarts des cas sur une cardiopathie préexistante connue ou une prothèse valvulaire. Chez les sujets à risque, le traitement préventif est fondamental.
Il comprend :
– une surveillance régulière (ORL, stomatologique, gynécologique) ;
– une hygiène, notamment bucco-dentaire, rigoureuse ;
– le traitement précoce et adapté de tout foyer infectieux ;
– le port d'une carte de prévention tenant compte d'une éventuelle allergie aux **β-lactamines** ;
– une antibioprophylaxie avant tout geste stomatologique, ORL, urogénital et digestif.

Cardiopathies à risque (nécessitant une antibioprophylaxie) : consensus

- Cardiopathies à haut risque :
  – prothèses valvulaires,
  – cardiopathies congénitales cyanogènes,
  – ATCD d'endocardite infectieuse.
- Autres cardiopathies à risque :
  – valvulopathies : insuffisance aortique, insuffisance mitrale, rétrécissement aortique,
  – prolapsus valvulaire mitral avec insuffisance mitrale et/ou épaississement valvulaire,
  – bicuspidie aortique,
  – cardiopathies congénitales non cyanogènes sauf communication interauriculaire,
  – cardiomyopathie obstructive.

Notons que la communication interauriculaire isolée, le prolapsus valvulaire mitral non compliqué, les pontages coronariens et les pacemakers ne justifient d'aucune mesure préventive.

Gestes nécessitant une antibioprophylaxie : conférence de consensus

- Bucco-dentaires : toute intervention, à l'exception des soins de carie superficielle et des préparations prothétiques supragengivales sans saignement.
- ORL : amygdalectomie, adénoïdectomie, intubation naso-trachéale.
- Gastro-intestinaux : dilatations œsophagiennes, traitements endo-œsophagiens par laser, sclérose de varices œsophagiennes, colonoscopie et rectosigmoïdoscopie en cas de lésion cancéreuse, interventions digestives portant sur un appareil potentiellement infecté (cholécystectomie, colectomie), cholangiographie rétrograde*, colonoscopie* et rectosigmoïdoscopie*.
- Urogénitaux : manœuvres instrumentales urétéropyélocalicielles, interventions et biopsies portant sur la prostate et les voies urinaires et lithotripsies*.
- Cutanés : gestes cutanés portant sur un tissu infecté.

*Uniquement chez les sujets à haut risque.

L'antibioprophylaxie systématique avant une colonoscopie est discutée. La mise en place d'un cathéter veineux périphérique, et *a fortiori* central, doit être faite sous stricte asepsie mais ne nécessite pas d'antibioprophylaxie. De même l'échographie transœsophagienne ne justifie pas de prophylaxie.
Les dispositifs de contraception intra-utérins sont déconseillés chez les sujets à risque.

Situations à haut risque justifiant un traitement prophylactique maximal (double antibiothérapie synergique et bactéricide) :

– cardiopathie à haut risque,
– intervention gastro-intestinale ou urologique,
– gestes multiples,
– patient hospitalisé,
– anesthésie générale.

ENDOCARDITES INFECTIEUSES (2)

Critères diagnostiques d'une endocardite (*Dukes University*)

2 critères majeurs ou 1 critère majeur et 3 critères mineurs ou 5 critères mineurs.

Critères majeurs :

• Hémocultures positives :

2 hémocultures positives à streptocoque non groupable, *Streptococcus bovis*, bactérie du groupe HACCEK, ou en l'absence de foyer identifié, à staphylocoque ou entérocoque.

Hémocultures positives persistantes au même germe.

• Atteinte de l'endocarde :

Végétation, abcès, nouvelle fuite périprothétique.

Critères mineurs :

– Cardiopathie prédisposante ;
– Toxicomanie ;
– Fièvre > 38°C ;
– Phénomènes vasculaires (embolie artérielle, anévrysme mycotique, infarctus pulmonaire, hémorragie conjonctivale, hémorragie cérébrale) ;
– Phénomène immunologique (glomérulonéphrite, faux panaris d'Osler, tâches de Roth) ;
– Critères microbiologiques mineurs : hémoculture positive sans entrer dans la définition du critère majeur, sérologie positive pour un organisme responsable d'endocardites ;
– Critères échographiques mineurs : échographie compatible sans entrer dans la définitiondu critère majeur.

ENDOCARDITES INFECTIEUSES (3)

Antibioprophylaxie

GESTES	PRODUITS	POSOLOGIE ET VOIE D'ADMINISTRATION
Soins dentaires et actes portant sur les voies aériennes supérieures sous anesthésie locale		
– Absence d'allergie aux bêta-lactamines	**Amoxicilline**	3 g *per os* en prise unique dans l'heure précédant le geste (enfant : 75 mg/kg)
– Allergie aux bêta-lactamines	**Clindamycine**	600 mg *per os* en prise unique dans l'heure précédant le geste (enfant : 15 mg/kg)
	ou **pristinamycine**	1 g *per os* en prise unique dans l'heure précédant le geste (enfant : 25 mg/kg)
Soins dentaires et actes portant sur les voies aériennes supérieures sous anesthésie générale		
– Absence d'allergie aux bêta-lactamines	**Amoxicilline**	2 g (enfant : 50 mg/kg) en IV sur 30 min dans l'heure précédant le geste puis 1 g (enfant : 25 mg/kg) *per os* 6 h plus tard
– Allergie aux bêta-lactamines	**Vancomycine**	1 g en IV sur 60 min dans l'heure précédant le geste (enfant : 20 mg/kg, maximum 1 g) (pas de 2e dose)
	ou **teicoplanine**	400 mg en IV directe dans l'heure précédant le geste (enfant de plus de 1 mois : 10 mg/kg) (pas de 2e dose)
Interventions urologiques ou digestives		
– Absence d'allergie aux bêta-lactamines	**Amoxicilline**	2 g (enfant : 50 mg/kg) en IV sur 30 min dans l'heure précédant le geste puis 1 g (enfant : 25 mg/kg) *per os* 6 h plus tard
	puis **gentamycine**	1,5 mg/kg (enfant : 2 mg/kg, maximum 80 mg) sur 30 min dans l'heure précédant le geste (pas de 2e dose)
– Allergie aux bêta-lactamines	**Vancomycine**	1 g en IV sur 60 min dans l'heure précédant le geste (enfant : 20 mg/kg, maximun 1 g) (pas de 2e dose)
	ou **teicoplanine**	400 mg en IV directe dans l'heure précédant le geste (enfant de plus de 1 mois : 10 mg/kg) (pas de 2e dose)
	puis **gentamycine**	1,5 mg/kg (enfant : 2 mg/kg, maximum 80 mg) sur 30 min dans l'heure précédant le geste (pas de 2e dose)

ENDOCARDITES INFECTIEUSES (4)

Traitement médical curatif

Mesures générales

- Hospitalisation en cardiologie.
- Pose d'une voie veineuse périphérique.
- Recherche et traitement d'une porte d'entrée.
- Traitement d'une insuffisance cardiaque : pour réduire la charge sodée liée à la **pénicilline**, on utilisera un mélange à 50 % de sel de sodium et de sel de potassium. Notons qu'un gramme de **fosfomycine** apporte 14,4 mmol de sodium.

Le **traitement anticoagulant** est contre-indiqué, sauf en cas de pathologie thromboembolique veineuse, d'embolies artérielles non septiques, de prothèses valvulaires mécaniques et de troubles du rythme emboligènes.
L'**héparine** IV doit alors être utilisée. Elle sera arrêtée devant tout accident neurologique.

ENDOCARDITES INFECTIEUSES (5)

Antibiothérapie

Il s'agit d'une bithérapie bactéricide synergique administrée par voie IV à forte posologie, initialement probabiliste, secondairement adaptée à l'antibiogramme, précoce et prolongée. Elle doit être fractionnée de manière à maintenir en permanence des concentrations sériques plusieurs fois supérieures à la CMI.

Germes les plus fréquents en fonction de la porte d'entrée
- Bucco-dentaire et voies aériennes supérieures : streptocoques *viridans*.
- Urinaire : entérocoques et bacilles Gram négatif.
- Gynécologique et digestive : entérocoques, streptocoque *bovis* et bacilles Gram négatif.
- Cutanée : staphylocoque *aureus* et *epidermidis*, streptocoque.

Dans les endocardites à streptocoques, un relais par voie orale est possible (même posologie que par voie IV en fractionnant les doses). Les **céphalosporines** ne doivent pas être utilisées en cas d'entérocoques.
Dans les infections nosocomiales à staphylocoques, la **vancomycine** sera instituée en première intention du fait du risque élevé de résistance à la méticilline.

Les différents antistaphylococciques
- **Oxacilline** : 100 à 150 mg/kg/j en 6 perfusions de 30 min sans dépasser 12 g/j.
- **Vancomycine** : 30 mg/kg/j en 2 à 4 perfusions de 2 h.
- **Rifampicine** : 20 à 30 mg/kg en 2 perfusions de 2 h.
- **Acide fusidique** : 500 mg x 3 perfusions de 30 min.
- **Péfloxacine** : 400 mg x 2 perfusions de 30 min.
- **Fosfomycine** : 150 à 200 mg/kg en 2 à 3 perfusions de 30 min.

Critères d'efficacité du traitement médical
- Apyrexie stable et prolongée.
- Absence de complications cardiovasculaires.
- Négativation des hémocultures.
- Régression du syndrome inflammatoire.
- Stérilisation de la porte d'entrée.
- Absence de rechute à l'arrêt du traitement.
- L'échographie transœsophagienne permet de vérifier l'absence d'évolutivité des lésions.

Surveillance biologique du traitement médical
- Ionogramme sanguin, urée, créatinine.
- Hémocultures répétées.
- Paramètres inflammatoires (numération formule sanguine, VS, CRP).
- Dosages plasmatiques des **antibiotiques** (**aminosides**, **vancomycine**, **teicoplanine**).
- Pouvoir bactéricide du sérum au pic et à la vallée des **antibiotiques** dans les situations difficiles.

Causes de persistance de fièvre sous traitement antibiotique
- Persistance d'un foyer microbien.
- Germe résistant à l'antibiothérapie utilisée.
- Antibiothérapie inadaptée.
- Posologie insuffisante.
- Dilution insuffisante de l'antibiotique (**pénicilline G**).
- Allergie aux **antibiotiques**.
- Complication thromboembolique veineuse.
- Veinite et infection du cathéter de perfusion.

ENDOCARDITES INFECTIEUSES (6)

Traitement chirurgical

Indications du traitement chirurgical
• Hémodynamiques.
– Insuffisance cardiaque grave non contrôlée par le traitement médical.
– Fuite valvulaire importante ou se majorant.
– Végétation obstructive.
• Infectieuses.
– Récidive précoce.
– Entérocoque multirésistant et endocardite fongique.
– Endocardite sur prothèse (le plus souvent).
– Végétation augmentant de taille sous traitement efficace.
– Échec de l'antibiothérapie.
• Lésionnelles.
– Abcès septal ou de l'anneau.
– Accidents emboliques itératifs

Une infection non encore contrôlée par les antibiotiques n'est pas une contre-indication à une intervention quand celle-ci est nécessaire par ailleurs.
Après mise en place d'une prothèse, en cas de culture de valve native positive ou de dégâts importants, l'antibiothérapie sera poursuivie 6 sem. après l'intervention (quelle que soit la durée du traitement préopératoire), d'autant plus qu'il s'agit d'une infection à staphylocoque.

Formes particulières

Endocardite tricuspidienne des toxicomanes

Le staphylocoque doré est le plus souvent en cause. En l'absence de complications, le traitement médical est le plus souvent suffisant. Un traitement par **pénicilline M** (***BRISTOPEN***) et **aminosides** pendant 15 j a fait la preuve de son efficacité. Toutefois, du fait de la fréquence des résistances à la méticilline sur ce terrain, on utilise la **vancomycine** en première intention.

Endocardites sur prothèse

► *Endocardite sur prothèse valvulaire précoce*
Elle survient dans les 2 mois suivant l'intervention. Les germes en cause sont essentiellement les staphylocoques dorés et coagulase négatifs. Son pronostic est redoutable (mortalité de 60 %) et nécessite le plus souvent une réintervention en urgence.

► *Endocardite sur prothèse valvulaire tardive*
Survenant plus de 2 mois après l'intervention, elle se caractérise par un taux élevé de complications (notamment d'abcès de l'anneau). La mortalité est de 40 %. Les germes retrouvés sont les streptocoques et les staphylocoques. La chirurgie est le plus souvent nécessaire.

Endocardites aiguës

Le tableau infectieux est au premier plan. Les complications sont fréquentes, notamment l'insuffisance cardiaque du fait de l'importance des dégâts valvulaires. La mortalité est élevée et une intervention chirurgicale est le plus souvent nécessaire.

Bilan d'une endocardite
– Bilan infectieux et inflammatoire : hémocultures, examen cytobactériologique des urines, bilan ORL et stomatologique et éventuellement digestif ou gynécologique, numération formule sanguine, VS, CRP, fibrinogène.
– Bilan rénal : urée, créatinine, ionogramme sanguin et urinaire, protéinurie des 24 h.
– Bilan immunologique : ASLO, complément, complexe immuns circulants.
– Échographie cardiaque transthoracique et transœsophagienne.
– ECG, radiographie pulmonaire.
– Gaz du sang, bilan hépatique, enzymes cardiaques.
– Fond d'œil.

ENDOCARDITES INFECTIEUSES (7)

STREPTOCOQUES (non groupables et *bovis*)			
Sensibles à la pénicilline (CMI ≤ 0,1 mg/l)	Amoxicilline + Gentamycine	100 mg/kg/j en 4 à 6 perfusions de 30 min 3 mg/kg/j en 2 à 3 perfusions de 30 min	*Valves natives :* – Forme non compliquée : bithérapie pendant 15 j – Forme compliquée : bithérapie pendant 15 j puis 2 à 4 semaines d'amoxicilline – Contre-indication aux aminosides : amoxicilline pendant 4 semaines *Valves prothétiques* : bithérapie pendant 15 j puis amoxicilline pendant 4 semaines
Sensibilité intermédiaire (CMI entre 0,1 et 0,5 mg/ml)	Amoxicilline + Gentamycine	150 à 200 mg/kg/j en 4 à 6 perfusions de 30 min 3 mg/kg/j en 2 à 3 perfusions de 30 min	Bithérapie pendant 15 j puis 2 à 4 semaines d'amoxicilline (*valves natives*) ou 4 semaines d'amoxicilline (*valves prothétiques*)
Streptocoques avec CMI > 0,5 mg/ml ou déficients	Amoxicilline + Gentamycine	200 mg/kg/j en 4 à 6 perfusions de 30 min 3 mg/kg/j en 2 à 3 perfusions de 30 min	*Valves natives et prothétiques* : bithérapie pendant 4 semaines puis amoxicilline pendant 2 semaines
Streptocoques tolérants (CMI/CMB ≥ 32)	Amoxicilline + Gentamycine	cf. supra	Bithérapie pendant 15 j puis amoxicilline pendant 2 semaines (*valves natives*) ou 4 semaines (*valves prothétiques*)
Allergie aux bêta-lactamines	Vancomycine ± Gentamycine*	30 mg/kg/j en 2 à 4 perfusions de 2 h. 3 mg/kg/j en 2 à 3 perfusions de 30 min	*Valves natives* : 4 semaines en cas de streptocoque avec CMI ≤ 0,5 mg/ml, 6 semaines dans les autres cas *Valves prothétiques* : 6 semaines *Gentamycine pendant 10 à 15 j en cas de streptocoque non groupable avec CMI > 0,5 mg/ml ou de streptocoque *bovis*
ENTÉROCOQUES			
Sensible à la pénicilline et aux aminosides	Amoxicilline + Gentamycine	150 à 200 mg/kg/j en 4 à 6 perfusions de 30 min 3 mg/kg/j en 2 à 3 perfusions de 30 min	*Valves natives* : bithérapie pendant 4 à 6 semaines *Valves prothétiques* : bithérapie pendant au moins 6 semaines
Résistance intrinsèque à la pénicilline	Vancomycine + Gentamycine	30 mg/kg/j en 2 à 4 perfusions de 2 h. cf. supra	
Entérocoque sécréteur de bêta-lactamase	Amoxicilline + Sulbactam + Gentamycine	150 à 200 mg/kg/j en 4 à 6 perfusions de 30 min 50 mg/kg/j (sans dépasser 4 g/j) en 3 perfusions de 15 min cf. supra	
Entérocoque à haut niveau de résistance aux aminosides	Vancomycine	30 mg/kg/j en 2 à 4 perfusions de 2 h.	Traitement pendant au moins 8 semaines
Allergie aux bêta-lactamines	Vancomycine + Gentamycine	30 mg/kg/j en 2 à 4 perfusions de 2 h. cf. supra	Bithérapie pendant 4 à 6 semaines (*valves natives*) ou 6 semaines (*valves prothétiques*)

ENDOCARDITES INFECTIEUSES (8)

STAPHYLOCOQUES *AUREUS* (valves natives)			
Staphylocoque sensible à la méticilline : absence d'allergie aux bêta-lactamines	Oxacilline + Gentamycine	100 à 150 mg/kg/j en 6 perfusions de 30 min sans dépasser 12 g/j 3 mg/kg/j en 3 perfusions de 30 min	Traitement de 4 à 6 semaines (gentamycine limitée à 5 jours)
Staphylocoque sensible à la méticilline : allergie aux bêta-lactamines	Vancomycine + Gentamycine	30 mg/kg/j en 2 à 4 perfusions de 2 heures cf. supra	La gentamycine sera remplacée par un autre antistaphylococcique en cas de résistance
Staphylocoque résistant à la méticilline	Vancomycine + Gentamycine	cf. supra	
STAPHYLOCOQUES (valves prothétiques)			
Staphylocoque *aureus* sensible à la méticilline : absence d'allergie aux bêta-lactamines	Oxacilline + Gentamycine	100 à 150 mg/kg/j en 6 perfusions de 30 mn sans dépasser 12 g/j 3 mg/kg/j en 3 perfusions de 30 min	Traitement de 6 semaines (gentamycine limitée à 15 jours)
Staphylocoque *aureus* sensible à la méticilline : allergie aux bêta-lactamines	Vancomycine + Gentamycine + Rifampicine	30 mg/kg/j en 2 à 4 perfusions de 2 heures 3 mg/kg/j en 3 perfusions de 30 min 20 à 30 mg/kg en 2 perfusions de 2 heures	
Staphylocoque *aureus* résistant à la méticilline	Vancomycine + Gentamycine + Rifampicine*	cf. supra	* ou autre antistaphylococcique selon l'antibiogramme
Staphylocoque coagulase négatif	Vancomycine + Gentamycine + Rifampicine	cf. supra	
ENDOCARDITES À HÉMOCULTURES NÉGATIVES			
Valves natives	Amoxicilline + Gentamycine	100 mg/kg/j en 4 à 6 perfusions de 30 min 3 mg/kg/j en 1 perfusion de 30 mn	Association pendant 4 à 6 semaines
Sur prothèse de moins d'un an **	Vancomycine + Gentamycine + Rifampicine	30 mg/kg/j en 2 à 4 perfusions de 2 heures 3 mg/kg/j en 3 perfusions de 30 min 20 à 30 mg/kg en 2 perfusions de 2 heures	* traitement chirurgical en cas d'échec
Sur prothèse de plus d'un an	Vancomycine + Gentamycine ± Cefotaxime**	cf. supra 100 à 200 mg/kg/j en 6 perfusions de 30 min	** en cas d'échec du traitement de première intention

CONSENSUS

[1] Endocardites infectieuses, *ESC*, 2004, www.escardio.org

PÉRICARDITES

Péricardites aiguës bénignes [1]

Étiologies des péricardites aiguës
- Péricardite aiguë bénigne (virale ou idiopathique).
- Tuberculose.
- Bactérienne purulente, fongique ou parasitaire.
- Néoplasique et postradique.
- Rhumatismale (rhumatisme articulaire aigu).
- Collagénoses (lupus, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde, périartérite noueuse, etc.).
- Infarctus du myocarde (à la phase aiguë témoignant de l'étendue de la nécrose et syndrome de Dressler).
- Post-péricardotomie.
- Traumatique.

- Hospitalisation (non systématique) en service de cardiologie.
- Repos au lit strict jusqu'à disparition des douleurs puis activité limitée pendant une dizaine de jours (arrêt de travail de 15 j).
- Traitement anti-inflammatoire : **anti-inflammatoire non stéroïdien**, **acide acétylsalicylique** (***ASPÉGIC 1000***) : 1 g x 3/j pendant 5 à 8 j puis décroissance progressive sur 15 j ; dans les formes hyperalgiques : ***ASPÉGIC*** 1 g en IVD.
- Protection gastrique : **oméprazole** (***MOPRAL***) : 1 gél./j.
- Traitement antalgique associé pendant les 48 premières heures : **analgésique** périphérique, **paracétamol** (***DOLIPRANE***), 2 gél. à 500 mg x 3/j.
- La corticothérapie est contre-indiquée (favorise les rechutes).
- Complications : rechute (20 %), récidive, tamponnade, constriction (très rarement).

Péricardites chroniques constrictives [1]

La constriction péricardique provoque une gêne au remplissage ventriculaire réalisant un tableau d'adiastolie.
Son traitement consiste en une **péricardectomie chirurgicale** :
– exérèse des feuillets pariétal et viscéral ;
– voie d'abord : thoracotomie antérieure gauche ;
– circulation extracorporelle en attente (ou d'emblée pour certains) ;
– surveillance tensionnelle par cathétérisme radial et hémodynamique par sonde de Swan-Ganz.
Différentes **complications** peuvent survenir : défaillance cardiaque congestive, arythmies, infections et hémopéricarde.
La mortalité opératoire est inférieure à 5 % ; 80 à 90 % des patients deviennent asymptomatiques mais la guérison peut prendre plusieurs mois.

Étiologies des péricardites chroniques constrictives
- Idiopathiques : 40 à 50 %.
- Post-chirurgie cardiaque : 20 %.
- Tuberculose.
- Au décours de péricardites purulentes.
- Post-traumatisme cardiaque.
- Néoplasiques et postradiques.
- Connectivites.
- **Procaïnamide**, **hydralazine**, **méthysergide**.
- Insuffisance rénale chronique.

CONSENSUS

[1] Maladies péricardiques, *ESC*, 2004, www.escardio.org

TAMPONNADE

Elle est due à un épanchement péricardique compressif du fait de son abondance et/ou de sa rapidité de constitution (sac péricardique non distensible).
C'est une **urgence médico-chirurgicale**.
Le diagnostic repose sur l'échographie cardiaque.

Mesures générales

- Hospitalisation en USIC à proximité d'un service de chirurgie thoracique.
- Pose de 2 voies veineuses de bon calibre.
- Monitorage cardiaque et tensionnel et de la saturation artérielle en oxygène par oxymètre de pouls.
- Dispositif de recueil des urines.
- Repos au lit strict (mobilisation interdite).
- Oxygénothérapie par voie nasale 3 L/min.
- Arrêt d'un éventuel traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire et correction des troubles de l'hémostase.
- **Diurétiques** et **vasodilatateurs** sont contre-indiqués.
- Remplissage par solutés macromoléculaires en cas de situation hémodynamique instable.

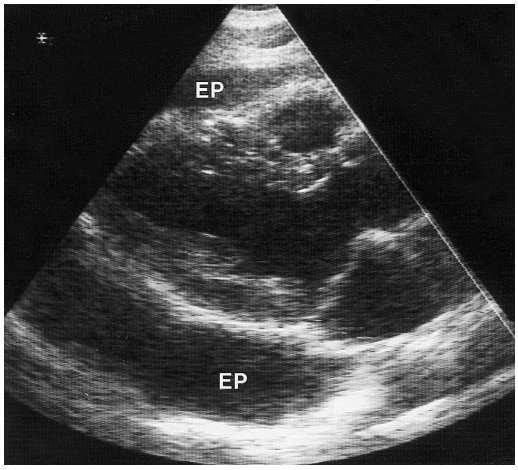
Drainage chirurgical

- En urgence, par voie sous-xiphoïdienne.
- Évacuation de l'épanchement, biopsies péricardiques et lavage avec si nécessaire instillation locale d'**antibiotiques**.
- Liquide péricardique adressé aux différents laboratoires (biochimie, cytobactériologie, anatomopathologie et laboratoires spécialisés en fonction du contexte).
- Drain laissé en place 24/48 h.

Ponction péricardique

- En cas d'extrême urgence.
- Par voie sous-xiphoïdienne guidée par l'échographie (risque de plaie cardiaque).
- Sous asepsie locale, aiguille de gros calibre dirigée vers la tête de la clavicule droite selon un angle de 30° avec le plan abdominal.
- L'aspiration de 100 à 200 mL suffit généralement à lever la compression et à améliorer l'hémodynamique permettant le transfert en milieu chirurgical.

Échocardiographie bidimensionnelle d'un épanchement péricardique abondant (EP), circonférentiel, responsable d'une tamponnade.



THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE (TVP) DES MEMBRES INFÉRIEURS (1)

Traitement initial de la thrombose veineuse profonde aiguë [1]

Traitement anticoagulant

Il peut être réalisé en ambulatoire.

Quand le diagnostic est confirmé objectivement, il est recommandé un traitement de courte durée par **HBPM** sous-cutanée (1 ou 2 inj. par jour) ou par **HNF** intraveineuse ou sous-cutanée. Le traitement par **HBPM** est préféré à l'**HNF** chez les patients en ambulatoire si possible et chez les patients hospitalisés si nécessaire.

- Ex. : ***FRAGMINE*** : 100 UI anti-Xa/kg/12 h en SC soit 2 inj./j (8 h-20 h).
- Ex. : ***INNOHEP*** : 175 UI anti-Xa/kg/24 h en SC soit 1 inj./j.

En cas de suspicion clinique élevée, un traitement anticoagulant peut être débuté dans l'attente de la confirmation diagnostique.

Il n'est pas recommandé de surveiller l'activité anti-Xa en routine. En cas d'insuffisance rénale sévère, l'**HNF** IV sera préférée à l'**HBPM**.

Le traitement par **AVK** est débuté simultanément avec l'héparine, dès le premier jour. Le traitement héparinique sera arrêté quand l'INR sera stable et supérieur à 2. *Cf.* Modalités de prescription des **AVK**.

Ex. : ***PRÉVISCAN*** : 1 cp./j à adapter aux contrôles des TP et INR.

L'objectif thérapeutique est un INR entre 2 et 3.

Surveillance

- Clinique : recherche de signes d'extension de la TVP (signes inflammatoires locaux, mensurations comparatives), recherche de signes d'embolie pulmonaire, surveillance pouls, pression artérielle, fréquence respiratoire.
- Biologique : TP et INR quand le relais **héparine-AVK** débute, NFS et plaquettes 1 à 2 fois par semaine.
- En fonction de l'évolution clinique : gaz du sang artériel, ECG, clichés pulmonaires, angioscanner pulmonaire.

Mesures associées

- La déambulation est recommandée si elle est tolérée cliniquement.
- **Contention veineuse élastique adaptée** (bandes ou bas ou collants de contention forte au début) à porter avant la mobilisation. Elle doit être **mise quotidiennement avant le lever du patient (éducation +++).**
- En l'absence de cause évidente, prévoir une recherche étiologique : thrombophilie, néoplasie, maladie de système.

Autres traitements de la TVP aiguë

La thrombolyse IV, la thrombolyse directe par cathéter, la thrombectomie veineuse ou l'interruption de la veine cave inférieure par un filtre cave ne sont pas recommandées en routine dans le traitement initial de la TVP.

Les **AINS** ne sont pas recommandés pour le traitement initial de la TVP. Il n'y a pas de recommandation actuelle quant à l'utilisation des nouveaux **antithrombotiques** (ex : **fondaparinux**, ***ARIXTRA***).

HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE (HBPM) (1)

■ Daltéparine sodique

FRAGMINE					
Prévention risque modéré : 2 500 UI anti-Xa/0,2 mL en 1 SC. 1re inj. 2 h avant l'intervention puis 1 inj./j	2 ser. 2 500 UI anti-Xa/0,2 mL	6,87	I	65 %	3,44
	6 ser. 2 500 UI anti-Xa/0,2 mL	19,53	I	65 %	3,26
Prévention risque élevé : 2 500 UI en 1 SC 2 h avant l'intervention à renouveler 12 h plus tard puis 5 000 UI/j en 1 inj. SC les jours suivants	2 ser. 5000 UI anti-Xa/0,2 mL	13,21	I	65 %	6,61
	6 ser. 5000 UI anti-Xa/0,2 mL	37,57	I	65 %	6,26
Traitement curatif des TVP : 100 UI anti-Xa/kg/12 h en SC (= 2 inj./j)	2 ser. 7 500 UI anti-Xa/0,75 mL	15,03	I	65 %	7,52
Traitement curatif de l'angor instable et IDM sans onde Q : 120 UI anti-Xa/kg/12 h en SC (= 2 inj./j) associée à l'**aspirine**	10 ser. 7 500 UI anti-Xa/0,75 mL	66,98	I	65 %	6,70
	2 ser. 10 000 UI anti-Xa/1 mL	18,93	I	65 %	9,47
	10 ser. 10 000 UI anti-Xa/1 mL	83,63	I	65 %	8,36

NB : Les prix ne sont comparables qu'en fonction du nombre d'unités anti-Xa.

THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE (TVP) DES MEMBRES INFÉRIEURS (2)

Traitement au long cours [1]

Il repose sur le traitement antivitamine K. La dose d'**AVK** doit être adaptée pour maintenir un INR cible entre 2 et 3. Le rapport bénéfice/risque de ce traitement doit être réévalué à intervalles réguliers. La durée du traitement est de mieux en mieux précisée dans les recommandations :

– en cas de premier épisode de TVP secondaire à un facteur de risque transitoire et réversible (ex : chirurgie orthopédique) : 3 mois. Cela s'applique aussi bien aux TVP distales ou surales que proximales ;

– en cas de premier épisode de TVP idiopathique : 6 à 12 mois. Un traitement au long cours peut se discuter ;

– en cas de TVP associée à un cancer : **HBPM** pendant les 3 à 6 premiers mois puis traitement anticoagulant (les **HBPM** sont de maniement plus simple que les **AVK** chez les patients ayant un cancer du fait de l'anorexie et des chimiothérapies) au long cours ou jusqu'à rémission du cancer. Ex : **daltéparine** (***FRAGMINE***) : 200 UI/kg/j pendant 1 mois puis 150 UI/kg/j ;

– en cas de premier épisode de TVP associée à la présence d'anticorps antiphospholipides ou de 2 causes de thrombophilies ou plus : 12 mois. Un traitement au long cours doit être discuté ;

– en cas de premier épisode de TVP associée à une cause de thrombophilie (déficit en antithrombine ou protéine C ou protéine S, facteur V Leiden, mutation du gène de la prothrombine, hyperhomocystéinémie, taux élevés de facteur VIII) : 6 à 12 mois. Un traitement au long cours doit être discuté ;

– en cas de 2 épisodes de TVP ou plus : **AVK** au long cours.

Remarque : l'intérêt de la répétition des examens de type écho-Doppler veineux et/ou dosage des D-dimères n'est pas clairement démontré pour rechercher l'existence ou non d'une thrombose résiduelle.

• Instauration du **traitement anticoagulant par héparine** de façon identique.

• Les **HBPM** sont poursuivies de façon prolongée en cas de traitement thrombolytique ou chirurgical.

• Contrôle TP, INR tous les 15 j pendant le premier mois puis tous les mois.
Cf. Modalités de prescription des **AVK**.
• Durée du traitement par **AVK** : **au moins 3 mois** mais à prolonger en fonction de facteurs individuels (étiologie retrouvée ou non, premier épisode ou antécédents thromboemboliques, âge).

HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE (HBPM) (2)

■ Nadroparine calcique

FRAXIPARINE					
Prévention risque modéré : 0,3 mL/j en 1 SC. 1re inj. 2 h avant l'intervention puis 1 inj./j	10 ser. 1 900 UI anti-Xa/0,2 mL		I		
Prévention risque élevé : 38 UI/kg en 1 SC 12 h avant l'intervention et 12 h après, puis 1 fois/j jusqu'à J3 inclus, puis 57 UI/kg/j à partir de J4 postopératoire	2 ser. 2 850 UI anti-Xa/0,3 mL	8,31	I	65 %	4,16
	6 ser. 2 850 UI anti-Xa/0,3 mL	23,82	I	65 %	3,97
Traitement curatif des TVP : 85 UI anti-Xa/kg/12 h en SC soit 0,1 mL/10 kg de poids/12 h (= 2 inj./j)	10 ser. 2 850 UI anti-Xa/0,3 mL		I		
	10 ser. 3 800 UI anti-Xa/0,4 mL		I		
Traitement curatif de l'angor instable et IDM sans onde Q : 86 UI anti-Xa/kg/12 h en SC (= 2 inj./j) associée à l'**aspirine**	2 ser. 5 700 UI anti-Xa/0,6 mL	16,04	I	65 %	8,02
	6 ser. 5 700 UI anti-Xa/0,6 mL	44,90	I	65 %	7,48
	10 ser. 5 700 UI anti-Xa/0,6 mL		I		
	2 ser. 7 600 UI anti-Xa/0,8 mL	20,21	I	65 %	10,11
	10 ser. 7 600 UI anti-Xa/0,8 mL	89,07	I	65 %	8,91
	2 ser. 9 500 UI anti-Xa/1 mL	20,21	I	65 %	10,11
	10 ser. 9 500 UI anti-Xa/1 mL		I		
FRAXODI					
Traitement curatif des TVP : 171 UI anti-Xa/kg en une seule inj./j, soit 0,1 mL/10 kg de poids x 1/j	2 ser. 11 400 UI anti-Xa/0,6 mL	30,03	I	65 %	15,02
	10 ser. 11 400 UI anti-Xa/0,6 mL	130,89	I	65 %	13,09
	2 ser. 15 200 UI anti-Xa/0,8 mL	37,08	I	65 %	18,54
	10 ser. 15 200 UI anti-Xa/0,8 mL	164,55	I	65 %	16,46
	2 ser. 19 000 UI anti-Xa/1 mL	37,08	I	65 %	18,54
	10 ser. 19 000 UI anti-Xa/1 mL	164,55	I	65 %	16,46

NB : Les prix ne sont comparables qu'en fonction du nombre d'unités anti-Xa.

THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE (TVP) DES MEMBRES INFÉRIEURS (3)

Cas particulier de la femme enceinte

• Pour les femmes qui nécessitent un traitement AVK au long cours, il est suggéré de réaliser fréquemment des tests de grossesse, et de remplacer l'**AVK** par une **HNF** ou une **HBPM** en cas de grossesse.

• Pour les femmes enceintes qui présentent une maladie thromboembolique veineuse aiguë, il est recommandé un traitement par **HBPM** ou par **HNF** IV pendant au moins 5 j suivi d'une dose ajustée d'**HBPM** ou d'**HNF** pendant le reste de la grossesse. Les **anticoagulants** doivent être administrés pendant au moins 6 sem. après l'accouchement. Il est cependant recommandé d'arrêter l'**HNF** ou l'**HBPM** 24 h avant le déclenchement programmé du travail.

• À noter que la demi-vie des **HBPM** est plus courte pendant la grossesse ; c'est pourquoi il est préférable de faire 2 inj. par jour au lieu d'une, au moins à la phase initiale du traitement.

Cas particulier de la thrombose veineuse superficielle (TVS)

• En cas de TVS secondaire à une perfusion intraveineuse, il est suggéré un traitement par **diclofénac** (***VOLTARÈNE***) par voie locale en gel, ou plus rarement par voie orale.

• En cas de TVS spontanée, il est suggéré un traitement à dose préventive d'**HBPM** ou HNF pendant au moins 4 sem.

Cas particulier de la TVP aiguë des membres supérieurs

• Il est recommandé un traitement initial par **HNF** ou **HBPM**, suivi d'un traitement AVK. La durée du traitement AVK suit les mêmes recommandations que pour la TVP des membres inférieurs. En cas d'œdème ou douleurs persistants, il est suggéré un bandage élastique pour soulager les symptômes.

• Le traitement thrombolytique IV, l'extraction par cathéter, la thombectomie chirurgicale, l'interruption de la veine cave supérieure par filtre peuvent être envisagés dans le traitement initial de la TVP aiguë des membres supérieurs chez des patients très sélectionnés, en cas d'échec ou de contre-indication au traitement anticoagulant.

Traitement du syndrome postphlébitique

• *Cf.* Insuffisance veineuse.

• Il est vivement recommandé l'utilisation d'une compression élastique avec une pression de 30 à 40 mmHg à la cheville pendant 2 ans après l'épisode de TVP.

• Il est suggéré une compression pneumatique intermittente en cas d'œdèmes sévères des membres inférieurs secondaires au syndrome postphlébitique, ou une contention élastique en cas d'œdèmes modérés. L'administration d'**hespéridine méthylchalcone** (ex : ***DAFLON*** 2 cp. x 2/j) peut être proposée en cas d'œdèmes légers.

La prévention reste primordiale :
• Primaire : diagnostic précoce et traitement anticoagulant précoce et suffisamment prolongé des thromboses veineuses profondes.
• Secondaire : port d'une contention élastique adaptée dès le premier lever, pendant au moins 3 mois, et de façon prolongée en cas de persistance d'une incontinence majeure des veines profondes et d'œdèmes de la cheville.

HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE (HBPM) (3)

Énoxaparine sodique

LOVENOX					
1 mg = 0,01 mL = 100 UI anti-Xa.	2 ser. 20 mg/0,2 mL	8,11	I	65 %	4,06
Prévention risque modéré : 20 mg/j en 1 SC. 1re inj. 2 h avant l'intervention.	6 ser. 20 mg/0,2 mL	23,26	I	65 %	3,88
	2 ser. 40 mg/0,4 mL	15,69	I	65 %	7,85
Prévention risque élevé : 40 mg/j en 1 SC. 1re inj. 12 h avant l'intervention	6 ser. 40 mg/0,4 mL	43,94	I	65 %	7,32
	2 ser. 60 mg/0,6 mL	18,00	I	65 %	9,00
Traitement curatif des TVO, EP : 1 mg/kg/12 h soit 100 UI anti-Xa/kg/j en SC (= 2 inj./j)	10 ser. 60 mg/0,6 mL	79,59	I	65 %	7,96
	2 ser. 80 mg/0,8 mL	20,07	I	65 %	10,04
	10 ser. 80 mg/0,8 mL	88,49	I	65 %	8,85
Hémodialyse rénale : 0,5 à 1 mg/kg en 1 inj. dans la ligne artérielle en début de dialyse.	2 ser. 100 mg/1 mL	24,86	I	65 %	12,43
	10 ser. 100 mg/1 mL	108,86	I	65 %	10,89
	1 ser. 300 mg/3 mL	HOP	I		

THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE (TVP) DES MEMBRES INFÉRIEURS (4)

Traitement préventif

Méthodes physiques

• Lever précoce en postopératoire et *post-partum*.
• Mobilisation des membres inférieurs en cas d'alitement ou en cas de voyage prolongé.
• Contention veineuse élastique adaptée à mettre en place avant le lever.

Méthodes pharmacologiques

Le traitement préventif dépend du risque individuel de maladie thromboembolique et du risque lié à la chirurgie.

Le traitement préventif doit être poursuivi jusqu'à reprise d'une déambulation active.

► *Évaluation du risque opératoire chirurgical*
• **Risque thrombotique faible**
– Chirurgie non compliquée type lithiase biliaire. Toute chirurgie comportant une immobilisation < 7 j, durée < 30 min, âge du patient < 40 ans et absence de facteur de risque associé.
– Méthodes pharmacologiques inutiles.
– Méthodes physiques à préconiser.
• **Risque thrombotique modéré**
– Chirurgie viscérale sauf la chirurgie colorectale et la lithiase biliaire.
– Toute chirurgie comportant une immobilisation < 7 j, durée > 30 min, âge du patient > 40 ans et facteur de risque autre que obésité, cancer, hypercoagulabilité.
– **HBPM** à faible posologie et méthodes physiques.
Ex. : ***LOVENOX*** 20 mg/j en 1 inj. SC.
• **Risque thrombotique élevé**
– Chirurgie lourde des membres inférieurs, orthopédique et traumatologique, chirurgie colorectale, chirurgie viscérale (lithiase biliaire exceptée).
– Toute chirurgie comportant une immobilisation > 7 j, durée > 30 min, âge du patient > 60 ans et facteurs de risque associant obésité et/ou cancer et/ou hypercoagulabilité et/ou autres facteurs de risque cumulés.
– **HBPM** à forte posologie et méthodes physiques.
Ex. : ***LOVENOX*** 40 mg/j en 1 inj. SC.

► *Risque thromboembolique en médecine*
• **Risque thrombotique faible**
– Immobilisation sans autre facteur de risque. Âge > 65 ans et obésité.
– Méthodes pharmacologiques inutiles.
– Méthodes physiques à préconiser.
• **Risque thrombotique modéré**
– Antécédents de maladie thromboembolique veineuse.
– Cancer, syndrome néphrotique, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, obésité et immobilisation.
– **HBPM** à faible posologie et méthodes physiques.
Ex. : ***LOVENOX*** 20 mg/j en 1 inj. SC.
• **Risque thrombotique élevé**
– Antécédents de maladie thromboembolique veineuse associés à d'autres facteurs de risque.
– Plus de 3 facteurs de risque.
– Traumatisme médullaire avec paralysie.
– **HBPM** à forte posologie et méthodes physiques.
Ex. : ***LOVENOX*** 40 mg/j en 1 inj. SC.

CONSENSUS

[1] Traitement antithrombotique de la maladie thromboembolique veineuse, *SPLF*, 2005, www.splf.org

HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE (HBPM) (4)

Tinzaparine sodique

INNOHEP					
Traitement curatif 1 mL = 20 000 UI anti-Xa	2 ser. 10 000 UI anti-Xa/0,5 mL	24,90	I	65 %	12,45
Traitement curatif des TVP, EP : 175 UI anti-Xa/kg/24 h en 1 inj. SC/j	10 ser. 10 000 UI anti-Xa/0,5 mL	109,07	I	65 %	10,91
	2 ser. 14 000 UI anti-Xa/0,7 mL	30,81	I	65 %	15,41
	10 ser. 14 000 UI anti-Xa/0,7 mL	134,29	I	65 %	13,43
	2 ser. 18 000 UI anti-Xa/0,9 mL	38,00	I	65 %	19,00
	10 ser. 18 000 UI anti-Xa/0,9 mL	169,07	I	65 %	16,91
INNOHEP					
Traitement préventif 1 mL = 10 000 UI anti-Xa	2 ser. 2 500 UI anti-Xa/0,25 mL	6,65	I	65 %	3,33
Prévention risque modéré : 2 500 UI anti-Xa/j en 1 SC. 1re inj. 2 h avant l'intervention	6 ser. 2 500 UI anti-Xa/0,25 mL	28,04	I	65 %	4,67
	2 ser. 3 500 UI anti-Xa/0,35 mL	9,71	I	65 %	4,86
Prévention risque élevé : 4 500 UI anti-Xa/j en 1 SC. 1re inj. 12 h avant l'intervention	6 ser. 3 500 UI anti-Xa/0,35 mL	28,04	I	65 %	4,67
	2 ser. 4 500 UI anti-Xa/0,45 mL	12,76	I	65 %	6,38
	6 ser. 4 500 UI anti-Xa/0,45 mL	36,48	I	65 %	6,08

NB : Les prix ne sont comparables qu'en fonction du nombre d'unités anti-Xa.

HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE (HBPM) (5)
PHARMACOLOGIE (1)

PROPRIÉTÉS

Les **HBPM** sont le résultat du fractionnement des chaînes polysaccharidiques de l'héparine naturelle. Elles sont caractérisées par une activité anti-Xa élevée et une faible activité anti-IIa ou antithrombinique. Elles n'allongent pas le temps de saignement ni le TCA.

Avantages par rapport à l'héparine standard :
- moindre risque hémorragique,
- moindre fréquence des thrombopénies,
- demi-vie environ 2 fois plus longue,
- surveillance biologique limitée.

INDICATIONS

Traitement prophylactique de la maladie veineuse thromboembolique en médecine et en chirurgie, à risque modéré et à risque élevé (toutes sauf **nadroparine** et **tinzaparine traitement curatif**).

Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées (toutes sauf **tinzaparine traitement préventif**).

Prévention de la coagulation dans le circuit extracorporel au cours de l'hémodialyse (**énoxaparine**, **tinzaparine traitement préventif**, **nadroparine**, **daltéparine**).

Traitement curatif de l'embolie pulmonaire non compliquée (**énoxaparine**, **tinzaparine traitement curatif**).

Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë en association avec l'**aspirine** (**daltéparine**, **nadroparine**, **énoxaparine**).

CONTRE-INDICATIONS

Idem **héparines standards non fractionnées**.

Administration par voie intramusculaire.

Insuffisance rénale sévère (clairance inférieure à 30 mL/min) en cas d'utilisation à doses curatives.

HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE (HBPM) (6) PHARMACOLOGIE (2)

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas administrer par voie IM.

Prudence en cas de rachianesthésie ou d'anesthésie péridurale, d'insuffisance hépatique ou rénale, d'antécédents ulcéreux, de maladies vasculaires de la choriorétine.

Surveillance de l'activité anti-Xa

- *Traitement préventif* : surveillance inutile.
- *Traitement curatif* : surveillance utile uniquement en cas de risque de surdosage : insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 mL/min), poids extrême (maigreur, obésité), hémorragie inexpliquée. Évaluation de l'activité anti-Xa par une prise de sang réalisée 4 h après la 3e inj. en cas de traitement avec 2 inj. par jour ou 4 h après la 2e inj. en cas traitement avec une seule injection par jour et à répéter seulement si besoin (activité anti-Xa souhaitée = 0,5 à 1 UI/mL). Pour ***INNOHEP*** et ***FRAXODI***, l'activité anti-Xa doit être entre 0,8 et 1,5 UI/mL.

Remarque : En cas d'hémodialyse, ajuster les doses si l'activité anti-Xa est < 0,4 ou > 1,2.

Durée du traitement :

- Angor instable et IDM sans onde Q : 6 j jusqu'à stabilisation clinique.
- Traitement curatif des TVP, EP : ne doit pas excéder 10 j, délai d'équilibration du traitement AVK inclus.
- Traitement préventif : à maintenir jusqu'à déambulation active et complète du patient, associé à la contention élastique des membres inférieurs. Le plus souvent, ne doit pas excéder 10 j.

Traitement thrombolytique associé

Si un traitement thrombolytique s'avère nécessaire, il est recommandé d'interrompre le traitement par **HBPM**, étant donné l'absence de données cliniques sur l'administration conjointe.

Surveillance de la numération plaquettaire

Dans tous les cas (traitement préventif ou curatif ou hémodialyse) : à pratiquer avant traitement puis 2 fois/sem.

Grossesse : absence d'AMM mais aucun effet tératogène démontré chez les patientes enceintes ayant reçu des **HBPM**.

Allaitement : pas de contre-indication.

EFFETS SECONDAIRES

Manifestations hémorragiques rares (2 à 4 %).

Risque de thrombopénie mais moindre qu'avec l'**héparine standard** ; la prévention repose sur l'interrogatoire avant la prescription, sur la surveillance régulière de la numération plaquettaire et sur l'arrêt du traitement idéalement avant le 10e jour.

Petits hématomes au point d'injection.

Rarement : nécrose cutanée au point d'injection, manifestations allergiques cutanées ou générales.

Risque d'ostéoporose non exclu en cas de traitement prolongé.

Élévation transitoire des transaminases, rares cas d'hyperkaliémie réversible, rares cas d'hyperéosinophilie réversible.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Idem **héparines standards non fractionnées**.

TRAITEMENTS APPARENTÉS À L'HÉPARINE (1)

■ Fondaparinux sodique

ARIXTRA					
Traitement préventif après chirurgie orthopédique lourde des membres inférieurs, après chirurgie abdominale pour cancer ou chez patient alité à haut risque : 2,5 mg en 1 inj. SC/j à débuter 6 h après la fin de la chirurgie (en l'absence de saignement actif) Durée moyenne du traitement : 5 à 9 j (max 33 j) Traitement curatif TVP, EP stable : 7,5 mg en 1 inj. SC/j pdt 5 à 10 j	2 ser. 2,5 mg/0,5 mL 7 ser. 2,5 mg/0,5 mL 10 ser. 2,5 mg/0,5 mL 2 ser. 5 mg/0,4 mL 10 ser. 5 mg/0,4 mL 2 ser. 7,5 mg/0,6 mL 10 ser. 7,5 mg/0,6 mL 2 ser. 10 mg/0,8 mL 10 ser. 10 mg/0,8 mL	15,57 50,08 36,45 161,33 36,45 161,33 36,45 161,33	I I I I I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	7,79 7,15 18,23 16,13 18,23 16,13 18,23 16,13

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur synthétique et sélectif du facteur X activé (Xa) ; en se liant à l'antithrombine III (ATIII), il potentialise l'inhibition naturelle du facteur Xa par l'ATIII, ce qui interrompt la cascade de la coagulation.

INDICATIONS

Prévention des accidents thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique et abdominale et chez les chez les patients alités à haut risque.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **fondaparinux**.
Saignement actif.
Endocardite bactérienne aiguë.
Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 mL/min).
Déconseillé chez les moins de 17 ans et pendant la grossesse et l'allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale : contre-indiqué si clairance de la créatinine <20 mL/min. Adaptation de la dose à 1,5 mg/j si clairance entre 20 et 30 mL/min.

EFFETS SECONDAIRES

Anémie.
Épistaxis, hémoptysie, hématurie, saignement intracrânien.
Purpura, troubles de la coagulation.
Céphalée, confusion, anxiété, vertige.
Dyspnée, toux.
Nausées, vomissements, gastrite, élévation des transaminases.
Rash, prurit.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Précaution si association avec des médicaments susceptibles d'augmenter le risque hémorragique (**fibrinolytiques**, **anti-GPIIbIIIa**, **HNF**, **HBPM**, **AINS**, **antiagrégants plaquettaires**).
Relais avec un autre anticoagulant :
– avec **HNF** ou **HBPM** : 1re injection 24 h après l'arrêt du **fondaparinux** ;
– avec **AVK** : poursuivre le **fondaparinux** jusqu'à obtention de l'INR cible.

TRAITEMENTS APPARENTÉS À L'HÉPARINE (2)

■ Bivalirudine

ANGIOX					
Anticoagulant utilisé pendant une coronarographie : bolus IV de 0,75 mg/kg puis perfusion IV de 1,75 mg/kg pendant la durée de l'examen et jusqu'à 4 h après si besoin	2 fl. à usage unique 250 mg 10 fl. à usage unique 250 mg		I I		

PROPRIÉTÉS
Inhibiteur direct et spécifique de la thrombine qui joue un rôle majeur dans la formation du thrombus.

INDICATIONS
Anticoagulant chez les patients subissant une intervention coronaire percutanée.

CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la **bivalirudine**.
Trouble de la coagulation.
Endocardite bactérienne aiguë.
HTA sévère non contrôlée.
Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 mL/min), dialyse.
Déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement.

EFFETS SECONDAIRES
Anémie, hémorragie.
Hypotension artérielle, tachycardie ventriculaire.
Dyspnée.
Rash cutané, urticaire.
Choc anaphylactique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Augmentation du risque de saignement si association à d'autres anticoagulants (**HNF**, **warfarine**, **thrombolytiques**, **antiagrégants plaquettaires**).

INHIBITEURS DIRECTS DE LA THROMBINE (1)

■ Désirudine

REVASC					
1 inj. SC 5-15 min avant l'intervention puis 1 inj. SC x 2/j en postopératoire pdt 9 à 12 j	10 fl. pdre 1 mg + amp. solv. 0,5 mL		I		

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur direct, puissant et spécifique de la thrombine qui joue un rôle majeur dans la formation du thrombus.

INDICATIONS

Prévention primaire des évènements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée du genou ou d'une prothèse totale de hanche.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la **désirubine**.
Trouble de la coagulation.
Endocardite bactérienne aiguë.
HTA sévère non contrôlée.
Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 mL/min), dialyse.
Grossesse et allaitement : déconseillé.
Insuffisance hépatique sévère.

EFFETS SECONDAIRES

Anémie, thrombopénie, hémorragie.
Hypokaliémie, nausée, fièvre, œdèmes des membres inférieurs, sensation de vertige, hématome au point d'injection.
Augmentation des ASAT, des ALAT, de la bilirubine.
Réaction allergique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Augmentation du risque de saignement si association à d'autres **anticoagulants** (**HNF**, **warfarine**, **thrombolytiques**, **antiagrégants plaquettaires**).

INHIBITEURS DIRECTS DE LA THROMBINE (2)

■ Dabigatran étexilate

PRADAXA					
1 gél. 1 à 4 h après intervention puis 2 gél./j pdt 10 j (genou) ou 28 à 35 j (PTH) A > 18 ans : 110 mg x 2/j en 1 prise 75 mg x 2/j en 1 prise en cas d'ins. rénale modérée (Clce créat.30-50 mL/min), sujet âgé, association à **amiodarone**	10 gél. 75 mg 30 gél. 75 mg 10 gél. 110 mg 30 gél. 110 mg	31,10 83,39 31,10 83,39	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	3,11 2,78 3,11 2,78

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur direct, puissant et réversible de la thrombine qui joue un rôle majeur dans la formation du thrombus.

INDICATIONS

Prévention primaire des évènements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée du genou ou d'une prothèse totale de hanche.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **dabigatran étexilate**.
Trouble de la coagulation.
Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 mL/min).
Saignement évolutif, lésion organique susceptible de saigner.
Insuffisance hépatique sévère.
Traitement par **quinidine**.
Grossesse et allaitement : déconseillé.

EFFETS SECONDAIRES

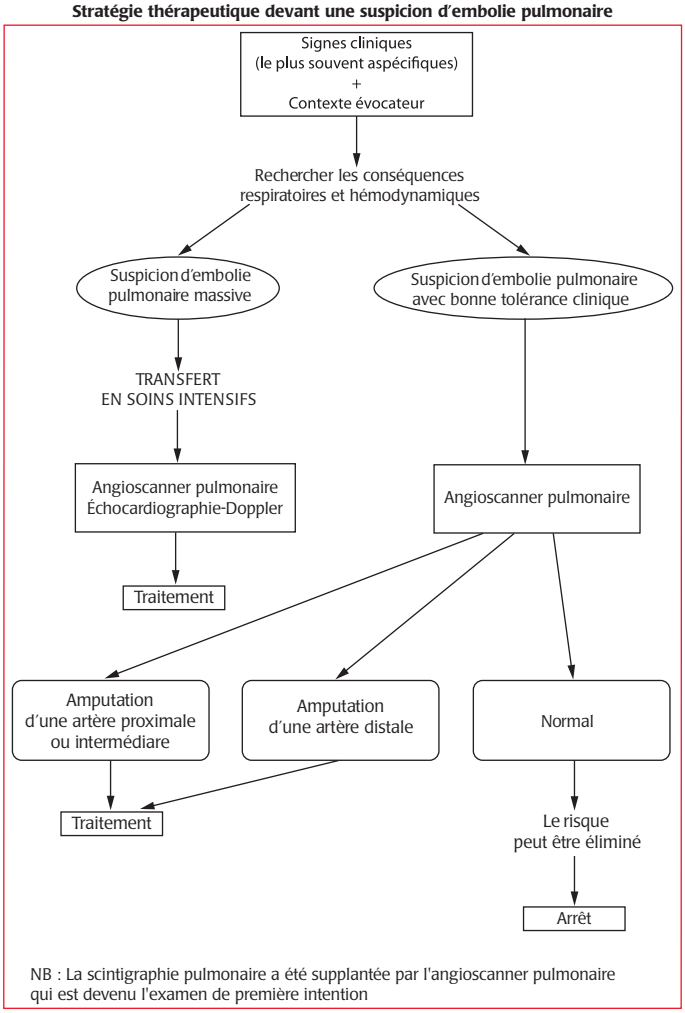
Anémie, thrombopénie, hémorragie.
Augmentation des ASAT, des ALAT, de la bilirubine.
Réaction allergique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Augmentation du risque de saignement si association à d'autres **anticoagulants** (**HNF**, **warfarine**, **thrombolytiques**, **antiagrégants plaquettaires**).

EMBOLIE PULMONAIRE (1)

Stratégie thérapeutique devant une suspicion d'embolie pulmonaire



NB : La scintigraphie pulmonaire a été supplantée par l'angioscanner pulmonaire qui est devenu l'examen de première intention

EMBOLIE PULMONAIRE (2)

Traitement initial de l'embolie pulmonaire (EP) aiguë non massive

• Hospitalisation en service de médecine. Une unité de soins intensifs n'est pas indispensable.
• Repos au lit.
• Voie veineuse périphérique de bon calibre.
• Oxygène par sonde nasale : 5 à 10 L/min à adapter en fonction de l'état clinique et des gaz du sang artériel.
• **Antalgiques** si besoin : **paracétamol** ou ***TEMGÉSIC***. Pas d'injection IM.
• Quand le diagnostic est confirmé objectivement, il est recommandé un traitement de courte durée par **HBPM** sous-cutanée ou par **HNF** intraveineuse. Le traitement par **HBPM** est préféré à l'**HNF** chez les patients présentant une EP non massive.
Ex. : ***FRAGMINE*** : 100 UI anti-Xa/kg/12 h en SC (8 h-20 h).
En cas de suspicion clinique élevée, un traitement anticoagulant peut être débuté dans l'attente de la confirmation diagnostique.
Il n'est pas recommandé de surveiller l'activité anti-Xa en routine en cas de traitement par **HBPM**. En cas de traitement par **HNF** IV, il est recommandé l'ajustement des doses pour maintenir un allongement du TCA correspondant à une activité anti-Xa entre 0,3 et 0,7 UI/mL.
En cas d'insuffisance rénale sévère, l'**HNF** IV sera préférée à l'**HBPM**.
Il est recommandé d'initier le traitement **AVK** simultanément avec l'**héparine**, dès le premier jour. Le traitement héparinique sera arrêté quand l'INR sera stable et supérieur à 2. *Cf.* Modalités de prescription des AVK.
Ex. : ***PRÉVISCAN*** : 1 cp./j à adapter aux contrôles des TP et INR.
• Mobilisation autorisée dès qu'une hypocoagulation stable est obtenue, et en l'absence d'embolie sévère. Port d'une contention élastique adaptée à mettre en place avant chaque lever du patient en cas de confirmation diagnostique d'une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs.
• **Surveillance efficacité-tolérance.**
– Clinique : pression artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, oxymètre de pouls, cyanose, auscultation cardiopulmonaire, examen des membres inférieurs.
– Biologique : ECG, radio thoracique, échocardiographie-Doppler éventuelle (évaluation des pressions pulmonaires, recherche de thrombus de l'oreillette droite).

Autres traitements de l'embolie pulmonaire (EP) aiguë non massive

La thrombolyse IV et/ou *in situ via* un cathéter, l'extraction par cathéter, la fragmentation du caillot, l'embolectomie chirurgicale ou l'interruption de la veine cave inférieure par un filtre cave ne sont pas recommandées en routine dans la plupart des embolies pulmonaires.

EMBOLIE PULMONAIRE (3)

Traitement initial de l'embolie pulmonaire (EP) aiguë massive

Mesures de réanimation et de surveillance en unité de soins intensifs

En cas d'hypoxémie réfractaire à l'oxygénothérapie par sonde nasale à fort débit : mise en place d'une ventilation artificielle.

► *Traitement thrombolytique*

• Il est recommandé par voie IV de courte durée chez des patients hémodynamiquement instables. Il n'est pas recommandé l'utilisation de **thrombolytique** *in situ via* un cathéter.

• **Altéplase** ou **urokinase** ou **streptokinase**.

• Relais par **héparine standard** à doses hypocoagulantes : 500 UI/kg/j.

► *Traitement mécanique (extraction par cathéter ou fragmentation du caillot)*

Il peut être utilisé en cas d'EP mettant en jeu le pronostic vital et chez des patients sélectionnés ne pouvant pas recevoir de **thrombolytiques**.

► *Embolectomie chirurgicale*

Elle peut être envisagée en cas d'EP mettant en jeu le pronostic vital et chez des patients sélectionnés ne pouvant pas recevoir de **thrombolytiques**.

► *Interruption de la veine cave par filtre*

Elle peut être proposée chez des patients ayant une EP :

– avec une contre-indication ou une complication du traitement anticoagulant;

– avec récidive thromboembolique malgré un traitement anticoagulant adéquat.

► *Traitement du choc cardiogénique*

(*cf.* Choc cardiogénique)

• Mise en place d'une sonde de Swan-Ganz pour permettre une surveillance continue des pressions pulmonaires et du débit cardiaque.

• Utilisation de molécules inotropes positives en fonction de la clinique et de la surveillance hémodynamique.

Traitement au long cours après embolie pulmonaire

Il repose sur le traitement par **AVK**. La dose d'**AVK** doit être adaptée pour maintenir un INR cible entre 2 et 3. Le rapport bénéfice/risque de ce traitement doit être réévalué à intervalles réguliers. La durée du traitement est de mieux en mieux précisée dans les recommandations :

– en cas de premier épisode d'EP secondaire à un facteur de risque transitoire et réversible (ex : chirurgie orthopédique) : au moins 3 mois ;

– en cas de premier épisode d'EP idiopathique : 6 à 12 mois. Un traitement au long cours peut se discuter ;

– en cas d'EP associée à un cancer : **HBPM** pendant les 3 à 6 premiers mois puis traitement anticoagulant (**HBPM** préférées aux **AVK**) au long cours ou jusqu'à rémission du cancer. Ex. : **daltéparine** (***FRAGMINE***) : 200 UI/kg/j pendant un mois puis 150 UI/kg/j ;

– en cas de premier épisode d'EP associée à la présence d'anticorps antiphospholipides ou d'au moins 2 causes de thrombophilies : 12 mois. Un traitement au long cours doit être discuté ;

– en cas de premier épisode d'EP associée à une thrombophilie (déficit en antithrombine III ou protéine C ou protéine S, facteur V Leiden, mutation du gène de la prothrombine, hyperhomocystéinémie, taux élevés de facteur VIII, syndrome myéloprolifératif) : 6 à 12 mois. Un traitement au long cours doit être discuté ;

– en cas de 2 épisodes d'EP ou plus : **AVK** au long cours.

Conduite à tenir à distance

• Contrôle régulier de l'INR/15 j voire tous les mois.

• Surveillance clinique en consultation à 1, 3 mois puis tous les 3 mois.

• Angioscanner à 1 mois, puis à 1 an si nécessaire.

• Radio thoracique, échocardiographie-Doppler si nécessaire.

Traitement préventif

► *Méthodes physiques*

• Lever précoce en postopératoire et *post-partum*.

• Mobilisation des membres inférieurs en cas d'alitement ou en cas de voyage prolongé.

• Contention veineuse élastique adaptée à mettre en place avant le lever.

► *Méthodes pharmacologiques*

• Risque thrombotique modéré : **HBPM** à faible posologie (*cf.* Thrombose veineuse profonde).

• Risque thrombotique élevé : **HBPM** à forte posologie (*cf.* Thrombose veineuse profonde).

HÉPARINES STANDARDS NON FRACTIONNÉES (1)

Héparine standard par voie intraveineuse

HÉPARINE CHOAY					
Traitement curatif : à adapter au poids, à la pathologie sous-jacente et aux TCA : 20 UI/kg/j en perfusion IV continue à la seringue électrique Parfois bolus initial de 50 UI/kg en IVD	1 fl. 25 000 UI/5 mL 20 amp. 5 000 UI/mL	2,83 HOP	I I	65 %	2,83

Héparine standard par voie sous-cutanée

CALCIPARINE					
Traitement curatif à adapter au poids, à la pathologie sous-jacente et aux TCA : 500 UI/kg/24 h en 2 ou 3 inj. SC/j	2 amp. 25 000 UI pour 1 mL + ser.	6,72	I	65 %	3,36
	2 amp. 20 000 UI pour 0,8 mL + ser.	6,32	I	65 %	3,16
Traitement préventif : 5 000 UI en une inj. SC 2 h avant l'intervention puis 5 000 UI toutes le 12 h pdt au moins 10 j après l'intervention (surveillance plaquettes utile et surveillance TCA inutile)	2 amp. 12 500 UI pour 0,5 mL + ser.	4,71	I	65 %	2,36
	2 ser. prér. 7 500 UI pour 0,3 mL	3,62	I	65 %	1,81
	2 ser. prér. 5 000 UI pour 0,2 mL	3,32	I	65 %	1,66

HÉPARINES STANDARDS NON FRACTIONNÉES (2)
PHARMACOLOGIE (1)

PROPRIÉTÉS

Polysaccharide sulfaté naturel extrait de l'intestin de porc. La fixation de l'héparine sur l'antithrombine augmente fortement l'activation naturelle de l'inhibiteur vis-à-vis de la thrombine, du facteur Xa et de tous les facteurs activés de la coagulation. Il en résulte un effet anticoagulant puissant qui dépend de la concentration d'**héparine**, de la concentration de l'antithrombine et de celles des facteurs de coagulation.

INDICATIONS

Traitement curatif de la maladie veineuse thromboembolique déclarée (thrombose veineuse, embolie pulmonaire).
Phase aiguë de l'infarctus du myocarde avec ou sans onde Q, de l'angor instable.
Traitement curatif des embolies artérielles extracérébrales.
Traitement curatif de certains cas de coagulopathie.
Prévention des accidents thromboemboliques artériels en cas de cardiopathie emboligène, de thérapeutique endovasculaire et de chirurgie vasculaire artérielle (voie intraveineuse).
Héparinisation des circuits de perfusion dans la circulation extracorporelle et dans l'épuration extrarénale.
Indication particulière à l'héparine standard sous-cutanée : prévention des accidents thromboemboliques veineux en milieu chirurgical ou chez des patients alités présentant une affection médicale aiguë (indication réservée à l'insuffisance rénale sévère : clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min, comme alternative aux **HBPM**).

CONTRE-INDICATIONS

Antécédent de thrombopénie grave de type II (*Cf.* Thrombopénie induite par l'héparine (TIH)) et/ou hypersensibilité vraie à l'**héparine** (très rare).
Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase, à l'exception des CIVD non liées à l'**héparine**.
Lésion organique susceptible de saigner (ex. : ulcère digestif récent).
Endocardite infectieuse aiguë en dehors de celles survenant sur valve mécanique.
Période postopératoire après chirurgie du cerveau et de la moelle épinière.
Accident vasculaire cérébral hémorragique.
Dissection aortique, péricardite liquidienne.

HÉPARINES STANDARDS NON FRACTIONNÉES (3)
PHARMACOLOGIE (2)

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Pratiquer TCA, NFS, plaquettes avant traitement.
Dès que le traitement est mis en route, la surveillance biologique est quotidienne.

On peut utiliser en fonction des cas :
– le temps de céphaline activé (TCA) qui doit se situer entre 1,5 et 3 fois le témoin ;
– l'héparinémie qui doit se situer entre 0,2 et 0,6 UI/mL. À préférer en réanimation et en cas de syndrome inflammatoire important.

En cas de perfusion IV continue : 1er contrôle biologique à effectuer 6 h après le début de la perfusion et 4 à 6 h après chaque modification posologique, et à n'importe quel moment 1 fois/j.
Le prélèvement est réalisé dans une veine périphérique à distance des cathéters de perfusion, et rapidement acheminé au laboratoire.
En cas d'injections SC, 1er contrôle biologique à effectuer exactement entre les 2 premières injections et autre prélèvement après tout changement de dose.
Les injections SC se font dans l'abdomen ou à la face antérieure des cuisses, au mieux en décubitus ; l'aiguille doit être perpendiculaire au pli cutané formé par l'opérateur et maintenu pendant toute l'injection.

La numération plaquettaire doit être contrôlée 2 fois par semaine pendant 21 j.

Le relais de l'héparine par les **anticoagulants oraux (AVK)** doit se faire dès que possible, de façon à ce que la durée totale de l'héparinothérapie n'excède pas 7 à 10 j. *Cf.* Modalités de prescription des AVK.
Éviter toute effraction vasculaire hormis les injections IV et SC strictes.
Utiliser avec prudence en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, d'HTA sévère et chez les sujets âgés.
Grossesse : l'**héparine** ne traverse pas la barrière placentaire et peut donc être utilisée prudemment pendant toute la grossesse. Surveiller les risques hémorragiques utéroplacentaires. Traitement à arrêter si possible avant une anesthésie péridurale.
Allaitement : il n'est pas contre-indiqué (pas de passage dans le lait maternel).

EFFETS SECONDAIRES

Manifestations hémorragiques (5 à 7 %).
Thrombopénies de type I précoces (avant J5) : les plus fréquentes, souvent modérées (> 100 000/mm^3), spontanément résolutives et ne nécessitant pas l'arrêt du traitement.
Thrombopénies de type II (TIH ; *cf.* Thrombopénie induite par l'héparine) sévères mais très rares, tardives (entre J6 et J25) avec thromboses artérielles et/ou veineuses fréquentes : arrêt impératif de l'**héparine**, surveillance rapprochée et relais par **AVK**.
Rarement : nécrose cutanée au point d'injection, hyperéosinophilie, ostéoporose (traitement > 6 mois), alopécie, réactions allergiques cutanées, élévation des transaminases, priapisme, hypoaldostéronisme avec hyperkaliémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations déconseillées : **AINS**, **dextran 40 IV**, **aspirine** et salicylés à dose antalgique : augmentation du risque hémorragique.
Associations avec précautions d'emploi (surveillance biologique renforcée) : **aspirine** à dose antiagrégante, **ticlopidine**, **clopidogrel**, **anti-GPIIbIIIa**, **thrombolytiques**, **AVK**, **corticoïdes généraux**.
Association incompatible dans les flacons de perfusion avec de nombreux **antibiotiques**.

THROMBOPÉNIE INDUITE PAR L'HÉPARINE (TIH) (1)

C'est une complication iatrogène immune peu fréquente mais potentiellement sévère.
On suspecte une TIH devant une diminution rapide et isolée des plaquettes par rapport à la numération plaquettaire initiale (supérieure à 50 %), associée ou non à un accident thrombotique.
Le diagnostic et la prise en charge doivent être les plus précoces possibles pour éviter un pronostic défavorable.
La TIH survient le plus souvent :
– lors de contextes inflammatoires ;
– lors de sepsis;
– en période postopératoire.
Des anticorps antihéparine vont induire un état d'hypercoagulabilité acquise avec génération accrue de thrombine.
Il peut y avoir des accidents thrombotiques artériels mais surtout veineux associés à la thrombopénie.
Le diagnostic de TIH est fondé à la fois sur des critères cliniques et biologiques. On utilise le score de pré-test (score des 4T) pour apprécier la probabilité de TIH. Il existe de plus des tests biologiques spécialisés.
Le traitement de la TIH demande une collaboration multidisciplinaire. Il repose sur le **danaparoïde** (***ORGARAN***) et la **lépirudine** (***REFLUDAN***). Le relais par **AVK** se fera dès que possible. Un certificat devra être établi au patient pour éviter toute nouvelle prescription d'héparine (**HNF**, **HBPM** et **apparentés**).

TRAITEMENTS APPARENTÉS À L'HÉPARINE (1)

■ Danaparoïde

ORGARAN					
Prophylaxie chez sujets aux ATCD de thrombose induite par héparine (TIH) : 750 UI antiXa x 2 inj. SC/j Traitement préventif en cas de TIH : 750 UI x 3 inj./j (1 250 UI x 3/j. si > 90 kg) Traitement curatif des manifestations thromboemboliques en cas de TIH : 2 500 U anti-Xa en bolus IV suivi d'un schéma en IV ou en SC pendant 5 à 7 j	10 amp. 750 UI anti-Xa/0,6 mL	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Antithrombotique du groupe de l'héparine mais n'ayant pas de réactivité croisée avec l'anticorps héparine-dépendant.
Faible risque hémorragique à dose thérapeutique.

INDICATIONS

Prophylaxie de la maladie thromboembolique en chirurgie orthopédique et oncologique.
Prophylaxie de la maladie thromboembolique chez les sujets avec une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) ou aux antécédents de TIH.
Traitement curatif des thromboses et embolies en cas de TIH ou d'antécédent de TIH.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **danaparoïde**.
Purpura thrombocytopénique idiopathique.
Accident vasculaire cérébral aigu.
Saignement non contrôlé.
Endocardite bactérienne aiguë.
HTA sévère non contrôlée.
Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <20 mL/min).
Ulcère gastro-duodénal évolutif.
Rétinopathie diabétique.
Déconseillé pendant l'allaitement.
Test d'agrégation plaquettaire *in vitro* positif avec le **danaparoïde** en cas de TIH ou de thrombopénie sous anticoagulant.

PRÉCAUTIONS D'EMLPOI

Surveillance des plaquettes.
Mesure de l'activité anti-Xa en cas d'insuffisance rénale et de poids > 90 kg (objectif : anti-Xa entre 0,2 et 0,4 UI/mL).

EFFETS SECONDAIRES

Anémie, hémorragie, ecchymose, hématome au point d'injection.
Thrombopénie.
Réaction d'hypersensibilité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Association possible avec les anticoagulants oraux, l'**aspirine**, les **AINS**, les **corticostéroïdes** mais avec prudence car risque hémorragique majoré.

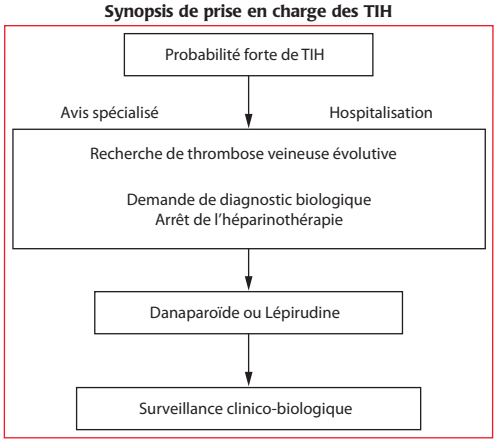
THROMBOPÉNIE INDUITE PAR L'HÉPARINE (TIH) (2)

Probabilité de thrombopénie induite par l'héparine : score des 4 T

Thrombopénie relative		
Chute > 50 % et nadir ≥ 20000/mm^3		2
Chute 30-50 % ou nadir 10000-19000/mm^3		1
Chute < 30 % ou nadir < 10000/mm^3		0
Timing de survenue de la thrombopénie		
J5-J10 ou ≤ J1 si exposition ≤ 30 j		2
> J10 ou ≤ J1 si exposition 31-100 j		1
ou timing incertain (NFS manquante) mais compatible thrombopénie immunoallergique		1
< J4 sans exposition récente		0
Thrombose ou autre manifestation clinique		
Nouvelle thrombose documentée ; nécrose cutanée		2
Réaction systémique aiguë après bolus IV HNF		2
Extension ou récidive de thrombose		1
Thrombose suspectée non prouvée ; plaques érythémateuses		1
Aucune		0
Autre cause de thrombopénie		
Aucune évidente	2	
Possible	1	
Définie	0	

Probabilité pré-test : 6-8 haute ; 4-5 intermédiaire ; 0-3 faible

Synopsis de prise en charge des TIH



TRAITEMENTS APPARENTÉS À L'HÉPARINE (2)

■ Lépirudine

REFLUDAN					
Traitement curatif des manifestations thromboemboliques en cas de TIH : 0,4 mg/kg en bolus IV suivi d'une perf. IV continue de 0,15 mg/kg/h pendant 2 à 10 j voire plus (à adapter au TCA et à la clinique)	10 fl. 50 mg/1 mL	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur direct et hautement spécifique de la thrombine.

INDICATIONS

Traitement curatif de la maladie thromboembolique chez les sujets atteints d'une thrombopénie à l'héparine.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la **lépirudine**.
Grossesse, allaitement, enfant.
Déconseillé si HTA sévère, ponction d'un gros vaisseau, biopsie, antécédent d'accident vasculaire cérébral, insuffisance rénale, âge > 65 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance TCA 4 h après le début du traitement.

Valeur cible 1,5 à 3 fois le témoin (T) :
– si TCA > 3 x T, arrêt 2 h puis reprise en diminuant de 50 % le débit ;
– si TCA < 1,5 x T, augmentation du débit de 20 % puis contrôle TCA 4 h après.

EFFETS SECONDAIRES

Anémie, épistaxis, hématurie, saignement intracrânien, hémopéricarde.
Dyspnée.
Rash cutané, urticaire, prurit.
Choc anaphylactique.
Fièvre, frissons.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Augmentation du risque de saignement si association à d'autres **antithrombotiques** (**rt-PA**, **streptokinase**).

ANTICOAGULANTS ORAUX : ANTIVITAMINES K (1)

Dérivés coumariniques

■ Warfarine

COUMADINE					
Dose initiale : 5 mg/j en 1 seule prise/j à adapter ensuite selon la zone thérapeutique choisie	20 cp. séc. 2 mg 30 cp. séc. 5 mg	2,25 6,90	I I	65 % 65 %	0,11 0,23

■ Acénocoumarol

SINTROM					
Dose initiale : 4 mg/j en 2 prises/j à adapter ensuite selon la zone thérapeutique choisie	30 cp. quadriséc. 4 mg	2,85	I	65 %	0,10
MINI-SINTROM					
Idem ***SINTROM***	20 cp. 1 mg	1,72	I	65 %	0,09

Dérivés de l'indanedione

■ Fluindione

PRÉVISCAN					
Dose initiale : 20 mg/j en 1 seule prise/j à adapter ensuite selon la zone thérapeutique choisie	30 cp. séc. 20 mg	3,92	I	65 %	0,13

ANTICOAGULANTS ORAUX : ANTIVITAMINES K (2)
PHARMACOLOGIE (1)

PROPRIÉTÉS

Anticoagulants actifs par voie orale qui inhibent la synthèse hépatique des formes actives des facteurs de la coagulation II, VII, X, IX ainsi que la synthèse des protéines C et S en entrant en compétition avec la vitamine K. Résorption digestive complète, fixation importante à l'albumine plasmatique, catabolisme hépatique, élimination urinaire.

	Délai d'action	Durée d'action
Coumadine	lent 2 à 3 j	4 à 5 j
Sintrom *Mini-Sintrom*	semi-lent 1 à 2 j	2 à 4 j
Préviscan	semi-lent 1 à 2 j	2 j

INDICATIONS

Indications où la zone thérapeutique préconisée en INR est entre 2 et 3 :
– Traitement des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires.
– Prévention des embolies systémiques en cas de fibrillation auriculaire, infarctus du myocarde compliqué d'anévrisme, cardiomyopathie dilatée avec altération de la fonction VG, cardiopathie valvulaire (rétrécissement mitral serré avec oreillette gauche dilatée), prothèse valvulaire biologique (3 premiers mois postopératoires).
Indications où la zone thérapeutique préconisée en INR est entre 3 et 4,5 :
– Prothèse valvulaire mécanique.
– Embolies systémiques récidivantes.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie connue aux produits.
Syndromes hémorragiques et lésions susceptibles de saigner.
Ulcère gastroduodénal récent ou évolutif, varices œsophagiennes.
HTA maligne (valeur diastolique > 120 mmHg).
Intervention neurochirurgicale ou oculaire récente.
Insuffisance rénale ou insuffisance hépatique sévères.
Accident vasculaire cérébral récent (sauf en cas d'embolie).
Péricardite liquidienne.
Certaines associations médicamenteuses : **aspirine** à forte dose, **miconazole**, **phénylbutazone**.
Grossesse : contre-indication pendant toute la durée de la grossesse.
Allaitement : contre-indiqué.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En raison du délai d'action, les **antivitamines K** ne constituent pas un traitement d'attaque.
Modalités de prescription des **AVK** (bilan préalable, introduction du traitement, adaptation de la posologie et surveillance) : *cf.* tableau.

La posologie sera adaptée et la surveillance accrue :
– en cas d'insuffisance hépatique,
– en cas d'insuffisance rénale,
– en cas d'hypoprotidémie,
– chez le sujet âgé,
– au cours de tout événement pathologique intercurrent.

En cas d'intervention chirurgicale ou d'extraction dentaire, la modification du traitement anticoagulant sera examinée au cas par cas auprès d'un avis spécialisé :
– chirurgie programmée : arrêter l'**AVK** 4 j avant l'intervention et relais par **héparine de bas poids moléculaire** à doses curatives ;
– chirurgie en urgence : utiliser **PPSB** (effet immédiat) et **vitamine K** (action retardée mais prolongée) pour ramener INR < 2.
L'arrêt d'un traitement par **AVK** doit être progressif.
Contre-indication de toute injection et/ou ponction par voie intramusculaire ou intra-articulaire.

ANTICOAGULANTS ORAUX : ANTIVITAMINES K (3)
PHARMACOLOGIE (2)

EFFETS SECONDAIRES

Manifestations hémorragiques de gravité variable qui peuvent être un signe de surdosage ou révéler une lésion organique. Fréquence : 2 à 4 % quand INR entre 2 et 3, et 10 à 15 % quand INR entre 3 et 4,5.

Propres aux **dérivés coumariniques** : troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) ; éruptions cutanées allergiques (urticaire, prurit) réversibles à l'arrêt du traitement.

Propres aux **dérivés de l'indanedione** : éruptions cutanées, fièvre, arthralgies, leucopénie réversibles à l'arrêt du traitement ; manifestations immunoallergiques avec insuffisance rénale aiguë et/ou hépatique ou médullaire imposant l'arrêt du traitement ; exceptionnellement hépatite cytolytique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Potentialisation des effets des **AVK** (augmentation du risque hémorragique) :

– *augmentation de la résorption digestive* : ralentisseur du transit ;

– *déplacement des* **AVK** *des sites de fixation protéique* : **aspirine** à forte dose, **phénylbutazone**, **antibiotiques sufamides**, **sulfamides hypoglycémiants**, **acide tiénilique**, **clofibrate**, **fénofibrate**, **phénytoïne**, **miconazole** ;

– *diminution du catabolisme des* **AVK** : **disulfirame**, **chloramphénicol**, **tolbutamide**, **allopurinol**, **miconazole**, **métronidazole**, **cimétidine** ;

– *diminution de l'élimination rénale* : **probénécide** ;

– *diminution de synthèse des facteurs vitamines K dépendants* : **aspirine**, **AINS**, **quinidine**, **quinine**, **paracétamol**, **amiodarone** ;

– *diminution de synthèse de vitamine K* : **cyclines**, **antibiotiques sufamides** ;

– *augmentation du catabolisme de la vitamine K* : **hormones thyroïdiennes**.

Diminution des effets des **AVK** *:*

– *diminution de la résorption digestive* : **antiacides**, **pansements digestifs**, **colestyramine**, **charbon activé**, **laxatifs** ;

– *augmentation du catabolisme par inducteurs enzymatiques* : **rifampicine**, **barbituriques**, **méprobamate**, **phénytoïne**, **carbamazépine**, **griséofulvine**, alcoolisme chronique ;

– *augmentation de synthèse des facteurs vitamines K dépendants* : **vitamine K**, **œstrogènes**.

INTERACTIONS

Aliments riches en **vitamine K** : choux, brocolis, céréales, choucroute, carottes, crudités, abats : ces aliments ne sont pas interdits mais il faut éviter les changements d'alimentation brusques.

ANTICOAGULANTS : ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES

Quel que soit le traitement anticoagulant
– Détermination en urgence du groupe sanguin, Rhésus, agglutinines irrégulières.
– Confirmer l'hypocoagulabilité : TP, INR pour AVK, TCA pour **héparine standard**, activité anti-Xa pour **héparine de bas poids moléculaire**.
– Dosage de l'hémoglobine et de l'hématocrite pour évaluer l'importance de la déglobulisation.
– Rechercher des facteurs favorisants : surdosage thérapeutique, interaction médicamenteuse, affection intercurrente.

Conduite à tenir devant une hémorragie sous héparine standard

Hémorragie mineure

• Si surdosage biologique important (ratio TCA > 4) : arrêter temporairement la perfusion d'**héparine** pendant 1 h puis reprendre le traitement à dose moindre.
• Si surdosage biologique modéré : réduire la dose.

Hémorragie majeure

• Arrêt de l'**héparine**.
• Hospitalisation en urgence et surveillance en réanimation.

• Correction de l'hypocoagulabilité en utilisant l'antidote spécifique de l'**héparine** : **sulfate de protamine** : 100 UAH (unités antihéparine) en injection IV lente neutralisent 100 UI d'**héparine standard**. Le risque rare mais grave et imprévisible de cette neutralisation est une HTAP sévère avec bronchoconstriction.

• Traiter une anémie : transfusion de culots globulaires si besoin.

Conduite à tenir devant une hémorragie sous héparine de bas poids moléculaire

Le **sulfate de protamine** neutralise complètement l'activité anti-IIa mais incomplètement l'activité anti-Xa.
100 UAH en injection IV lente neutralisent 100 UI anti-Xa de ***FRAXIPARINE*** ou de ***FRAGMINE*** ou 1 mg de ***LOVENOX*** avec toutefois une efficacité moins bonne que pour l'**héparine standard**.
• Traiter une anémie : transfusion de culots globulaires si besoin.

Conduite à tenir devant une hémorragie sous traitement antivitamine K (AVK) oral

Hémorragie mineure

• Si surdosage biologique important (TP < 10 % - INR > 5) : arrêt des **AVK**, puis reprendre le traitement à dose moindre.
• Si surdosage biologique modéré : réduire la dose.

Hémorragie majeure

• Arrêt des **AVK**.
• Hospitalisation en urgence et surveillance en milieu de réanimation.

• Correction de l'hypocoagulabilité avec **vitamine K1** : 5 à 10 mg en perfusion IV continue de 1 h.

• PPSB (concentré de facteurs vitamine K-dépendants) : 0,5 à 1 mL/kg de poids en injection IV lente pour obtenir un TP > 50 %.
• Traiter une anémie : transfusion de culots globulaires si besoin.

ANTICOAGULANTS ORAUX : ANTIVITAMINES K (4) MODALITÉS DE PRESCRIPTION

Modalités de prescription

Avant de prescrire un traitement AVK

Vérifier l'absence de contre-indication.
Effectuer un bilan biologique : groupe, Rhésus, RAI, NFS, plaquettes, TP, TCA, fonction rénale, fonction hépatique.

Prescription d'un traitement AVK en relais d'un traitement héparinique (cas le plus fréquent)

Le relais précoce par **AVK**, c'est-à-dire dès le premier jour de l'héparinothérapie, est maintenant admis.
Dose initiale : tenir compte de l'âge, des fonctions hépatique et rénale et des médicaments associés. Ne pas donner de dose de charge.
Ex. : ***PRÉVISCAN 20 mg*** : 1 cp. en 1 seule prise/j à prendre le soir.
Ex. : ***SINTROM*** : 1/2 cp. x 2/j.

Adaptation de la posologie : effectuer TP, INR, TCA au 2e jour (**AVK** semi-lent) ou au 3e jour (**AVK** lent).
La surveillance biologique d'un traitement par **AVK** doit se faire actuellement sur l'INR.
Pour une zone thérapeutique souhaitée en INR entre 2 et 3, l'adaptation du traitement est la suivante :
– si INR < 2 : poursuivre **héparine** à dose efficace évaluée par le TCA, augmenter la dose d'**AVK** et prévoir TP, INR, TCA 48 h plus tard ;
– si INR > 3 : arrêter l'**héparine**, diminuer la dose d'**AVK** et prévoir TP, INR, TCA 48 h plus tard ;
– si INR entre 2 et 3 : faire un nouveau contrôle le lendemain pour s'assurer d'un INR stable dans la zone thérapeutique ; arrêter alors l'**héparine**.
Pour une zone thérapeutique en INR entre 3 et 4,5, procéder de la même façon.
L'augmentation ou la diminution de la dose d'**AVK** se fait toujours par paliers de 1/4 de cp. pour ***SINTROM*** et ***PRÉVISCAN*** et par paliers de 1/2 cp. à 2 mg pour ***COUMADINE***.
Arrêter temporairement l'**AVK** si INR > 5 (TP < 10 %) et reprendre quand l'INR, contrôlé toutes les 24-48 h, est à nouveau dans la zone thérapeutique souhaitée.

Prescription d'un traitement AVK sans héparinothérapie préalable

Règles de prescription identiques.
Contrôle TP et INR au 2e jour (**AVK** semi-lent) ou au 3e jour (**AVK** lent) après la dose initiale, puis tous les 2 à 3 j pour adapter la posologie jusqu'à être dans la zone thérapeutique souhaitée.

Surveillance au long cours

► *Éducation du patient*

Elle est indispensable ainsi que celle de son entourage.
Expliquer le but du traitement, ses risques, l'intérêt d'une prise régulière et sa surveillance régulière par prises de sang.
Port d'un carnet dans lequel figurent l'indication du traitement (fourchette thérapeutique souhaitée), le groupe sanguin, les résultats des contrôles biologiques datés et les modifications posologiques.
Donner la liste des médicaments interdits et autorisés (ex. : prendre du **paracétamol** et non de l'**aspirine** en cas de maux de tête).
Apprendre au patient à indiquer qu'il est sous **anticoagulant** en cas de chirurgie, d'extraction dentaire, de toute injection ou ponction ou infiltration.
Lui indiquer les signes d'une hypocoagulation trop importante : épistaxis, gingivorragies, saignements prolongés aux coupures, ecchymoses faciles.
Augmenter la fréquence des contrôles biologiques en cas de maladie intercurrente, troubles digestifs (diarrhées), fièvre et au début de la prescription d'un nouveau médicament.

► *Surveillance biologique*

Si possible dans le même laboratoire.

TP, INR 1 fois par semaine pendant le 1er mois puis tous les 15 j le mois suivant puis 1 fois par mois tant que dure le traitement **AVK**.

Faire des contrôles supplémentaires en cas d'introduction d'un nouveau médicament et en cas de modification de la dose d'**AVK**.

HÉMOSTATIQUES GÉNÉRAUX EN CARDIOLOGIE (1)

Antidotes des traitements thrombolytiques

■ Acide tranexamique

EXACYL					
Surdosage en thrombolytique : 2 à 4 g/24 h à répartir en 2 à 3 inj. en IV lente/j	5 amp. inj. 500 mg/5 mL	4,06	I	35 %	0,81

PROPRIÉTÉS

Action antifibrinolytique par inhibition de la plasmine.

INDICATIONS

En cardiologie : traitement d'urgence des hémorragies majeures liées à un surdosage en **thrombolytique**.

CONTRE-INDICATIONS

Manifestations thromboemboliques, états fibrinolytiques réactionnels à une CIVD, insuffisance rénale grave, hématurie macroscopique.

Grossesse et **allaitement :** utilisation déconseillée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Diminuer la posologie en cas d'insuffisance rénale.

Injections IV à pratiquer très lentement. Ne pas utiliser la voie IM.

EFFETS SECONDAIRES

Rarement vertiges, nausées, vomissements, lipothymies, éruption cutanée allergique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Urokinase, **noradrénaline**, **benzylpénicillines**, **tétracyclines**, **dipyridamole**, **diazépam**.

HÉMOSTATIQUES GÉNÉRAUX EN CARDIOLOGIE (2)

Antidote des traitements hépariniques

■ Sulfate de protamine

PROTAMINE CHOAY					
100 UAH (unités antihéparine) en inj. IV lente neutralisent 100 UI d'**héparine standard**, 50 à 60 UI anti-Xa de ***FRAXIPARINE*** ou de ***FRAGMINE***	1 fl. 10 000 UAH/10 mL 1 mL = 1 000 UAH	5,07		65 %	5,07

PROPRIÉTÉS

Antidote de l'**héparine** d'action immédiate en IV.

INDICATIONS

Neutralisation instantanée de l'action anticoagulante de l'**héparine** en cas de surdosage par exemple.

CONTRE-INDICATIONS

Aucune. Une allergie alimentaire au poisson peut faire prévoir une intolérance à la **protamine**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Pratiquer un temps de thrombine pour s'assurer d'une bonne neutralisation de l'**héparine** par la **protamine** : il doit être normalisé.
La persistance du syndrome hémorragique peut être un signe de surdosage en protamine qui possède une activité anticoagulante propre.

EFFETS SECONDAIRES

Rarement hypotension, bradycardie, hypertension pulmonaire aiguë.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune.

Antidote des traitements par antivitamines K

■ Vitamine K

VITAMINE K1 ROCHE					
Surdosage en AVK avec INR > 6 et sans hémorragie sévère : 0,5 mg en perfusion IV continue sur 20 à 30 min Si INR ≥ 10 et sans hémorragie sévère : 1 mg en perfusion IV continue sur 20 à 30 min Surdosage en AVK avec hémorragie sévère : 10 à 20 mg en perfusion IV continue d'1 h en association au PPSB	3 amp. 10 mg/mL	4,07		65 %	1,36

PROPRIÉTÉS

Cofacteur indispensable à la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation II, VII, IX, X, protéines C et S.

INDICATIONS

En cardiologie : hypoprothrombinémie induite par les **anticoagulants oraux antivitamines K**.
Cholestase : hypoprothrombinémie induite par la carence en vitamine K liée à la cholestase.
Correction d'une hypoprothrombinémie liée à une cholestase : 20 mg IV.

CONTRE-INDICATIONS

Antécédent d'allergie à la **vitamine K**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas utiliser la voie IM pour corriger un traitement antivitamine K : utiliser la voie IV.
Ne pas utiliser une ampoule avec un contenu devenu trouble.
Grossesse et **allaitement :** risques non connus.

EFFETS SECONDAIRES

Voie IV : risque faible de réactions anaphylactiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'administration de **vitamine K** à un patient sous **AVK** le rend réfractaire aux AVK pendant 8 j environ.

ANTIARYTHMIQUES (1)

Rappels électrophysiologiques

Les différents types cellulaires

On distingue 2 types de cellules cardiaques :
– fibres à réponse rapide (cellules auriculaires, ventriculaires et du système His-Purkinje) : potentiel de repos fortement négatif et potentiel d'action classique en 5 phases ;
– fibres à réponse lente (cellules du nœud sinusal et du nœud auriculo-ventriculaire) : potentiel de repos faiblement négatif et potentiel d'action particulier.

Les 5 phases du potentiel d'action

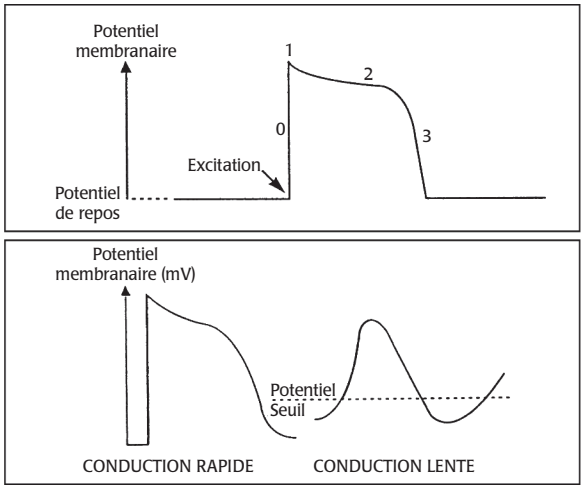
Phase 0 : dépolarisation (courant sodique entrant).
Phase 1 : repolarisation rapide initiale (courant chlore entrant).
Phase 2 : plateau du potentiel d'action (courant calcique entrant).
Phase 3 : repolarisation terminale (courant potassique sortant).
Phase 4 : phase de repos.
Les cellules à réponse lente ont un potentiel d'action différent avec une phase 0 correspondant à un courant calcico-sodique entrant et une phase 4, sous influence sympathique, présentant une dépolarisation spontanée à l'origine de l'activité *pacemaker*.

Classification des antiarythmiques

Classification de Vaughan-Williams

- Classe I : inhibiteurs des canaux sodiques.
- Classe II : **β-bloquants**.
- Classe III : bloqueurs de l'influx potassique.
- Classe IV : **inhibiteurs calciques**.

En fait, les **antiarythmiques** ne sont pas des substances pures : l'**amiodarone** est un **antiarythmique** de classe I, II, III et IV.



ANTIARYTHMIQUES (2)

Mécanismes d'action

Antiarythmiques de classe I

Ils agissent au niveau de la phase 0 en diminuant l'influx entrant de sodium (effet stabilisant de membrane), ce qui a pour effet d'augmenter la durée du QRS. Leur action s'exerce surtout sur les fibres à réponse rapide. On différencie trois sous-classes selon leur action sur la repolarisation (voir tableau) :

– classe Ia : **hydroquinidine** (***SÉRÉCOR***), **disopyramide** (***RYTHMODAN***, ***ISORYTHM***) ;

– classe Ib : **lidocaïne** (***XYLOCARD***), **mexilétine**, **phénytoïne** (***DILANTIN***) ;

– classe Ic : **cibenzoline** (***CIPRALAN***, ***EXACOR***), **propafénone** (***RYTHMOL***), **flécaïnide** (***FLÉCAÏNE***).

Antiarythmiques de classe II

Les **β-bloquants** agissent sur la phase IV en diminuant la dépolarisation spontanée. Ils sont donc essentiellement actifs sur les fibres à réponse lente.

Antiarythmiques de classe III

Il s'agit de l'**amiodarone** et du **sotalol**. Leur action porte sur la phase 3 : augmentation du temps de repolarisation et de la durée du potentiel d'action, mais aucun n'est pur.

Antiarythmiques de classe IV (vérapamil, diltiazem)

Les **inhibiteurs calciques** agissent sur la phase 2 des fibres rapides (diminution de l'entrée de calcium) et la phase 0 des fibres lentes.

Antiarythmiques responsables d'effet proarythmique
- Classe Ia et Ic : extrasystoles, tachycardie et fibrillation ventriculaire, torsades de pointes, flutter 1/1.
- Classe III (la ***CORDARONE*** présente peu ou pas d'effet arythmogène) : extrasystoles, tachycardie et fibrillation ventriculaire, torsades de pointes.

Antiarythmiques responsables de torsades de pointes
- Classe Ia : **quinidiniques** +++ et **disopyramide**.
- Classe III.
- Classe II et IV par leur effet bradycardisant.

Antiarythmiques responsables de troubles conductifs
- Classe Ia et Ic : troubles de conduction infranodaux et intraventriculaires.
- Classe II et IV : dysfonction sinusale et blocs auriculo-ventriculaires nodaux.
- Classe III : provoquent des troubles de conduction.

Principaux antiarythmiques inotropes négatifs
- Classe Ia et Ic.
- Classe II.
- Classe IV.

Associations d'antiarythmiques
Elles seront à éviter surtout entre **antiarythmiques** de même classe ou inotropes négatifs. Certaines associations peuvent être utiles (***DIGOXINE***/***CORDARONE***, ***CORDARONE***/**β-bloquants**).

ANTIARYTHMIQUES (3)

Antiarythmiques de classe I

	ANTIARYTHMIQUE DE CLASSE Ia	ANTIARYTHMIQUE DE CLASSE Ib	ANTIARYTHMIQUE DE CLASSE Ic
Électrophysiologie	↑ du temps de repolarisation (ralentissement de la phase 3) et ↑ de la durée du potentiel d'action	↓ du temps de repolarisation (raccourcissement de la phase 3) et ↓ de la durée du potentiel d'action	Pas d'action sur la repolarisation et la durée du potentiel d'action
Effet inotrope négatif	marqué	très faible	marqué
ECG	↑ PR ↑ QRS ↑ QT	↑ QRS → ou ↓ QT	↑ PR ↑ QRS → QT
Effets secondaires	BSA Bloc intraventriculaire BAV infranodal Torsades de pointe	Peu de troubles conductifs	BSA Bloc intraventriculaire BAV infranodal

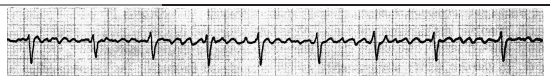
Antiarythmiques de classes II, III et IV

	ANTIARYTHMIQUE DE CLASSE II	ANTIARYTHMIQUE DE CLASSE III	ANTIARYTHMIQUE DE CLASSE IV
ECG	↓ Fréquence cardiaque ↑ PR → QRS → QT	↓ Fréquence cardiaque → PR → QRS ↑ QT_c Aplatissement de l'onde T et onde u	↓ Fréquence cardiaque ↑ PR → QRS
Effet inotrope négatif	marqué	non	marqué
Effets secondaires	BSA BAV nodal	BSA Torsades de pointes	BSA BAV

ANTIARYTHMIQUES (4)

Choix du traitement médical antiarythmique en fonction du trouble durythme

FIBRILLATION AURICULAIRE :



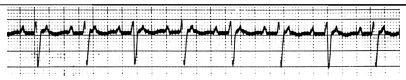
	Première intention	Seconde intention
Réduction	***CORDARONE***	***FLÉCAÏNE***, ***RYTHMODAN***
Entretien (fonction du terrain et du mécanismede la fibrillation)	***FLÉCAÏNE***, ***RYTHMOL***, ***SOTALEX***	***CORDARONE***

FLUTTER AURICULAIRE :



	Première intention	Seconde intention
Réduction	***CORDARONE***	
Entretien	***SÉRÉCOR***	***FLÉCAÏNE***, ***RYTHMOL***

TACHYSYSTOLIE AURICULAIRE :



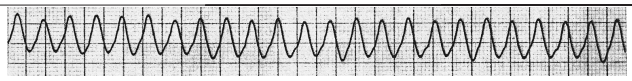
	Première intention	Seconde intention
Réduction	***CORDARONE***	
Entretien	***SÉRÉCOR***	***FLÉCAÏNE***, ***RYTHMOL***

TACHYCARDIE JONCTIONNELLE :



	Première intention	Seconde intention
Réduction	***STRIADYNE***	***ISOPTINE***
Entretien	***FLÉCAÏNE***, ***RYTHMOL***	***ISOPTINE*** en l'absence de voie accessoire

TACHYCARDIE VENTRICULAIRE :



	Première intention	Seconde intention
Réduction	***CORDARONE***	***XYLOCARD***
Entretien (dépend de la cardiopathie causale et de la fonction ventriculaire gauche)	Cardiopathie ischémique : ***TÉNORMINE*** et/ou ***CORDARONE*** Cardiopathie dilatée : ***CORDARONE*** Cardiopathie hypertrophique : ***TÉNORMINE*** ou ***ISOPTINE*** ± ***CORDARONE*** ou ***RYTHMODAN*** Prolapsus valvulaire mitral : ***TÉNORMINE*** Dysplasie du ventricule droit : ***SOTALEX***	

DIGITALIQUES (1)

■ Digoxine

DIGOXINE NATIVELLE					
1 cp./j	30 cp. séc. 0,25 mg	2,60	I	65 %	0,09
Soluté buvable utilisé chez l'enfant : dose initiale de 7 à 15 µg/kg puis 7 à 15 µg/kg/j en 2 ou 3 prises	60 mL sol. buv. en gttes 5 µg/0,1 mL + pipette	2,35	I	65 %	0,04
Forme injectable pour adulte : 1 à 2 amp./j en attaque puis 1/2 à 1 amp./j en IV lente	6 amp. de sol. inj. IV adulte 0,5 mg/2 mL	7,21	I	65 %	1,20
HEMIGOXINE NATIVELLE					
Sujet âgé : 1 cp./j Insuffisance rénale sévère : 1 cp. tous les 2 j	30 cp. 0,125 mg	2,60	I	65 %	0,09

PROPRIÉTÉS

Hétéroside d'origine végétale.

Les digitaliques inhibent la pompe Na^+/K^+, l'extrusion du Na^+ étant compensée par l'échangeur Na^+/Ca^{2+}. Il en résulte une augmentation du calcium intracellulaire à l'origine de l'effet inotrope positif. La toxicité survient lorsque l'inhibition de la pompe Na^+/K^+ est telle que l'homéostasie cellulaire ne peut plus être maintenue (acidose et surcharge calcique intracellulaire). L'hypoxie, l'hypokaliémie et l'hypercalcémie favorisent leur toxicité.

Les différents effets thérapeutiques des **digitaliques** sont :
- effet inotrope positif ;
- effet chronotrope négatif ;
- effet dromotrope négatif ;
- effet bathmotrope positif ;
- effet vasculaire : vasoconstrictions artérielle et veineuse chez le sujet sain et vasodilatation chez le sujet en insuffisance cardiaque ;
- effet natriurétique direct par son action sur les cellules tubulaires et indirect via l'amélioration hémodynamique ;
- modification de l'arc baroréflexe avec augmentation du tonus parasympathique et diminution du tonus sympathique ;
- effet variable sur la consommation myocardique en oxygène.

La liposolubilité, liée au nombre de radicaux OH, conditionne les propriétés pharmacocinétiques des **digitaliques**.

	DIGOXINE
Liposolubilité	+
Absorption digestive	70 à 0 % (grêle)
Liaison protéique	20 %
Volume de distribution	4 à 7 L/kg
Biotransformation hépatique	faible (10 %)
Élimination	urinaire (90 %) sous forme non transformée
Demi-vie (état d'équilibre)	36 h (6 j)
Pic d'action	4 à 8 h (10 à 20 min en IV)

INDICATIONS

Troubles du rythme supraventriculaire : ralentissement ou réduction de la fibrillation auriculaire ou du flutter auriculaire.

Insuffisance cardiaque.

DIGITALIQUES (2)

CONTRE-INDICATIONS

Dysfonction sinusale et troubles de conduction de haut degré non appareillés.
Hyperexcitabilité ventriculaire (tachycardie et fibrillation ventriculaires).
Syndrome de Wolff-Parkinson-White.
Cardiopathies obstructives (rétrécissement aortique, cardiopathie hypertrophique).
Cardioversion électrique.
Temporaires : hypokaliémie non corrigée.
Sultopride, sels de calcium IV.

Arrêt de la ***DIGOXINE*** depuis au moins 3 j avant un choc électrique externe.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : on peut prescrire la ***DIGOXINE*** en surveillant les taux sériques, notamment au 3e trimestre.
Allaitement : risque non connu mais très faible passage dans le lait maternel.
Surveillance clinique et ECG stricte en début de traitement, d'autant plus que la fonction ventriculaire gauche est altérée.
Réduire la posologie de la ***DIGOXINE*** de moitié en cas d'insuffisance rénale ou chez le sujet âgé (baisse physiologique de la fonction rénale, masse musculaire plus faible, troubles fréquents de la kaliémie et de la magnésémie).
Diminuer la posologie chez l'insuffisant respiratoire avec hypoxie.
Réduire la posologie en cas d'hypothyroïdie.
Correction et prévention d'une hypokaliémie.
Pas de dose de charge en cas d'insuffisance rénale, chez le sujet âgé, en cas de dysthyroïdie et en cas d'insuffisance cardiaque évoluée.
Les **digitaliques** doivent être évités à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles du rythme ventriculaire liés à une hypersensibilité ou un surdosage (nécessitent l'arrêt du traitement).
Troubles de conduction et dysfonction sinusale.
Manifestations allergiques (exceptionnelles) cutanées et purpura thrombocytopénique.
Gynécomastie (très rare).
Troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements, diarrhées (premiers signes de surdosage).
Troubles neuro-sensoriels : céphalées, vertiges, coloration en jaune de la vision et confusion (surdosage).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Association contre-indiquée avec le **calcium** intraveineux et surveillance en cas d'utilisation de **calcium** *per os* associé ou non de la **vitamine D**.
Contre-indication du **millepertuis** (inducteur enzymatique) et du **sultopride**.
Midodrine déconseillée (sympathomimétique alpha).
Précaution d'emploi avec les médicaments bradycardisants (notamment **bêtabloquants**, **amiodarone**, **vérapamil**), la **carbamazépine**, la **colestyramine**, l'**érythromycine**, les médicaments hypokaliémiants, l'**itroconazole**, le **ritonavir**, les topiques gastro-intestinaux

Surveillance d'un patient sous digitaliques

► *Clinique*
• Rythme et fréquence cardiaque.
• Signes d'efficacité.
• Signes de surdosage : troubles digestifs et neuro-sensoriels, bradycardie, accélération paradoxale de la fréquence cardiaque et arythmies.
► *ECG*
• Signes d'imprégnation digitalique :
– diminution de la fréquence cardiaque,
– augmentation de l'espace PR qui reste < 0,24 s,
– raccourcissement de l'espace QT,
– sous-décalage cupuliforme du segment ST,
– onde U.
• Signes de surdosage :
– troubles du rythme à tous les étages (tachysystolie auriculaire +++),
– troubles de conduction.
► *Biologique*
• Ionogramme sanguin, urée, créatinine.
• Taux sériques.

Taux sanguins (digoxinémie)

• Par microméthode.
• Prélèvement fait à l'équilibre, c'est-à-dire à la fin de la 1re sem., au moins 8 h après la dernière prise.
• Digoxinémie : taux thérapeutiques entre 0,8 et 1,5 ng/mL chez l'adulte. Digoxinémie entre 2 et 3 ng/mL chez le nourrisson < 2 ans et entre 1 et 2 ng/mL au-dessus de 2 ans.
Il faut signaler l'importante susceptibilité individuelle et la faible marge thérapeutique.

DIGITALIQUES (3) - INTOXICATION

Traitement préventif

• Respect des contre-indications.
• Tenir compte des interactions médicamenteuses et des facteurs majorant la toxicité des **digitaliques**.
• Éducation : connaissance des signes de surdosage et surveillance biologique régulière (ionogramme sanguin et taux sériques).

Traitement curatif

Mesures générales

• Hospitalisation en urgence en USIC.
• Monitorage cardiaque et tensionnel.
• Voie veineuse périphérique de bon calibre : G5 % 500 mL/24 h.
• Dispositif de recueil des urines.
• Défibrillateur à proximité.
• Arrêt des **digitaliques**.
• Bilan biologique en urgence avec dosage des taux sériques des **digitaliques**.
• Correction des désordres hydroélectrolytiques (hypokaliémie +++), acido-basiques et des autres facteurs favorisants.
• Apport de **magnésium** : 3 g/24h.
• En cas d'intoxication massive et moins de 3 h après l'ingestion, on peut proposer un lavage gastrique précoce.

L'***ISUPREL*** et les apports de **calcium** sont formellement contre-indiqués.

Traitement spécifique

En présence de critères de mauvais pronostic, on aura recours en première intention à l'immunothérapie spécifique par anticorps antidigitaliques (prendre contact avec le centre antipoison).
• Fragments Fab ou ***DIGIDOT*** (amp. à 80 mg) : posologie habituelle de 6 à 10 amp. administrées précocement dès les prélèvements biologiques effectués (après éventuellement une dose test à la recherche d'une allergie).
• Double action toxicodynamique (liaisons aux molécules de **digitaliques** les empêchant de se fixer sur leurs récepteurs) et toxicocinétique (accélération de l'élimination rénale des fragments Fab-digitaliques).
• Une ampoule neutralise 1 mg de ***DIGOXINE***.

En l'absence d'immunothérapie

• Bradycardie et troubles conductifs : **atropine** 0,5 à 1 mg en IVD ou sonde d'entraînement électrosystolique.
• Traitement antiarythmique :
– **antiarythmique de classe Ib**, **phénytoïne** (***DILANTIN***) : 1 amp. à 250 mg en 5 min en IVDL puis jusqu'à 1 g/24 h en IVSE (idéalement sur une voie centrale du fait de sa veinotoxicité) ;
– **antiarythmique de classe Ib**, **lidocaïne** (***XYLOCARD***) : bolus de 1 mg/kg suivi d'une perfusion de 1 mg/kg/h en IVSE.

Critères de mauvais pronostic

► *Clinique*
• Âge > 60 ans.
• Sexe masculin.
• Cardiopathie préexistante.
• Insuffisance rénale préexistante.
• État de choc.
• Dose ingérée > 10 mg (intoxication volontaire).
• Prise en charge tardive.
► *ECG*
• Troubles conductifs de haut degré.
• Troubles du rythme ventriculaire graves.
► *Biologiques*
• Hyperkaliémie +++.
• Taux sériques élevés.
• Hypercalcémie.

ARYTHMIE COMPLÈTE PAR FIBRILLATION AURICULAIRE ACFA) (1)

Les principaux éléments nouveaux des recommandations dans la prise en charge de la fibrillation auriculaire portent sur :
– le choix entre un contrôle du rythme et de la fréquence cardiaque;
– la place de l'**ablation par radiofréquence (ARF)** au niveau des veines pulmonaires;
– les algorithmes des traitements antithrombotiques.

Traitement antithrombotique [1]

Les accidents thromboemboliques représentent la première complication de l'ACFA. Ce risque peut aller de 0,8 à plus de 20 % par an en cas d'association à d'autres facteurs de risque. L'anticoagulation les réduit de 70 % (contre 40 % pour l'**aspirine**), moyennant une faible augmentation du risque hémorragique.
Le choix du traitement antithrombotique dans la fibrillation auriculaire chronique (**aspirine** ou **AVK**) tient compte désormais du niveau de risque thromboembolique.

Facteurs de risque thromboembolique faibles
– sexe féminin,
– âge de 65 à 74 ans,
– maladie coronaire.
– thyrotoxicose.

Facteurs de risque thromboembolique modérés
– âge supérieur ou égal à 75 ans,
– hyptertension artérielle,
– insuffisance cardiaque,
– FEVG inférieure à 35 %,
– diabète.

Facteurs de risque thromboembolique majeurs
– antécédent d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie,
– présence d'un rétrécissement mitral,
– présence d'une prothèse valvulaire cardiaque.

• En l'absence de facteur de risque modéré ou majeur : **aspirine** recommandée entre 81 et 325 mg/j.
• En cas de présence d'un seul facteur de risque modéré : **aspirine** 81 à 325 mg/j ou **AVK** avec un objectif d'INR entre 2 et 3.
• En cas de plus d'un facteur de risque modéré ou en cas d'un seul facteur de risque majeur : **AVK** avec un objectif d'INR entre 2 et 3.
La tentative de réduction d'une fibrillation auriculaire est une indication formelle au traitement anticoagulant efficace. Actuellement, le schéma suivant est le plus souvent adopté :
– absence de facteurs de risque thromboembolique et fibrillation datant de moins de 48 h : cardioversion après quelques jours d'anticoagulation ;
– présence de facteurs de risque thromboembolique ou fibrillation datant de plus de 48 h : anticoagulation efficace pendant 3 sem. puis cardioversion.

Le traitement anticoagulant à doses efficaces doit être poursuivi au minimum 1 mois après la réduction.

L'échographie transœsophagienne, en montrant l'absence de thrombus intra-auriculaire gauche, permet de réduire la durée de l'anticoagulation avant réduction. La présence d'un thrombus intra-auriculaire impose une anticoagulation stricte pendant 4 à 6 sem., suivie d'un nouveau contrôle par échographie transœsophagienne avant toute tentative de réduction.
Les différentes thérapeutiques sont :
– **héparine non fractionnée** (***HÉPARINE IV*** ou ***CALCIPARINE SOUS-CUTANÉE***) ;
– puis relais par **antivitamines K**, **fluindione** (***PRÉVISCAN***) : 1 cp. à 20 mg/j à adapter à l'INR.

ANTIARYTHMIQUES DE CLASSE Ia (1)

■ Hydroquinidine chlorhydrate

SÉRÉCOR LP					
1 gél. x 2/j (max 4/j) gél. à libération prolongée	20 gél. LP à 300 mg 60 gél. LP à 300 mg	7,75 18,99	I I	35 % 35 %	0,39 0,32

■ Disopyramide

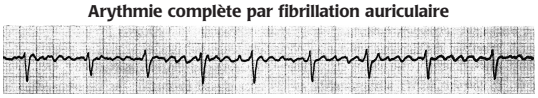
RYTHMODAN					
Forme simple : 1 gél. x 3 ou 4/j (traitement d'attaque : jusqu'à 600 mg/j) Forme LP : 1 cp. x 2/j (500 mg/j) Forme injectable : 1,5 mg/kg en 10 min puis 25 mg/h sans dépasser 800 mg/24 h	40 gél. à 100 mg 20 cp. séc. LP à 250 mg 25 amp. de 5 mL à 50 mg	4,79 8,33 HOP	I I I	35 % 35 %	0,12 0,42
ISORYTHM					
Forme LP : 1 gél. x 2/j (dose recommandée : 500 mg/j)	20 gél. LP à 125 mg 20 gél. LP à 250 mg	4,28 7,32	I I	65 % 65 %	0,21 0,37

PROPRIÉTÉS

• **Quinidiniques** : **antiarythmiques de classe Ia** actifs surtout à l'étage supraventriculaire. Faible effet atropinique. Résorption digestive à 70 %, efficacité obtenue en 2 h pour une durée de 6 à 8 h (12 h pour les formes LP). Métabolisation hépatique et élimination urinaire.
Taux plasmatiques efficaces : 2 à 5 µg/mL.

• **Disopyramide** : **antiarythmique de classe Ia** ayant des propriétés anticholinergiques. Ralentissement de la conduction antérograde et rétrograde des voies accessoires rendant son utilisation possible en cas de syndrome de Wolff-Parkinson-White.
Absorption orale rapide pour une durée de 6 à 8 h (12 h pour les formes LP). Action IV en 5 à 10 min pendant 2 h. Faible métabolisation hépatique et éliminations urinaire et fécale. Passage transplacentaire et dans le lait maternel.

Arythmie complète par fibrillation auriculaire



ARYTHMIE COMPLÈTE PAR FIBRILLATION AURICULAIRE (ACFA) (2)

Traitement antiarythmique [1]

Deux stratégies sont possibles et n'ont pas de différence significative en terme de mortalité :
1) respecter l'arythmie en contrôlant la cadence ventriculaire ;
2) restaurer le rythme sinusal et instaurer au décours un traitement d'entretien.

Contrôle de la cadence ventriculaire [1]

De façon temporaire

Très fréquemment, le traitement initial consiste à ralentir la cadence ventriculaire afin d'améliorer la tolérance avant de tenter ultérieurement une réduction.
En l'absence de signe de mauvaise tolérance lié à une fréquence ventriculaire trop rapide, les drogues par voie IV seront évitées du fait de leurs effets secondaires (hypotension, insuffisance cardiaque, etc.).
Les **digitaliques** trouvent leur meilleure indication en cas d'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique. Si la fonction ventriculaire est bonne, on proposera les **inhibiteurs calciques** ou les **β-bloquants** qui sont particulièrement efficaces.
Les différentes thérapeutiques sont :
– **inhibiteurs calciques**, **diltiazem** (***TILDIEM***) : bolus de 20 à 25 mg (fl. à 25 mg) IV en 2 min puis 10 à 15 mg/h IVSE ou 1 cp. à 60 mg x 3/j ;
– **inhibiteurs calciques**, **vérapamil** (***ISOPTINE***) : bolus de 1 à 2 amp. à 5 mg IV en 2 min puis 3 à 12 mg/h IVSE ou 1 cp. à 120 mg x 2/j ;
– **β-bloquant**, **propranolol** (***AVLOCARDYL***) : 1 amp. à 5 mg en 5 à 10 min puis, ou d'emblée, 1/2 cp. séc. à 40 mg x 4/j ;
– **β-bloquant**, **aténolol** (***TÉNORMINE***) : 1/2 à 1 cp. à 100 mg/j ;
– **digitaliques**, **digoxine** (***DIGOXINE***) : 1/2 amp. à 0,5 mg x 3/j en IV lente ou 1 cp. à 0,25 mg/j.

De façon définitive

En cas d'ACFA persistante bien tolérée chez un sujet âgé et/ou en cas de cardiopathie, le simple contrôle de la cadence ventriculaire est tout à fait acceptable. L'objectif est d'avoir une fréquence ventriculaire entre 70 et 80/min. Le traitement, par voie orale, repose sur 3 classes thérapeutiques : les **digitaliques**, les **β-bloquants** et les **inhibiteurs calciques**.

Facteurs associés à une résistance ou à une récidive de la fibrillation auriculaire après tentative de cardioversion
- Âge > 75 ans.
- ACFA ancienne (> 1 an).
- ACFA multirécidivante (> 3 récidives) malgré un lourd traitement antiarythmique.
- Existence d'une valvulopathie (mitrale +++).
- Oreillette gauche dilatée.
- Dysfonction ventriculaire gauche.
- Persistance d'un facteur favorisant.
- Difficultés de prescription des **antiarythmiques**.

Les **digitaliques** sont classiquement utilisés en première intention. Ils sont particulièrement utiles en cas d'altération de la fonction systolique. La ***CORDARONE*** est dans cette indication une drogue de troisième intention.

ANTIARYTHMIQUES DE CLASSE Ia (2)

INDICATIONS

Traitement curatif et prévention des récidives des troubles du rythme ventriculaire en l'absence de dysfonction cardiaque et/ou de coronaropathie.
Prévention des récidives des tachycardies supraventriculaires en l'absence de dysfonction cardiaque.
Prévention des chocs cardiaques électriques chez les patients porteurs de défibrillateur implantable.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement :** innocuité non établie.
Hypersensibilité.
Dysfonction sinusale et troubles de conduction de haut degré non appareillés.
QT long et antécédents de torsades de pointes.
Insuffisance cardiaque non contrôlée.
Troubles du rythme de l'intoxication digitalique (**quinidiniques**).
Risque de glaucome par fermeture de l'angle et de rétention urinaire par obstacle urétroprostatique (**disopyramide**).
Relative : myasthénie (**quinidiniques**).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance de la kaliémie et de la glycémie.
Insuffisance cardiaque.
Surveillance ECG : arrêt du traitement en cas d'allongement du PR > 0,24 s, QT > 0,40 s et QRS > 25 % ou de troubles du rythme ventriculaire.
Le sous-décalage en cupule du segment ST et l'aplatissement de l'onde T sont des signes normaux d'imprégnation quinidinique.

- **Quinidiniques** :

– dose test à la recherche d'un effet idiosyncrasique (examen clinique et ECG 4 à 6 h après puis 1/j) ;
– utiliser avec prudence en cas d'insuffisance rénale, de risque de glaucome par fermeture de l'angle ou de rétention urinaire.

- **Disopyramide** : réduire la posologie de 50 % chez le sujet âgé, de 50 à 75 % en cas d'insuffisance rénale (forme injectable : 1 mg/kg en 1 h) et de 25 % en cas d'insuffisance hépatique. Chez l'enfant, adaptation au poids et à l'âge (formes LP contre-indiquées).

EFFETS SECONDAIRES

Insuffisance cardiaque, choc cardiogénique.
Troubles de conduction, allongement du QT et torsades de pointes, effets proarythmiques (troubles du rythme ventriculaire et flutter 1/1) (rares avec le **disopyramide**).
Troubles digestifs (fréquents avec les **quinidiniques**) : diarrhée, nausées, vomissements.

Quinidiniques

– Effets idiosyncrasiques (imposent l'arrêt définitif du traitement) : rash cutané, crise d'asthme, fièvre, hypotension, purpura thrombopénique, anémie hémolytique, bloc auriculoventriculaire, allongement du QT, torsades de pointes, troubles du rythme ventriculaire, syncope et arrêt cardiocirculatoire.
– Cinchonisme (surdosage) : vertiges, diplopie, photophobie, bourdonnement d'oreille, hypoacousie.
– Atteinte hépatique immunoallergique fébrile (rare).
– Aggravation d'une myasthénie.

Disopyramide

– Effets atropiniques : bouche sèche, constipation, hypertension intra-oculaire, troubles de l'accommodation, diplopie, dysurie, rétention d'urine et parfois accélération de la fréquence cardiaque.
– Risque d'hypoglycémie chez les sujets âgés, dénutris, diabétiques et insuffisants rénaux.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Association contre-indiquée avec les médicaments donnant des torsades de pointes.
Association aux autres **antiarythmiques**.
Médicaments chronotropes, dromotropes et inotropes négatifs.
Médicaments hypokaliémants.
Inducteurs enzymatiques.

Quinidiniques :

– alcalinisants urinaires : diminution de l'élimination et risque de surdosage.
– **magnésium** : majoration des taux sériques.
– ***DIGOXINE*** : augmentation de la digoxinémie.
– ***CORDARONE*** : majoration de la quinidinémie.
– **antivitamines K** : risque de surdosage.

Disopyramide : médicaments anticholinergiques (*cf.* **Atropine**).

ARYTHMIE COMPLÈTE PAR FIBRILLATION AURICULAIRE (ACFA) (3)

Réduction de la fibrillation auriculaire [1]

La réduction de la fibrillation auriculaire reste le traitement de référence chez les patients symptomatiques, surtout s'ils sont jeunes. La cardioversion peut être soit médicamenteuse, soit interventionnelle avec une ablation par radiofréquence (***cf.* Ablation par radiofréquence [ARF]**), soit électrique (***cf.* Choc électrique externe**). Il ne faut jamais tenter de réduction en cas d'accident embolique récent. On s'assurera que l'anticoagulation est efficace depuis une durée suffisante ainsi que de l'absence de désordres hydroélectrolytiques (hypokaliémie). Il faut signaler que 50 % des fibrillations auriculaires récentes (moins de 48 h) se réduisent spontanément.

Indications de l'échographie transœsophagienne (vérification de l'absence de thrombus dans l'oreillette gauche avant réduction) :
– Systématiquement après une embolie systémique
– Chez un patient à haut risque (rétrécissement mitral, dysfonction ventriculaire gauche, grosse oreillette gauche, etc.)
– En cas d'incertitude sur l'efficacité du traitement anticoagulant
– Diminution de la durée de l'anticoagulation avant réduction

Indications

• FA paroxystique sans cardiopathie :
– **antiarythmiques** de première intention : **flécaïnide** (***FLÉCAÏNE***), **sotalol** (***SOTALEX***) ou **propafénone** (***RYTHMOL***) ;
– en cas d'échec : **amiodarone** (***CORDARONE***) ou ARF.

• FA paroxystique ou permanente avec HTA sans hypertrophie ventriculaire gauche significative : même stratégie.

• FA paroxystique ou permanente avec maladie coronaire :
– **antiarythmique** de première intention : **sotalol** (***SOTALEX***) ;
– en cas d'échec : **amiodarone** (***CORDARONE***) ou ARF.

• FA permanente sur cardiopathie avec oreillette gauche dilatée : ARF possible avec plusieurs procédures de déconnexion des veines pulmonaires et réalisation de lignes d'ablation supplémentaires dans l'oreillette gauche. La procédure est complexe mais il semble exister un bénéfice hémodynamique élevé à moyen terme. On peut proposer un traitement par **amiodarone** (***CORDARONE***) avant l'ablation.

ANTIARYTHMIQUES DE CLASSE Ic (1)

Flécaïnide

FLÉCAÏNE					
1 cp. x 2/j (max 300 mg/j) Forme injectable : bolus de 1 à 2 mg/kg en au moins 10 min, éventuellement complété d'une dose de 0,02 mg/kg/min pendant 1 h puis 0,003 mg/kg/min en IVSE Dilution dans du sérum glucosé	30 cp. séc. 100 mg 5 amp. 10 mg/mL	9,07	I I	65 %	0,30
FLÉCAÏNE LP 1 prise/j Tachycardies supra-ventriculaires : 100 mg/j Tachycardies ventriculaires : 200 mg/j Posologie max. : 300 mg/j	30 gél. LP 50 mg 30 gél. LP 100 mg 30 gél. LP 150 mg 30 gél. LP 200 mg	21,21 21,21 21,21 21,21	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,71 0,71 0,71 0,71

Propafénone

RYTHMOL					
1 cp. x 2 ou 3/j	30 cp. séc. 300 mg	11,92	I	65 %	0,40

Cibenzoline

CIPRALAN					
1 cp. x 2 ou 3/j (max 3/j)	30 cp. séc. 130 mg 90 cp. séc. 130 mg	16,28 43,21	I I	65 % 65 %	0,54 0,48
EXACOR					
1 cp. x 2 ou 3/j (max 3/j)	30 cp. séc. 130 mg	14,71	I	65 %	0,49

ARYTHMIE COMPLÈTE PAR FIBRILLATION AURICULAIRE (ACFA) (4)

Méthodes

► *Ablation par radiofréquence (ARF)*

L'ARF n'était auparavant proposée qu'en cas d'échec de plusieurs antiarythmiques comprenant au moins l'amiodarone. Cependant, sa place a été renforcée dans les nouvelles recommandations. ***cf.* Ablation par radiofréquence**

► *Cardioversion médicamenteuse*

Globalement, le taux de réduction est de 70 %. Plusieurs **antiarythmiques** sont utilisables et efficaces.

• **Antiarythmique de classe III**, **amiodarone** (***CORDARONE***), traitement de choix avec plusieurs schémas possibles.

– *En USIC* : bolus de 1 à 2 amp. à 150 mg (5 mg/kg) en IV sur 15 à 30 min sur une voie veineuse de bon calibre puis 5 cp. à 200 mg x 1/j.

– *En hospitalisation* : dose de charge de 30 mg/kg *per os* le premier jour suivie d'une demi-dose de charge le lendemain, puis 3 cp. à 200 mg x 1/j les jours suivants (chez le sujet âgé ou avec dysfonction ventriculaire gauche, uniquement demi-dose de charge de 15 mg/kg).

– *Protocole ambulatoire en cas de premier accès de fibrillation auriculaire sur cœur sain :* J1 : 3 cp. à 200 mg x 1 /j ; J10 : 2e consultation ; en cas de non-réduction, poursuivre à 2 cp./j avec rendez-vous d'hospitalisation dans 10 j pour une réduction par choc électrique externe.

Le traitement anticoagulant est instauré dès le premier jour (**héparine de bas poids moléculaire** et **antivitamines K**).

• **Antiarythmique de classe Ic**, **flécaïnide** (***FLÉCAÏNE***) : en USIC, bolus de 2 mg/kg en 30 min en IV (amp. à 150 mg) suivi d'une perfusion continue de 0,003 mg/kg/min.

• **Antiarythmique de classe Ia**, **disopyramide** (***RYTHMODAN***) : en USIC, bolus de 1,5 mg/kg en 10 min (amp. à 50 mg) suivi d'une perfusion continue de 25 mg/h.

> Les **digitaliques** ne permettent pas de réduire une fibrillation auriculaire.

► *Cardioversion électrique*

Son taux de succès est de 80 à 90 %. Elle peut être utilisée d'emblée ou en cas d'échec de la cardioversion médicamenteuse. L'imprégnation cordaronique augmente son efficacité.

ANTIARYTHMIQUES DE CLASSE Ic (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Antiarythmiques actifs à tous les étages présentant un effet inotrope négatif. Ralentissement de la conduction antérograde et rétrograde des voies accessoires. La **propafénone** présente de plus un effet β-bloquant.

Flécaïnide : résorption digestive importante. Pic plasmatique obtenu en 2 à 3 h par voie orale et 10 min en IV. Demi-vie de 14 h. Métabolisation hépatique et élimination urinaire (à 40 % sous forme inchangée). Taux plasmatiques efficaces : 0,2 à 1 µg/mL.

Propafénone : résorption digestive complète. Concentration maximale obtenue au bout de 3 h et demi-vie de 4 h. Élimination biliaire et urinaire (métabolites actifs et inactifs). Taux plasmatiques efficaces : 0,3 à 0,7 µg/mL.

Cibenzoline : résorption digestive quasi complète avec un pic d'efficacité obtenu en 2 h. Demi-vie plasmatique de 7 h. Métabolisation hépatique et élimination urinaire (60 % sous forme inchangée).

INDICATIONS

Traitement et prévention des récidives de troubles du rythme ventriculaire en l'absence de dysfonction cardiaque et/ou de coronaropathie.

Prévention des récidives des tachycardies supraventriculaires en l'absence de dysfonction cardiaque.

Prévention des chocs cardiaques électriques inopinés chez les patients porteurs de défibrillateur implantable (**flécaïnide**, **propafénone**).

CONTRE-INDICATIONS

Dysfonction sinusale et troubles de conduction de haut degré non appareillés.

Insuffisance cardiaque sévère.

Cardiopathie ischémique (extension de l'étude CAST).

Hypersensibilité.

Relatives (**propafénone**) : intoxication digitalique, insuffisance hépatique ou rénale grave, hypotension artérielle, BPCO sévère.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement :** utilisation déconseillée surtout les 3 premiers mois.

Cardiopathie ischémique : l'étude CAST a montré une surmortalité (globale et rythmique) du traitement préventif des arythmies ventriculaires non menaçantes par la ***FLÉCAÏNE*** en cas d'altération modérée à moyenne de la fraction d'éjection (précaution étendue aux autres **antiarythmiques de classe Ic**).

Insuffisance cardiaque : réduire la posologie.

Surveillance ECG : arrêt du traitement en cas d'augmentation du PR > 0,24 s, QRS > 25 %, ou de troubles du rythme ventriculaire.

Surveillance de la kaliémie et correction d'une hypomagnésémie.

Posologie adaptée à la fonction rénale et chez le sujet âgé :

– **Flécaïnide** : diminuer la posologie de moitié en cas de clairance de la créatinine < 20 mL/min.

– **Propafénone** : réduire la posologie de moitié.

– **Cibenzoline** : 3 mg/kg/j en 2 prises *per os* (clairance de la créatinine entre 20 et 40 mL/min) et 2,5 mg/kg/j en 2 prises *per os* (clairance de la créatinine entre 10 et 20 mL/min).

EFFETS SECONDAIRES

Insuffisance cardiaque, choc cardiogénique.

Bradycardie et troubles de conduction.

Effets proarythmiques : troubles du rythme ventriculaire et flutter 1/1.

Troubles digestifs.

Troubles neuro-sensoriels à fortes doses (vertiges, tremblements, lipothymies, troubles visuels et céphalées).

Propafénone : troubles du goût, réactions cutanées allergiques.

Cibenzoline : hypoglycémie en cas de surdosage (surtout chez le sujet âgé, dénutri et insuffisant rénal).

Surdosage : traitement symptomatique et lactate de sodium molaire (**cibenzoline**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Autres **antiarythmiques**.

Médicaments donnant des torsades de pointes.

Médicaments inotropes, dromotropes et chronotropes négatifs.

AVK : augmentation de l'effet anticoagulant.

ARYTHMIE COMPLÈTE PAR FIBRILLATION AURICULAIRE (ACFA) (5)

Traitement médicamenteux préventif des récidives [1]

Les différents traitements antiarythmiques

Ils présentent une efficacité similaire (sauf peut-être un avantage pour la ***CORDARONE***). Leur tolérance sera donc le premier critère de choix. La posologie doit être moyenne au début puis augmentée en fonction de l'efficacité et des éventuels effets secondaires.

Les traitements habituellement utilisés sont :

– **antiarythmique de classe Ia**, **quinidine** (***SÉRÉCOR***) : 1 gél. à 300 mg x 2/j ;

– **antiarythmique de classe Ia**, **disopyramide** (***RYTHMODAN***) : 1 cp. à 250 mg x 2/j ;

– **antiarythmique de classe Ic**, **flécaïnide** (***FLÉCAÏNE***) : 1 cp. à 100 mg x 2/j ;

– **antiarythmique de classe Ic**, **propafénone** (***RYTHMOL***) : 1 cp. à 300 mg x 2/j ;

– **antiarythmique de classe III**, **sotalol** (***SOTALEX***) : 1 cp. à 80 mg x 2/j ;

– **antiarythmique de classe III**, **amiodarone** (***CORDARONE***) : 1 cp. à 200 mg/j.

Différentes études ont retrouvé une surmortalité avec les **quinidiniques**, particulièrement en cas d'insuffisance cardiaque (effet proarythmique) conduisant à les éviter en première intention. De même on évitera la ***FLÉCAÏNE*** en cas de cardiopathie ischémique. La ***CORDARONE*** ne doit pas être utilisée en première intention du fait de la fréquence des effets secondaires extracardiaques en l'absence de dysfonction ventriculaire.

Indications

Un traitement antiarythmique d'entretien n'est pas toujours nécessaire. Il pourra être interrompu dans un délai de 1 à 3 mois en cas :

– de réussite maintenue d'une **ablation par radiofréquence (ARF)** ;

– de premier accès sur cœur sain ;

– de FA contemporaine d'une cause précise corrigée (infarctus du myocarde, péricardite, post-chirurgie cardiaque, infections notamment broncho-pulmonaires).

On peut proposer l'algorithme de traitement suivant :

• Fibrillation auriculaire sur cœur sain : (1) ***RYTHMODAN***, (2) ***FLÉCAÏNE***, (3) ***CORDARONE***.

• Fibrillation auriculaire sur cardiopathie :

– HTA : (1) ***RYTHMOL***, (2) ***SOTALEX***, (3) ***CORDARONE*** ;

– dysfonction ventriculaire gauche : (1) ***CORDARONE*** ;

– Wolff-Parkinson-White : (1) ***FLÉCAÏNE*** ou ***CORDARONE***.

ANTIARYTHMIQUES DE CLASSE III (1)

■ Amiodarone

CORDARONE					
Per os : traitement d'attaque avec 3 cp./j pdt 8 à 10 j et traitement d'entretien 1/2 à 2 cp./j IV : traitement d'attaque de 5 mg/kg en IVSE sur 20 min à 2 h, renouvelables x 2 à 3/24 h et traitement d'entretien de 10 à 20 mg/kg/j (moyenne de 600 à 800 mg/24h) idéalement sur une voie veineuse centrale	30 cp. séc. 200 mg 50 cp. séc. 200 mg 6 amp. de 3 mL à 150 mg	12,94 HOP HOP	I I I	65 %	0,43

PROPRIÉTÉS

Puissant antiarythmique de classe III mais aussi I, II et IV.

Diminution de l'automatisme sinusal, de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire sans modification de la conduction intraventriculaire. L'effet bradycardisant est modéré.

Augmentation des périodes réfractaires et diminution de l'excitabilité myocardique aux étages auriculaire, nodal et ventriculaire.

Ralentissement de la conduction et allongement des périodes réfractaires dans les voies accessoires auriculo-ventriculaires.

Diminution de la consommation myocardique en oxygène et effet vasodilatateur coronarien.

Effet inotrope négatif négligeable.

Action rapide par voie IV (effet maximal en 15 à 20 min) mais de courte durée (1 à 4 h). Par voie orale, résorption moyenne de 50 % avec effet maximal en 3 à 7 h, l'activité thérapeutique n'étant obtenue qu'au bout d'au moins une semaine.

Forte affinité tissulaire (importante accumulation) et demi-vie longue (20 à 100 j).

Élimination biliaire et fécale se poursuivant plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

Chaque comprimé contient 75 mg d'iode (300 fois les besoins journaliers en iode).

Signes d'« imprégnation à la ***CORDARONE*** » : allongement du QT, onde T bifide, onde U (et bradycardie sinusale, discrète augmentation du PR sans allongement du QRS).

ARYTHMIE COMPLÈTE PAR FIBRILLATION AURICULAIRE (ACFA) (6)

Formes cliniques particulières

ACFA mal tolérée

Dans certaines situations, la fibrillation auriculaire est mal tolérée et nécessite une cardioversion en urgence du fait d'une cadence ventriculaire rapide et/ou du terrain sous-jacent :
– fréquence ventriculaire > 200/min surtout en cas de syndrome de Wolff-Parkinson-White ;
– angor résistant aux thérapeutiques usuelles ;
– insuffisance cardiaque sévère ;
– choc, collapsus, et arrêt cardiocirculatoire.
Si possible, un bilan sanguin sera prélevé et une voie veineuse périphérique posée afin de débuter le traitement anticoagulant : **héparine non fractionnée**, **héparinate de sodium** (***HÉPARINE***) : bolus de 5 000 UI suivi d'une perfusion de 500 UI/kg/j en IV à la seringue électrique.
On effectuera une cardioversion électrique d'emblée à 300 joules sous une brève anesthésie générale (***cf.*** **Choc électrique externe**). Elle sera répétée en cas d'inefficacité.

Maladie de l'oreillette

C'est l'association de troubles du rythme auriculaire et de troubles de conduction. L'implantation d'un pacemaker est souvent indispensable en association avec le traitement antiarythmique.

Insuffisance cardiaque

Fibrillation auriculaire et insuffisance cardiaque sont étroitement intriquées, l'une favorisant l'autre. En dehors de l'urgence, la première étape du traitement consiste à diminuer les signes congestifs par les **diurétiques** et les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** (qui de plus diminuent la stimulation neurohormonale) et à contrôler la fréquence cardiaque par les **digitaliques** (sous traitement anticoagulant efficace) :
– **diurétique de l'anse**, **furosémide** (***LASILIX***) : 2 amp. à 20 mg x 1 à 3/j en IV ;
– **IEC**, **ramipril** (***TRIATEC***) : 1 cp. à 1,25 mg en augmentant progressivement la posologie jusqu'à 5 à 10 mg/j ;
– **amiodarone** (***CORDARONE***) : 1 à 3 amp. en IV sur 30 min.
La restauration du rythme sinusal (cardioversion électrique et/ou médicamenteuse) sera ensuite entreprise.
Si la cardioversion échoue ou n'est pas envisagée, la fréquence cardiaque sera contrôlée par **digitaliques**. La ***CORDARONE*** est le traitement d'entretien de choix en cas d'altération de la fonction systolique.

Syndrome de Wolff-Parkinson-White

Les digitaliques sont formellement contre-indiqués (raccourcissent la période réfractaire antérograde du faisceau de Kent et accélération de la réponse ventriculaire). Si elle est bien tolérée, la fibrillation auriculaire sera réduite par les **antiarythmiques de classe Ic** (***FLÉCAÏNE***) ou par la ***CORDARONE*** qui diminuent la perméabilité antérograde et rétrograde des voies accessoires. Au décours on effectuera une exploration électrophysiologique, avec éventuellement ablation de la voie accessoire par **radiofréquence**.

Cardiopathie ischémique

Les **digitaliques** doivent être évités à la phase aiguë d'un infarctus.

ANTIARYTHMIQUES DE CLASSE III (2)

INDICATIONS

Prévention des récidives des tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital, symptomatiques et invalidantes, des tachycardies supraventriculaires documentées et des fibrillations ventriculaires.
Traitement des tachycardies supraventriculaires (ralentissement ou réduction de la fibrillation auriculaire et du flutter auriculaire).
Peut être utilisé en cas de maladie coronaire et/ou de dysfonction ventriculaire gauche.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement** : manifestations cardiaques et hypothyroïdie chez le fœtus ou le nouveau-né (passage dans le lait maternel).
Bradycardie, dysfonction sinusale et troubles conductifs de haut degré non appareillés.
Hyperthyroïdie : contre-indication formelle.
Allergie à l'iode.
Hypotension et collapsus (forme injectable).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bilan préthérapeutique : ECG, ionogramme sanguin, bilan thyroïdien et radiographie pulmonaire.
Correction d'une hypokaliémie.
Antécédents personnels ou familiaux de dysthyroïdie.
Exposition solaire ou aux ultraviolets.
Insuffisance respiratoire sévère (forme injectable).
Voie intraveineuse : dilution uniquement dans du sérum glucosé. Relais *per os* précoce après une période de chevauchement.

EFFETS SECONDAIRES

Voie IV : hypotension, veinite, flush, aggravation d'une insuffisance respiratoire sévère.
Cardiaques : bradycardie, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire ; les effets proarythmiques sont très rares.
Oculaires : dépôts cornéens (constants) et sans conséquence thérapeutique (réversibles à l'arrêt du traitement), halos colorés.
Cutanés : photosensibilisation, pigmentation cutanée grise.
Thyroïdiens :
– hormonémie thyroïdienne dissociée (sans dysthyroïdie) : élévation de la T4, T3 normale ou basse, TSH normale ;
– hypothyroïdie : possibilité de poursuivre la ***CORDARONE*** si elle est indispensable ;
– hyperthyroïdie : arrêt impératif de l'**amiodarone**.
Hépatiques : élévation isolée et modérée des transaminases, exceptionnellement hépatite aiguë.
Troubles digestifs bénins.
Très rares : neuropathie périphérique sensitivo-motrice et/ou myopathie, pneumopathie interstitielle diffuse dose-dépendante (arrêt impératif du fait du risque de fibrose pulmonaire irréversible).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Association contre-indiquée avec les médicaments donnant des torsades de pointes (*cf.* Torsades de pointes).
Médicaments chronotropes et dromotropes négatifs (majoration du risque de bradycardie et de troubles conductifs).
Digitaliques : augmentation de la digoxinémie de 50 %.
Quinidiniques : augmentation de la quinidinémie de 33 % (association non recommandée).
Médicaments hypokaliémants.
Antivitamines K (potentialisation de l'effet anticoagulant).
Antithyroïdiens.
Phénytoïne: augmentation des taux plasmatiques.
Anesthésiques généraux.

ARYTHMIE COMPLÈTE PAR FIBRILLATION AURICULAIRE (ACFA) (7)

Mesures associées [1]

• Hospitalisation en cardiologie en particulier si fibrillation mal tolérée, comorbidités, mauvaise compréhension du traitement.

• Recherche et correction de facteurs favorisants ou déclenchants, notamment :

– correction des troubles hydroélectrolytiques (hypokaliémie et hypomagnésémie) ;

– dysthyroïdie.

• Bilan clinique et échocardiographique (fonction ventriculaire gauche, taille des oreillettes et recherche d'une cardiopathie).

• Cure d'une valvulopathie si possible.

• Éviter les excitants (thé, café, alcool et tabac).

Facteurs favorisants ou déclenchants

– Hyperthyroïdie.
– Hypokaliémie.
– Dyscalcémie.
– **Théophylline**, agents sympathomimétiques.
– Hypoxie (pathologie respiratoire aiguë).
– Syndrome fébrile.
– Intoxication alcoolique aiguë.
– Drogues : cocaïne, crack, etc.
– Poussée d'insuffisance cardiaque.

Surveillance [1]

Elle comprend la tolérance et l'efficacité des différentes thérapeutiques.

• Clinique : notion de palpitations, effets secondaires extracardiaques des **antiarythmiques**, signes d'insuffisance cardiaque, embolies systémiques.

• ECG : rythme, espace PR, largeur du QRS, espace QT.

• Biologie : ionogramme sanguin, fonction rénale et hémostase, éventuellement taux sériques des antiarythmiques.

• Holter cardiaque.

En dehors de leurs effets secondaires cardiaques et extracardiaques, il faut insister sur le risque d'effet proarythmique des traitements **antiarythmiques de classe Ia**, **Ic** et **III**. Il s'agit de troubles du rythme ventriculaire (extrasystoles ventriculaires, tachycardie et fibrillation ventriculaires, torsades de pointes) et auriculaire (flutter 1/1), d'accélération de la fréquence cardiaque en cas de syndrome de Wolff-Parkinson-White en ACFA, et d'élévation du seuil de défibrillation. Ils surviennent essentiellement dans les 48 premières heures suivant l'instauration ou la majoration posologique et sont favorisés par :

– l'âge ;

– le sexe féminin ;

– des antécédents d'insuffisance cardiaque, d'infarctus ou d'autres cardiopathies ;

– une posologie élevée ;

– l'existence de troubles hydroélectrolytiques ;

– des troubles de conduction associés (QT long).

Ils sont très rares en l'absence de cardiopathie sous-jacente.

En cas de risque d'effet proarythmique, l'instauration ou l'augmentation du traitement antiarythmique doit se faire en milieu hospitalier sous surveillance scopique.

Conduite à tenir en cas de récidive de fibrillation auriculaire sous traitement

• Rechercher une cause favorisante.
• Vérifier l'observance thérapeutique.
• Vérifier que la posologie est suffisante (et éventuellement contrôle des taux plasmatiques).
• Bilan de la cardiopathie sous-jacente.
• Discuter une nouvelle réduction soit médicamenteuse, soit par ARF, soit par choc électrique.

ANTIARYTHMIQUES DE CLASSE III (3)

■ Sotalol

SOTALEX					
Per os : dose initiale de 80 mg en 1 ou 2 prises/j puis augmentation progressive entre 160 et 320 mg en 2 prises/j (max. : 640 mg/j) IV : 0,5 à 1 mg/kg en IV lente de 10 min renouvelé à 6 h d'intervalle si besoin	30 cp. séc. 80 mg 30 cp. séc. à 160 mg 5 amp. 2 mL à 20 mg	3,17 5,46 HOP	I I I	65 % 65 %	0,11 0,18

PROPRIÉTÉS

Bêtabloquant non cardiosélectif dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque, possédant des propriétés de classe III. Effet globalement inotrope négatif. Prolonge la durée des périodes réfractaires des voies accessoires dans le sens antérograde et rétrograde. Diminution de la pression artérielle systolique et diastolique chez l'hypertendu. Biodisponibilité de 90 % (diminuée si prise lors des repas). Pic atteint en 5 min en IV et 2,5 à 4 h par voie orale. Demi-vie de 10 à 20 h (8 h en IV). Pas de métabolisation et élimination urinaire. Important passage transplacentaire et dans le lait maternel.

INDICATIONS

Prévention des récidives des tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital, des tachycardies ventriculaires symptomatiques et invalidantes en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée, des tachycardies supraventriculaires documentées en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée.
Voie IV : troubles du rythme ventriculaire graves (TV par exemple), stimulation ventriculaire programmée.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité.
Bradycardie, dysfonction sinusale et troubles de conduction de haut degré non appareillés.
QT long et antécédents de torsades de pointes.
Insuffisance cardiaque non contrôlée.
Hypotension artérielle, choc cardiogénique.
Angor de Prinzmetal.
Asthme, BPCO sévère.
Phénomène de Raynaud et artériopathie sévère des membres inférieurs.
Phéochromocytome non traité.
Insuffisance rénale (clairance < 10 mL/min).
Acidose métabolique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement** : utilisation déconseillée. Absence d'effet tératogène mais risque de bradycardie, de détresse respiratoire et d'hypoglycémie chez le fœtus et le nouveau-né.
Ne jamais interrompre brutalement.
Surveillance de l'équilibre hydroélectrolytique et acido-basique.
Débuter à faible posologie (40 mg x 2/j) puis augmenter progressivement, particulièrement chez le sujet âgé.
Adaptation de la posologie à la clairance de la créatinine : > 60 mL/min : dose usuelle, entre 30 et 60 mL/min : demi-dose, et entre 10 et 30 mL/min : quart de dose.
Diabétiques : les **β-bloquants** peuvent masquer les signes d'hypoglycémie et en augmenter la sévérité.

EFFETS SECONDAIRES

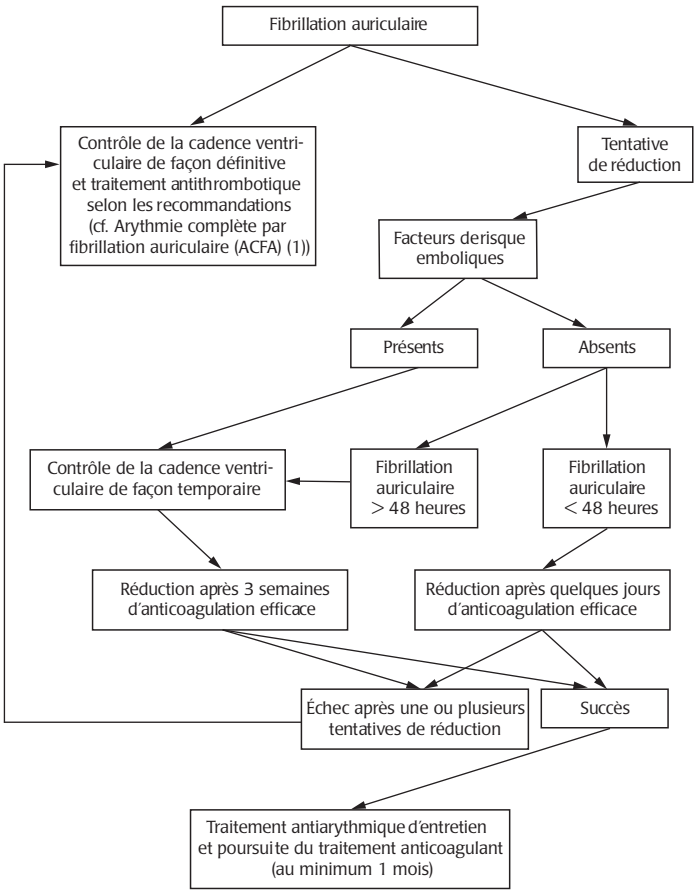
Troubles de conduction, effets proarythmiques (troubles du rythme ventriculaire et torsades de pointes).
Insuffisance cardiaque, choc cardiogénique.
Manifestation de Raynaud et aggravation d'une artérite.
Aggravation d'un psoriasis.
Troubles digestifs, fatigue, vertiges, asthénie, dépression, insomnie, impuissance.
Hypoglycémie en cas de surdosage.
Crise d'asthme.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées : médicaments donnant des torsades de pointes, médicaments inotropes, chronotropes et dromotropes négatifs et la **floctafénine**.
Associations déconseillées ou à surveiller : **antiarythmiques**, **antihypertenseurs**, **médicaments hypokaliémants**, **anesthésiques généraux** surtout dépresseurs myocardiques (**anesthésiques volatils halogénés**), **hypoglycémiants oraux** et insuline.
Lidocaïne : majoration de la lidocaïnémie.
Digitaliques.
Produits de contraste iodés : moins bonne réponse à l'**adrénaline** en cas de choc anaphylactique.

ARYTHMIE COMPLÈTE PAR FIBRILLATION AURICULAIRE (ACFA) (8)

Arbre de décision thérapeutique



NB :L'échographie trans-œsophagienne, en vérifiant l'absence de thrombus intra-cardiaque, permet de raccourcir la durée du traiement anticoagulant avant réduction.

CONSENSUS

[1] Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation — Europace 2006; 8: 651-745, *ACC, AHA et ESC*, 2006, www.americanheart.org, www.escardio.org

NOTES

FLUTTER ET TACHYSYSTOLIE AURICULAIRE (1)

Le flutter et la tachysystolie auriculaire surviennent le plus souvent sur cœur sain. Si le flutter est le plus souvent idiopathique, on éliminera systématiquement une intoxication aux **digitaliques** en cas de tachysystolie auriculaire.

Traitement de l'accès

Mesures générales

- Hospitalisation en cardiologie si besoin (*cf.* ACFA).
- Bilan étiologique minimum : échocardiographie, ionogramme sanguin et bilan thyroïdien.
- Correction des troubles hydroélectrolytiques (hypokaliémie ++).
- Correction d'une dysthyroïdie.
- Traitement d'une cardiopathie sous-jacente.
- **Traitement anticoagulant** : il est impératif avant toute réduction. Bien que moins emboligènes que la fibrillation auriculaire, ces troubles du rythme nécessitent un traitement anticoagulant efficace (**héparine** IV ou SC en situation aiguë et **antivitamines K** en traitement de fond) (*cf.* Fibrillation auriculaire) instauré 3 sem. avant. Il sera maintenu 1 à 3 mois après le retour en rythme sinusal en l'absence de cardiopathie.

Réduction

Trois modalités sont disponibles.

► *Réduction médicamenteuse*

La ***CORDARONE*** est le traitement de choix, selon les mêmes modalités que celles décrites pour la fibrillation auriculaire. Elle permet de ralentir la cadence ventriculaire, parfois de dégrader le flutter en fibrillation auriculaire et de restaurer le rythme sinusal. En cas d'échec, l'imprégnation cordaronique facilite la réduction par la stimulation auriculaire ou le choc électrique externe.

Les **antiarythmiques de classe Ia et Ic** ne doivent pas être utilisés car, déprimant l'activité auriculaire, ils facilitent la conduction nodale et exposent au risque de flutter 1/1. De plus, leur efficacité est faible (20 % pour la ***FLÉCAÏNE***).

► *Stimulation auriculaire*

Le principe est de stimuler l'oreillette à une fréquence supérieure à celle du trouble à réduire, de façon à capturer et interrompre le circuit de la tachycardie. Elle est souvent utilisée en seconde intention après échec de la ***CORDARONE***. Deux techniques sont utilisables :

– **voie œsophagienne** ;
– **voie endocavitaire**.

Le taux de succès de la stimulation œsophagienne est de 60 à 80 % à la 24e h (taux plus faible pour la tachysystolie auriculaire : 35 à 50 %), éventuellement après une transformation transitoire en fibrillation auriculaire. La probabilité de réduction est d'autant plus grande que la tachycardie est d'installation récente, d'apparence idiopathique ou postopératoire et qu'il existe une imprégnation cordaronique.

La voie endocavitaire serait légèrement plus efficace que la stimulation œsophagienne.

► *Cardioversion électrique*

Elle permet de réduire la grande majorité des flutters. Il est préférable de l'utiliser en cas d'échec de la stimulation auriculaire. Ses modalités et précautions sont celles décrites pour la fibrillation auriculaire, avec comme particularité un premier choc effectué à faible énergie (50 à 100 joules).

STIMULATION AURICULAIRE

Voie œsophagienne

C'est une méthode d'exploration semi-invasive non sanglante utilisable au lit du patient.

- Patient à jeun et perfusé.
- Introduction d'une sonde souple et fine par voie nasale après une anesthésie locale soigneuse.
- L'électrode est reliée à un appareil ECG pour la détection (tracés œsophagien et de surface simultanés) ou à un générateur pour la stimulation.
- La sonde est positionnée de façon à obtenir un signal auriculaire isodiphasique (électrode monopolaire) ou d'amplitude maximale (électrode bipolaire).

Voie endocavitaire

C'est une technique invasive.

- Patient à jeun et perfusé.
- Stimulation de l'oreillette droite à l'aide d'une sonde introduite par voie veineuse fémorale.
- Sous amplificateur de brillance.
- En salle de cathétérisme.

Principales indications de la voie œsophagienne

► *Diagnostiques (= enregistrement)*

- Certaines tachycardies à complexes fins.
- Tachycardies à complexes larges bien tolérées (éliminer une tachycardie ventriculaire).
- Démasquer certains syndromes de Wolff-Parkinson-White.
- Étude de la fonction sinusale et de la conduction nodale.

► *Thérapeutiques (= stimulation)*

- Réduction du flutter auriculaire.
- Réduction des tachysystolies auriculaires.
- Exceptionnellement réduction des tachycardies jonctionnelles.

Comparaison voie œsophagienne/voie endocavitaire

	VOIE ŒSOPHAGIENNE	VOIE ENDOCAVITAIRE
Anesthésie	Locale (nasale)	Locale (fémorale)
Tolérance	Plus ou moins bonne (parfois douloureuse ++)	Bonne (peu ou pas douloureuse)
Complications	Quasi nulles	Locales (ponction veineuse fémorale), générales liées aux sondes et à l'alitement post-examen
Efficacité	60 à 80 % à la 24e h	Modérément plus efficace (80 %)

ECG : Flutter auriculaire



FLUTTER ET TACHYSYSTOLIE AURICULAIRE (2)

Traitement préventif des rechutes

Traitement médicamenteux

En cas de flutter récidivant, un traitement d'entretien est instauré. Il repose en première intention sur les **antiarythmiques de classe Ia et Ic**, puis sur la ***CORDARONE*** et les **β-bloquants** (*cf.* Fibrillation auriculaire). Par exemple :
– **antiarythmique de classe Ia**, **disopyramide** (***RYTHMODAN***) : 1 cp. à 250 mg x 2/j ;
– **antiarythmique de classe Ic**, **flécaïnide** (***FLÉCAÏNE LP***) : 1 cp. à 150 mg/j.

Radiofréquence

Certaines indications sont habituellement retenues :
– flutter récidivant malgré un traitement médical bien conduit ou mal toléré ;
– sujet jeune refusant un traitement médicamenteux au long cours ;
– profession à risque.
On procédera à l'ablation de l'isthme situé entre la veine cave inférieure et l'anneau tricuspidien chez un patient prévenu des risques (fibrillation auriculaire, récidive, nécessité d'un traitement antiarythmique complémentaire, bloc auriculo-ventriculaire et pacemaker).
À 1 an, 90 % des patients sont en rythme sinusal. Les récidives sont fréquentes (15 à 30 % surtout les 3 premiers mois) et peuvent être traitées par une nouvelle séance de radiofréquence. Toutefois 20 à 30 % des patients nécessitent à 1 an un traitement antiarythmique complémentaire (pour récidive de flutter ou fibrillation auriculaire).
Le traitement par radiofréquence peut être utilisé dans la tachysystolie auriculaire (forme monofocale) mais les données disponibles sont encore limitées.

Un traitement anticoagulant ne s'impose qu'en cas de cardiopathie ou d'antécédents thromboemboliques, sinon un traitement antiagrégant plaquettaire pendant 6 sem. suffit.

Cas particuliers

Mauvaise tolérance

En cas de mauvaise tolérance, un **choc électrique externe en urgence** est nécessaire. Il s'agit des situations de choc, collapsus, arrêt cardiorespiratoire, insuffisance cardiaque sévère, angor résistant aux thérapeutiques usuelles, cadence ventriculaire > 200/min en particulier sur Wolff-Parkinson-White et flutter 1/1 (effet proarythmique).
• Hospitalisation en USIC.
• Voie veineuse périphérique : G5 % 500 mL/24 h.
• Monitorage cardiaque et tensionnel.
• Oxygénothérapie par voie nasale 6 L/min.
• Dispositif de recueil des urines.
• Traitement anticoagulant efficace par voie parentérale : **héparine** bolus de 5 000 UI puis 500 UI/kg/j.
• Réduction par choc électrique externe après une brève anesthésie générale (***cf.* Choc électrique externe**). L'énergie initiale délivrée sera moindre que pour la fibrillation auriculaire : 100 à 200 joules, éventuellement à renouveler à 300 joules en cas d'échec.
• Ultérieurement : correction des désordres hydroélectrolytiques et traitement d'entretien antiarythmique.

Syndrome de Wolff-Parkinson-White

Les **digitaliques** sont formellement contre-indiqués.

ABLATION PAR RADIOFRÉQUENCE

Principe

C'est actuellement la méthode de choix utilisée en rythmologie interventionnelle.
Son mécanisme d'action repose sur l'ablation d'une zone arythmogène par échauffement tissulaire en utilisant des courants de haute fréquence. Les lésions tissulaires aiguës évoluent vers une fibrose cicatricielle bien limitée qui respecte l'architecture tissulaire.
La radiofréquence n'induit pas d'excitation des cellules musculaires, évitant les contractions algiques et la nécessité d'une anesthésie générale. Elle produit des lésions de petite taille peu délabrantes et ne provoque pas de barotraumatisme.

Technique

Réalisée par des équipes entraînées, elle requiert un générateur, une salle de cathétérisme et des cathéters spéciaux. Ces derniers sont introduits par voie veineuse fémorale et éventuellement artérielle sous traitement anticoagulant efficace. L'ablation est réalisée après repérage soigneux de la zone arythmogène (cartographie).

Indications

Tachycardies jonctionnelles.
Tachysystolie auriculaire.
Flutter auriculaire.
Fibrillation auriculaire.
Ablation de la jonction auriculo-ventriculaire.
Tachycardies ventriculaires.

Complications

Actuellement le taux de complication est faible. Il est de 1,5 % dans l'expérience française, avec un taux de mortalité de 0,04 %.

Complications locales fémorales

Hématome.
Faux anévrisme.
Fistule artério-veineuse.
Dissection.
Phlébite.
Ischémie aiguë de membre.

Complications générales liées au cathétérisme

Embolie pulmonaire.
Accident vasculaire cérébral.
Tamponnade.
Traumatisme valvulaire.
Atteinte coronaire.

Complications secondaires à l'ablation

Bloc auriculo-ventriculaire.
Troubles du rythme ventriculaire.

TACHYCARDIES JONCTIONNELLES (1)

On distingue deux grands types de tachycardies jonctionnelles : les tachycardies jonctionnelles par réentrée intranodale (maladie de Bouveret) et les tachycardies jonctionnelles en rapport avec une voie accessoire (avec ou sans préexcitation de surface). Elles constituent le domaine de prédilection de l'**ablation par radiofréquence (ARF)**.

Traitement de la crise

La tolérance est le plus souvent très bonne.

Manœuvres vagales

• Déclenchement d'un réflexe vagal bloquant la conduction au niveau du nœud auriculo-ventriculaire : **réponse du tout ou rien**.

• Elles sont d'autant plus efficaces qu'elles sont effectuées précocement.

• Débutées par le patient lui-même : manœuvre de Valsalva, déclenchement d'un réflexe nauséeux, prise d'un verre d'eau glacée.

• Poursuivies plus vigoureusement aux urgences sous surveillance scopique : massage sino-carotidien doux, droit puis gauche (en l'absence de sténose carotidienne ou d'antécédents d'accident vasculaire cérébral) ou compression oculaire (en l'absence de glaucome ou de fragilité rétinienne).

• La crise peut aussi céder spontanément au repos en s'aidant éventuellement d'un **anxiolytique**.

Réduction médicamenteuse

► *Précautions indispensables*

• En présence du médecin.
• Voie veineuse périphérique.
• Monitorage cardiaque et tensionnel.
• Défibrillateur à proximité.
• **Atropine** à disposition.

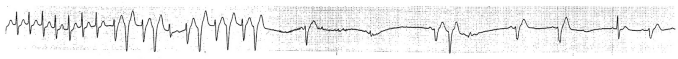
► *Stratégie thérapeutique*

• En première intention :
– **triphosadénine** (***STRIADYNE***) : 1/2 à 1 amp. à 20 mg en IVD (1 mg/kg sans dépasser 10 mg chez l'enfant) ;
– **ou inhibiteur calcique** de type **vérapamil** (***ISOPTINE***) : 1 amp. à 5 mg en IV sur 5 min (en l'absence de dysfonction ventriculaire).

• D'autres antiarythmiques peuvent être proposés :
– **antiarythmique de classe Ic**, **flécaïnide** (***FLÉCAÏNE***) : 1 amp. à 50 mg en 5 min ;
– **antiarythmique de classe III**, **amiodarone** (***CORDARONE***) : 5 mg/kg en IVSE sur 30 min (amp. à 150 mg) ;
– **antiarythmique de classe III**, **sotalol** (***SOTALEX***) : 0,5 mg/kg (amp. à 20 mg) à raison de 5 mg/min.

Le recours à la stimulation œsophagienne ou au choc électrique externe est exceptionnel.

Tachycardie jonctionnelle réduite par la *STRIADYNE*



STRIADYNE

■ **Triphosadénine**

STRIADYNE					
1/2 amp. soit 10 mg en IVD à renouveler éventuellement 3 min après	10 amp. de 2 mL à 20 mg	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Puissant effet cholinergique direct (ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire) de demi-vie brève (< 20 s).

INDICATIONS

Conversion rapide en rythme sinusal des tachycardies jonctionnelles y compris celles associées à une voie accessoire.
Ralentissement à visée diagnostique des tachycardies à complexes larges ou fins bien tolérées.

CONTRE-INDICATIONS

Asthme.
Bloc auriculo-ventriculaire du 2e et 3e degré et dysfonction sinusale non appareillés.
Hypersensibilité connue à l'adénosine.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Patient perfusé.
Surveillance scopique.
En présence d'un médecin.
Atropine et matériel de réanimation à disposition.

EFFETS SECONDAIRES

Pause sinusale postcritique.
Bloc auriculo-ventriculaire, rarement bradycardie sévère et asystolie.
Quelques cas de tachycardie et de fibrillation ventriculaire.
Bronchospasme chez l'asthmatique et en cas de BPCO.
Effets peu intenses et transitoires : vasodilatation périphérique, nausées, crampes épigastriques, céphalées, flushs, vertiges, sueurs, dyspnée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Potentialisation par le **dipyridamole** (diminuer les doses).
Antagonisme avec la **caféine**, la **théophylline** et les médicaments anticholinergiques (**atropine**, **antispasmodiques**, **antiparkinsoniens**, **antisécrétoires**, certains **antihistaminiques H$_1$**, **antidépresseurs** imipraminiques, **phénothiazines**, **disopyramide**, etc.).

TACHYCARDIES JONCTIONNELLES (2)

Prévention des récidives

Au décours de la crise, une exploration électrophysiologique est souhaitable (surtout s'il existe des troubles du rythme auriculaire associés). Elle permet de préciser le mécanisme de la tachycardie, d'étudier la période réfractaire d'une éventuelle voie accessoire et d'évaluer l'efficacité du traitement antiarythmique.

Conseils hygiéno-diététiques

- Éviter les excitants : thé, café, alcool, tabac.
- Discuter un traitement anxiolytique.
- Enseigner au patient les moyens simples de réduction.
- L'activité physique n'est pas limitée.

Traitement de fond médicamenteux

Il est indiqué en cas d'accès répétés, prolongés ou mal tolérés, difficilement réduits par les manœuvres vagales effectuées par le patient. Son efficacité tient à son action sur le circuit de réentrée et à la suppression des extrasystoles inductrices. La ***CORDARONE*** ne doit pas être utilisée (affection bénigne et effets secondaires extracardiaques fréquents).

► *Tachycardie jonctionnelle associée à une voie accessoire*

On utilisera en première intention un **antiarythmique de classe Ic** :

– **antiarythmique de classe Ic**, **flécaïnide** (***FLÉCAÏNE LP***) : 1 cp. à 150 mg/j ;

– **antiarythmique de classe Ic**, **propafénone** (***RYTHMOL***) : 1 cp. à 300 mg x 2/j.

► *Maladie de Bouveret*

Les **inhibiteurs calciques** et les **β-bloquants** sont utilisables, de même que les **antiarythmiques de classe Ic** :

– **inhibiteur calcique**, **vérapamil** (***ISOPTINE***) : 1 cp. à 120 mg x 2/j ;

– **bêtabloquant**, **propranolol** (***AVLOCARDYL***) : 1 à 2 cp. à 40 mg x 2 à 3/j (80 à 320 mg/j).

Traitement non pharmacologique : ablation par radiofréquence

C'est le traitement curatif des tachycardies jonctionnelles : ablation de la voie lente arrivant au nœud auriculo-ventriculaire (maladie de Bouveret) ou de la voie accessoire. Le taux de succès est de 90 à 99 % (fonction du siège, de la voie, de l'obtention de critères électrophysiologiques locaux corrects et surtout de l'expérience de l'équipe). Une récidive survient dans 7 à 9 % des cas et sera traitée par une nouvelle séance.

Les **indications** sont larges :

– accès répétés malgré un traitement médical (inefficace ou mal toléré) ;

– syndrome de Wolff-Parkinson-White avec accès de fibrillation auriculaire rapides, surtout si épisode syncopal ;

– syndrome de Wolff-Parkinson-White pauci- ou asymptomatique mais potentiellement dangereux : période réfractaire de la voie accessoire très courte (< 200 ms) et vulnérabilité auriculaire importante, d'autant plus qu'il existe une cardiopathie ;

– sujets peu observants, sportifs, professions à risque ou sujets jugeant le traitement médical trop contraignant.

Le patient sera correctement informé des avantages et des complications de la méthode (notamment du risque d'un pacemaker définitif).

ANTIARYTHMIQUE DE CLASSE IV

■ Vérapamil

ISOPTINE					
1 à 2 cp. x 3/j aux repas	75 cp. 40 mg	4,07	I	65 %	0,05
2 à 3 gél. x 2/j aux repas	30 gél. 120 mg	4,39	I	65 %	0,15
1 cp./j en 1 prise matinale pour la forme LP	90 gél. 120 mg	11,50	I	65 %	0,13
	30 cp. séc. LP 240 mg	7,29	I	65 %	0,24
1 amp. en IV sur 3 min à renouveler éventuellement 10 min après en cas d'échec	90 cp. séc. LP 240 mg	19,78	I	65 %	0,22
	5 amp. de 2 mL à 5 mg	2,83	I	65 %	0,57

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur des canaux calciques ayant un effet antiarythmique de classe IV. Effet inotrope négatif marqué et vasodilatateur artériel. Diminution de la consommation myocardique en oxygène et effet vasodilatateur coronarien. Facilitation de la conduction antérograde dans les voies accessoires. Métabolisation hépatique avec intense effet de premier passage. Demi-vie (prise unique) 3 à 7 h (formes simples) et 11 h (formes LP).

INDICATIONS

Forme 40 mg : traitement de l'angor sous toutes ses formes, traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires.
Forme 120 mg : traitement de l'angor sous toutes ses formes, traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires, HTA, prévention secondaire de l'IDM en cas de contre-indication à un **bêtabloquant** et en l'absence d'insuffisance cardiaque.
Forme 240 LP : HTA, traitement de l'angor stable.
Forme IV : tachycardies jonctionnelles paroxystiques, certains troubles du rythme ventriculaire.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité, hypotension.
Dysfonction sinusale et troubles de conduction de haut degré non appareillés.
Insuffisance cardiaque non contrôlée.
Infarctus du myocarde à la phase aiguë.
Troubles du rythme supraventriculaire sur Wolff-Parkinson-White (sauf crise de tachycardie jonctionnelle).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : pas de fœtotoxicité observée.
Enfant : 5 mg/kg (forme simple), innocuité non établie pour les formes LP.
Sujet âgé : réduire la posologie de 30 à 50 %.
Insuffisance hépatique : réduire la posologie de 80 %.
Infarctus du myocarde : ne commencer le traitement que 7 à 15 j après.

EFFETS SECONDAIRES

Bradycardie et troubles de conduction.
Effet arythmogène paradoxal dans la fibrillation auriculaire sur Wolff-Parkinson-White.
Insuffisance cardiaque, hypotension.
Œdème des membres inférieurs, constipation parfois opiniâtre, gastralgies, nervosité, asthénie transitoire, réactions allergiques, gynécomastie.
Surdosage : traitement symptomatique et ***ISUPREL***.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Association contre-indiquée avec le **dantrolène** IV.
Association déconseillée avec les autres **antiarythmiques**, les médicaments inotropes, dromotropes et chronotropes négatifs.
Antihypertenseurs et **baclofène**.
Antidépresseurs imipraminiques, **neuroleptiques**.
Digoxine (majoration de la digoxinémie), **carbamazépine** (augmentation de la tégrétolémie), **ciclosporine** (majoration des taux circulants), **midazolam** (diminution de son métabolisme hépatique et majoration de la sédation).

TORSADES DE POINTES

Elles évoluent par accès syncopaux récidivants déclenchés par une extrasystole ventriculaire sur un QT long. Elles peuvent dégénérer en fibrillation ventriculaire.

Mesures générales

- Hospitalisation en USIC.
- Voie veineuse périphérique de bon calibre.
- Monitorage cardiaque et tensionnel.
- Défibrillateur à proximité.
- Dispositif de recueil des urines.

Abstention de tout traitement antiarythmique.

Traitement spécifique

Magnésithérapie

Elle est souvent spectaculairement efficace même en l'absence de déficit : bolus de 1 à 2 g de **sulfate de magnésium** en IVDL : intraveineux direct lent suivi d'une perfusion de 8 à 12 g/j en IVSE (amp. de 10 mL à 1,5 g et de 20 mL à 3 g).

Accélération de la fréquence cardiaque

- Montée d'une sonde d'entraînement électrosystolique temporaire en cas d'échec du traitement par **magnésium** : stimulation à 90/min en l'absence de coronaropathie.
- L'***ISUPREL*** n'a d'intérêt que dans les grandes bradycardies : 5 amp. à 0,2 mg dans 250 mL de G5 % (débit à adapter de façon à obtenir une fréquence cardiaque entre 90 et 100/min) en attendant la montée d'une sonde d'entraînement électrosystolique.

Traitement étiologique

- Correction des troubles hydroélectrolytiques (hypokaliémie).
- Suppression des traitements bradycardisants ou induisant des torsades de pointes.
- Appareillage définitif des blocs auriculoventriculaires (pacemaker).

Syndrome du QT long congénital

Le traitement repose sur les **β-bloquants** (déclenchement adrénergique) à l'exclusion du ***SOTALEX***. Sont aussi utilisables : la sympathectomie gauche, l'implantation d'un pacemaker ou d'un défibrillateur implantable.

Facteurs favorisant les torsades de pointes

► *Bradycardie*
► *Troubles métaboliques*
- Hypokaliémie : **diurétiques**, **laxatifs**, prudence avec les **carboxypénicillines**.
- Hypomagnésémie.
- Hypocalcémie.

► *Médicamenteux*
- **Antiarythmiques de classe Ia** : **disopyramide**, **quinidiniques** (effet idiosyncrasique ou toxique).
- **Antiarythmiques de classe III** : **sotalol**, **amiodarone**.
- **Antiarythmique de classe IV** : **bépridil**.
- Psychotropes : **antidépresseurs tricycliques**, **sultopride**.
- **Vasodilatateurs cérébraux** : **vincamine**.
- **Antihistaminiques H_1** : **astémizole**, **terfénadine**.
- ***ÉRYTHROCINE IV***, **sparfloxacine**, **halofantrine**, **chloroquine**.
- **Cisapride**.

► *Divers*
- Intoxications (arsenic, organophosphorés).
- Régime amaigrissant.
- Pathologie neurologique aiguë (accident vasculaire cérébral, hémorragie méningée, traumatisme crânien, etc.).

► *Facteurs aggravants*
- Dysfonction ventriculaire gauche.
- **Digitaliques** en association avec les **antiarythmiques de classe Ia**.

EXTRASYSTOLIE VENTRICULAIRE (1)

La gravité des extrasystoles ventriculaires (ESV) dépend de leur étiologie, de la cardiopathie sous-jacente ainsi que de leur type. Un bilan étiologique minimum est indispensable :
– interrogatoire : antécédents, traitement ;
– examen clinique ;
– biologie : ionogramme sanguin, créatinine et bilan thyroïdien ;
– ECG, Holter cardiaque, recherche de potentiels tardifs par ECG haute amplification (PT), écho-Doppler cardiaque, radiographie pulmonaire et éventuellement stimulation ventriculaire programmée (SVP), épreuve d'effort et/ou thallium et coronarographie.
Ce bilan permettra de distinguer les ESV sur cœur sain des ESV sur cœur pathologique.

Classification de Lown :
– degré 0 : absence d'ESV ;
– degré 1 : ESV occasionnelles isolées (< 30/h) ;
– degré 2 : ESV fréquentes (> 30/h) ;
– degré 3 : ESV polymorphes ou multifocales ;
– degré 4 : ESV répétitives par paires ou salves (≥ 3 ESV) ;
– degré 5 : ESV précoces (phénomène R/T).

Principales étiologies responsables de troubles du rythme ventriculaire
• Cardiopathie ischémique (ischémie et angor de Prinzmetal, infarctus à la phase aiguë, séquelle d'infarctus et poche anévrismale).
• Myocardiopathie dilatée.
• Myocardiopathie hypertrophique.
• Valvulopathies (aortiques et prolapsus valvulaire mitral).
• Troubles métaboliques.
• Intoxication aux **digitaliques** et effet proarythmique des **antiarythmiques**.
• Dysplasie arythmogène du ventricule droit.

ESV sur cœur sain

Leur prévalence est de 3 à 7 %. Le but du traitement est la suppression des symptômes et non la normalisation de l'ECG ou du Holter.
Les grandes lignes du traitement sont :
– rassurer le patient ;
– éviter les excitants ;
– encourager une activité physique raisonnable ;
– si besoin traitement anxiolytique : **benzodiazépine**, **bromazépam** (***LEXOMIL***) : 1/4 à 1/2 cp. x 3/j ;
– chez les patients symptomatiques malgré ces différentes mesures, un traitement antiarythmique sera proposé. On utilisera soit un **β-bloquant** sans activité sympathomimétique intrinsèque, **aténolol** (***TÉNORMINE***) : 1/2 à 1 cp. à 100 mg/j, soit un **inhibiteur calcique**, **vérapamil** (***ISOPTINE***) : 1 gél. à 120 mg x 2/j.
En aucun cas la ***CORDARONE*** ne sera utilisée.
Le nombre des ESV ainsi que leur caractère répétitif ne constituent pas un critère de gravité.

Caractéristiques des ESV bénignes
• Sujet le plus souvent jeune se plaignant de palpitations (jamais de syncope).
• Isolées, plus ou moins fréquentes (mais des doublets et des salves non soutenues ne sont pas exceptionnels).
• QRS modérément élargis.
• De type retard gauche/axe droit.
• Monomorphes.
• Largement voltées dans les dérivations périphériques.
• À couplage long (> 400 ms) (pas de phénomène R/T).
• S'inscrivant dans une gamme de fréquence sinusale et disparaissant à l'effort.

EXTRASYSTOLIE VENTRICULAIRE (2)

ESV sur cœur pathologique

Elles surviennent sur différentes cardiopathies et sont un indice de mortalité d'autant plus que la fonction ventriculaire gauche est altérée. *Le but du traitement n'est pas de supprimer à tout prix les ESV mais de réduire la mortalité.*

Les ESV graves correspondent essentiellement aux degrés 3, 4 et 5 de la classification de Lown ou à celles responsables de lipothymies ou de syncopes. Elles nécessitent un traitement antiarythmique.

Principes du traitement

- Hospitalisation en USIC.
- Voie veineuse périphérique.
- Monitorage cardiaque et tensionnel.
- Correction d'un facteur favorisant :

– arrêt éventuel d'un traitement antiarythmique (qui est inefficace ou responsable d'un effet proarythmique) ;
– correction des désordres hydroélectrolytiques et acido-basiques (hypokaliémie, hypomagnésémie, acidose, hypoxie) ;
– majoration du traitement antiangineux en cas d'ischémie (symptomatique ou silencieuse).

- Traitement de la cardiopathie sous-jacente (revascularisation coronaire, etc.).
- Traitement antiarythmique : il est fonction de la cardiopathie causale, de la fraction d'éjection et des antécédents pathologiques (fonction rénale et hépatique notamment) du patient.

Cardiopathie ischémique

Les troubles du rythme ventriculaire sont un facteur de risque de surmortalité. Pourtant leur traitement systématique par différents antiarythmiques s'est montré inutile voire délétère.

Un traitement antiarythmique est justifié dans les cas suivants :

– patient symptomatique ;
– ESV (grade 3 de Lown), ESV de grade ≥ 3 ;
– altération de la fonction ventriculaire gauche ;
– stimulation ventriculaire déclenchant une tachycardie ventriculaire soutenue monomorphe.

Le traitement de choix repose sur les **β-bloquants**, **aténolol** (***TÉNORMINE***) : 1 cp. à 100 mg x 1/j ou sur l'**amiodarone** en cas de dysfonction ventriculaire gauche sévère : ***CORDARONE*** 5 cp. à 200 mg x 1/j pendant quelques jours puis 1 à 2 cp/j. L'association ***CORDARONE*-β-bloquants** est souvent utilisée (effet bénéfique potentialisateur dans plusieurs études). Les **antiarythmiques de classe Ic** et le **sotalol** sont à éviter, notamment en cas de dysfonction ventriculaire gauche. En cas de trouble du rythme ventriculaire grave ou symptomatique sous traitement antiarythmique (à distance de tout accident ischémique aigu), on proposera un défibrillateur implantable.

En l'absence d'éléments de gravité, il faut respecter l'extrasystolie en tentant de maintenir les **β-bloquants** (diminution de la mort subite et effet anti-ischémique). Toutefois, le défibrillateur implantable a montré une réduction de mortalité chez les patients présentant une cardiopathie ischémique avec altération de la fonction systolique (FE < 30 %) quel que soit leur niveau d'arythmie.

Dysplasie arythmogène du ventricule droit

En première intention on utilisera un **antiarythmique de classe III**, **sotalol** (***SOTALEX***) : 1 cp. à 80 mg x 2/j (jusqu'à 360 mg/j). Chez les patients restant symptomatiques ou ayant présenté une mort subite, on envisagera un défibrillateur implantable.

EXTRASYSTOLIE VENTRICULAIRE (3)

Myocardiopathie dilatée

L'indication d'un traitement antiarythmique est formelle en cas de troubles du rythme ventriculaire symptomatiques. Chez les patients asymptomatiques, la grande fréquence des troubles du rythme ventriculaire, souvent de grade de Lown élevé, rend le traitement préventif plus discutable.

On utilisera en première intention les **β-bloquants** (du fait de leur effet bénéfique sur la mortalité, *cf.* Insuffisance ventriculaire gauche) éventuellement en association avec la ***CORDARONE***.

Sous certaines précautions les **β-bloquants** peuvent être utilisés (le plus souvent en association avec la ***CORDARONE***) : initialisation du traitement en milieu hospitalier, à distance de tout épisode de décompensation cardiaque, sous traitement diurétique et inhibiteur de l'enzyme de conversion, en débutant à faible posologie et en augmentant très progressivement, sous surveillance clinique et ECG rigoureuse.

Myocardiopathie hypertrophique

Du fait du trouble de la fonction diastolique on utilisera en première intention les **β-bloquants**, **aténolol** (***TÉNORMINE***) : 1 à 2 cp. à 100 mg/j, ou les **inhibiteurs calciques**, **vérapamil** (***ISOPTINE***) : 1 gél. à 120 mg x 3/j.

Ces traitements sont parfois insuffisants :
– épisode syncopal ;
– antécédents familiaux de mort subite ;
– persistance de troubles du rythme ventriculaire graves au Holter ;
– déclenchement d'une tachycardie ventriculaire soutenue à la stimulation ventriculaire ;
– hypertrophie majeure ou persistance d'un important gradient intraventriculaire au repos.

On leur associera alors un **antiarythmique de classe III**, **amiodarone** (***CORDARONE***) : 5 cp. à 200 mg x 1/j pendant quelques jours puis 1 à 2 cp./j.

Une meilleure alternative est la mise en place d'un défibrillateur implantable.

Prolapsus valvulaire mitral

Un traitement antiarythmique est indiqué en présence de facteurs de risque de mort subite :
– arythmie symptomatique, *a fortiori* syncopale ;
– insuffisance mitrale importante ;
– ESV avec critères de gravité (classification de Lown) ou se majorant à l'effort ;
– antécédents familiaux de mort subite.

En l'absence d'une insuffisance mitrale significative qui nécessite une correction chirurgicale, le traitement repose sur les **β-bloquants**, **aténolol** (***TÉNORMINE***) : 1/2 à 1 cp. à 100 mg x 1/j. En cas de troubles du rythme ventriculaire graves (tachycardie ventriculaire syncopale, mort subite récupérée), la tendance est la mise en place d'un défibrillateur implantable.

Surveillance

Elle repose sur la tolérance et l'efficacité du traitement. Des ECG et Holters répétés seront effectués et éventuellement des dosages plasmatiques des antiarythmiques. L'épreuve d'effort et/ou thallium recherchera une ischémie résiduelle. Les indications des explorations électrophysiologiques avec stimulation ventriculaire programmée seront posées en milieu spécialisé.

Il faut souligner que les **antiarythmiques** négativent inconstamment les potentiels tardifs.

TACHYCARDIE VENTRICULAIRE (TV) (1)

Définitions

• Tachycardie ventriculaire non soutenue (TVNS) : succession de plus de 3 complexes à une fréquence > 120/min de durée < 30 s.
• Tachycardie ventriculaire soutenue (TVS) : tachycardie ventriculaire de durée > 30 s.
• Rythme idio-ventriculaire accéléré (RIVA) : TV lente (fréquence entre 55 et 120/min) observée le plus souvent à la phase aiguë d'un infarctus reperfusé.

C'est une urgence diagnostique et thérapeutique. Son traitement comporte sa réduction et un traitement d'entretien préventif. Quelle que soit sa tolérance immédiate, il y a un risque d'aggravation brutale (défaillance hémodynamique, dégradation en fibrillation ventriculaire). Il ne faut jamais compter sur une réduction spontanée. La confirmation du diagnostic est fondamentale tant pour la conduite thérapeutique immédiate qu'à long terme. **Dans le doute, une tachycardie à complexes larges est une tachycardie ventriculaire jusqu'à preuve du contraire.** La cardiopathie ischémique en est la première cause. La ***CORDARONE*** et le choc électrique sont efficaces tant à l'étage ventriculaire que supraventriculaire.

Réduction

Mesures générales

• Hospitalisation en USIC.
• Voie veineuse de bon calibre (sérum glucosé).
• Monitorage cardiaque et tensionnel.
• Oxygénothérapie par voie nasale : 6 L/min.
• **Défibrillateur à proximité**
• Correction des troubles hydroélectrolytiques et acido-basiques (dyskaliémie, hypomagnésémie, hypoxie, acidose, dyscalcémie).
• Arrêt des traitements antiarythmiques (qui sont inefficaces ou responsables d'un effet proarythmique).
• Traitement étiologique (infarctus en voie de constitution…).
• Un bilan minimum est effectué en urgence (ionogramme sanguin, urée, créatinine, numération formule sanguine, plaquettes, TP, TCA, tropnine, gaz du sang, radiographie pulmonaire, ECG, échocardiographie).

Traitement antiarythmique parentéral IV

Les plus fréquemment utilisés sont :
– **antiarythmique de classe Ib**, **lidocaïne** (***XYLOCARD***) : bolus de 1 amp. à 100 mg en IV sur 2 min (1 à 2 mg/kg), puis 1mg/kg/h en IVSE (possibilité d'administration d'un second bolus en cas de récidive) ;
– **antiarythmique de classe III**, **amiodarone** (***CORDARONE***) : bolus de 1 à 2 amp. à 150 mg en IV sur 15 à 30 min puis 4 à 6 amp./j en IVSE (idéalement sur une voie veineuse centrale du fait de sa veinotoxicité).
On évitera l'utilisation successive de plusieurs **antiarythmiques** (potentialisation du risque proarythmique).

Réduction par choc électrique

En cas d'échec du traitement médicamenteux ou de tachycardie ventriculaire survenant sous traitement antiarythmique, on effectuera un choc électrique externe à 200 joules après une brève anesthésie générale ou une réduction par voie endocavitaire (montée d'une sonde dans le ventricule droit par voie veineuse fémorale sous amplificateur de brillance en salle de cathétérisme).

Étiologies des tachycardies à complexes larges

• Tachycardie ventriculaire.
• Tachycardie supraventriculaire avec bloc de branche (fonctionnel ou non) ou préexcitation ventriculaire (Wolff-Parkinson-White).
Les manœuvres vagales, la ***STRIADYNE*** ou l'enregistrement endo-œsophagien permettent de préciser le diagnostic (en cas de bonne tolérance).

ANTIARYTHMIQUE DE CLASSE Ib

■ Lidocaïne

XYLOCARD					
XYLOCARD 2 % Bolus en IVD de 1 à 1,5 mg/kg en 2 min	10 ser. de 5 mL (20 mg/mL)	HOP	II		
	10 flacon 5%	HOP	II		
XYLOCARD perfusion 5 % Perfusion de 1,5 à 4 mg/min en IVSE en relais du bolus	10 fl. de 20 mL à 1 000 mg	HOP	II		

PROPRIÉTÉS

Antiarythmique de la classe Ib agissant préférentiellement à l'étage ventriculaire. Faible effet inotrope négatif et hypotenseur. Inactivation hépatique. Action immédiate et durant 20 à 30 min.

INDICATIONS

Prévention et traitement des récidives des troubles du rythme ventriculaire menaçant le pronostic vital, notamment à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : pas d'effet tératogène mis en évidence dans les études épidémiologiques humaines mais faiblesse des études expérimentales animales.

Antécédents neuropsychiques graves, notamment convulsifs, allergie, troubles hépatiques graves.

Choc cardiogénique, troubles de conduction de haut degré non appareillés.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance cardiaque ou hépatique ou traitement par **β-bloquants** ou **cimétidine** : réduire les doses de 50 %.

XYLOCARD PERFUSION 5 % : jamais en IVD.

EFFETS SECONDAIRES

Réactions allergiques (exceptionnelles) : cutanées, œdème laryngé, choc anaphylactique.

Surdosage : agitation, délire, syndrome confusionnel, paresthésies des extrémités et des lèvres, puis dépression respiratoire, troubles du rythme et de conduction, collapsus cardiovasculaire, crises convulsives et coma. Le traitement est symptomatique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Autres **antiarythmiques**, **β-bloquants** et **cimétidine**.

TACHYCARDIE VENTRICULAIRE (TV) (2)

Cas particuliers

Tachycardie ventriculaire mal tolérée

Il s'agit des situations de choc, collapsus, d'angor résistant aux thérapeutiques usuelles et d'insuffisance cardiaque sévère. On effectuera **une réduction immédiate par choc électrique externe à 200 joules** après une brève anesthésie générale. En cas d'échec, augmenter progressivement jusqu'à 400 joules. Au décours comme pour les formes bien tolérées : correction des facteurs favorisants, bilan étiologique, traitement antiarythmique par voie parentérale IV.

Fibrillation ventriculaire

En dehors des mesures communes à tout arrêt cardiocirculatoire, le traitement repose sur le choc électrique externe à 200 joules en extrême urgence.

Infarctus du myocarde à la phase aiguë

Les troubles du rythme ventriculaire sont fréquents à la phase aiguë d'un infarctus. Ils seront traités par **β-bloquants** IV, **aténolol** (***TÉNORMINE***) : 1 amp. à 5 mg en IV sur 5 min éventuellement renouvelé 5 min plus tard si la fréquence cardiaque est > à 50/min (en l'absence d'insuffisance cardiaque). La **lidocaïne** sera utilisée en seconde intention. Le RIVA ne justifie le plus souvent d'aucun traitement spécifique.

Traitement d'entretien préventif

Traitement pharmacologique

En dehors des troubles du rythme de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë qui justifient d'un traitement par **β-bloquants**, un traitement antiarythmique d'entretien est indispensable en association avec celui de l'affection causale. Il est fonction de la cardiopathie sous-jacente, de la fonction ventriculaire gauche et des antécédents du patient. Il est décrit dans le chapitre *Extrasystolie ventriculaire*.

Traitement non pharmacologique

Différentes méthodes sont utilisables : défibrillateur implantable et **ablation par radiofréquence (ARF)**. Des études comparatives en cours permettront de mieux en définir les indications.

Principales indications du défibrillateur implantable :

– tachycardie ou fibrillation ventriculaire syncopale ;
– mort subite ressuscitée ;
– récidive de tachycardie ventriculaire sous **antiarythmique** ou tachycardie ventriculaire déclenchable sous **antiarythmique** ;
– toute cardiopathie ischémique avec fraction d'éjection < 30%.

Les troubles du rythme à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde ne relèvent pas d'un défibrillateur implantable.

L'ARF, effectuée par des équipes entraînées, peut être associée à un défibrillateur implantable dans la prise en charge des troubles du rythme ventriculaire de la cardiopathie ischémique.

Surveillance

- Clinique.
- Biologique : ionogramme sanguin, créatininémie.
- ECG, Holter cardiaque.
- Stimulation ventriculaire programmée : elle permet de guider et de surveiller l'efficacité du traitement. Il sera jugé efficace si elle ne permet pas le déclenchement de la tachycardie ventriculaire ou du moins le déclenchement d'une tachycardie ventriculaire lente et bien tolérée. Si ce n'est pas le cas, on discutera la mise en place d'un défibrillateur implantable.

CHOC ÉLECTRIQUE EXTERNE (CEE)

Préparation

En dehors de l'urgence, le choc électrique externe s'effectue en présence d'un cardiologue et d'un anesthésiste :
– en USIC ;
– patient à jeun ;
– monitorage cardiaque et tensionnel et de la saturation artérielle en oxygène par oxymètre de pouls,
– voie veineuse périphérique de bon calibre ;
– bilan sanguin du jour (ionogramme sanguin, urée, créatinine, TP, TCA) ;
– arrêt des **digitaliques** (***DIGOXINE***) depuis au moins 3 j. Aucun **antiarythmique** en dehors de la ***CORDARONE*** (ou **disopyramide**) ;
– sous traitement anticoagulant efficace ;
– vérification de l'absence d'autres contre-indications à la cardioversion.

Déroulement

– Anesthésie générale brève (***DIPRIVAN***) avec ventilation au masque en oxygène pur.
– Électrodes de taille suffisante appliquées fermement et complètement sur la peau par l'intermédiaire d'un gel conducteur.
Une électrode est placée en position médiosternale, l'autre en position latérale gauche ou postérieure (pas de différence significative d'efficacité) ; chez la femme on évitera la région mammaire.
– Défibrillateur réglé en position synchrone.
– Opérateurs et assistants éloignés du lit.
– Le premier choc sera effectué à 150 joules dans la fibrillation auriculaire et 100 joules pour un flutter. En cas d'échec du premier choc, on effectuera jusqu'à 2 autres chocs de 300-360 joules, éventuellement en modifiant la position des électrodes.
On vérifiera attentivement en post-choc immédiat la présence d'un pouls et le rythme obtenu.

Résultats

Le taux de succès dans la fibrillation auriculaire est de 80 à 90 %. Il est d'autant plus important qu'elle est récente et est amélioré par une imprégnation par la ***CORDARONE***.

Contre-indications à la cardioversion

– Digitalisation (risque d'arythmie ventriculaire).
– Traitement anticoagulant insuffisant.
– Hypokaliémie.
– Thrombus intra-auriculaire gauche.
– Accident embolique systémique récent.
– État infectieux ou inflammatoire récent ou en poussée.
– Chirurgie cardiothoracique récente.
– Troubles du rythme ventriculaire graves.
– Bloc auriculo-ventriculaire de haut degré et dysfonction sinusale sévère non appareillés.
– Non-indications : hyperthyroïdie non corrigée et valvulopathie mitrale chirurgicale.

Complications de la cardioversion

– Arythmies de régularisation (extrasystoles et fibrillation ventriculaires).
– Troubles de la repolarisation transitoires (sans signification).
– Altération myocardique (élévation de la troponine).
– Embolies systémiques dites de régularisation.
– Bloc auriculo-ventriculaire.
– Sidération myocardique transitoire avec risque d'œdème aigu pulmonaire.

BRADYCARDIES - TROUBLES DE CONDUCTION (1)

Les bradycardies peuvent être liées à une dysfonction sinusale ou à un bloc auriculo-ventriculaire (BVA). De tolérance très variable, leur prise en charge comporte l'appréciation de leur tolérance avec, si besoin, pose d'une sonde d'entraînement électrosystolique temporaire (SEES), la recherche d'une étiologie éventuellement réversible et un appareillage définitif si nécessaire.

Étiologies des bradycardies

- BAV dégénératif (maladie de Lenègre).
- Médicamenteuses : **antiarythmiques de classe Ia et Ic**, **digitaliques**, **β-bloquants**, **inhibiteurs calciques non dihydropyridines** (**diltiazem**, **vérapamil**), ***CORDARONE***, intoxication aux imipraminiques.
- Métaboliques : hyperkaliémie, hypercalcémie.
- Infarctus du myocarde.
- Myocardites : rhumatisme articulaire aigu, diphtérie, viroses, maladie de Lyme, maladie de Chagas.
- Endocardites avec abcès du septum.
- Rétrécissement aortique calcifié.
- Iatrogènes : **ablation par radiofréquence** (**ARF**), postchirurgie cardiaque.
- Syncopes vasovagales et hypersensibilité du sinus carotidien.
- Causes rares : spondylarthrite ankylosante, collagénoses, maladie de surcharge, sarcoïdose, myotonie de Steinert, postradique, tumeurs cardiaques du septum.
- Blocs auriculo-ventriculaires congénitaux.

Prise en charge initiale

- Urgence médicale, hospitalisation en USIC.
- En cas de bloc auriculo-ventriculaire syncopal, tenter un coup de poing sternal.
- Monitorage cardiaque et tensionnel.
- Voie veineuse périphérique de bon calibre.
- O_2 par voie nasale 6 L/min.
- Dispositif de recueil des urines.
- Traitement étiologique :

– arrêt des médicaments chronotropes et dromotropes négatifs ;

– correction des troubles hydroélectrolytiques.

- Si les troubles de conduction sont mal tolérés, électroentraînement externe si l'on en dispose ou traitement tachycardisant en attendant la montée d'une sonde d'entraînement :

– **anticholinergique**, **sulfate d'atropine** (***ATROPINE***) : 1 à 2 amp. à 0,5 mg en IV lente ;

– **β_1-stimulant**, **isoprénaline** (***ISUPREL***) : 5 amp. à 0,2 mg dans 250 mL de G5 % en adaptant la vitesse de perfusion de façon à obtenir une fréquence cardiaque de l'ordre de 60/min.

- Même si la bradycardie est modérée (> 40/min) et bien tolérée : test à l'**atropine** pour évaluer les possibilités d'accélération.
- **Sonde d'entraînement électrosystolique** : elle est mise en place par voie veineuse fémorale (sous anesthésie locale) en salle de cathétérisme. Son extrémité est placée à la pointe du ventricule droit en vérifiant l'obtention d'un faible seuil. La sonde est réglée en mode sentinelle à une fréquence de 60/min environ. Un traitement anticoagulant à dose efficace est impératif (risque thromboembolique). La position de la sonde sera contrôlée (radiographie pulmonaire au lit).
- Indications de l'entraînement électrosystolique temporaire :

– BAV du 2e et 3e degrés,

– bloc bifasciculaire (BBD + HBAG ou HBPG),

– bloc de branche alternant (alternance BBD/BBG),

– bloc de branche d'apparition récente (BBD ou BBG).

Les BAV du 1er degré et les hémiblocs isolés nécessitent une surveillance rigoureuse.

Cas particulier de l'infarctus du myocarde

Les troubles de conduction dans les infarctus inférieurs sont fréquents, haut situés (nodaux) avec un rythme d'échappement rapide. Ils sont le plus souvent rapidement réversibles et répondent en règle à l'**atropine**. Une sonde d'entraînement est rarement nécessaire.

À l'inverse, les troubles conductifs associés aux infarctus antérieurs sont graves (témoignant d'infarctus étendus), bas situés avec un rythme d'échappement le plus souvent lent et peu vigilant et donc mal tolérés.

Les BAV du 1er degré et les hémiblocs isolés nécessitent une surveillance rigoureuse.

BÊTA-STIMULANTS

■ Isoprénaline

ISUPREL					
5 amp. dans 250 mL de G5 %, débit à adapter à la fréquence cardiaque Conservation et perfusion à l'abri de la lumière	50 amp. de 1 mL à 0,2 mg	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Amine sympathomimétique β_1- et β_2-stimulante dépourvue d'effet β-adrénergique.
Effet β_1 -cardiaque : effet chronotrope, dromotrope, bathmotrope et inotrope positif, augmentation du débit cardiaque et de la consommation myocardique en oxygène.
Effet β_2 : vasodilatation artérielle systémique et pulmonaire, bronchodilatation.
Délai d'action très rapide et demi-vie brève. Élimination urinaire.

INDICATIONS

Médicament d'urgence :
– du syndrome d'Adams-Stokes par BAV dans l'attente d'une sonde d'entraînement temporaire ou de l'implantation d'un pacemaker ;
– des bradycardies extrêmes par BSA syncopal dans l'attente d'une sonde d'entraînement temporaire ou de l'implantation d'un pacemaker ;
– de l'arrêt cardiaque lorsque l'activité cardiaque réapparaît;
– du bas débit cardiaque après chirurgie cardiaque;
– des torsades de pointe en cas de grande bradycardie.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux **sulfites** (forme injectable).
Tachycardie sinusale > 130/min.
Hyperexcitabilité auriculaire ou ventriculaire.
Intoxication digitalique.
Hyperthyroïdie.
Insuffisance coronaire aiguë.
Cardiomyopathie obstructive et rétrécissement aortique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : déconseillé pendant les 3 premiers mois.
Allaitement : surveillance attentive du nouveau-né.
Monitorage cardiaque et tensionnel, surveillance de la diurèse et hémodynamique invasive en cas de bas débit.
Ne doit être utilisé en cas de collapsus qu'après restauration de la volémie.
Patient coronarien stable, diabétique ou sous **digitaliques**.

EFFETS SECONDAIRES

Réactions anaphylactiques (**sulfites**).
Bouffées de chaleur, céphalées, tremblements.
Hypotension artérielle.
Tachycardie.
Angor.
Troubles du rythme ventriculaire (diminuer la posologie).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Anesthésiques volatils halogénés (risque accru de troubles du rythme ventriculaire).
Antidiabétiques (élévation de la glycémie).
Incompatibilité avec les **solutés alcalins**.

BRADYCARDIES - TROUBLES DE CONDUCTION (2)

Prise en charge définitive : implantation d'un pacemaker

On divise les indications en trois classes :
– classe I : indication formelle ;
– classe II : indication relative ou le plus souvent admise ;
– classe III : non-indication.

Indications

► *Dysfonction sinusale*
• Symptomatique (classe I).
• Asymptomatique avec FC ≤ 40/min (classe II).

► *Bloc auriculo-ventriculaire*
• Symptomatique (classe I).
• Complet ou du second degré asymptomatique mais avec une FC ≤ 40/min (classe I).
• Complet ou du second degré asymptomatique avec FC > 40/min (classe II).
• Post-ablation par radiofréquence (classe I).

► *Bloc bi- ou trifasciculaire*
• Comprenant un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré Mobitz II ou avancé symptomatique ou non (classe I).
• Symptomatique associé à un bloc auriculo-ventriculaire complet paroxystique (classe I).
• Asymptomatique mais associé à un bloc auriculo-ventriculaire complet paroxystique (classe II).
• Avec un temps HV (temps de conduction hisso-ventriculaire) > 100 ms (classe II).

► *Syncope neurocardiogénique*
• Syncopes récidivantes ou avec pauses > 3 s lors de la stimulation du sinus carotidien (classe I).
• Syncopes vasovagales avec tilt-test (épreuve de bascule) positif malgré le traitement médicamenteux (**β-bloquants**, ***PROZAC***, etc.) (classe II).

Contre-indications

Les BAV du premier degré et du deuxième degré Mobitz I (Luciani-Wenckebach) et les dysfonctions sinusales asymptomatiques avec une FC > 40/min ne doivent pas être appareillés.

Surveillance

Surveillance d'un patient porteur d'un pacemaker

• Clinique : signes fonctionnels, activité physique, signes d'insuffisance cardiaque, état local.
• ECG avec test à l'aimant.
• Radiographie pulmonaire.
• Holter cardiaque.
• Surveillance électronique par le programmateur 1 mois après l'implantation puis tous les 6 mois.
• Éventuellement : échocardiographie, épreuve d'effort.

Un **carnet de surveillance** est remis au patient comportant les principales caractéristiques du pacemaker et les résultats des contrôles.
Signalons l'absence de nécessité d'antibioprophylaxie oslérienne.

Conseils pratiques

La vie d'un patient porteur d'un pacemaker n'est en rien limitée. Seules certaines précautions doivent être prises.
► *Interférences électromagnétiques*
• Se tenir à distance des radars, des transformateurs et des émetteurs radio puissants.
• Contre-indication à l'IRM.
• Ne pas rester dans le champ des systèmes de détection antivol des grands magasins (passer rapidement).
► *Contraintes mécaniques*
• Éviter l'exposition solaire prolongée de la zone implantée.
• Éviter le port de bretelles (risque d'irritation de la peau en regard du pacemaker).
• Éviter le port du fusil du côté implanté.
• Pas de contre-indication à la ceinture de sécurité.

PACEMAKER (PM)

Principales pathologies relevant d'un pacemaker (*cf.* Bradycardies - troubles de conduction)

Dysfonction sinusale.
Bloc auriculo-ventriculaire.
Bloc bi- ou trifasciculaire.
Syncopes neurocardiogéniques (syncopes vasovagales et hypersensibilité du sinus carotidien).
Cardiomyopathie obstructive.

Modalités

Anesthésie locale.
Abord de la veine sous-clavière (droite).
Mise en place des sondes dans les cavités droites.
Implantation du boîtier en région pectorale.
Le plus souvent, couverture antibiotique antistaphylococcique pendant 12 à 24 h.

Caractérisation des pacemakers

Elle comporte actuellement 4 à 5 lettres :
– 1re lettre : cavité entraînée (A : oreillette, V : ventricule, D : oreillette et ventricule) ;
– 2e lettre : cavité détectée (A : oreillette, V : ventricule, D : oreillette et ventricule) ;
– 3e lettre : effet de la détection (I : inhibition, T : déclenchement de stimulation, D : inhibition et déclenchement) ;
– 4e lettre : asservissement (R) ;
– 5e lettre : capacités antitachycardiques.

Choix du type de pacemaker

Il est fonction de :
– l'indication initiale ;
– la persistance d'une réponse chronotrope ;
– l'association à des troubles du rythme supraventriculaire ;
– pathologies associées ;
– l'état général et l'activité.

En cas d'incompétence chronotrope, il est préférable d'implanter un pacemaker pouvant s'accélérer à l'effort : VVIR, DDD, etc.

Dysfonction sinusale

- Isolée : AAI.
- Associée à des troubles conductifs ou nécessité de traitement chronotrope ou dromotrope négatif :

– DDD en l'absence de troubles du rythme supraventriculaire ;
– DDI ou DDD avec possibilité de repli en cas de troubles du rythme supraventriculaire.

Troubles de conduction

- Rythme sinusal : DDD ou VDD.
- En ACFA : VVI.

Syncope neurocardiogénique : DDD

Cardiomyopathie obstructive : DDD

(Les indications sont posées en milieu spécialisé.)

Complications

► *Précoces*
- Hémothorax, pneumothorax.
- Tamponnade.
- Hématome de loge.
- Infection.
- Déplacement des sondes.
- Thrombose veineuse du membre supérieur.

► *Tardives*
- Dysfonction (élévation des seuils, défaut d'écoute, etc.).
- Usure des piles au lithium (durée de vie de 5 à 10 ans).
- Endocardite sur sonde.
- Syndrome du pacemaker (asynchronisme auriculo-ventriculaire).

SYNCOPES ET PERTES DE CONNAISSANCE BRÈVES

Syncope : perte de connaissance complète, brutale, brève avec dissolution du tonus postural et chute, secondaire à une hypoxie cérébrale en rapport avec un effondrement transitoire du débit cardiaque, une hypotension transitoire ou une chute élective du débit cérébral.
Syncope d'Adams-Stokes : conséquence d'une brusque ischémie cérébrale secondaire à un arrêt circulatoire par pause ventriculaire prolongée ou bradycardie extrême.

On assiste à l'épisode syncopal

- Allonger le patient.
- S'assurer de l'existence d'une ventilation spontanée et d'une activité hémodynamique.
- Mesurer la fréquence cardiaque.
- Surélever les membres inférieurs et ôter les vêtements serrés.
- En cas de survenue en milieu hospitalier, prendre la pression artérielle et effectuer un ECG.
- En cas de suspicion d'origine cardiaque ou en l'absence d'élément d'orientation, contacter une équipe médicale mobile (réalisation d'un ECG et transfert en milieu hospitalier).
- On n'oubliera pas d'effectuer un examen clinique complet, notamment traumatologique.

Le patient est vu à distance de l'épisode

- Rechercher des arguments étiologiques.

Éléments d'orientation

- Interrogatoire du patient et de l'entourage.
- Examen clinique.
- ECG.
- Écho-Doppler cardiaque.
- Examens complémentaires selon le contexte (Holter cardiaque et tensionnel, exploration électrophysiologique, Doppler des vaisseaux du cou, électroencéphalogramme, scanner cérébral, voire tilt-test).

Malaise vagal

Secondaire à la stimulation du nerf parasympathique (nerf vague), il associe bradycardie, vasoplégie et hypoperfusion cérébrale. Il peut aller jusqu'à la syncope. Bénin dans la très grande majorité des cas, il peut être révélateur d'une cause grave comme un infarctus du myocarde de topographie inférieure.
Certaines caractéristiques sont évocatrices : terrain anxieux, sujets émotifs, circonstances de survenue : atmosphère confinée, fièvre, douleur brutale.

Conduite à tenir

- Installer le patient en décubitus dorsal.
- Surélever les membres inférieurs.
- Ôter les vêtements serrés (chemise, cravate).
- En cas de malaise vagal se prolongeant :
  – **anticholinergique**, **sulfate d'atropine** (***ATROPINE***) : 0,5 mg en IV ou SC ;
  – remplissage vasculaire par **soluté macromoléculaire** : ***VOLUVEN*** 250 à 500 mL sur 30 min en perfusion IV ;
  – discuter l'hospitalisation.

Principales causes de syncopes

CAUSES CARDIAQUES	CHUTE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE	CAUSES MÉTABOLIQUES	CAUSES NEUROLOGIQUES
– Cardiopathies obstructives : rétrécissement aortique, cardiomyopathie obstructive, myxome de l'oreillette – Troubles du rythme (supraventriculaire et ventriculaire) et de conduction paroxystiques (blocs auriculo-ventriculaires et dysfonctions sinusales) – Hypertension artérielle pulmonaire primitive, embolie pulmonaire, tamponnade – Cardiopathies congénitales (tétralogie de Fallot, rétrécissement pulmonaire)	– Syncope vaso-vagale – Hypersensibilité du sinus carotidien – Syncopes réflexes (mictionnelle, post-prandiale, ictus laryngé) – Hypotension orthostatique – Hypovolémie – Altération des débits locaux (sténoses vasculaires cérébrales, vol sous-clavier, insuffisance vertébro-basilaire)	– Hypoglycémie – Hyperventilation – Hypoxémie – Toxiques (alcool, stupéfiants, monoxyde d'azote)	– Tumeurs cérébrales – Accidents vasculaires cérébraux – Crises comitiales – Migraines – Narcolepsie

ANTICHOLINERGIQUES

■ Sulfate d'atropine

ATROPINE SULFATE LAVOISIER					
0,5 à 1 mg en SC, IM ou IV lente chez l'adulte	10 amp. de 1 mL à 0,25 mg	3,14	I	NR	0,31
	100 amp. de 1 mL à 0,25 mg		I		
	10 amp. de 1 mL à 0,5 mg	3,19	I	NR	0,32
	100 amp. de 1 mL à 0,5 mg	51,50	I		0,52
	10 amp. de 1 mL à 1 mg	3,13	I	NR	0,31
	100 amp. de 1 mL à 1 mg		I		

PROPRIÉTÉS

Anticholinergique compétitif s'opposant aux effets muscariniques de l'acétylcholine : effet tachycardisant, antispasmodique au niveau des fibres musculaires lisses du tube digestif, des voies biliaires et urinaires, ralentissement de la vidange gastrique, diminution des sécrétions gastriques, salivaires, lacrymales et sudorales. Élimination urinaire rapide.

INDICATIONS

Pré-anesthésie : protection des manifestations vagales à l'induction de l'anesthésie.
Bloc auriculoventriculaire ou atrioventriculaire.
Prévention et traitement des blocs auriculoventriculaires et des bradycardies sinusales dans l'IDM.
Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës d'origine spasmodique au niveau des voies urinaires, biliaires et du tube digestif.
Antidote spécifique des intoxications aiguës par les anticholinestérasiques (insecticides organophosphorés et carbamates) ou par les médicaments parasympathicomimétiques.

CONTRE-INDICATIONS

Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
Troubles urétro-prostatiques avec risque de rétention urinaire.
Allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : pas d'embryo-fœtotoxicité mais risque d'iléus méconial en fin de grossesse.
Enfant : ne doit être utilisé qu'exceptionnellement (posologie adaptée à l'âge).
Iléus paralytique, atonie intestinale du sujet âgé, mégacôlon toxique.
Hypertrophie prostatique.
Insuffisance hépatique ou rénale.
Insuffisance coronaire, troubles du rythme.
Hyperthyroïdie.
Bronchite chronique (accroissement de la viscosité des sécrétions bronchiques).
Conducteurs et utilisateurs de machines.
Ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments au moment de l'emploi.

EFFETS SECONDAIRES

Sécheresse buccale, diminution des sécrétions lacrymales, épaississement des sécrétions bronchiques.
Mydriase et troubles de l'accommodation, augmentation de la pression intra-oculaire.
Constipation.
Rétention d'urine.
Tachycardie, palpitations, irritabilité.
Surdosage : syndrome confusionnel, délire et dépression respiratoire (traitement par **néostigmine**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Majoration des effets atropiniques avec les autres **anticholinergiques** : **antiparkinsoniens**, **antispasmodiques**, **antidépresseurs** imipraminiques, **neuroleptiques phénothiaziniques**, **antihistaminiques H_1** et **disopyramide**.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE (HTA) ESSENTIELLE DE L'ADULTE EN DEHORS DE LA GROSSESSE (1)

Définition (OMS)

L'HTA se définit par des chiffres de pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg et/ou diastolique ≥ 90 mmHg constatés par le même opérateur à l'aide d'un brassard adapté au morphotype du patient à 3 reprises sur au moins 2 consultations.

NB : Un brassard trop serré surestime la pression artérielle alors qu'un brassard trop lâche la sous-estime.

La prévalence de l'HTA est évaluée à 18-20 % de la population générale et augmente avec l'âge (près de 50 % après 65 ans).

Classification de la pression artérielle chez l'adulte au cabinet médical

Mesures en position assise après 5 min de repos	PAs (mmHg) et/ou	PAd (mmHg)
PA optimale	< 120	< 80
PA normale	120-129	80-84
PA normale haute	130-139	85-89
HTA légère (grade I)	140-159	90-99
HTA modérée (grade II)	160-179	100-109
HTA sévère (grade III)	≥ 180	≥ 110
HTA systolique isolée	≥ 140 et	< 90

Intérêts du traitement antihypertenseur [1] [2]

L'objectif principal de la prise en charge d'un patient hypertendu est de réduire sa morbi-mortalité cardiovasculaire à long terme. L'évaluation et la correction des autres facteurs de risque cardiovasculaires associés à l'HTA sont également indispensables (âge, tabac, surpoids, hyperlipidémie, diabète, hérédité cardiovasculaire).

La normalisation prolongée de la pression artérielle réduit de façon très significative l'incidence des accidents vasculaires cérébraux, de l'insuffisance cardiaque, de l'insuffisance rénale et à moindre degré des accidents ischémiques coronaires.

La normalisation de la pression artérielle sous traitement :

– nécessite un bon respect des règles d'hygiène de vie alimentaire et physique ;

– nécessite le plus souvent un traitement à vie ;

– doit s'accompagner d'un minimum d'effets secondaires ;

– nécessite la correction des facteurs de risque cardiovasculaires associés à l'HTA ;

– nécessite une surveillance médicale régulière.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE (HTA) ESSENTIELLE DE L'ADULTE EN DEHORS DE LA GROSSESSE (2)

Règles hygiéno-diététiques (RHD) [1] [2]

Restriction sodée

La restriction sodée est modérée et un régime comportant 6 g de sel par jour est suffisant.

• Éviter les excès de fruits de mer, poissons fumés, plats préparés, conserves, charcuteries et ne pas saler à nouveau les plats à table.

Éviter un excès de poids

• La perte de poids fait baisser la pression artérielle.

• Consultation diététique pour mettre au point un régime adapté au patient.

Réduire la consommation d'alcool et de glycyrrhizine

• Le sevrage alcoolique fait baisser la pression artérielle. Ne pas dépasser 2 verres de vin ou de bière par jour avec 1 j d'abstinence par semaine.

• Éviter la consommation de réglisse et de pastis sans alcool.

Activité physique régulière

• La pratique régulière d'exercice physique fait baisser la pression artérielle (marche, jogging, natation).

• Il est recommandé au moins 30 min de marche soutenue 3 fois/sem.

• Supprimer les stress excessifs.

Évaluation initiale standard de tout patient hypertendu (stades I et II)

• Anamnèse, examen clinique.
• Recherche dans les urines par bandelettes réactives d'une hématurie et d'une protéinurie (recherche d'un retentissement rénal).
• Dans le sang : kaliémie (recherche d'une hypokaliémie suggérant un hyperaldostéronisme primaire), créatininémie, glycémie, uricémie.
• Profil lipidique : cholestérol total avec les fractions LDL et HDL, triglycérides.
• Électrocardiogramme (recherche de troubles du rythme, de signes d'ischémie myocardique).

Classification des antihypertenseurs [1] [2]

Diurétiques

• Leur action antihypertensive est liée à une déplétion sodée.

• Les **diurétiques thiazidiques** et apparentés (***ESIDREX***, ***FLUDEX***) sont puissants, hypokaliémiants et restent actifs jusqu'à une clairance de la créatinine de 30 mL/min. Ils sont très souvent prescrits dès qu'une bithérapie est indiquée et souvent en association fixe sous forme d'un seul comprimé qui contient également la deuxième molécule.

• Les **diurétiques** épargneurs de potassium (***ALDACTONE***, ***MODAMIDE***) sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale.

• Les **diurétiques de l'anse** (***LASILIX***, ***BURINEX***) sont très puissants, hypokaliémiants et doivent être prescrits dans l'hypertension artérielle seulement si celle-ci est associée à une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min).

HYPERTENSION ARTÉRIELLE (HTA) ESSENTIELLE DE L'ADULTE EN DEHORS DE LA GROSSESSE (3)

Bêtabloquants

• Leur action antihypertensive est liée à la réduction du tonus β-adrénergique et à la diminution de la sécrétion de rénine.

Ils sont particulièrement indiqués en cas de tachycardie de repos, d'angor et/ou de cardiopathie ischémique associée.

• En dehors de ces indications privilégiées, il n'est plus recommandé de prescrire un **bêtabloquant** en monothérapie en première intention dans l'HTA.
• Leur utilisation peut être limitée par leurs effets secondaires.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

• Ils réduisent les concentrations plasmatiques d'angiotensine II et d'aldostérone et augmentent la concentration de bradykinine.
• La principale cause d'arrêt du traitement est l'apparition d'une toux.
• En cas d'insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée à la clairance de la créatinine, mais elle ne constitue pas une contre-indication.

Antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA II)

Leur efficacité est comparable à celle des **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** mais du fait de l'absence d'élévation de bradykinine, cette classe n'entraîne pas de toux ni d'œdème angioneurotique.

Inhibiteurs calciques

• Ils réduisent le tonus vasoconstricteur calcium-dépendant des fibres musculaires lisses artériolaires.
• Les **dihydropyridines** n'ont pas de contre-indication vraie en dehors de la grossesse. Leur utilisation peut être limitée par des céphalées, flushs, palpitations et œdèmes résistants aux diurétiques.
• Les **non-dihydropyridines** (**diltiazem** et **vérapamil**) sont contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque décompensée et de bloc auriculo-ventriculaire. Leur association aux **β-bloquants** est classiquement déconseillée (risque de bradycardie).

Les **inhibiteurs calciques** entraînent fréquemment des œdèmes des membres inférieurs sur un terrain de mauvaise circulation veineuse et doivent donc être évités dans ces cas.

Alphabloquants

Le risque d'hypotension orthostatique au début du traitement impose une adaptation très progressive des doses.

• Ils ne sont jamais prescrits en première intention.
• Ils sont bien tolérés sur le plan biologique.
• Une déplétion sodée associée est nécessaire.

Vasodilatateurs directs

• Ils ne sont jamais prescrits en première intention.
• La **dihydralazine** (***NEPRESSOL***) n'est utilisée que dans certaines pré-éclampsies mettant en jeu le pronostic vital. Elle devra être associée à un **β-bloquant** du fait de son effet tachycardisant.
• Le **minoxidil** est réservé aux rares cas d'HTA résistante à une polythérapie. Il peut provoquer un hirsutisme et une rétention sodée et doit donc être associé à un **diurétique**.

Inhibiteurs directs de la rénine

Il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique.
L'efficacité de l'**aliskiren** (***RASILEZ***) 1 cp. (150 mg)/j est comparable à celle des **antagonistes de l'angiotensine II** avec cependant une action inhibitrice plus complète du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Antihypertenseurs centraux

• Ils ne sont jamais prescrits en première intention.
• Ils diminuent le tonus sympathique vasoconstricteur.
• Hypotension orthostatique, nausées, sécheresse de la bouche, asthénie, somnolence et tendance dépressive sont les principaux effets secondaires.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE (HTA) ESSENTIELLE DE L'ADULTE EN DEHORS DE LA GROSSESSE (4)

Quand prescrire un antihypertenseur ? [1] [2]

Pour débuter un traitement antihypertenseur, il faut s'assurer que l'HTA soit :
– **permanente** c'est-à-dire vérifiée lors de plusieurs examens (au moins 2). Les recommandations proposent à cette étape diagnostique de réaliser une mesure ambulatoire de la pression artérielle pendant 24 h (MAPA) ou une automesure tensionnelle bien menée pour confirmer l'HTA ;
– **persistante** malgré des règles hygiénodiététiques bien suivies.
La décision du traitement antihypertenseur se fonde sur :
• les chiffres tensionnels ;
• l'existence de facteurs de risque cardiovasculaire associés (*cf.* encadré) ;
• l'atteinte des organes cibles (AOC) (hypertrophie ventriculaire gauche, microalbuminurie de 30 à 300 mg/24 h) ;
• l'existence de pathologies associées/-complications (coronaropathie, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, rétinopathie, insuffisance rénale, artérite des membres inférieurs) ;
• l'évaluation du risque cardiovasculaire global du patient (faible, moyen, élevé, très élevé ; *cf.* tableau) :
– quand le risque est faible : RHD pendant 6 mois. Traitement pharmacologique si l'objectif n'est pas atteint,
– quand le risque est moyen : RHD pendant 1 à 3 mois. Traitement pharmacologique si l'objectif n'est pas atteint,
– quand le risque est élevé : RHD et traitement pharmacologique d'emblée,
– pour des PAS à 120-139 mmHg et des PAD à 80-89 mmHg, il est recommandé de prendre en charge le risque cardiovasculaire global.

Facteurs de risque (ou FDR) cardiovasculaire
• Âge (> 50 ans chez l'homme et > 60 ans chez la femme)
• Tabagisme
• Antécédents familiaux d'accident cardiovasculaire précoce : infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou un autre parent du premier degré de sexe masculin ; et/ou infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou une parente du premier degré, et/ou AVC précoce (< 45 ans)
• Diabète
• Dyslipidémie : LDL-cholestérol ≥ 1,60 g/L (4,1 mmol/L), HDL-cholestérol ≤ 0,40 g/L (1 mmol/L) quel que soit le sexe.
Autres paramètres à prendre en compte lors de la prise en charge du patient hypertendu :
– Obésité abdominale (périmètre abdominal > 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme) ou obésité (IMC > 30 kg/m²)
– Sédentarité (absence d'activité physique régulière, soit environ 30 min, 3 fois/sem.)
– Consommation excessive d'alcool (> 3 verres de vin/j chez l'homme et 2 verres/j chez la femme)

Stratification des niveaux de risque cardiovasculaire*

Critères	PA 140-159/90-99 mmHg	PA 160-179/100-109 mmHg	PA ≥ 180/110 mmHg
0 FDR associé	Risque faible	Risque moyen	Risque élevé
1 à 2 FDR associés	Risque moyen		
≥ 3 FDR et/ou AOC et/ou diabète	Risque élevé	Risque élevé	
Maladie cardiovasculaire/rénale			

* FDR : facteur de risque ; AOC : atteinte des organes cibles

HYPERTENSION ARTÉRIELLE (HTA) ESSENTIELLE DE L'ADULTE EN DEHORS DE LA GROSSESSE (5)

Comment prescrire un antihypertenseur ? [1] [2]

La prescription doit se faire par étapes.

• **Étape 1 :** le choix thérapeutique de première intention est soit une monothérapie soit une association fixe à faible dose.

• **Étape 2 :**

– si l'objectif est atteint et la tolérance bonne après 4 sem. : on poursuit le traitement ;

– si après 4 sem., il n'y a pas de réponse (baisse de la PAS < 10 % de la PAS initiale) ou s'il existe des effets secondaires gênants : changer de classe thérapeutique;

– si après 4 sem., la réponse est insuffisante (baisse de la PAS > 10 % de la PAS initiale mais persistance de la PA au-dessus des objectifs) et la tolérance est bonne : augmentation des doses ou bithérapie.

• **Étape 3 :**

– si après cette deuxième étape, l'objectif est atteint après 4 sem. : on poursuit le traitement;

– si après cette deuxième étape, la réponse est insuffisante après 4 sem. : trithérapie (dont un**diurétique thiazidique** en l'absence d'insuffisance rénale).

• **Étape 4 :** si après cette troisième étape, l'objectif n'est pas atteint après 4 sem., l'HTA est résistante : rechercher une HTA secondaire et traitement par multithérapie en milieu spécialisé.

À chaque étape, il faut rechercher la posologie efficace et surveiller les effets secondaires.
L'augmentation des doses peut être recommandée en fonction du profil de tolérance du traitement et sachant que, selon les classes thérapeutiques, elle n'aboutit pas systématiquement à une augmentation de l'efficacité.
Le rapport efficacité/tolérance clinique et biologique du traitement peut être meilleur avec une bithérapie qu'avec une monothérapie maximale.

Quel antihypertenseur choisir ? [1] [2]

L'efficacité des différentes classes d'antihypertenseurs (**β-bloquant**, **IEC**, **ARA II**, **diurétique**, **IC**) étant sensiblement égale dans l'HTA essentielle modérée (forme la plus fréquente), le choix est guidé par l'acceptabilité et la tolérance du médicament en fonction de l'âge, de l'état général et de l'existence de pathologies associées.

• On peut s'aider des « paniers » thérapeutiques :

– panier 1 : **β-bloquant**, **IEC**, **ARA II** ;

– panier 2 : **diurétique**, **IC**.

• Quand on instaure une monothérapie (du panier 1 ou 2) s'avérant inefficace et/ou mal tolérée, il est logique de passer à une molécule de l'autre panier.

• Quand on instaure une bithérapie, il est logique de choisir une molécule dans chaque panier (*cf.* figure : *Association de classes thérapeutiques favorisant la baisse tensionnelle*).

• Dans l'HTA systolique du sujet âgé et dans l'HTA du sujet noir, les molécules du panier 2 se révèlent les plus efficaces et peuvent être associées entre elles si besoin.

• Les associations préférentielles recommandées sont :

– **inhibiteur calcique** et **IEC** (ou **ARA II**) ;

– **diurétique thiazidique** et **IEC** (ou **ARA II**) ;

– **bêtabloquant** et **diurétique thiazidique** ;

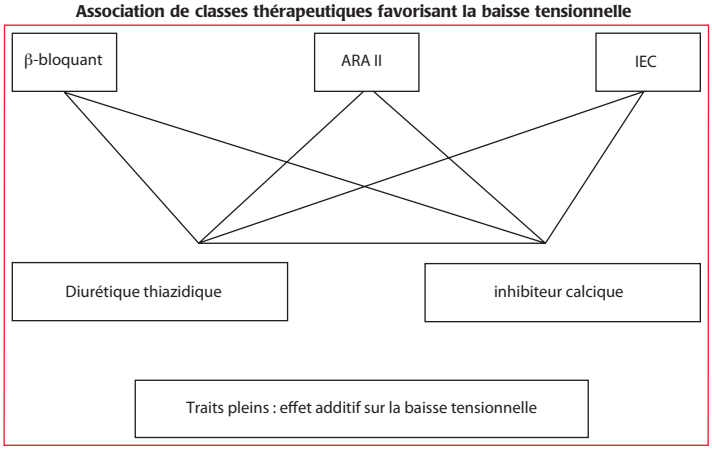
– **bêtabloquant** et **inhibiteur calcique dihydropiridine** ;

– **inhibiteur calcique** et **diurétique thiazidique**.

• Les autres classes d'antihypertenseurs (**alphabloquants** et **antihypertenseurs centraux**) n'ayant pas démontré leur efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaire ne sont pas recommandées, mais peuvent aider à atteindre l'objectif tensionnel en cas d'effets secondaires des autres thérapeutiques ou à compter du stade de trithérapie.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE (HTA) ESSENTIELLE DE L'ADULTE EN DEHORS DE LA GROSSESSE (6)

Association de classes thérapeutiques favorisant la baisse tensionnelle



Choix du traitement en fonction de la forme clinique*

FORME CLINIQUE	CLASSES THÉRAPEUTIQUES PRÉFÉRENTIELLES
HTA non compliquée	– Diurétique – IEC – ARA II – Inhibiteur calcique (dihydropyridine) – Bêtabloquant
HTA du sujet âgé, HTA systolique	– Diurétique thiazidique – Inhibiteur calcique dihydropyridine delongue durée d'action
Néphropathie diabétique (type 1 ou 2) à partir du stade de microalbuminurie Néphropathie non diabétique	– IEC ou ARA II – Diurétique thiazidique – Diurétique del'anse (si IR sévère)
Insuffisance coronaire	– Bêtabloquant – Inhibiteur calcique de longue durée d'action
Cardiopathie post-IDM	– IEC – Bêtabloquant
Insuffisance cardiaque systolique	– Diurétique thiazidique – Diurétique de l'anse – IEC (1re intention)ou ARA II (si intolérance aux IEC) – Bêtabloquant – Antialdostérone (stadesIII et IV NYHA)
Hypertrophie ventriculaire gauche	– ARA II – Diurétique thiazidique
Antécédent d'accident vasculaire cérébral	– Diurétique thiazidique – Diurétique thiazidique et IEC

* (-) : Traitement de deuxième intention

HYPERTENSION ARTÉRIELLE (HTA) ESSENTIELLE DE L'ADULTE EN DEHORS DE LA GROSSESSE (7)

Surveillance

• Le patient est revu en consultation 4 sem. après le début du traitement.

• Le médecin vérifiera le contrôle tensionnel (efficacité), recherchera une hypotension orthostatique surtout chez le sujet âgé. La tolérance du médicament sera bien sûr vérifiée par l'interrogatoire orienté.

• Le patient peut disposer d'appareils de mesures automatiques de la pression artérielle, ce qui peut aider le médecin dans la surveillance et l'adaptation de la posologie (automesure tensionnelle, *cf.* encadré). Une éducation du patient est alors nécessaire pour rendre cet outil fiable.

• Rappeler au patient à chaque consultation :
– l'importance de la bonne observance thérapeutique,
– la nécessité d'un traitement illimité dans le temps,
– l'importance du respect des règles hygiéno-diététiques et du contrôle des autres facteurs de risque cardiovasculaires.

Automesure tensionnelle : règle des 3

Sur 3 j consécutifs avant chaque consultation :
– 3 mesures consécutives le matin au réveil avant les prises médicamenteuses,
– et 3 mesures consécutives le soir au coucher.
La moyenne tensionnelle de ces 18 mesures doit être ≤ 135/85 mmHg.

La liste des autotensiomètres validés est disponible sur Internet : www.comitehta.org.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE (HTA) ESSENTIELLE DE L'ADULTE EN DEHORS DE LA GROSSESSE (8)

Paramètres et périodicité de la surveillance du patient hypertendu

Paramètres	Périodicité de la surveillance dans le cas d'une HTA contrôléenon compliquée	Périodicité de la surveillance dans les situations particulières
Pression artérielle	3 à 6 mois	Plus souvent, si l'objectif tensionnel n'est pas atteint.
Interrogatoire et examen cardiovasculaire	3 à 6 mois	Plus souvent, en cas de symptôme cardiovasculaire.
Bandelettes urinaires (protéinurie)	12 mois	
Kaliémie, créatininémie et calcul du DFG	1 à 2 ans	Si fonction rénale normale : avant et 7 à 15 j après l'instauration d'un traitement diurétique ou inhibiteur du système rénine-angiotensine (avec une mesure de kaliémie) ou en cas d'événements intercurrents. Sifonction rénale altérée : la périodicité (en mois) de la surveillance est adaptée en fonction du niveau de progression de l'IRC : en divisant le DFG estimé par 10 (ex. pour un DFG à 40 mL/min, la surveillance sera tous les 4 mois).
Glycémie	3 ans, si initialement normale	Plus souvent, en cas d'hyperglycémie modérée à jeun, demodification du poids ou du mode de vie.
Exploration d'anomalie lipidique	3 ans, si lipides initialement normaux	Plus souvent, si les lipides sont initialement anormaux, en cas de traitement hypolipidémiant, de modification du poids ou du mode de vie.
ECG	3 ans	Plus souvent, en cas de signe d'appel à l'interrogatoire ou à l'examen clinique.

Objectifs du traitement selon la sévérité de l'HTA

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
HTA essentielle non compliquée	< 140	< 90
HTA chez le diabétique	< 130	< 80
HTA et insuffisance rénale	< 130	< 80
HTA et insuffisance rénale avec protéinurie > 1 g/24 h	< 125	< 75

CONSENSUS

[1] Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle, *HAS*, 2005, www.has-sante.fr
[2] Guidelines Management of Arterial Hypertension, *ESH*, 2007, www.eshonline.org

INHIBITEURS CALCIQUES NON DIHYDROPYRIDINES (1)

■ Diltiazem

TILDIEM					
Angors* : 1 cp. x 3/j (max : 360 mg/j) Prévention de l'ischémie myocardique en péri-opératoire chez des coronariens lors d'une chirurgie non cardiaque sous anesthésie générale : inj. en IVD sur 2 min de 0,15 mg/kg 30 min avant l'induction, puis perfusion IV continue de 0,2 à 0,3 mg/kg/h. Crise de tachydardie jonctionnelle : 0,25 mg à 0,3 mg/kg en IVD sur 2 min.	30 cp. 60 mg 20 fl. à 25 mg (poudre pour sol. injectable IV) 20 fl. à 100 mg (pdre pour sol. inj. IV)	4,06 HOP HOP	I I I	65 % 	0,14
BI-TILDIEM					
Angor stable ou d'effort : 1 cp. 90 mg x 2/j Angor d'effort ou spontané : 1 cp. 120 mg x 2/j	28 cp. LP 90 mg 28 cp. LP 120 mg	10,99 12,11	I I	65 % 65 %	0,39 0,43
MONO-TILDIEM LP					
HTA, angor stable : 1 gél. 200 ou 300 mg/j à heure fixe Ne pas ouvrir ni croquer	28 gél. LP 200 mg 50 gél. LP 200 mg 84 gél. LP 200 mg 28 gél. LP 300 mg 50 gél. LP 300 mg 84 gél. LP 300 mg	20,58 HOP 53,94 20,75 HOP 54,34	I I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,74 0,64 0,74 0,65

* Angor : angor stable, angor d'effort, angor spontané, angor de Prinzmetal.

INHIBITEURS CALCIQUES NON DIHYDROPYRIDINES (2)

■ Bépridil

UNICORDIUM					
Prévention crises d'angor* : 200 mg/j (max 300 mg/j) Pour les sujets âgés, insuffisants hépatiques ou rénaux : max 100 mg/j	28 cp. 100 mg 28 cp. 200 mg 28 cp. 300 mg	12,99 18,32 23,76	I I I	65 % 65 % 65 %	0,46 0,65 0,85

■ Vérapamil

ISOPTINE					
1 gél. x 2/j HTA : 1 cp. LP le matin	30 gél. 120 mg 90 gél. 120 mg 30 cp. séc. LP 240 mg 90 cp. séc. LP 240 mg	4,39 11,50 7,29 19,78	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,15 0,13 0,24 0,22

Voir antiarythmique de classe IV

* Angor : angor stable, angor d'effort, angor spontané, angor de Prinzmetal.

INHIBITEURS CALCIQUES NON DIHYDROPYRIDINES (3) PHARMACOLOGIE (1)

PROPRIÉTÉS

Diltiazem : inhibiteur calcique sélectif du canal calcique lent au niveau de la fibre musculaire myocardique et de la fibre musculaire lisse des vaisseaux.
– Effets inotrope négatif et bradycardisant modérés.
– Effet antiarythmique au niveau jonctionnel.
– Effet antiangineux en augmentant le débit coronaire par diminution des résistances.
– Effet antispastique coronaire.
Bépridil : inhibiteur calcique actif sur le canal calcique lent et sur le canal calcique rapide.
– Réduit le travail cardiaque.
– Diminue la fréquence cardiaque au repos et à l'effort.
– Effet inotrope négatif modéré compensé par un effet vasodilatateur.
– Prévient les crises d'angor d'effort et de repos.
– Effet antiarythmique de classe I et allongement de la repolarisation.
Vérapamil : *cf.* Antiarythmiques de classe IV.

INDICATIONS

HTA : **diltiazem** formes LP 200 ou 300 mg, **vérapamil** formes 120 mg et LP 240 mg.
Traitement préventif des crises d'angine de poitrine :
– angor stable, d'effort, spontané, Prinzmetal : **diltiazem** formes 60 mg, **bépridil** ;
– angor stable, angor d'effort : **diltiazem** formes LP 90 ou 120 mg.
Prévention de l'ischémie myocardique au cours de l'anesthésie générale de patients coronariens pour interventions non cardiaques, pendant les périodes péri- et postopératoire chez des malades recevant antérieurement un traitement oral antiangineux : **diltiazem** injectable 25 et 100 mg.
Traitement de la crise de tachycardie jonctionnelle paroxystique : **diltiazem** injectable 25 mg.

CONTRE-INDICATIONS

Diltiazem (toutes formes), **bépridil** : dysfonctionnement sinusal ; blocs auriculo-ventriculaires de degrés II et III non appareillés ; insuffisance ventriculaire gauche avec signes congestifs.
En plus pour ***MONO-TILDIEM LP 300*** : bradycardie sévère ≤ 40/min.
En plus pour **bépridil** : hypersensibilité ; allongement congénital de l'espace QT ; hypokaliémie.
En plus pour **diltiazem** forme injectable : fibrillations ou flutters auriculaires avec syndromes de préexcitation ventriculaire surtout si la période réfractaire de la voie accessoire est courte ; hypotension artérielle avec hypovolémie et/ou insuffisance cardiaque, choc cardiogénique, association à la ***CORDARONE***.
Grossesse, allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Diltiazem
– Utiliser prudemment et surveiller en cas de bradycardie ou de BAV du 1er degré.
– Pas de précaution en cas de bloc de branche isolé.
– Respecter les contre-indications et les précautions d'emploi et surveiller attentivement (fréquence cardiaque, ECG) chez les sujets âgés, insuffisants rénaux ou hépatiques.
Bépridil

> Surveillance par ECG avant traitement puis 2 à 4 sem. après (allongement de QT avec risque de torsades de pointes).
> Diminuer la dose en cas de :
> – allongement de QT > 20 % de la valeur initiale ou si QT > 480 ms. Si persistance malgré diminution, arrêter le traitement ;
> – bradycardie < 50/min.

– Corriger toute hypokaliémie avant le traitement et surveiller régulièrement la kaliémie.
– Surveiller en cas de BAV I, insuffisance rénale ou hépatique ; sujet âgé.
– Ne pas administrer si PAS < 90 mmHg.

INHIBITEURS CALCIQUES NON DIHYDROPYRIDINES (4) PHARMACOLOGIE (2)

EFFETS SECONDAIRES

Diltiazem

– Les plus fréquents : bradycardie sinusale, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire, œdèmes des membres inférieurs, érythèmes simples, urticaires localisées, rarement érythèmes desquamatifs ± fébriles réversibles.
– Rares et transitoires : asthénie, somnolence, céphalées, insomnie, vertiges, troubles digestifs (dyspepsie, constipation, diarrhée), élévation des transaminases.

Exceptionnelles hépatites cliniques.

Bépridil

– Allongement excessif de l'espace QT avec risque de torsades de pointes (*cf.* Précautions d'emploi).
– Troubles du rythme ventriculaire, en particulier torsades de pointes le plus souvent chez le sujet > 70 ans et en cas de bradycardie, d'hypokaliémie et/ou de surdosage.
– Troubles digestifs, nervosité, tremblements, somnolence, allergies (prurit), élévation réversible des transaminases.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Diltiazem

– Associations contre-indiquées : **dantrolène** IV.
– Associations déconseillées : **esmolol**, **antiarythmiques**.
– Associations avec précautions d'emploi : **α_1-bloquants**, **amiodarone**, **β-bloquants**, **ciclosporine**, **carbamazépine**, **midazolam** IV, **rifampicine**, **baclofène**, **imipraminiques**, **corticoïdes**, **neuroleptiques**.

Bépridil

Association contre-indiquée avec les médicaments donnant des torsades de pointes : **quinidiniques**, **sotalol**, **amiodarone**, **érythromycine** IV, **sultopride**, **vincamine**.

– Associations déconseillées : **laxatifs stimulants**, **esmolol**, **α_1-bloquants**, **β-bloquants**, médicaments hypokaliémiants.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE : CRISE AIGUË HYPERTENSIVE

Définition

Élévation rapide de la pression artérielle par rapport à sa valeur habituelle.
Le plus souvent il s'agit d'une « poussée hypertensive » sans souffrance viscérale.
En présence d'un signe de souffrance viscérale on parle d'« urgence hypertensive », plus fréquente en cas de crise prolongée et de variation tensionnelle importante.

Diagnostic différentiel

• **HTA maligne** : PA diastolique > 130 mmHg et au moins un signe de souffrance viscérale aiguë parmi les suivants : encéphalopathie, rétinopathie hypertensive stade III ou IV, œdème pulmonaire, insuffisance rénale aiguë, anémie hémolytique mécanique.
• **HTA sévère** : PA diastolique > 110 mmHg.

Examen clinique

• **Rechercher un facteur déclenchant** :
– rupture de traitement (hypertendu connu) ;
– douleur aiguë, infection, stress, AVC, épistaxis ;
– prise d'**AINS**.
• **Confirmer la mesure tensionnelle après 15 min de repos en décubitus, au calme**.
• **Rechercher une atteinte viscérale devant des signes** :
– neurologiques : céphalées intenses récentes, troubles de vigilance, baisse d'acuité visuelle, AVC ;
– cardiaques : insuffisance ventriculaire gauche, angor ;
– rénaux : polyuro-polydipsie, déshydratation.
• **Faire un fond d'œil**.
Recherche d'hémorragies rétiniennes, d'exsudats, d'un œdème papillaire.

Traitement

Poussée hypertensive asymptomatique ou symptômes mineurs (acouphènes, sensations vertigineuses, céphalées banales)

• Repos. Pas de traitement d'urgence le plus souvent +++.
• Revoir le traitement de fond chez l'hypertendu connu.
Consultation rapide mais différée chez le médecin pour les patients non connus comme hypertendus (consultation de dépistage).

Urgence hypertensive (appelée aussi crise aiguë hypertensive avec atteinte viscérale)

• Hospitalisation et repos en unité de soins intensifs.
• Contrôle tensionnel automatique rapproché et continu.
• Traitement antihypertenseur oral ou parentéral.
• Voie orale : c'est la voie de prédilection dans cette indication.
• Voie parentérale : indications réelles rares.

– **Inhibiteur calcique *LOXEN INJECTABLE*** :
• effet rapide : 2,5 mg en IVD renouvelable après 10 min jusqu'à une dose cumulée de 10 mg ;
• effet progressif : 8 à 15 mg/h en perfusion IV sur 30 min ;
• dans les 2 cas, relais possible par une perfusion IV continue de 2 à 4 mg/h avec adaptation des doses par paliers de 0,5 mg/h. Relais possible par voie orale.

– **α-β-bloquant** : ***TRANDATE INJECTABLE*** 1 mg/kg en IVD à renouveler après 10 min si besoin puis relais *per os* 200 à 400 mg/6 h ou poursuite IV 0,1 mg/kg/h à adapter.
– **β-bloquant** : ***EUPRESSYL INJECTABLE***.
Injection IV de 25 mg en 20 s à renouveler 5 min après si besoin. En cas de résultat encore insuffisant après 5 min, nouvelle injection IV de 50 mg en 20 s puis traitement d'entretien en perfusion IV ou à la seringue électrique de 9 à 30 mg/h pendant 7 j maximum.

INHIBITEURS CALCIQUES DIHYDROPYRIDINES (1)

■ Nifédipine

ADALATE					
Angor Prinzmetal : 1 caps. x 4/j dont 1 le soir au coucher	30 caps. 10 mg	2,79	I	65 %	0,09
	90 caps. 10 mg	6,54	I	65 %	0,07
Angor stable : 1 caps. x 3/j associée à un **β-bloquant** (max : 60 mg/j)					
HTA : 1 cp. LP 20 mg x 2/j sans croquer	30 cp. LP 20 mg	4,75	I	65 %	0,16
	60 cp. LP 20 mg	8,97	I	65 %	0,15
	180 cp. LP 20 mg	24,53	I	65 %	0,14
CHRONADALATE LP					
HTA : 1 cp./j le matin à heure fixe Angor stable : 1 à 2 cp./j en 1 prise associés à un **β-bloquant**	30 cp. LP 30 mg	11,36	I	65 %	0,38
	90 cp. LP 30 mg	31,37	I	65 %	0,35

■ Amlodipine

AMLOR					
HTA et angors : 5 mg/j puis jusqu'à 10 mg/j en 1 seule prise le matin	30 gél. 5 mg	13,87	I	65 %	0,46
	90 gél. 5 mg	37,62	I	65 %	0,42
HTA et angors : 1 gél. le matin	30 gél. 10 mg	13,87	I	65 %	0,46
	90 gél. 10 mg	37,62	I	65 %	0,42

■ Nicardipine

LOXEN					
LOXEN 20 mg HTA : 1 cp. x 3/j avant chaque repas. Max : 90 mg/j	30 cp. séc. 20 mg	5,90	I	65 %	0,20
	90 cp. séc. 20 mg	15,82	I	65 %	0,18
LOXEN 50 mg LP HTA : 1 gél. matin et soir avant les repas	60 gél. LP 50 mg	17,40	I	65 %	0,29
	180 gél. LP 50 mg	46,20	I	65 %	0,26
LOXEN injectable Réservé à l'urgence hypertensive : – effet rapide : 2,5 mg en IVD à renouveler après 10 min si besoin jusqu'à une dose cumulée de 10 mg – effet progressif : 8 à 15 mg/h en perfusion IV sur 30 min – dans les 2 cas, relais si besoin par perfusion IV continue : 2 à 4 mg/h avec adaptation des doses par paliers de 0,5 mg/h. Relais possible par voie orale	5 amp. 10 mg/10 mL	27,80	I	NR	5,56

INHIBITEURS CALCIQUES DIHYDROPYRIDINES (2)

■ Félodipine

FLODIL LP					
HTA, angor stable : 5 mg/j puis jusqu'à 10 mg/j en 1 seule prise le matin Posologie réduite à 5 mg/j chez le sujet âgé et l'insuffisant hépatique sévère	30 cp. LP 5 mg 90 cp. LP 5 mg	10,60 29,18	I I	65 % 65 %	0,35 0,32

■ Isradipine

ICAZ LP					
HTA : 5 mg/j en 1 prise le matin Débuter à 2,5 mg/j chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique	30 gél. LP 2,5 mg 90 gél. LP 2,5 mg 30 gél. LP 5 mg 90 gél. LP 5 mg	13,67 37,12 17,86 47,32	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,46 0,41 0,60 0,53

■ Lacidipine

CALDINE					
HTA : 4 mg/j puis jusqu'à 6 mg/j en 1 prise le matin. Posologie réduite à 2 mg/j chez le sujet âgé et l'insuffisant hépatique	30 cp. 2 mg 90 cp. 2 mg 30 cp. 4 mg 90 cp. 4 mg	14,06 38,07 24,14 62,58	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,47 0,42 0,80 0,70

* Angors : angor stable, angor d'effort, angor spontané, angor de Prinzmetal.

■ Nitrendipine

NIDREL					
HTA : 20 mg/j en 1 prise Débuter à 10 mg/j chez le sujet âgé et l'insuffisant hépatique	28 cp. 10 mg 28 cp. 20 mg	9,49 16,19	I I	65 % 65 %	0,34 0,58
BAYPRESS					
Idem ***NIDREL***	30 cp. 10 mg 90 cp. 10 mg 30 cp. 20 mg 90 cp. 20 mg	10,12 27,86 17,32 46,00	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,34 0,31 0,58 0,51

INHIBITEURS CALCIQUES DIHYDROPYRIDINES (3)

■ Lercanidipine

LERCAN					
HTA : 1 cp. le matin	30 cp. 10 mg	17,87	I	65 %	0,60
	90 cp. 10 mg	47,37	I	65 %	0,53
	30 cp. 20 mg	17,87	I	65 %	0,60
	90 cp. 20 mg	47,37	I	65 %	0,53
ZANIDIP					
HTA : 1 cp. le matin	30 cp. 10 mg	17,87	I	65 %	0,60
	90 cp. 10 mg	47,37	I	65 %	0,53
	30 cp. 20 mg	17,87	I	65 %	0,60
	90 cp. 20 mg	47,37	I	65 %	0,53

■ Manidipine

IPERTEN					
Posologie initiale : 10 mg/j pendant 2 à 4 sem. puis 20 mg/j si besoin	30 cp. 10 mg	17,01	I	65 %	0,57
	90 cp. 10 mg	45,26	I	65 %	0,50
	30 cp. 20 mg	17,01	I	65 %	0,57
	90 cp. 20 mg	45,26	I	65 %	0,50

PROPRIÉTÉS

Inhibiteurs calciques sélectifs du canal calcique lent de la famille des dihydropyridines. Action prédominante au niveau vasculaire avec un effet vasodilatateur artériel (périphérique et coronaire) très puissant supérieur à celui des non dihydropyridines.

Diminution de la pression artérielle par diminution des résistances périphériques totales.

Augmentation des apports en O_2 au myocarde normal et ischémique.

Effet antispastique coronaire.

Pas d'effet inotrope négatif notable *in vivo* mais existe *in vitro*.

Pas d'effet bradycardisant.

Durée d'action des différents produits

Nifédipine (capsules 10 mg)	6 h
Nifédipine (LP 20 mg)	12 h
Nifédipine (LP 30 mg)	24 h
Nicardipine (cp. 20 mg)	8 h
Nicardipine (LP 50 mg)	12 h
Amlodipine, **félodipine**, **isradipine**, **lacidipine**	24 h
Nitrendipine	12 à 24 h

INDICATIONS

Hypertension artérielle (tous).

Prévention des crises d'angine de poitrine :
– angor stable, angor d'effort : ***ADALATE*** 10 mg, ***CHRONADALATE LP*** 30 mg, ***AMLOR***, ***FLODIL LP*** ;
– angor spontané, angor de Prinzmetal : ***ADALATE*** 10 mg, ***AMLOR***.

Traitement symptomatique des phénomènes de Raynaud : ***ADALATE*** 10 mg.

Poussée hypertensive en milieu médical et en période postopératoire : ***LOXEN injectable***.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux dihydropyridines.

IDM de moins de 1 mois, angor instable : ***ADALATE*** 10 mg, ***CHRONADALATE LP*** 30 mg, ***LOXEN*** 20 mg.

Chez l'enfant en l'absence de données cliniques : ***ICAZ LP***, ***AMLOR***, ***FLODIL LP***.

Altération marquée de la fonction ventriculaire gauche : ***CALDINE***.

Grossesse et **allaitement**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations déconseillées : **dantrolène IV**, **ciclosporine**.

Associations avec précautions : **α_1-bloquants**, **baclofène**, **cimétidine**, **itraconazole**, **phénytoïne**, **rifampicine**, **vasodilatateurs**.

Associations à prendre en compte : **imipraminiques**, **corticoïdes**, **neuroleptiques**.

• Association synergique et bénéfique avec les **β-bloquants**.

INHIBITEURS CALCIQUES DIHYDROPYRIDINES (4) PHARMACOLOGIE

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Des données récentes indiquent que les formes à libération immédiate peuvent s'accompagner à fortes posologies d'un risque accru d'événements coronariens graves chez des patients coronariens.

Nifédipine : utiliser avec prudence en cas d'hypovolémie, de collapsus, de choc cardiogénique, de dysfonctionnement sinusal, d'anomalie de la conduction. À administrer avec précaution en cas d'insuffisance hépatique.
Nicardipine injectable : associer un **β-bloquant** chez les coronariens.
Amlodipine : à utiliser prudemment chez l'insuffisant hépatique. En cas d'asthénie, d'anorexie, de nausées tenaces, doser les enzymes hépatiques ; en cas d'augmentation ou d'ictère, arrêter le traitement.
Isradipine : à utiliser prudemment en cas de dysfonctionnement sinusal non appareillé.
Réduire la posologie chez le sujet âgé et l'insuffisant hépatique.

EFFETS SECONDAIRES

Effets communs :
– bouffées vasomotrices, céphalées (apparition en début de traitement puis atténuation) ;
– œdèmes des chevilles et/ou de la face (dose-dépendants) ;
– plus rarement : tachycardie, palpitations, éruptions prurigineuses eczématiformes ou urticariennes, asthénie, sensations vertigineuses, troubles du sommeil, dyspepsie, nausées, gastralgies. Chez les coronariens, douleurs angineuses très rares mais imposant l'arrêt du traitement (vol coronaire). Risque d'élargissement gingival sur une gingivite/parodontite (hygiène buccale soigneuse).
Effets spécifiques :
– **amlodipine** : crampes musculaires, paresthésies, tremblements, dyspnée, dysgueusie, atteinte hépatique exceptionnelle réversible ;
– **nifédipine** : atteinte hépatique exceptionnelle réversible ;
– **lacidipine**, **nitrendipine** : polyurie transitoire.

INHIBITEURS DE LA RÉNINE

■ Aliskiren

RASILEZ					
HTA : 150 mg/j en 1 prise pouvant être porté à 300 mg/j en 1 prise	28 cp. 150 mg 28 cp. 300 mg	23,06 23,06	I I	65 % 65 %	0,82 0,82

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur direct de la rénine humaine, sélectif et puissant. En inhibant l'enzyme rénine, l'**aliskiren** inhibe le système rénine-angiotensine-aldstérone au point d'activation, en bloquant la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I et en réduisant les taux d'angiotensine I et d'angiotensine II. Contrairement aux **IEC** et aux **ARA II**, l'**aliskiren** n'augmente pas le niveau de rénine. Les conséquences cliniques de cette absence d'augmentation ne sont pas connues à ce jour.

INDICATIONS

Hypertension artérielle essentielle.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
Antécédents d'angiœdèmes avec l'**aliskiren**.
2e et 3e trimestres de grossesse ; allaitement.
Utilisation concomitante d'**aliskiren** avec la **ciclosporine**, la **quinidine** et le **vérapamil**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Arrêt du traitement en cas d'apparition d'une insuffisance rénale.
Risque d'hyperkaliémie en cas d'insuffisance rénale.
Risque d'insuffisance rénale en cas de sténose uni ou bilatérale d'une artère rénale, d'hypovolémie, d'insuffisance cardiaque ou hépatique.

EFFETS SECONDAIRES

Diarrhée, éruption cutanée, angiœdèmes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avec la glycoprotéine-P : MDR1/Mdr1a/1b (gp-P) est le principal système d'efflux impliqué dans l'absorption intestinale et l'excrétion biliaire d'**aliskiren**. Les inducteurs de la gp-P (**millepertuis**, **rifampicine**) peuvent donc réduire la biodisponibilité de ***RASILEZ***. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque l'**aliskiren** est administré avec des inhibiteurs de la gp-P qui augmentent ses concentrations plasmatiques et tissulaires : **kétoconazole**, **itraconazole**, **clarithromycine**, **télithromycine**, **érythromycine**, **amiodarone**.L'association aux inhibiteurs de la gp-P est contre-indiquée : **ciclosporine**, **quinidine**, **vérapamil**.
AINS : diminution de l'effet antihypertenseur de l'**aliskiren**.
Furosémide : diminution de la biodisponibilité du **furosémide**.

HYPERTENSIONS ARTÉRIELLES SECONDAIRES (1)

Définition

L'HTA est dite essentielle dans 95 % des cas, c'est-à-dire qu'il s'agit essentiellement de la conséquence d'une rigidité prématurée ou physiologique de la paroi artérielle. Les 5 % restants correspondent aux HTA secondaires à une étiologie.

Il est donc nécessaire de sélectionner les patients chez lesquels des examens complexes, à la recherche d'une étiologie particulière, doivent être effectués.

Cette sélection est basée sur :
- l'âge du patient et la sévérité de l'HTA ;
- l'anamnèse ;
- l'examen clinique et les examens biologiques habituels (kaliémie, fonction rénale).

Principales étiologies d'HTA secondaires

• Rénales :
- parenchymateuses ;
- obstructives ;
- rénovasculaires par sténose unilatérale ou bilatérale des artères rénales d'origine athéromateuse ou fibrodysplasique.

Endocriniennes :

- hyperaldostéronisme primaire par adénome de Conn ou par hyperplasie des surrénales ;
- phéochromocytome ;
- syndrome et maladie de Cushing ;
- hyperthyroïdie ;
- hyperparathyroïdie ;
- acromégalie.

Médicamenteuses :

• **AINS**, **glucocorticoïdes**, contraception orale œstroprogestative, **vasoconstricteurs nasaux**, **ciclosporine**, **tacrolimus** ;

Toxiques :

• Réglisse, antésite, alcool, ecstasy, amphétamines, cocaïne.

HTA de la grossesse

• Neurologiques :
- syndrome d'apnée du sommeil ;
- hypertension intracrânienne ;
- tumeur du 4e ventricule.

Coarctation de l'aorte

HTA rénovasculaire

L'HTA est dite rénovasculaire quand elle est réversible totalement ou partiellement après traitement d'une sténose artérielle rénale. Les sténoses artérielles rénales sont le plus souvent d'origine athéromateuse, mais peuvent être également d'origine fibrodysplasique. Le terrain n'est pas le même.

Traitement médical

• Les **IEC** sont très efficaces en cas de sténose unilatérale de l'artère rénale et sont à prescrire à doses progressivement croissantes. Ils sont, en revanche, contre-indiqués en cas de sténose bilatérale ou de sténose sur rein unique.

• Les **bêtabloquants** ainsi que les **inhibiteurs calciques** sont également efficaces.

Le traitement médical s'impose en cas :
- d'impossibilité de revascularisation,
- de persistance de chiffres tensionnels élevés après une revascularisation.

HYPERTENSIONS ARTÉRIELLES SECONDAIRES (2)

Angioplastie endoluminale de l'artère rénale par voie percutanée ± endoprothèse (stent)

Procédure simple avec une morbidité très faible et une mortalité nulle.

• Indication : sténose unilatérale tronculaire courte et non calcifiée d'origine athéromateuse ou dysplasique.

• Contre-indication : sténose sur rein unique.

• Résultats : ils sont meilleurs dans les angioplasties des lésions dysplasiques. La guérison de l'HTA s'obtient dans 50 % des lésions dysplasiques contre 20 % des lésions d'athérome.

• Complications : embol artériel, occlusion aiguë, dissection. Elles restent rares.

Revascularisation chirurgicale

• Technique : réimplantation de l'artère rénale dans l'aorte (pontage).

• Indications : contre-indications ou échecs de l'angioplastie endoluminale percutanée.

• Résultat : guérison de l'HTA dans 40 % des cas.

HTA associée aux pathologies rénales parenchymateuses

Le traitement est médical et des précautions sont à prendre en cas de fonction rénale franchement altérée :

– augmenter la posologie des **diurétiques de l'anse** ;

– éviter les **diurétiques thiazidiques** et les **antialdostérones** ;

– utiliser les **IEC** ou **ARA II** avec précaution. Ils ne sont pas une contre-indication et représentent même une indication préférentielle.

Hyperaldostéronisme primaire par adénome de Conn

• Obtenir un équilibre tensionnel avant la chirurgie par un **antialdostérone** : **spironolactone** (***ALDACTONE***) à la dose de 3 mg/kg/j.

• Ablation chirurgicale de l'adénome par voie classique ou par cœlioscopie. Examen histologique de la pièce d'exérèse.

Le traitement de l'hyperplasie des surrénales est médical. En cas d'intolérance à l'***ALDACTONE***, le ***MODAMIDE*** peut être prescrit.

Phéochromocytome

• Préparation à la chirurgie : **α-bloquants, IEC, dihydropyridines.**

• Les **β-bloquants** sont contre-indiqués.

• Ablation chirurgicale de la tumeur par une équipe spécialisée (anesthésie lourde, manipulation prudente de la tumeur ; NB : La cœliochirurgie a considérablement simplifié la chirurgie des petits phéochromocytomes). Examen histologique de la pièce d'exérèse.

Hyperthyroïdie

Utilisation de **β-bloquants**, **propranolol** (***AVLOCARDYL***) cp. à 40 mg : 1/2 à 1 cp. x 4/j.

ANTIHYPERTENSEURS VASODILATATEURS (1)

Alpha-1-bloquants

Prazosine

MINIPRESS					
0,5 mg/j au coucher puis augmentation progressive de 0,5 à 1 mg/sem. pdt 3 sem. jusqu'à la posologie efficace : HTA : 2 à 20 mg/j en 2 prises/j (posologie moyenne entre 3 et 7,5 mg/j en 2 prises/j)	30 cp. séc. à 1 mg 30 cp. séc. à 5 mg	4,81 18,61	I I	65 % 65 %	0,16 0,62
ALPRESS LP					
HTA : débuter à 2,5 mg/j puis augmentation progressive jusqu'à 5 à 10 mg/j en 1 prise/j	30 cp. LP 2,5 mg 90 cp. LP 2,5 mg 30 cp. LP 5 mg 90 cp. LP 5 mg	10,99 30,31 18,26 48,30	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,37 0,34 0,61 0,54

Urapidil

EUPRESSYL					
HTA : 120 mg/j en 2 prises/j (max 180 mg/j) Sujet âgé : débuter à 60 mg/j en 2 prises/j	30 gél. 30 mg 30 gél. 60 mg	7,28 14,01	I I	65 % 65 %	0,24 0,47
EUPRESSYL injectable Urgence hypertensive : inj. IV de 25 mg en 20 s à renouveler 5 min après si besoin. Si résultat insuffisant après 5 min : nouvelle inj. IV de 50 mg en 20 s puis traitement d'entretien en perf. IV ou à la seringue électrique de 9 à 30 mg/h pendant 7 j max Pour la perf. IV, ajouter 5 amp. de 50 mg dans 500 mL de solution ; pour la seringue électrique, ajouter 2 amp. de 50 mg dans 50 mL de solution	5 amp. 25 mg/5 mL 5 amp. 50 mg/10 mL 5 amp. 100 mg/20 mL	HOP HOP	I I I		
MÉDIATENSYL					
HTA : idem ***EUPRESSYL*** oral	30 gél. 30 mg 30 gél. 60 mg	7,28 14,01	I I	65 % 65 %	0,24 0,47

ANTIHYPERTENSEURS VASODILATATEURS (2)

Vasodilatateurs directs

■ Minoxidil

LONOTEN					
HTA : débuter à 5 mg/j en 1 ou 2 prises puis augmentation progressive de 5 à 10 mg/j tous les 3 j (max : 40 mg/j)	40 cp. séc. 5 mg 40 cp. séc. 10 mg	8,24 14,51	I I	65 % 65 %	0,21 0,36

■ Nitroprussiate de sodium

NITRIATE					
Urgence hypertensive et insuffisance cardiaque aiguë avec bas débit : reconstituer avec le solvant puis diluer dans du G5 % jusqu'à la concentration voulue ; débuter à 0,5 µg/kg/min puis augmentation jusqu'à 3 µg/kg/min (débit max : 8 µg/kg/min, dose totale max : 1,2 mg/kg)	5 fl. lyoph. 50 mg + amp. solv. 4 mL	HOP	I		

■ Dihydralazine

NEPRESSOL					
Pré-éclampsie grave menaçant le pronostic vital : 50 à 100 mg à atteindre progressivement et à adapter à la pression artérielle	5 amp. 25 mg/2 mL	HOP	I		

ANTIHYPERTENSEURS VASODILATATEURS (3)

PROPRIÉTÉS

α_1-bloquants

Antihypertenseur vasodilatateur (artériolaire et veineux) agissant en bloquant les récepteurs α_1-postsynaptiques et avec également un effet sur la régulation centrale de la pression artérielle. Pas de modification de la fréquence ou du débit cardiaque.

Vasodilatateurs directs

Antihypertenseur vasodilatateur artériolaire avec un effet direct sur les fibres musculaires lisses artériolaires.

INDICATIONS

Formes orales

Hypertension artérielle (HTA).

Remarque sur ***LONOTEN*** : indiqué dans l'HTA sévère après échec d'un traitement associant au moins 2 **antihypertenseurs** dont un **diurétique**.

Remarque sur ***MINIPRESS*** : indiqué également dans l'insuffisance ventriculaire gauche congestive, dans le traitement symptomatique des phénomènes de Raynaud et dans le traitement des manifestations fonctionnelles de l'adénome de prostate.

Formes injectables

Traitement de l'urgence hypertensive.

NITRIATE : indiqué également dans l'insuffisance cardiaque aiguë en particulier ventriculaire gauche avec bas débit cardiaque.

NEPRESSOL : réservé aux pré-éclampsies graves menaçant le pronostic vital.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie au produit.

MINIPRESS, ***ALPRESS*** : insuffisance cardiaque à débit élevé, insuffisance cardiaque droite par embolie pulmonaire ou épanchement péricardique, œdème pulmonaire secondaire à une sténose aortique ou mitrale, angor non contrôlé, enfant < 12 ans.

LONOTEN : IDM récent, hypertension artérielle pulmonaire secondaire à une sténose mitrale.

NITRIATE : hypovolémie, insuffisance hépatique sévère, hypothyroïdie.

Grossesse et **allaitement** : innocuité non démontrée avec **prazosine**, **urapidil**, **minoxidil**, **nitroprussiate**.

NEPRESSOL : hypersensibilité.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Urapidil : réduire la posologie en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Prazosine : augmenter les doses très progressivement jusqu'à la posologie efficace. Utiliser prudemment chez les sujets âgés, coronariens ou conducteurs de véhicules.

Minoxidil : ne pas utiliser en première intention. Associer obligatoirement un **diurétique** et un **β-bloquant** pour compenser certains effets. Surveiller les signes de rétention hydrosodée.

Nitroprussiate : doser quotidiennement les thiocyanates sanguins qui ne doivent pas dépasser 5 mg/100 mL. Surveiller l'apparition d'une acidose métabolique.

EFFETS SECONDAIRES

Cardiaques

– Hypotension orthostatique (**urapidil**, **prazosine**) avec parfois perte de connaissance au début du traitement (**prazosine**).
– Rétention hydrosodée avec œdèmes et prise de poids (**prazosine**, **minoxidil**).
– Risque d'aggravation d'un angor chez des patients sans traitement antiangineux (**prazosine**, **dihydralazine**).
– Tachycardie, palpitations (**prazosine**, **minoxidil**, **nitroprussiate**, **dihydralazine**).
– Épanchement péricardique (**minoxidil**).

Neurosensoriels

– Tendance lipothymique avec étourdissement, asthénie, vertiges, sueurs (**urapidil**, **prazosine**).
– Céphalées (**urapidil**, **prazosine**), acouphènes, somnolence, troubles visuels, paresthésies (**prazosine**).

Digestifs : nausées, gastralgies (**urapidil**), constipation, diarrhée, bouche sèche (**prazosine**).

Uro-génitaux : impuissance, priapisme, pollakiurie, incontinence urinaire (**prazosine**).

ORL : épistaxis, hyperhémie conjonctivale, larmoiement, congestion nasale (**prazosine**).

Dermatologiques : réactions cutanées allergiques (**prazosine**, **urapidil**). Hypertrichose gênante mais réversible à l'arrêt (**minoxidil**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées : **α_1-bloquants** associés.

Associations déconseillées : autres **antihypertenseurs vasodilatateurs**.

Associations avec précaution : **inhibiteurs calciques**, **antidépresseurs**, **neuroleptiques**, **AINS**, **baclofène**, **corticoïdes**, **anesthésiques généraux**.

ANTIHYPERTENSEURS D'ACTION CENTRALE (1)

■ Clonidine

CATAPRESSAN					
HTA : 1 à 4 cp./j en moyenne en 2 prises/j La posologie d'entretien doit être atteinte progressivement (max : 7 cp./j) ***CATAPRESSAN injectable*** Urgence hypertensive : 3 à 4 amp./j en moyenne en IM ou perfusion IV. En inj. IM : 1 amp. 1 mL à répéter toutes les 4 h en fonction de la clinique puis relais *per os*En perfusion IV : 4 amp. dans 500 mL de G5 % (= 1,2 µg/mL), débuter à 1,2 µg/min et la dose maximale sera de 7,2 µg/min puis diminution des doses ou relais *per os*. En inj. IV : 1 amp. 1 mL dans 10 mL de sérum physiologique à injecter en 10 min, à répéter toutes les 4 h si besoin	30 cp. séc. 0,15 mg 50 cp. séc. 0,15 mg 10 amp. 0,15 mg/mL	4,44 HOP	II II II	65 %	0,15

ANTIHYPERTENSEURS D'ACTION CENTRALE (2)

Méthyldopa

ALDOMET					
HTA : débuter à 250 mg x 2 ou 3/j pendant 48 h puis augmentation progressive (de préférence le soir) toutes les 48 h pour atteindre 750 mg à 1,5 g/j (max : 3 g/j)	30 cp. 250 mg	3,12	I	65 %	0,10
	90 cp. 250 mg	7,22	I	65 %	0,08
	30 cp. 500 mg	5,15	I	65 %	0,17

Moxonidine

PHYSIOTENS					
HTA : 0,2 mg/j en 1 prise le matin (max : 0,4 mg en 1 ou 2 prises/j)	30 cp. 0,2 mg	9,86	I	65 %	0,33
	90 cp. 0,2 mg	27,11	I	65 %	0,30
	30 cp. 0,4 mg	17,35	I	65 %	0,58
	90 cp. 0,4 mg	46,07	I	65 %	0,51

Rilménidine

HYPERIUM					
HTA : 1 cp./j en 1 prise le matin (max : 1 cp. x 2/j)	30 cp. 1 mg	11,71	I	65 %	0,39
	90 cp. 1 mg	32,36	I	65 %	0,36

ANTIHYPERTENSEURS D'ACTION CENTRALE (3) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Antihypertenseurs d'action centrale : effet α_2-sympathomimétique sur les centres bulbaires entraînant une diminution du tonus sympathique périphérique et de la pression artérielle systolique et diastolique. Le tonus vagal est augmenté, entraînant une bradycardie modérée.

Remarque : ***HYPERIUM*** et ***PHYSIOTENS*** sont des agonistes sélectifs des récepteurs imidazoliniques I1 centraux entraînant une baisse du tonus sympathique périphérique et donc de la pression artérielle ; ils ont une affinité moindre pour les récepteurs α_2-adrénergiques centraux, ce qui permet une meilleure tolérance (moins de somnolence et de sécheresse buccale).

INDICATIONS

Formes orales : hypertension artérielle.

CATAPRESSAN INJECTABLE : traitement d'attaque des urgences hypertensives.

CONTRE-INDICATIONS

État dépressif grave.

Allergie au produit.

ALDOMET : antécédents d'hépatite médicamenteuse ou de maladie hépatique évolutive ; anémie hémolytique.

HYPERIUM et ***PHYSIOTENS*** : insuffisance rénale sévère.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

– Administrer à doses progressives.
– Diminuer la posologie en cas d'insuffisance rénale.
– Ne pas interrompre brutalement surtout à forte posologie.
– Utiliser avec prudence chez les sujets âgés et chez les conducteurs de véhicules.
– ***ALDOMET*** : contrôle régulier du bilan hématologique, du bilan hépatique et de la tolérance clinique.

Grossesse :
– autorisés : ***CATAPRESSAN***, ***ALDOMET*** ;
– déconseillés : ***PHYSIOTENS***, ***HYPERIUM***.

Allaitement :
– autorisés : ***CATAPRESSAN***, ***ALDOMET*** ;
– déconseillés : ***PHYSIOTENS***, ***HYPERIUM***.

EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires communs
– Digestifs : sécheresse de la bouche, constipation plus fréquente que diarrhée, gastralgies, nausées.
– Cardiaques : palpitations, hypotension orthostatique, bradycardie.
– Neuropsychiques : baisse de la libido, somnolence, asthénie, anxiété, syndromes dépressifs, insomnie (***HYPERIUM***), extrémités froides, paresthésies des extrémités.
– Psychiatriques : possibilité de majoration de troubles dépressifs.
– Cutanés : prurit, éruptions cutanées, rashs.
– Rétention hydrosodée transitoire (œdèmes).

Syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement surtout à forte dose (essentiellement avec ***CATAPRESSAN***) : rebond hypertensif, tachycardie, tremblements.

Effets spécifiques à *ALDOMET*
– Neurologiques : syndrome parkinsonien, paralysie faciale, mouvements choréoathétosiques.
– Psychiques : cauchemars, perturbation de l'acuité mentale, états psychotiques ou dépressifs transitoires et réversibles.
– Cardiovasculaires : aggravation d'un angor.
– Digestifs : colite, langue saburrale ou noire, pancréatite, inflammation des glandes salivaires.
– Hépatiques : hépatites aiguës cytolytiques, hépatite chronique active, ictère fébrile ou non (rarement cholestatique), nécrose hépatocellulaire parfois mortelle.
– Hématologiques : test de Coombs positif, anémie hémolytique, aplasie médullaire, leucopénie, granulopénie, thrombopénie ; présence d'anticorps antinucléaires, de cellules LE et du facteur rhumatoïde.
– Allergiques : fièvre, syndrome lupique, myocardite, péricardite.
– Dermatologiques : réaction eczémateuse, lichénoïde, nécrose épidermique toxique.
– Divers : gynécomastie, galactorrhée, impuissance, congestion nasale, arthralgies, myalgies.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

– Associations déconseillées : **IMAO** non sélectifs, **antidépresseurs** imipraminiques, **miansérine**, alcool, sympatholytiques alpha. Médicaments hépatotoxiques avec ***ALDOMET***.
– Associations avec précaution : **AINS**, **baclofène**, **β-bloquants**, **corticoïdes**, **neuroleptiques**, **lithium**, **lévodopa**.

ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II (1)

■ Losartan

COZAAR					
HTA : 1 cp./j (rarement 1 cp. x 2/j)	28 cp. séc. 50 mg	20,96	I	65 %	0,75
	90 cp. séc. 50 mg	58,38	I	65 %	0,65
	28 cp. 100 mg	35,26	I	65 %	1,26
	90 cp. 100 mg	96,33	I	65 %	1,07

■ Valsartan

TAREG					
HTA : 1 cp./j en 1 prise	30 cp. 40 mg	20,32	I	65 %	0,68
	56 cp. 40 mg	HOP	I		
	90 cp. 40 mg	53,29	I	65 %	0,59
	30 cp. 80 mg	24,40	I	65 %	0,81
	56 cp. 80 mg	HOP	I		
	90 cp. 80 mg	63,21	I	65 %	0,70
	30 cp. 160 mg	30,58	I	65 %	1,02
	56 cp. 160 mg		I		
	90 cp. 160 mg	78,24	I	65 %	0,87
NISIS					
HTA : 1 cp./j	30 cp. 40 mg	20,32	I	65 %	0,68
	56 cp. 40 mg		I		
	90 cp. 40 mg	53,29	I	65 %	0,59
	30 cp. 80 mg	24,40	I	65 %	0,81
	56 cp. 80 mg	HOP	I		
	90 cp. 80 mg	63,21	I	65 %	0,70
	30 cp. 160 mg	30,58	I	65 %	1,02
	56 cp. 160 mg	HOP	I		
	90 cp. 160 mg	78,24	I	65 %	0,87

■ Irbésartan

APROVEL					
HTA : 1 cp./j en 1 prise	30 cp. pell. 75 mg	15,65	I	65 %	0,52
	56 cp. pell. 75 mg	HOP	I		
	90 cp. pell. 75 mg	41,95	I	65 %	0,47
	30 cp. pell. 150 mg	23,74	I	65 %	0,79
	56 cp. pell. 150 mg	HOP	I		
	90 cp. pell. 150 mg	61,60	I	65 %	0,68
	30 cp. pell. 300 mg	31,86	I	65 %	1,06
	56 cp. pell. 300 mg	HOP	I		
	90 cp. pell. 300 mg	81,35	I	65 %	0,90

ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II (2)

Candésartan

ATACAND					
HTA : de 4 à 16 mg/j en 1 prise/j Insuffisance cardiaque : 4 à 32 mg/j en 1 prise/j	30 cp. 4 mg 90 cp. 4 mg 30 cp. 8 mg 90 cp. 8 mg 90 cp. 16 mg 30 cp. 16 mg 30 cp. 32 mg	17,83 47,25 23,43 60,86 65,18 25,21 40,76	I I I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,59 0,53 0,78 0,68 0,72 0,84 1,36
KENZEN					
HTA : de 4 à 16 mg/j en 1 prise/j Insuffisance cardiaque : 4 à 32 mg/j en 1 prise/j	30 cp. séc. 4 mg 30 cp. séc. 8 mg 90 cp. séc. 8 mg 30 cp. séc. 16 mg 90 cp. séc. 16 mg 30 cp. séc. 32 mg	17,83 23,43 60,86 25,21 65,18 40,76	I I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,59 0,78 0,68 0,84 0,72 1,36

Telmisartan

MICARDIS					
HTA : de 40 à 80 mg/j en 1 prise/j	30 cp. 40 mg 90 cp. 40 mg 30 cp. 80 mg 90 cp. 80 mg	22,11 57,63 26,79 69,03	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,74 0,64 0,89 0,77
PRITOR					
HTA : de 40 à 80 mg/j en 1 prise/j	30 cp. 20 mg 30 cp. 40 mg 90 cp. 40 mg 30 cp. 80 mg 90 cp. 80 mg	26,86 22,11 57,63 26,79 69,03	I I I I I	NR 65 % 65 % 65 % 65 %	0,90 0,74 0,64 0,89 0,77

ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II (3)

Éprosartan

TEVETEN					
HTA : 1 cp. x 2/j	56 cp. 300 mg	21,14	I	65 %	0,38
	168 cp. 300 mg	55,29	I	65 %	0,33

Olmésartan

ALTEIS					
HTA : 10 à 40 mg/j en 1 prise/j	30 cp. 10 mg	15,44	I	65 %	0,51
	90 cp. 10 mg	41,44	I	65 %	0,46
	30 cp. 20 mg	24,28	I	65 %	0,81
	90 cp. 20 mg	62,92	I	65 %	0,70
	30 cp. 40 mg	24,67	I	65 %	0,82
	90 cp. 40 mg	63,85	I	65 %	0,71
OLMETEC					
HTA : 10 à 40 mg/j en 1 prise/j	30 cp. 10 mg	15,44	I	65 %	0,51
	90 cp. 10 mg	41,44	I	65 %	0,46
	30 cp. 20 mg	24,28	I	65 %	0,81
	90 cp. 20 mg	62,92	I	65 %	0,70
	30 cp. 40 mg	24,67	I	65 %	0,82
	90 cp. 40 mg	63,85	I	65 %	0,71

ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II (4)
PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Antagoniste sélectif du récepteur AT1 de l'angiotensine II.
Effet hypotenseur.
Régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche.
Vasodilatation coronaire.
Protection rénale chez le diabétique.
Réduction de la prolifération intimale.

> Absence d'élévation de la bradykinine, contrairement aux **IEC**, ce qui entraîne une absence théorique de toux et d'œdème angioneurotique.

INDICATIONS

Hypertension artérielle essentielle (tous sauf ***ATACAND*** et ***KENZEN*** dans leurs formes à 32 mg).
Post-IDM récent (12 h à 10 j) en cas d'intolérance aux **IEC** chez des patients cliniquement stables présentant une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique et/ou des signes cliniques ou radiologiques d'insuffisance ventriculaire gauche : ***TAREG***, ***NISIS***.
Réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients hypertendus avec hypertrophie ventriculaire gauche (***COZAAR***).
Traitement de l'insuffisance rénale chez les patients hypertendus et diabétiques de type 2 avec protéinurie (***COZAAR***, ***APROVEL***).
Traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II à IV NYHA avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (FEVG ≤ 40%) en cas d'intolérance aux **IEC** ou en association avec un **IEC** chez des patients restant symptomatiques sous **IEC** (***ATACAND***, ***KENZEN***).

CONTRE-INDICATIONS

Allergie au produit.
Sténose bilatérale des artères rénales ou sténose sur rein unique.
Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase (en particulier ***TAREG***).
Grossesse et **allaitement**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

> Chez les sujets âgés et les insuffisants rénaux : pas de réduction de la posologie mais surveillance renforcée de la kaliémie et de la créatininémie.

Réduire la posologie en cas d'insuffisance hépatique.

EFFETS SECONDAIRES

Hypotension orthostatique dose-dépendante.
Détérioration de la fonction rénale (réversible à l'arrêt du traitement) surtout en cas de déplétion hydrosodée préalable (**diurétique**, régime désodé, diarrhées, vomissements).
Hyperkaliémie, baisse de l'uricémie et augmentation modérée de l'acide urique urinaire.
Céphalées, vertiges.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations possibles avec précaution :
– **diurétiques épargneurs de potassium** : surveillance de la kaliémie et la fonction rénale ; *cf.* Insuffisance cardiaque gauche chronique ;
– **lithium** : augmentation de la lithémie ;
– **insuline**, **sulfamides hypoglycémiants** : hypoglycémie ;
– **AINS**, **corticoïdes** : diminution de l'effet ;
– **antidépresseurs tricycliques**, **neuroleptiques** : hypotension artérielle ;
– autres **antihypertenseurs**.

ANTIHYPERTENSEURS : ASSOCIATIONS (1)

Associations de diurétiques

■ Spironolactone + furosémide

ALDALIX					
Spironolactone 50 mg + **furosémide** 20 mg Insuffisance cardiaque congestive : 1 à 2 gél./j le matin après le repas	30 gél.	8,56	II	65 %	0,29

■ Amiloride + furosémide

LOGIRÈNE					
Amiloride 5 mg + **furosémide** 40 mg Insuffisance cardiaque congestive : 1 cp./j le matin (max 2 cp./j)	30 cp. séc.	6,62	I	65 %	0,22

■ Altizide + spironolactone

ALDACTAZINE					
altizide 15 mg + **spironolactone** 25 mg HTA : 1/2 à 1 cp./j Œdèmes de cause rénale ou cardiaque : 3 à 4 cp./j en attaque puis 1 à 2 cp./j en entretien Œdèmes de cause hépatique : 4 à 6 cp./j en attaque puis 1 à 2 cp./j en entretien	30 cp. séc. 90 cp. séc.	5,99 16,06	II II	65 % 65 %	0,20 0,18

■ Triamtérène + méthyclothiazide

ISOBAR					
Triamtérène 150 mg + **méthyclothiazide** 5 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. séc.	6,42	II	65 %	0,21

■ Triamtérène + hydrochlorothiazide

PRESTOLE					
Triamtérène 50 mg + **hydrochlorothiazide** 25 mg HTA : 1 gél./j	30 gél.	6,17	II	65 %	0,21

■ Amiloride + hydrochlorothiazide

MODURÉTIC					
Amiloride 5 mg + **hydrochlorothiazide** 50 mg HTA : 1/2 cp./j le matin Œdèmes d'origine cardiaque : débuter à 1 ou 2 cp./j puis réduire la dose pour le traitement d'entretien Ascite cirrhotique : débuter entre 1/2 et 1 cp./j puis traitement d'entretien (max : 2 cp./j)	30 cp. séc. 90 cp. séc.	3,92 10,17	I I	65 % 65 %	0,13 0,11

ANTIHYPERTENSEURS : ASSOCIATIONS (2)

IEC + diurétique thiazidique

■ Quinapril + hydrochlorothiazide

ACUILIX					
Quinapril 20 mg + **hydrochlorothiazide** 12,5 mg HTA : 1 cp./j en 1 prise	28 cp. séc.	13,94	I	65 %	0,50
KORETIC					
Idem ***ACUILIX***	28 cp. séc.	13,94	I	65 %	0,50

■ Bénazépril + hydrochlorothiazide

BRIAZIDE					
Bénazépril 10 mg + **hydrochlorothiazide** 12,5 mg HTA : 1 cp./j en 1 prise Si sujet âgé : débuter à 1/2 cp./j	28 cp. séc.	19,53	I	65 %	0,70
CIBADREX					
bénazépril 10 mg + **hydrochlorothiazide** 12,5 mg Idem ***BRIAZIDE***	30 cp. séc. 90 cp. séc.	20,89 54,67	I I	65 % 65 %	0,70 0,61

■ Captopril + hydrochlorothiazide

CAPTEA					
Captopril 50 mg + **hydrochlorothiazide** 25 mg HTA : 1 cp./j en 1 prise. Si insuffisance rénale modérée ou sujet âgé : débuter à 1/2 cp./j	28 cp. séc.	10,33	I	65 %	0,37
ECAZIDE					
Captopril 50 mg + **hydrochlorothiazide** 25 mg Idem ***CAPTÉA***	28 cp. séc.	10,33	I	65 %	0,37

■ Énalapril + hydrochorothiazide

CO-RENITEC					
Énalapril 20 mg + **hydrochlorothiazide** 12,5 mg HTA : 1 cp./j en 1 prise. Si insuffisance rénale modérée ou sujet âgé : débuter à 1/2 cp./j	28 cp. séc. 50 cp. séc.	11,93	I I	65 %	0,43

■ Fozinopril + hydrochlorothiazide

FOZIRETIC					
Fosinopril 20 mg + **hydrochlorothiazide** 12,5 mg HTA : 1 cp./j	28 cp. séc.	15,86	I	65 %	0,57

ANTIHYPERTENSEURS : ASSOCIATIONS (3)

■ Lisinopril + hydrochlorothiazide

PRINZIDE					
Lisinopril 20 mg + **hydrochlorothiazide** 12,5 mg HTA : 1 cp./j en 1 prise. Si insuffisance rénale modérée : débuter à 1/2 cp./j	28 cp. séc.	15,24	I	65 %	0,54
ZESTORETIC					
Lisinopril 20 mg + **hydrochlorothiazide** 12,5 mg Idem ***PRINZIDE***	30 cp. séc. 90 cp. séc.	16,28 43,47	I I	65 % 65 %	0,54 0,48

■ Périndopril + indapamide

PRETERAX					
Périndopril 2 mg + **indapamide** 0,625 mg HTA : 1 cp./j (AMM en 1re intention)	30 cp. séc. à	26,40	I	65 %	0,88
BIPRETERAX					
Périndopril 4 mg + **indapamide** 1,25 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. séc.	26,40	I	65 %	0,88

■ Ramipril + hydrochlorothiazide

COTRIATEC					
Ramipril 5 mg + **hydrochlorothiazide** 12,5 mg HTA : 1 cp./j	30 cp.	23,87	I	65 %	0,80

■ Zofénopril + hydrochlorothiazide

ZOFENILDUO					
Zofénopril 30 mg + **hydrochlorothiazide** 12,5 mg HTA : 1 cp./j	28 cp. 90 cp.	17,26 48,77	I I	65 % 65 %	0,62 0,54

ANTIHYPERTENSEURS : ASSOCIATIONS (4)

ARA II + diurétique thiazidique

■ Losartan + hydrochlorothiazide

HYZAAR					
Hydrochlorothiazide 12,5 mg + **losartan** 50 mg HTA : 1 cp./j en 1 prise	28 cp. 90 cp.	20,96 58,38	I I	65 % 65 %	0,75 0,65
FORTZAAR					
Hydrochlorothiazide 25 mg + **losartan** 100 mg HTA : 1 cp./j	28 cp. 90 cp.	35,26 96,93	I I	65 % 65 %	1,26 1,08

■ Valsartan + hydrochlorothiazide

COTAREG					
Hydrochlorothiazide 12,5 mg + **valsartan** 80 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 90 cp.	24,58 63,65	I I	65 % 65 %	0,82 0,71
Hydrochlorothiazide 12,5 mg + **valsartan** 160 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 90 cp.	30,58 78,24	I I	65 % 65 %	1,02 0,87
Hydrochlorothiazide 25 mg + **valsartan** 160 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 90 cp.	30,58 78,24	I I	65 % 65 %	1,02 0,87
NISISCO					
Hydrochlorothiazide 12,5 mg + **valsartan** 80 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 90 cp.	24,58 63,65	I I	65 % 65 %	0,82 0,71
Hydrochlorothiazide 12,5 mg + **valsartan** 160 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 90 cp.	30,58 78,24	I I	65 % 65 %	1,02 0,87
Hydrochlorothiazide 25 mg + **valsartan** 160 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 90 cp.	30,58 78,24	I I	65 % 65 %	1,02 0,87

■ Telmisartan + hydrochlorothiazide

MICARDISPLUS					
Hydrochlorothiazide 12,5 mg + **telmisartan** 40 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 90 cp.	22,11 57,63	I I	65 % 65 %	0,74 0,64
Hydrochlorothiazide 12,5 mg + **telmisartan** 80 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 90 cp.	26,79 69,03	I I	65 % 65 %	0,89 0,77
Hydrochlorothiazide 12,5 mg + **telmisartan** 80 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 90 cp.	26,79 69,03	I I	65 % 65 %	0,89 0,77
PRITORPLUS					
Hydrochlorothiazide 12,5 mg + **telmisartan** 40 mg HTA : 1 cp./j	30 cp.	22,11	I	65 %	0,74
Hydrochlorothiazide 12,5 mg + **telmisartan** 80 mg HTA : 1 cp./j	30 cp.	26,79	I	65 %	0,89

ANTIHYPERTENSEURS : ASSOCIATIONS (5)

■ Candésartan + hydrochlorothiazide

COKENZEN					
Hydrochlorothiazide 12,5 mg + **candésartan** 8 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 90 cp.	24,01 62,28	I I	65 % 65 %	0,80 0,69
Hydrochlorothiazide 12,5 mg + **candésartan** 16 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 90 cp.	25,21 65,18	I I	65 % 65 %	0,84 0,72
HYTACAND					
Hydrochlorothiazide 12,5 mg + **candésartan** 8 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 90 cp.	24,01 62,28	I I	65 % 65 %	0,80 0,69
Hydrochlorothiazide 12,5 mg + **candésartan** 16 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 90 cp.	25,21 65,18	I I	65 % 65 %	0,84 0,72

■ Olmésartan + hydrochlorothiazide

ALTEISDUO					
Hydrochlorothiazide 12,5 mg + **olmésartan** 20 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 90 cp.	24,28 62,92	I I	65 % 65 %	0,81 0,70
Hydrochlorothiazide 25 mg + **olmésartan** 20 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 90 cp.	24,28 62,92	I I	65 % 65 %	0,81 0,70
COOLMETEC					
Hydrochlorothiazide 12,5 mg + **olmésartan** 20 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 90 cp.	24,28 62,92	I I	65 % 65 %	0,81 0,70
Hydrochlorothiazide 25 mg + **olmésartan** 20 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 90 cp.	24,28 62,92	I I	65 % 65 %	0,81 0,70

ANTIHYPERTENSEURS : ASSOCIATIONS (6)

■ Irbésartan + hydrochlorothiazide

COAPROVEL					
Irbésartan 150 mg + **hydrochlorothiazide** 12,5 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. pell. 56 cp. pell. 90 cp. pell.	23,74 HOP 61,60	I I I	65 % 65 %	0,79 0,68
Irbésartan 300 mg + **hydrochlorothiazide** 12,5 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. pell. 56 cp. pell. 90 cp. pell.	31,86 HOP 81,35	I I I	65 % 65 %	1,06 0,90
Irbésartan 300 mg + **hydrochlorothiazide** 25 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. pell. 56 cp. pell. 90 cp. pell.	31,86 81,35	I I I	65 % 65 %	1,06 0,90

■ Éprosartan + hydrochlorothiazide

COTEVETEN					
Éprosartan 600 mg + **hydrochlorothiazide** 12,5mg HTA : 1 cp./j	28 cp. pell.	21,14	I	65 %	0,76

■ Valsartan + amlodipine

EXFORGE					
Valsartan 80 mg + **amlodipine** 5 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 56 cp. 90 cp.	28,46 73,08	I I I	65 % 65 %	0,95 0,81
Valsartan 160 mg + **amlodipine** 5 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 56 cp. 90 cp.	34,72 89,28	I I I	65 % 65 %	1,16 0,99
Valsartan 160 mg + **amlodipine** 10 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 56 cp. 90 cp.	34,72 89,28	I I I	65 % 65 %	1,16 0,99

■ Olmésartan + amlodipine

SEVIKAR					
Olmésartan 20 mg + **amlodipine** 5 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 90 cp.	28,62 73,48	I I	65 % 65 %	0,95 0,82
Olmésartan 40 mg + **amlodipine** 5 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 90 cp.	28,62 73,48	I I	65 % 65 %	0,95 0,82
Olmésartan 40 mg + **amlodipine** 10 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 90 cp.	28,62 73,48	I I	65 % 65 %	0,95 0,82

ANTIHYPERTENSEURS : ASSOCIATIONS (7)

Bêtabloquants + diurétiques

■ Métoprolol + chlortalidone

LOGROTON					
Métoprolol 200 mg + **chlortalidone** 25 mg HTA : 1 cp./j le matin au petit déjeuner (max 2 cp./j en 2 prises)	30 cp. séc. 90 cp. séc.	8,40 22,94	I I	65 % 65 %	0,28 0,25

■ Timolol + amiloride + hydrochlorothiazide

MODUCREN					
Timolol 10 mg + **amiloride** 2,5 mg + **hydrochlorothiazide** 25 mg HTA : 1 cp./j en 1 prise	30 cp.	5,81	I	65 %	0,19

■ Oxprénolol + chlortalidone

TRASITENSINE					
Oxprénolol 160 mg + **chlortalidone** 20 mg HTA : 1 cp./j le matin au petit déjeuner (max 2 cp./j en 2 prises)	30 cp.	7,37	I	65 %	0,25

■ Pindolol + clopamide

VISKALDIX					
Pindolol 10 mg + **clopamide** 5 mg HTA : 1 cp./j le matin au petit déjeuner (max 2 cp./j en 2 prises)	30 cp. 90 cp.	5,67 15,14	I I	65 % 65 %	0,19 0,17

■ Bisoprolol + hydrochlorothiazide

LODOZ					
hydrochlorothiazide 6,25 mg + **bisoprolol** 2,5 ou 5 ou 10 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 90 cp.	11,35 31,32	I I	65 % 65 %	0,38 0,35
WYTENS					
hydrochlorothiazide 6,25 mg + **bisoprolol** 2,5 ou 5 ou 10 mg HTA : 1 cp./j	30 cp.	11,35	I	65 %	0,38

■ Aténolol + chlortalidone

TENORETIC					
aténolol 50 mg + **chlortalidone** 12,5 mg HTA : 1 cp./j	30 cp. 90 cp.	6,83 18,49	I I	65 % 65 %	0,23 0,21

ANTIHYPERTENSEURS : ASSOCIATIONS (8)

Bêtabloquants + inhibiteurs calciques

■ Aténolol + nifédipine

TENORDATE					
Aténolol 50 mg + **nifédipine** 20 mg HTA : 1 gél./j	30 gél. 90 gél.	16,10 43,02	I I	65 % 65 %	0,54 0,48

■ Métoprolol (succinate de) + félodipine

LOGIMAX					
Succinate de métoprolol 47,5 mg + **félodipine** 5 mg HTA : 1 cp./j le matin sans croquer (max : 2 cp./j). Sujets âgés et insuffisants hépatiques : 1 cp./j	30 cp.	19,14	I	65 %	0,64

47,5 mg de **succinate de métoprolol** sont équivalents en efficacité antihypertensive à 100 mg de **tartrate de métoprolol** (***LOPRESSOR***, ***SELOKEN***)

Diurétiques + réserpine

■ Bendrofluméthiazide + réserpine

TENSIONORME					
Bendrofluméthiazide 2,5 mg + **réserpine** 0,1 mg HTA : 1 à 3 cp./j	24 cp. séc.	2,32	II	65 %	0,10

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion + inhibiteurs calciques

■ Trandolapril + vérapamil

TARKA LP					
Trandolapril 2 mg + **vérapamil** 180 mg HTA : 1 cp./j	28 cp. 84 cp.	21,07 55,11	I I	65 % 65 %	0,75 0,66

PROPRIÉTÉS
Se reporter aux différentes classes thérapeutiques.

INDICATIONS
Traitement de l'hypertension artérielle lorsque la monothérapie n'est pas efficace ou en première intention.

CONTRE-INDICATIONS
Se reporter aux différentes classes thérapeutiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Se reporter aux différentes classes thérapeutiques.

EFFETS SECONDAIRES
Se reporter aux différentes classes thérapeutiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Se reporter aux différentes classes thérapeutiques.

ARTÉRIOPATHIE OBLITÉRANTE CHRONIQUE DES MEMBRES INFÉRIEURS (AOMI) (1)

L'AOMI a une origine athéromateuse et est définie par un index de pression systolique (IPS) < 0,90. L'IPS est le rapport de la pression systolique à la cheville sur la pression systolique humérale, mesurées à l'aide d'une sonde Doppler. Il en résulte une perte de charge hémodynamique avec ou sans signe clinique.
Le choix du traitement dépend :
• **du degré de l'ischémie et son retentissement**, appréciés par :
– la gêne fonctionnelle (classification de Leriche et Fontaine) et son évolution ;
– la mesure de l'IPS ;
– le retentissement socioprofessionnel.
• **de la localisation lésionnelle sur le trajet artériel :**
– atteinte proximale (aorto-iliaque) ou distale (fémorale, poplitée ou jambière) ou mixte ;
– évaluation par écho-Doppler artériel des membres inférieurs, voire par angioscanner/angio-IRM de l'aorte abdominale et des artères des membres inférieurs ou par examen artériographique aorte + artères des membres inférieurs.
• **des facteurs de risque cardiovasculaires, des autres localisations athéromateuses et du terrain**.
La prise en charge est donc double :
– générale car le pronosctic est vital. Les patients sont considérés comme étant à risque cardiovasculaire élevé, voire très élevé ;
– locale car il faut préserver la qualité de vie et l'avenir des membres inférieurs.

Classification de Leriche et Fontaine
– Stade I : abolition d'un ou plusieurs pouls sans aucun symptôme ischémique.
– Stade II : ischémie d'effort avec claudication intermittente.
– Stade III : ischémie de repos avec douleur de décubitus.
– Stade IV : ischémie de repos avec troubles trophiques.

Dépistage individuel précoce (patient asymptomatique)

Il est recommandé de dépister tous les sujets à risque cardiovasculaire élevé par un examen clinique et mesure systématique de l'IPS. Le diagnostic d'AOMI est posé quand l'IPS est inférieur à 0,90.

Prise en charge initiale (AOMI asymptomatique ou symptomatique) [1]

• Rechercher d'autres atteintes cardiovasculaires :
– recherche d'antécédents ou de symptômes actuels cérébrovasculaires et/ou coronariens;
– écho-Doppler de l'aorte abdominale (recherche anévrisme), ECG de repos, écho-Doppler des troncs supra-aortiques.
• Prendre en charge le risque cardiovasculaire : exercice physique quotidien modéré (30 min). Entraînement régulier et progressif à la marche, bicyclette. Permet une adaptation métabolique du muscle strié et de développer le réseau collatéral.
• Tabagisme : suppression totale et définitive du tabac.
• Correction d'une surcharge pondérale (objectif IMC < 25 kg/m²).
• Équilibre d'une HTA avec un objectif de PAS < 140 mmHg voire < 130 mmHg en cas de diabète ou d'insuffisance rénale.
• Correction d'un diabète (objectif HbA1C < 6,5 %).
• Correction d'une dyslipidémie (objectif LDL < 1 g/L).
• Trois types de médicaments au long cours sont efficaces :
– **antiagrégant plaquettaire** : **acide acétylsalicylique** (***KARDÉGIC***) 75 à 160 mg/j ou **clopidogrel** (***PLAVIX***) 1 cp. (75 mg)/j ;
– **statine** : **atorvastatine** (***TAHOR***) 10 à 40 mg/j ;
– **inhibiteur de l'enzyme de conversion** : **périndopril** (***COVERSYL***) à introduire progressivement par paliers de 2 à 4 sem. sous surveillance de la pression artérielle et de la créatininémie.

Il est raisonnable de les associer chez la majorité des patients symptomatiques.

VASODILATATEURS ET ANTI-ISCHÉMIQUES (1)

■ Buflomédil

FONZYLANE					
2 à 4 cp./j	20 cp. 150 mg	3,58	I	35 %	0,18
FONZYLANE injectable	10 poches 400 mg pour 120 mL	HOP			
1 poche/j à perfuser en IV en au moins 3 h					
Voie IM ou IV lente : 1 amp. matin et soir	2 amp. 50 mg pour 5 mL	1,40	I	NR	0,70

ARTÉRIOPATHIE OBLITÉRANTE CHRONIQUE DES MEMBRES INFÉRIEURS (AOMI) (2)

AOMI avec claudication intermittente

• Bilan initial
– écho-Doppler artériel des membres inférieurs et mesure de l'IPS le plus souvent suffisants;
– angioscanner, angio-IRM en cas d'atteintes complexes;
– angiographie uniquement en cas d'échec du traitement médical ou en cas de lésions menaçantes (iliaques, fémorales communes) en vue d'une revascularisation par angioplastie dans le même temps de l'examen.
• Prise en charge thérapeutique en première intention :
– réadaptation vasculaire supervisée (au moins 1 h x 3 sem.);
– si échec après 3 mois de traitement bien conduit ou plus tôt en cas de lésion proximale menaçante : envisager une revascularisation (abord endovasculaire ou chirurgie ouverte);
– l'endoprothèse vasculaire (stent) est recommandée uniquement en cas de recanalisation incomplète ou résultat insuffisant en fin d'angioplastie par ballonnet.

AOMI avec ischémie persistante chronique

• Objectifs : sauver le membre et soulager la douleur.
• Bilan initial : hospitalisation en milieu spécialisé, écho-Doppler artériel, angiographie conventionnelle ou angio-IRM ou angioscanner.
• Prise en charge thérapeutique :
– revascularisation chaque fois que possible;
– en cas de pontage sous-inguinal : **antiagrégant plaquettaire** au long cours;
– en cas d'endoprothèse vasculaire : double antiagrégation plaquettaire au début (hors AMM) : **acide acétylsalicylique** (***KARDÉGIC***) 75 à 160 mg/j et **clopidogrel** ***PLAVIX***) 75 mg/j, puis simple ;
– contrôler la douleur, l'équilibre hémodynamique, l'état ventilatoire, l'état nutritionnel et les surinfections ;
– réadaptation et nursing, prévenir la maladie thromboembolique veineuse (HBPM), prévenir la rétraction et les escarres.

AOMI avec ischémie aiguë

Cf. chapitre correspondant.

AOMI et amputation

• Indications : lésions tissulaires irréversibles, ischémie permanente chronique sans revascularisation possible qui ne répond pas au traitement médical ou avec des répercussions générales menaçant le pronostic vital.
• Le bilan intial va permettre de déterminer le niveau d'amputation.
• La prise en charge postopératoire est multidisciplinaire, dans une structure de réadaptation spécialisée. Verticalisation et autonomisation des déplacements aussi précocement que possible ; prothèse personnalisée, réadaptation.

VASODILATATEURS ET ANTI-ISCHÉMIQUES (2)

■ Nicergoline

SERMION					
Artériopathies : 30 mg/j en 3 prises/j avant chaque repas à prendre avec 1 verre d'eau	30 gél. 5 mg	4,11	II	35 %	0,14
	30 gél. 10 mg	5,99	II	35 %	0,20
	90 gél. 10 mg	13,06	II	35 %	0,15

■ Naftidrofuryl

PRAXILÈNE					
Artériopathies : – 1 cp. x 3/j au cours des repas – 2 gél. x 3/j au cours des repas	20 cp. 200 mg	4,43	II	35 %	0,22
	90 cp. 200 mg	17,94	II	35 %	0,20
	20 gél. 100 mg	2,99	II	35 %	0,15

ARTÉRIOPATHIE OBLITÉRANTE CHRONIQUE DES MEMBRES INFÉRIEURS (AOMI) (3)

Les différents types de traitement de l'AOMI symptomatique [1]

Médicaments vasoactifs (= vasodilatateurs et anti-ischémiques)

Ils n'apparaissent plus dans les dernières recommandations.

Angioplastie transluminale percutanée

► *Buts*

Dilater une sténose serrée ou désobstruer une occlusion courte unifocale avec bon lit d'aval. Indication de choix en cas de sténose iliaque ou de sténose fémorale simples.

► *Précautions*

• Surveillance de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque avant, pendant et après la procédure.

Procédures à effectuer sous **héparine**.

• Surveillance rapprochée du point de ponction en post-procédure ; position allongée pendant 24 h.

► *Résultats, évolution*

• Succès de la procédure en l'absence de sténose résiduelle ou en cas de sténose résiduelle < 30 %.

• Possibilité d'associer l'implantation d'une endoprothèse (stent) en cas de sténose résiduelle significative ou de dissection occlusive.

• Limites : risque d'échec immédiat (occlusion, dissection), risque secondaire de resténose.

Le risque est la récidive de la sténose impliquant un examen clinique et un écho-Doppler artériel des membres inférieurs à 6 mois et en cas de récidive des symptômes.

Revascularisation chirurgicale

► *Thrombo-endartériectomie*

– Technique : ablation de la lésion athéromateuse sténosante en clivant la paroi artérielle.

– Indication : lésion à l'étage aorto-iliaque ou du trépied fémoral.

– Complications : resténose ou dilatation anévrismale.

► *Pontages prothétiques*

– En *Dacron* ou *Téflon*.

– Indication : lésions sur les artères de gros calibre (aorte, iliaque, trépied fémoral).

– Complications : infection, inflammation, thrombogénicité, faux anévrisme.

► *Pontages veineux*

• Autogreffe par veine saphène interne.

• Indication : lésions sur les artères de petit et moyen calibre (fémorale superficielle, poplitée, artère jambière).

• Complication principale : thrombose.

► *Pontages extra-anatomiques*

• Empruntent un trajet sous-cutané néoformé.

• Axillo-fémoral, axillo-bifémoral, fémoro-fémoral croisé.

• Indication : lésion supra-inguinale chez un patient en mauvais état général.

• Complication : thrombose.

Types de revascularisation à proposer en fonction du siège de la lésion artérielle

SIÈGE DE LA LÉSION ARTÉRIELLE	TYPES DE REVASCULARISATION À PROPOSER
Aorto-iliaque	– Angioplastie – Endartériectomie – Pontage aorto-fémoral prothétique – Pontage extra-anatomique en cas de mauvais terrain
Fémorale profonde	– Angioplastie en cas de lésion simple et courte – Endartériectomie – Pontage par greffon veineux
Fémorale superficielle	– Angioplastie – Pontage par greffon veineux
Poplitée ou jambière	– Pontage par greffon veineux

CONSENSUS

[1] Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs - Indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation, *HAS*, 2006, www.has-sante.fr

VASODILATATEURS ET ANTI-ISCHÉMIQUES (3)

■ Pentoxifylline

TORENTAL					
TORENTAL LP 400 1 à 3 cp./j au cours des repas ***TORENTAL injectable*** 3 à 6 amp. 100 mg à diluer dans 250 à 500 mL de sérum physiologique ou de G5 % à perfuser en IV 1 à 2 fois/j. Ne pas dépasser la vitesse de 1 amp./h 1 à 2 amp. 300 mg : idem. Ne pas dépasser la vitesse de 1 amp./3 h	20 cp. LP 400 mg 100 cp. LP 400 mg 5 amp. 100 mg pour 5 mL 10 amp. 300 mg pour 15 mL	3,42 HOP HOP HOP	II II II	35 %	0,17

■ Ginkgo biloba

TANAKAN					
3 cp./j au cours des repas 1 dose (= 1 mL = 40 mg) à diluer dans 1 demi-verre d'eau x 3 /j	30 cp. 40 mg 90 cp. 40 mg 30 doses buv. de 1 mL (1 fl. 30 mL) 40 mg/mL 90 doses buv. de 1 mL (1 fl. 90 mL) 40 mg/mL	5,44 15,69 5,36 15,46		35 % 35 % 35 % 35 %	0,18 0,17 0,18 0,17
TRAMISAL					
1 dose (= 1 mL = 40 mg) à diluer dans 1 demi-verre d'eau x 3/j	30 doses de 1 mL (1 fl. 30 mL) 40 mg/mL	5,24		35 %	0,17

VASODILATATEURS ET ANTI-ISCHÉMIQUES (4)

Ifenprodil

VADILEX					
2 à 3 cp./j	30 cp. 20 mg	6,11	II	NR	0,20

Piribédil

TRIVASTAL					
Artériopathie : 4 cp. à 20 mg/j en 2 à 3 prises/j en fin de repas	30 cp. 20 mg 30 cp. LP 50 mg	2,22 10,35	II II	65 % 65 %	0,07 0,35
Artériopathie : 1 cp. 50 mg LP/j (max 1 cp. x 2/j) Inj. IM : 1 amp./j à J1 et J2 puis 2 amp./j en 2 inj. Perf. IV en 4 h dans 250 mL de soluté isotonique : 1 amp./j à J1 et J2 puis 2 amp./j à J3 et J4 puis 3 amp./j si besoin	12 amp. 3 mg pour 1 mL	8,37	II	NR	0,70

Iloprost

ILOMÉDINE					
Amp. à diluer dans 250 mL de soluté isotonique : 0.5 à 2 ng/kg/min en une perf. IV continue pendant 6 h/j Durée moyenne 4 sem.	1 amp. 0,5 mL (0,1 mg/1 mL)	HOP	I		

VASODILATATEURS ET ANTI-ISCHÉMIQUES (5)

PROPRIÉTÉS

Ce sont tous des vasodilatateurs artériolaires.
Buflomédil : action α-adrénolytique non spécifique et une action spécifique microcirculatoire.
Naftidrofuryl : action antisérotoninergique.
Pentoxifylline : action d'augmentation de la déformabilité des globules rouges et de relaxation sur les fibres musculaires lisses vasculaires.
Piribédil : agoniste dopaminergique central et périphérique (effet vasodilatateur).

INDICATIONS

Ces molécules ne font pas partie des recommandations.
Formes orales : traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade II). Certaines études seraient en faveur d'une amélioration du périmètre de marche.
Formes parentérales : traitement des manifestations douloureuses des artériopathies en poussée ischémique en association avec le traitement chirurgical et dans l'attente de celui-ci, ou en cas d'impossibilité d'un geste chirurgical.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au produit.
Naftidrofuryl, **pentoxifylline**, **piribédil** : ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement.
Pentoxifylline, **piribédil** : IDM à la phase aiguë.
Piribédil : collapsus cardiovasculaire, œdème pulmonaire pour la forme IV.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Buflomédil : réduire la posologie de moitié en cas d'insuffisance rénale.
Naftidrofuryl : ECG indispensable avant la perfusion IV qui doit être lente (risque BAV).
Pentoxifylline : prudence en cas d'hypotension et réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale sévère.
Piribédil : à prescrire à doses progressives.

EFFETS SECONDAIRES

Buflomédil : rarement troubles digestifs, nausées, céphalées, vertiges, picotement des extrémités avec chaleur cutanée.
Naftidrofuryl : rarement troubles digestifs, éruption cutanée, hépatite exceptionnellement.
Pentoxifylline : rarement nausées, vomissements, brûlures gastriques, bouffées de chaleur, réactions cutanées, hypotension, voire angor avec la forme IV.
Piribédil : troubles digestifs mineurs, rarement confusion ou agitation, hypotension orthostatique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Naftidrofuryl injectable : association déconseillée avec **antiarythmiques** et **β-bloquants**.
Pentoxifylline : **antivitamines K**, **AINS**, **salicylés**, **ticlopidine** (risque hémorragique accru).
Piribédil : antagoniste dopaminergique.

ISCHÉMIE AIGUË DES MEMBRES INFÉRIEURS (1)

Il s'agit d'une urgence médico-chirugicale qui repose sur l'un des 2 critères suivants :
– Ischémie de repos avec douleurs de décubitus persistantes et récidivantes malgré un traitement symptomatique adapté pendant plus de 2 sem. et avec une pression systolique ≤ 50 mmHg à la cheville ou ≤ 30 mmHg à l'orteil.
– Troubles trophiques débutants (ulcérations ou gangrène) avec une pression systolique ≤ 50 mmHg à la cheville ou ≤ 30 mmHg à l'orteil.

Dès la prise en charge du patient [1]

• Hospitalisation en urgence en unité spécialisée médico-chirurgicale (cardiologie ou chirurgie vasculaire).
• Surveillance continue de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle.
• Mise en place d'une perfusion de glucosé 5 % par une voie veineuse de bon calibre.
• Patient à jeun, repos strict au lit avec surélévation de la tête du lit.
• Protection des points d'appui, arceau de protection sur les membres inférieurs.
• **Traitement anticoagulant** +++ par ***HÉPARINE STANDARD*** à doses efficaces : dose de charge pour certains de 100 UI/kg en IV puis 400 UI/kg/j en perfusion IV continue à la seringue électrique pour avoir un ratio TCA entre 2 et 3.
• **Traitement vasodilatateur** par voie IV. Ex. : ***PRAXILÈNE*** : 2 amp. de 200 mg dans 500 mL de soluté isotonique en perfusion IV de 3 h à renouveler si besoin après quelques heures.
• **Traitement antalgique** +++ par voie IV. Ex. : ***PERFALGAN*** en perfusion IV 3 fois/j voire **morphiniques** si besoin en IV ou en SC.
• Correction d'une hypovolémie par remplissage prudent, correction d'une acidose par alcalinisation et d'une hyperkaliémie.
• Correction ou ralentissement d'un trouble du rythme cardiaque.
• Surveillance : paramètres hémodynamiques, recherche de signes de choc (marbrures cutanées, extrémités froides, conscience).

Bilan préopératoire en urgence [1]

Le diagnostic est clinique et aucune exploration ne doit retarder l'intervention.

• Biologie : groupe, Rhésus, RAI, TP, TCA, ionogramme sanguin, fonction rénale, glycémie, NFS, plaquettes, hémostase, gaz du sang artériel, enzymes cardiaques.
• ECG, radio thoracique, échocardiographie Doppler.
• **Artériographie en urgence +++**
– Au mieux sur table d'intervention + contrôle en fin de procédure.
– Permet de préciser le mécanisme de l'ischémie (embolie ou thrombose *in situ*), la topographie des lésions, l'état du lit artériel surtout en aval et en controlatéral.
– Peut permettre une revascularisation endovasculaire si l'indication est posée.
• Le traitement est une désobstruction en urgence.

Technique chirurgicale : embolectomie rétrograde à la sonde de Fogarty

• Peut être faite sous anesthésie locale.
• Abord de l'axe vasculaire par courte incision artérielle à distance de l'oblitération.
• Efficacité du geste évaluée en peropératoire par la réapparition des pouls distaux et par l'artériographie.

Techniques endovasculaires

Les indications tendent à s'élargir.

Thrombo-aspiration

Sur occlusion courte, surtout pour les embolies distales.

Thrombolyse *in situ*

Par ***UROKINASE***. Respecter les contre-indications. Voir chapitre correspondant.

ISCHÉMIE AIGUË DES MEMBRES INFÉRIEURS (2)

Indications [1]

L'attitude thérapeutique est conditionnée par :
- l'état du lit vasculaire,
- le niveau d'occlusion,
- le retentissement locorégional,
- le terrain du patient,
- la faisabilité du geste.

En cas d'embolie sur artères saines

- Ischémie **proximale** prise en charge **précocement** : embolectomie à la sonde de Fogarty.
- Ischémie **proximale** prise en charge **tardivement** : thrombolyse *in situ*.
- Ischémie **distale** prise en charge **précocement** : embolectomie à la sonde de Fogarty ou thrombo-aspiration.
- Ischémie **distale** prise en charge **tardivement** : thrombo-aspiration ou thrombolyse *in situ*.

En cas de thrombose aiguë sur artères pathologiques athéromateuses

- Ischémie viable ou menaçante : thrombolyse *in situ* puis le plus souvent revascularisation par chirurgie ou par angioplastie de la lésion artérielle.
- Ischémie irréversible avec lit d'aval présent : revascularisation en urgence par pontage veineux.
- Ischémie irréversible sans lit d'aval ou si l'état général est très altéré : l'amputation peut être indiquée en l'absence d'alternative.

Surveillance post-revascularisation

- Paramètres hémodynamiques, diurèse, température.
- Prévention de syndrome de revascularisation : alcalinisation, correction de l'hyperkaliémie.
- Surveillance du membre revascularisé : chaleur, sensibilité, pouls, motricité.
- Écho-Doppler artériel du membre.
- Surveillance de l'héparinothérapie poursuivie en postopératoire.

CONSENSUS

[1] Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs - Indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation, *HAS*, 2006, www.has-sante.fr

DISSECTION AORTIQUE (1)

Traitement médical

Mesures générales

C'est une **urgence médico-chirurgicale** (mortalité lourde : 70 % à 8 j).

- Hospitalisation en USIC ou en réanimation chirurgicale à proximité d'un service de chirurgie thoracique.
- Laisser à jeun.
- Repos au lit strict.
- Pose de 2 voies veineuses périphériques de bon calibre ou voie centrale (G5 % 500 mL).
- Monitorage cardiaque et tensionnel.
- Surveillance de la saturation artérielle en oxygène par oxymètre de pouls.
- Dispositif de recueil des urines.
- Oxygénothérapie par voie nasale : 3 à 6 L/min.
- Contre-indication aux **anticoagulants** et **antiagrégants plaquettaires**.

Complications

- Cardiaques :
  - hémopéricarde,
  - infarctus du myocarde,
  - troubles du rythme et de conduction,
  - insuffisance cardiaque,
  - choc : infarctus étendu, insuffisance aortique massive, hémorragie et tamponnade.
- Neurologiques :
  - accident vasculaire cérébral et dissection des artères cérébrales,
  - convulsions.
- Diverses :
  - atteinte rénale,
  - ischémie aiguë d'un membre,
  - infarctus mésentérique,
  - compression médiastinale.

Un **bilan** sera effectué en urgence : groupe, Rhésus, RAI, numération formule sanguine, plaquettes, ionogramme sanguin, urée, créatinine, TP, TCA, enzymes cardiaques, ECG, radiographie pulmonaire, gaz du sang, et **échocardiographie transthoracique et transœsophagienne** réalisée au lit du patient.

L'échocardiographie est l'examen de première intention. Il établit le diagnostic, effectue le bilan d'extension (classification, étendue, orifices d'entrée et de réentrée et complications) et évalue la fonction ventriculaire gauche.

En cas de doute on aura recours au scanner thoracique ou à l'IRM. L'indication d'une artériographie est devenue exceptionnelle.

Traitement médicamenteux

► *Antalgiques par voie parentérale*

- **Analgésique périphérique**, **paracétamol** (***PERFALGAN***) : 2 g en IVDL sur 15 min ou
- **Analgésique morphinique**, **chlorhydrate de morphine** (***MORPHINE***) : 5 mg en IVD (amp. à 20 mg)

► *Limitation de l'extension de la dissection*

Elle repose sur la diminution de la pression artérielle, de la contractilité ventriculaire gauche et de la décharge adrénergique (objectif : pression artérielle systolique entre 100 et 120 mmHg).

- Soit association d'un traitement antihypertenseur vasodilatateur artériel : **inhibiteur calcique**, **nicardipine** (***LOXEN***) : 1 mg/h en IVSE en augmentant progressivement, et d'un traitement **β-bloquant**, **aténolol** (***TÉNORMINE***) : 5 à 10 mg en IV sur 5 à 10 min (amp. à 5 mg).
- Soit monothérapie, actuellement utilisée en première intention : **α-β-bloquant**, **labétalol** (***TRANDATE***) : 1 mg/kg en IV sur 1 min puis 0,1 à 0,3 mg/kg/h en IVSE (amp. à 100 mg).

► *Traitement symptomatique d'une insuffisance cardiaque ou d'un état de choc (pouvant être multifactoriel)*

DISSECTION AORTIQUE (2)

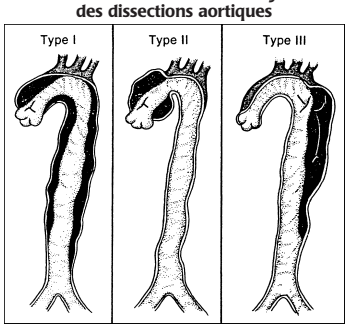
Traitement chirurgical

Il concerne **toutes les formes sauf les types III ou B et les dissections chroniques**. Celles-ci seront traitées médicalement avec une surveillance clinique avec angioscanner thoracique et écho-Doppler cardiaque annuels. Un traitement endovasculaire peut également être proposé dans ces formes. Il faut insister sur l'importance du contrôle tensionnel.

- En urgence.
- Sous circulation extracorporelle.
- Thoracotomie (± laparotomie).
- Résection de l'aorte disséquée (en partie ou totalement).
- Remplacement prothétique par un tube en *Dacron* avec renforcement des anastomoses.
- Colle biologique pour obturer un faux chenal d'aval sur une zone non réséquée.
- Si nécessaire : remplacement valvulaire aortique, réimplantation de collatérales, notamment des coronaires.

Au décours on n'oubliera pas le contrôle tensionnel ainsi que l'antibioprophylaxie (*cf.* Endocardites).

Classification de De Bakey des dissections aortiques



Étiologies - Facteurs favorisants

- HTA
- Athérosclerose
- Maladies de la média aortique : maladie de Marfan, d'Ehlers-Danlos, médianécrose kystique, etc.
- Cardiopathies congénitales : coarctation aortique, bicuspidie, communication interauriculaire, communication interventriculaire
- Iatrogènes : artériographie, toute chirurgie cardiaque avec clampage aortique, contre-pulsion intra-aortique
- Traumatisme
- Certaines aortites : syphilis, Horton, Takayashu
- Syndrome de Turner
- Grossesse.

Classifications

- De Bakey :
  - type I (60 %) : débute sur l'aorte ascendante et s'étend sur la descendante.
  - type II (10 %) : débute sur l'aorte ascendante mais ne dépasse pas le tronc artériel brachiocéphalique.
  - type III : débute en aval de l'artère sous-clavière gauche et s'étend en aval sur une longueur variable (IIIa reste confinée à l'aorte thoracique et IIIb atteint l'aorte abdominale).
- Daily et Shumway :
  - type A : dissection intéressant l'aorte ascendante et/ou la crosse.
  - type B : autres variétés.
- Selon l'ancienneté :
  - aiguë : les 2 premières semaines.
  - subaiguë : de la 3e à la 6e sem.
  - chronique : au-delà de 7 sem. avec organisation de l'hématome

ANÉVRISME DE L'AORTE ABDOMINALE (1)

Les anévrismes de l'aorte abdominale (AAA) sont essentiellement dus à l'athérosclérose (98 %). La forme sous-rénale est la plus fréquente. Il faut souligner leur extrême latence.

Mode de dépistage et surveillance [1]

• Mode d'imagerie recommandé : écho-Doppler. Mesure du plus grand diamètre antéro-postérieur externe (adventice-adventice). Expression en ratio (diamètre antéropostérieur AAA/diamètre régulier de l'aorte sous-rénale normale). Le seul diamètre antéro-postérieur ne suffit pas.

• Il n'est pas conseillé un scanner ou une IRM de première intention pour le dépistage des AAA.

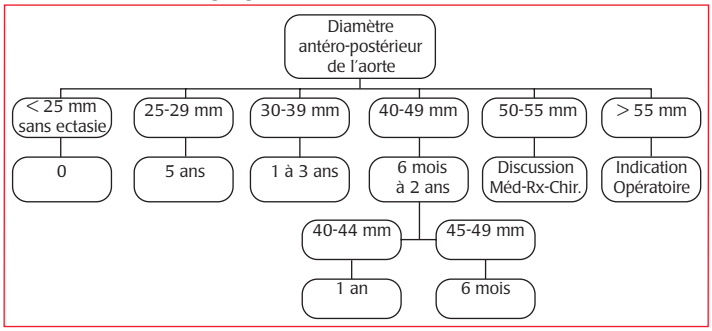
• Dépistage des AAA avant 50 ans : recommandé pour les hommes et les femmes ayant un antécédent familial d'AAA (un ou plusieurs parents ou collatéraux au premier degré).

• Dépistage des AAA entre 60 et 75 ans : recommandé pour tous les hommes fumeurs ou anciens fumeurs (conseillé pour les non-fumeurs). Conseillé pour les femmes tabagiques ou hypertendues.

• Dépistage des AAA après 75 ans : conseillé chez les hommes sans comorbidité lourde et ayant une espérance de vie sensiblement normale pour l'âge. Idem pour les femmes tabagiques.

• Mode de surveillance des AAA dépistés : écho-Doppler recommandé pour la surveillance des AAA < 50 mm (pas de surveillance par scanner ou IRM de première intention sauf cas complexe).

Organigramme de surveillance d'un AAA



Traitement médical

Antiagrégant plaquettaire : ***ASPÉGIC*** 100 mg/j.

Dans la prise en charge on n'oubliera pas :

– le contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires ;

– le bilan de la maladie athéromateuse ;

– la recherche d'autres anévrismes.

Complications spontanées

• Fissuration.

• Rupture : rétropéritonéale, intrapéritonéale, dans la veine cave inférieure ou dans le 3e duodénum.

• Accidents emboliques périphériques.

• Thrombose anévrismale complète (exceptionnelle).

• Compression des organes du voisinage : 3e duodénum, appareil urinaire, racines nerveuses, veines cave inférieure et iliaques.

ANÉVRISME DE L'AORTE ABDOMINALE (2)

Traitement chirurgical

Indications

- Anévrisme de diamètre antéro-postérieur > 55 mm. Entre 50 et 55 mm, il doit y avoir une discussion collégiale médico-radio-chirurgicale.
- Accroissement de diamètre > 0,5 cm/an.
- Anévrisme symptomatique.

Principe chirurgical

Il consiste en :
– laparotomie médiane (forme sous-rénale) ;
– contrôle de l'aorte et des artères iliaques ;
– mise à plat de la poche anévrismale ;
– rétablissement de la continuité par prothèse en *Dacron* aorto-aortique, aorto-bilIiaque ou bifémorale ;
– réimplantation des éventuelles collatérales (mésentériques supérieure ou inférieure, artères rénales) ;
– le tube de *Dacron* est recouvert de la paroi anévrismale de façon à éviter tout contact avec le tube digestif et ainsi diminuer le risque de fistules aorto-digestives.

La mortalité à froid est inférieure à 5 %.
Sur terrain précaire, il est possible d'effectuer un pontage extra-anatomique axillo-bifémoral ou un traitement par voie endovasculaire (prothèse).

Anévrisme symptomatique

Tout anévrisme symptomatique doit être opéré en urgence. Le pronostic est beaucoup moins bon : *la mortalité globale des anévrismes rompus est environ 80 % avec une mortalité opératoire de 40 %.*
À ce stade, le traitement est symptomatique :
– **antalgiques** ;
– correction du choc hypovolémique : remplissage par solutés macromoléculaires puis par culots globulaires ;
– traitement chirurgical en urgence avec contrôle premier de l'aorte.

Complications postopératoires

- Cardiaques : angor instable, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque.
- Neurologiques : accident vasculaire cérébral, paraplégie (forme sus-rénale).
- Ischémie viscérale : infarctus mésentérique, insuffisance rénale aiguë, cholécystite aiguë ischémique alithiasique.
- Ischémie aiguë de membre (par thrombose ou embolie).
- Sexuelles : impuissance, éjaculation rétrograde.
- Infectieuses : systémiques et pariétales.
- Hémorragiques : hématome rétro- ou intrapéritonéal.
- Postopératoires classiques : accidents thromboemboliques veineux, atélectasies et pneumopathies infectieuses, escarres, etc.
- Complications tardives : infection de la greffe et faux anévrisme, rupture d'anastomose, fistulisation dans le duodénum.

CONSENSUS

[1] Dépistage des anévrysmes de l'aorte abdominale et surveillance des patits anévrysmes, *SFMV*, 2006, www.sfmv.fr

INSUFFISANCE VEINEUSE - VARICES (1)

Mesures générales

Règles hygiéno-diététiques

- Éviter la station debout prolongée.
- Favoriser la marche.
- Éviter les sources de chaleur (chauffage par le sol, exposition solaire, bain trop chaud).
- Port de chaussures à talon de 3 à 4 cm.
- Surélever les pieds du lit.
- Massage des membres inférieurs de la cheville vers la racine de la cuisse.
- Arrêter la pilule (contre-indication relative).
- Correction d'un éventuel surpoids.

Contention élastique (bandes, collants, bas, chaussettes)

- Permet de lutter contre la stase veineuse.
- Mise le matin avant le lever et ôtée le soir au coucher.
- Force de contention adaptée.

Force de contention (classement selon la contre-pression exercée à la cheville)

- Classe confort, pression < 10 mmHg : insuffisance veineuse fonctionnelle.
- Force 1, pression de 10 à 15 mmHg : insuffisance veineuse fonctionnelle et superficielle.
- Force 2, pression 16 à 20 mmHg : insuffisance veineuse superficielle et profonde.
- Force 3, pression de 21 à 36 mmHg : insuffisance veineuse profonde, troubles trophiques.
- Force 4, pression > 36 mmHg : insuffisance veineuse profonde, lymphœdème.

Exemple de marques : *Sigvaris*, *Varisma*, *Olympique*, etc.

Veinotoniques

Il en existe un grand nombre, par exemple : **veinotonique**, **rutoside** (***ESBERIVEN FORT***) : 1 cp. x 2 /j.

Facteurs favorisants ou prédisposants aux varices (prédominance féminine)

- Antécédents familiaux, hérédité.
- Orthostatisme professionnel.
- Grossesse.
- Troubles endocriniens.
- Obésité.
- Traumatisme.
- Contraception orale.
- Antécédents de phlébite.

Complications des varices

- Trophiques :
  – œdème, dermite ocre, hypodermite sclérodermiforme, nodule pseudo-kaposien, capillarite ectasiante, télangiectasies chevelues, varicosités, atrophie blanche de milian ;
  – ulcère variqueux et ses complications (infection, récidive, chronicité, dégénérescence épithéliomateuse, eczéma variqueux, hémorragie par rupture de varice) ;
  – ankylose, arthrite.
- Veineuses :
  – phlébites superficielles ;
  – ruptures variqueuses (interne ou externe).

Traitement d'une rupture variqueuse externe

- Pansement compressif.
- Surélévation du membre.
- Traitement curatif de la maladie variqueuse.

Traitement d'une thrombose veineuse superficielle (TVS)

- Contention élastique.
- Surélévation de la jambe.
- L'alitement et l'immobilisation ne sont pas indiqués.
- En cas de TVS secondaire à une perfusion IV, il est recommandé un traitement par **diclofénac** (***VOLTARÈNE EMULGEL***) par voie locale en gel (plus rarement par voie orale).
- En cas de TVS spontanée, on peut proposer un traitement par doses intermédiaires d'**HBPM** ou **HNF** pendant au moins 4 sem.

VEINOTONIQUES (1)

■ Rutoside

ESBERIVEN FORT					
2 cp. ou 2 amp. buv./j	30 cp. 250 mg 20 amp. buv. 4 mL	4,93 3,56		NR NR	0,16 0,18
RÉLVÈNE					
1 à 3 sach./j	20 sach. 1 000 mg	4,45		NR	0,22
VELITEN					
1 à 2 cp. x 3/j	30 cp. 200 mg	3,74		NR	0,12
DIO-Gé					
1 cp. x 2/j 1 cp. le matin	30 cp. 300 mg 30 cp. 600 mg	4,33 8,76		NR NR	0,14 0,29
DIOVÉNOR					
1 cp. x 2/j 1 cp. ou 1 sach. le matin	30 cp. 300 mg 30 cp. 600 mg 30 sach. 600 mg pour susp. buv.	5,64 10,05 11,18		NR NR NR	0,19 0,34 0,37
MÉDIVEINE-Gé					
1 cp. x 2/j 1 cp. ou 1 sach.-dose le matin	30 cp. 300 mg 60 cp. 300 mg 30 cp. 600 mg 30 sach.-dose 600 mg	3,62 6,56 8,76 8,86		NR NR NR NR	0,12 0,11 0,29 0,30

VEINOTONIQUES (2)

■ Troxérutine

RHÉOFLUX					
1 sach./j	10 sach. à 3 500 mg	5,16		NR	0,52
VEINAMITOL					
1 sach. ou 1 amp./j	10 amp. à 3 500 mg 10 amp. à 3 500 mg	4,00 4,00		NR NR	0,40 0,40

■ Troxérutine + heptaminol + ginko biloba

GINKOR FORT					
2 gél. ou sach./j (max 4/j)	30 gél. à 300 mg	6,11		NR	0,20

■ Citroflavonoïdes

CÉMAFLAVONE					
2 amp. buv./j	20 amp. à 400 mg	3,27		NR	0,16
VASCOCITROL					
2 à 3 amp. buv./j	30 amp. à 100 mg	3,77		NR	0,13

■ Anthocyanosides

DIFRAREL					
1 à 2 cp. x 3/j	20 cp. à 100 mg	3,21		NR	0,16

■ Leucocianidol

FLAVAN					
1 cp. x 2/j	30 cp. à 60 mg	4,09		NR	0,14

■ Acide flavodique

INTERCYTON					
1 à 3 gél./j	30 gél. à 200 mg	4,41		NR	0,15

■ Hespéridine méthylchalcone

CYCLO 3 FORT					
1 gél. ou amp. buv. x 3/j	30 gél. 30 amp. buv. (1,5 mL)	5,79 5,79		NR NR	0,19 0,19
DAFLON					
2 cp. x 2/j 1 cp. x 2/j Crise hémorroïdaire : 6 cp. de J1 à J4 puis 4 cp. de J5 à J7	30 cp. 375 mg 30 cp. 500 mg	8,68 8,68		NR NR	0,29 0,29

VEINOTONIQUES (3)

■ Oligomères procyanidoliques

ENDOTÉLON					
100 à 300 mg/j en 2 prises	20 cp. 150 mg 40 cp. 150 mg 60 cp. 150 mg	4,08 12,18		NR NR NR	0,20 0,20

■ Adénosine phosphate

ADÉNYL					
1 cp. x 2/j	30 cp. 60 mg	5,55		NR	0,19

■ Adénosine phosphate d'heptaminol

AMPÉCYCLAL					
3 à 6 gél./j	30 gél. 300 mg	3,19		NR	0,11

■ Calcium dobésilate

DOXIUM					
3 à 6 cp./j aux repas	30 cp. 250 mg	3,69		NR	0,12

■ Naftazone

ETIOVEN					
1 cp./j en milieu de journée	30 cp. à 30 mg	6,40		NR	0,21

PROPRIÉTÉS

Veinotoniques appartenant en grande majorité à la famille des **flavonoïdes**. Augmentent le tonus veineux et la résistance capillaire et diminuent la perméabilité capillaire.
Bénéfice non démontré en dehors de la crise hémorroïdaire.

INDICATIONS

Poussées hémorroïdaires aiguës congestives non compliquées (posologie maximale).
Insuffisance veino-lymphatique.
Troubles fonctionnels de la fragilité capillaire (ecchymoses, pétéchies, gingivorragies, etc.).

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement** : innocuité non établie avec le **naftazone**.
Association aux **IMAO** et hyperthyroïdie pour l'**heptaminol**.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs bénins.
Diarrhée chronique (nécessitant l'arrêt du traitement).

INSUFFISANCE VEINEUSE - VARICES (2)

Traitement antivariqueux

Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical est indiqué en cas de varices importantes ou symptomatiques, d'ulcère variqueux ou de thromboses superficielles. La perméabilité des troncs veineux profonds sera préalablement vérifiée.

On distingue plusieurs traitements.

- *Stripping* : éveinage à l'aide d'un guide ou *stripper* de la totalité de la veine, de la malléole à la crosse. Il peut être réalisé sous anesthésie générale ou locorégionale. Il sera éventuellement complété par la résection des perforantes et l'injection de substances sclérosantes.
- Cryo-éveinage.
- Phlébectomie ambulatoire.
- Cure CHIVA : cure conservatrice et hémodynamique de l'insuffisance veineuse ambulatoire. Elle a pour objectif, par des sections-sutures étagées réalisées en ambulatoire, de modifier le trajet et le sens de la circulation veineuse du réseau superficiel vers le réseau profond. Elle permet de conserver le capital tronculaire saphénien mais expose au risque de récidive et d'échec.

Contre-indications au traitement chirurgical :
- Âge avancé.
- Obésité.
- Grossesse.
- Lymphœdème fixé.
- Sclérodermie.
- Artérite.
- Thrombose veineuse profonde récente.

Injections sclérosantes

L'injection dans la veine d'un produit irritant pour l'endothélium va transformer la varice en un cordon fibreux non perméable.

On utilisera le ***TROMBOVAR*** pour les grosses varices ou de taille moyenne, l'***AETOXISCLÉROL*** pour les varices de toutes tailles et le ***SCLÉRÉMO*** pour les varices de toutes tailles et les varicosités.

Le traitement complet comprend 2 à 5 séances espacées de 7 à 15 j. Les injections sont pratiquées en IV strict sur un malade assis, jambes pendantes. Après introduction de l'aiguille, le membre est mis à l'horizontale et l'injection est effectuée.

Lors de la 1re séance, on injectera :
- 3 mL de ***SCLÉRÉMO*** dilué au 2/3 dans de l'eau distillée stérile ;
- ou 1 mL d'***AETOXISCLÉROL*** à 0,25 ou 0,5 % ;
- ou 1 mL de ***TROMBOVAR*** à 1 %.

Au cours des séances ultérieures, on multipliera les points d'injection en augmentant progressivement les doses, sans dépasser 2 mL de ***TROMBOVAR*** à 3 %, 2 mL d'***AETOXISCLÉROL*** à 3 % ou 10 mL de ***SCLÉRÉMO***.

Complications de la sclérothérapie :
- Collection hématique.
- Veinite.
- Pigmentation et télangiectasies.
- Ischémie aiguë (injection intra-artérielle).
- Nécrose locale (injection dans le tissu sous-cutané).
- Thrombose veineuse profonde sur terrain favorisant.

SCLÉROSANTS VEINEUX

■ Alun de chrome + glycérol

SCLÉRÉMO					
Débuter par 3 mL dilués au 2/3 puis augmenter sans dépasser 10 mL	5 amp. de 2 mL	9,95	II	NR	1,99

■ Lauromacogrol

AETOXISCLÉROL TAMPONNÉ					
Débuter par 1 mL à 0,5 % puis augmenter sans dépasser 2 mL à 3 %	5 amp. de 2 mL à 0,25 %	7,99	II	NR	1,60
Toutes les ampoules contiennent 0,1 mL d'alcool	5 amp. de 2 mL à 0,5 %	8,11	II	NR	1,62
	5 amp. de 2 mL à 2 %	10,89	II	NR	2,18
	5 amp. de 2 mL à 3 %	11,86	II	NR	2,37

■ Tétradécyl sulfate de sodium

TROMBOVAR					
Débuter par 1 mL à 1 % puis augmenter sans dépasser 2 mL à 3 %	10 amp. de 2 mL à 1 %	2,89	II	35 %	0,29
	10 amp. de 2 mL à 3 %	2,99	II	35 %	0,30

PROPRIÉTÉS

Produits sclérosant l'endothélium, transformant la varice en un cordon fibreux non perméable.
Effet sclérosant maximal (par ordre décroissant) : ***TROMBOVAR***, ***AETOXISCLÉROL*** et ***SCLÉRÉMO***.

INDICATIONS

Sclérose des varices et varicosités.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie.
Très grosses veines et veines difficiles à atteindre.
Phlébites profondes et patient sous traitement anticoagulant.
Affections fébriles.
Patient sous médicament à effet antabuse (***AETOXISCLÉROL***).
Atteinte rénale (***SCLÉRÉMO***).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Médecin expérimenté.
Injection intraveineuse stricte.
Adaptation de la puissance du produit sclérosant à la taille des varices.
Contention élastique associée (au moins pendant les 3 j suivant la sclérose).
Utiliser avec prudence chez le sujet diabétique.

EFFETS SECONDAIRES

Réactions allergiques.
Nécrose cutanée.
Ischémie artérielle.
Pigmentation résiduelle.

Dermatologie

SOMMAIRE

MALADIES

Acné (1) 250
Acné (2) 252
Acné (3) 254
Acné (4) 256
Acné (5) 258

Dermatite séborrhéique (1) 264
Dermatite séborrhéique (2) 265
Alopécies (1) 266
Alopécies (2) 268

Eczémas (1) - eczéma de contact 270
Eczémas (2) - Dermatite atopique 272
Eczémas (3) 274

Eczémas (4) - dysidrose 276

MÉDICAMENTS

Antiacnéiques locaux (1) - dérivés de la vitamine A (1) 251
Antiacnéiques locaux (2) - dérivés de la vitamine A (2) 253
Antiacnéiques locaux (3) - dérivés de la vitamine A (3) 255
Antiacnéiques locaux (4) - peroxyde de benzoyle 257
Antiacnéiques locaux (5) - antibiotiques 259
Antiacnéiques généraux (1) - dérivés de la vitamine A (1) 260
Antiacnéiques généraux (2) - dérivés de la vitamine A (2) - pharmacologie 261
Antiacnéiques généraux (3) - dérivés du zinc 262
Antiacnéiques généraux (4) - antiandrogènes 263

Anti-alopéciques (1) 267
Anti-alopéciques (2) 269
Shampooings à base de goudron 269
Pains sans savon 269
Dermocorticoïdes (1) - Dermocorticoïdes de classe IV 271
Dermocorticoïdes (2) - Dermocorticoïdes de classe III (1) 273
Dermocorticoïdes (3) - Dermocorticoïdes de classe III (2) 275
Émollients 275
Dermocorticoïdes (4) - Dermocorticoïdes de classe II 277

Dermocorticoïdes (5) - Dermocorticoïdes de classe I 278
Dermocorticoïdes (6) - règles de prescription 278
Dermocorticoïdes (7) - pharmacologie .. 279
Antiscabieux 281
Antiparasitaires 281
Antiscabieux et antipédiculeux (1) 283
Antiscabieux et antipédiculeux (2) 284
Antipédiculeux 285
Antibiotiques locaux 287

Gale 280

Pédiculoses 282

Infections cutanées bactériennes (1) - impétigo 286
Infections cutanées bactériennes (2) - érysipèle 288
Infections cutanées bactériennes (3) - furoncles - anthrax 289
Érythrasma 289
Intertrigo (1) 290
Intertrigo (2) 291
Lucite estivale bénigne 292
Infections sexuellement transmissibles (1) 294
Infections sexuellement transmissibles (2) 295
Infections sexuellement transmissibles (3) 296
Infections sexuellement transmissibles (4) 297
Mycoses cutanées et muqueuses (1) - candidoses cutanées et muqueuses .. 300
Mycoses cutanées et muqueuses (2) - dermatophyties 302
Mycoses cutanées et muqueuses (3) - pityriasis versicolor 304

Psoriasis (1) 310
Psoriasis (2) 312

Psoriasis (3) 314
Psoriasis (4) 316

Rosacée 320
Tumeurs cutanées bénignes (1) 322

Tumeurs cutanées bénignes (2) 326
Tumeurs cutanées malignes (1) 328
Tumeurs cutanées malignes (2) 329

Antiphotosensibilisants 293

Immunomodulateur 298

Antifongiques locaux (1) - antifongiques azolés (1) 301
Antifongiques locaux (2) - antifongiques azolés (2) 303
Antifongiques locaux (3) - kératolytique 305
Antifongiques locaux (4) - vernis antifongiques 306
Antifongiques locaux (5) - famille des pyridones 307
Antifongiques locaux (6) - divers 308
Antifongiques oraux 309
Vitamine D locale (1) 311
Vitamine D locale (2) 313
Rétinoïdes locaux 313
Goudrons 315
Rétinoïdes oraux 317
Photothérapies UVA-UVB (1) 318
Photothérapies UVA-UVB (2) 319
Métronidazole local 321
Kératolytiques - acide salicylique (1) 323
Kératolytiques - acide salicylique (2) 324
Kératolytiques - acide salicylique (3) 325
Antimitotiques locaux 327

Ulcères cutanés (1) 330
Ulcères cutanés (2) 331
Cicatrisants cutanés 332
Bas et bandes de compression veineuse 332
Ulcères cutanés - pansements (1) 333
Ulcères cutanés - pansements (2) 334
Ulcères cutanés - pansements (3) 335
Urticaire - Œdème de Quincke (1) 336
Antihistaminiques H_1 (1) 337
Urticaire - Œdème de Quincke (2) 338
Antihistaminiques H_1 (2) 339
Urticaire - Œdème de Quincke (3) 340
Antihistaminiques H_1 (3) 341
Antihistaminiques H_1 (4) 342
Antihistaminiques H_1 (5) - pharmacologie 343
Antiseptiques (1) 344
Antiseptiques (2) 345
Antiseptiques (3) 346
Antiseptiques (4) 347
Antiseptiques (5) 348
Antiseptiques (6) 349
Antiseptiques (7) 350
Antiseptiques (8) 351
Antiseptiques (9) 352
Antiseptiques (10) 353
Antiseptiques (11) 354
Antiseptiques (12) 355

ACNÉ (1)

L'acné est une affection d'une extrême fréquence (80 à 100 % de la population est atteinte à l'adolescence), localisée aux régions séborrhéiques du visage et du tronc. La présence de **comédons** (kystes ouverts ou « points noirs ») est la caractéristique quasi pathognomonique de l'acné ; les comédons sont associés à des kystes fermés (« points blancs ») et à des lésions inflammatoires (papules, nodules, pustules) ; la forme typique est appelée acné polymorphe juvénile et associe à des degrés divers ces différentes lésions.

Diagnostics différentiels : autres dermatoses papuleuses ou folliculaires faciales : dermite péri-orale, rosacée, *Pyoderma* faciale, *Pili incarnati* des sujets à peau noire, angiofibromes de l'ÉPILOIA, syphilis secondaire.

Physiopathologie

L'acné procède de 3 mécanismes intriqués.

Hyperséborrhée

La sécrétion de sébum par les glandes sébacées est sous la dépendance des androgènes ; la dihydrotestostérone issue de la transformation de la testostérone par la 5α-réductase entraîne une augmentation de volume de la glande sébacée et une augmentation de la sécrétion de sébum.

Dosages des androgènes plasmatiques dans l'acné féminine

Testostérone libre, Δ-4-androstènedione, sulfate de DHA.
Indications :
– signes d'hyperandrogénie associés à l'acné ;
– acné sévère et/ou résistante à des traitements bien conduits.

Rétention sébacée

Il existe une kératinisation anormale du canal excréteur des glandes sébacées provoquant une obstruction et la formation de kystes. Cette hyperkératose est attribuée à l'action irritante des acides gras du sébum.

Inflammation

Elle provient de la rupture dans le derme des kystes dont la paroi est fragilisée par les acides gras du sébum.

Une bactérie anaérobie saprophyte des glandes sébacées, *Propionibacterium acnes* (P. a.), favorise la production d'acides gras, synthétise des enzymes qui agressent la paroi du follicule sébacé et favorise le chimiotactisme des neutrophiles catalysant ainsi l'inflammation.

ANTIACNÉIQUES LOCAUX (1) - DÉRIVÉS DE LA VITAMINE A (1)

■ Trétinoïne (ou vitamine A acide)

EFFEDERM					
Acné : 1 appl. le soir après la toilette sur une peau bien sèche pendant plusieurs sem. en attaque puis 2 à 3 fois/sem. en entretien	30 g (crème 0,05 %) 50 mL (lotion 0,05 %)	3,10 4,81	I I	35 % 35 %	0,10 0,10
LOCACID					
Idem ***EFFEDERM*** Réservé aux acnés du tronc	30 g (crème 0,05 %) 15 mL (fl. de sol. 0,1 %)	2,86 2,86	I I	35 % 35 %	0,10 0,19
RETACNYL					
Idem ***EFFEDERM***	30 g (crème 0,025 %) 30 g (crème 0,05 %)	10,64 10,64	I I	NR NR	0,35 0,35
KETREL					
Idem ***EFFEDERM***	30 g (crème 0,05 %)	2,72	I	35 %	0,09

■ Adapalène

DIFFERINE					
Acné : 1 appl. le soir après la toilette sur une peau bien sèche pendant plusieurs sem. en attaque puis 2 à 3 fois/sem. en entretien	30 g (gel ou crème 0,1 %)	6,46	I	35 %	0,22
EPIDUO					
Idem ***DIFFERINE***	30 g (gel ou crème)	25,66	I	NR	0,86

ACNÉ (2)

Buts du traitement

Diminuer la séborrhée, supprimer la rétention sébacée et limiter la composante inflammatoire.

Mesures générales

• Rechercher des signes d'hyperandrogénie chez la femme : hirsutisme, acné importante de topographie thoracique, anomalies des règles.

• Rechercher un médicament inducteur : **antiépileptiques** (**phénobarbital**, **phénytoïne**), **antidépresseurs** (**lithium**, **amineptine**), **corticoïdes locaux** et généraux *(notamment le* **triamcinolone injectable** *qui peut déclencher une acné 3 mois après l'injection*), **vitamine B12**, **iode**, **brome** (*antitussifs, expectorants, sédatifs*), **androgènes** (***anabolisants, contraceptifs oraux***), **isoniazide** , **ciclosporine**, **azathioprine**.

• Rechercher des facteurs aggravants locaux : cosmétiques comédogènes, profession (*travailleurs de la restauration, garagistes*), excoriations (« acné excoriée des jeunes filles »).

On ne négligera pas le retentissement psychologique de l'acné chez un adolescent, ni le risque cicatriciel ultérieur.

Une relation de confiance est nécessaire avec le patient pour l'observance du traitement souvent long et difficile.

Ce qu'il faut dire au patient

• L'acné est le résultat d'une plus grande sensibilité des glandes sébacées aux androgènes.
• L'acné ne disparaît pas avec le mariage ni avec les premiers rapports sexuels, mais avec les traitements et avec le temps.
• Les traitements dont nous disposons ne sont pas efficaces dans les 15 jours mais après plusieurs semaines.
• Le début du traitement est parfois difficile en raison d'une possible exacerbation des lésions et des effets irritatifs imposant d'espacer les applications.
• Un traitement d'entretien local est souvent nécessaire au long cours pour éviter les récidives.
• Les kystes ne doivent pas être manipulés mais extraits par le dermatologue (nettoyage de peau).
• Le soleil est un faux ami de l'acné et provoque une poussée après une amélioration initiale.
• Les aliments, notamment le chocolat et la charcuterie, ne donnent pas d'acné.
• L'acné n'est pas due à un défaut d'hygiène ; elle n'est pas le résultat d'un comportement particulier (notamment la masturbation ne donne pas d'acné).

ANTIACNÉIQUES LOCAUX (2) - DÉRIVÉS DE LA VITAMINE A (2)

PROPRIÉTÉS

La **trétinoïne** favorise l'élimination des kystes ouverts et fermés et prévient leur formation.
L'**adapalène** possède de plus une activité anti-inflammatoire.

INDICATIONS

– Acné à prédominance rétentionnelle.
– Troubles de la kératinisation.
– Prévention et traitement de l'héliodermie (**trétinoïne** seulement).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Tester la sensibilité individuelle en début de traitement par une touche d'essai sur une petite partie du visage, espacer les applications en cas d'irritation.
Commencer par des faibles concentrations chez les sujets à peau fragile (roux, blonds, peau fine) et en cas d'association avec d'autres topiques irritants (**peroxyde de benzoyle**, **érythromycine**).
Appliquer avec prudence autour des yeux, des narines et de la bouche.
Ne pas s'exposer au soleil (photosensibilisation).
Grossesse : ne pas utiliser pendant la grossesse. Donner une contraception aux femmes en âge de procréer.

EFFETS SECONDAIRES

Des signes d'irritation à type d'érythème, de cuisson et de desquamation peuvent survenir en début de traitement, ils doivent faire espacer les applications (1 soir sur 2 ou 3) ; ces signes sont transitoires.
Une poussée d'acné est possible en début de traitement.
Les effets secondaires de l'**adapalène** sont moins intenses pour une efficacité qui semble identique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Inactivation par le **peroxyde de benzoyle**. Ne pas associer avec **isotrétinoïne** (risque d'irritation +++).

ACNÉ (3)

Mesures spécifiques [1]

Acné rétentionnelle modérée

Vitamine A acide locale, **trétinoïne** 0,05 % crème (***EFFEDERM***) : 1 application le soir sur tout le visage y compris sur les zones non visiblement atteintes à l'exception des paupières, du pourtour narinaire et des lèvres rouges, 1/4 h après la toilette sur une peau sèche.

Un **nettoyage de peau** sera effectué par le dermatologue après 1 à 2 mois de traitement local ; il consiste à extraire les kystes ouverts et fermés manuellement à l'aide d'une lame de bistouri n° 11 et d'un tire-comédons.

On peut utiliser l'**isotrétinoïne locale**, pour une efficacité identique mais un coût plus élevé. L'**adapalène** est moins irritant que la **trétinoïne** 0,05 % pour une efficacité qui semble inférieure.

Le **peroxyde de benzoyle** a une action mixte, anti-inflammatoire et antirétentionnelle.

Acné inflammatoire [1]

- **Peroxyde de benzoyle** (***CUTACNYL*** *2,5 gel aqueux*) : une application le soir sur tout le visage y compris les zones apparemment saines à l'exception des paupières, du pourtour narinaire et des lèvres rouges, 1/4 h après la toilette sur une peau sèche.
- Antibiothérapie locale, **érythromycine** (***ERYFLUID*** 4 %) en solution à tamponner sur toutes les lésions rouges, le matin après la toilette (intérêt probablement très limité des antibiotiques locaux).
- Antibiothérapie orale, **doxycycline** 100 mg : un cp. le soir au dîner avec un grand verre d'eau pendant 15 jours puis une gélule à 50 mg pendant 1 mois 1/2.
- **Zinc** (***RUBOZINC***) : 2 gélules une fois par jour pendant 3 mois à distance des repas ; l'efficacité serait identique à celle des cyclines sur l'inflammation chez les bons répondeurs avec moins d'effets secondaires.

Acné polymorphe (mixte inflammatoire et rétentionnelle)

C'est la forme la plus fréquente.

Association des traitements précédents, par exemple :

– toilette du visage matin et soir avec un gel ou une eau adaptés type ***SEBIUM MOUSSANT*** ou ***H_2O***, à rincer ;

– puis crème hydratante type ***CLEAN-AC*** sur le visage ;

– dans la journée, photoprotection externe en cas d'ensoleillement important ;

– **doxycycline** 100 mg : un cp. au dîner avec un grand verre d'eau ;

– le soir après la toilette du visage, sur une peau sèche, application d'***EFFEDERM***, avec prudence au début.

Il est important de revoir le patient à 2 mois pour la surveillance de la tolérance, de l'observance et de l'efficacité du traitement, et la réalisation éventuelle d'un nettoyage de peau.

Le traitement doit être maintenu plusieurs semaines à plusieurs mois et poursuivi par un traitement local d'entretien à raison de 2 à 3 applications par semaine.

La résistance bactériologique est reconnue comme un problème croissant amenant à **ne pas utiliser les antibiotiques systémiques seuls** dans les acnés mineures.

ANTIACNÉIQUES LOCAUX (3) - DÉRIVÉS DE LA VITAMINE A (3)

■ Isotrétinoïne locale

ROACCUTANE					
Acné : 1 appl. le soir après la toilette sur une peau bien sèche en traitement d'attaque pendant plusieurs sem., puis 2 à 3 appl./sem. en entretien	30 g (gel 0,05 %)	12,54	I	NR	0,42

■ Isotrétinoïne + érythromycine

ANTIBIOTREX					
Acné polymorphe : 1 à 2 appl./j sur peau bien sèche	30 g (gel)	12,69	I	NR	0,42

PROPRIÉTÉS

L'**isotrétinoïne locale** a la même action que la **trétinoïne** dont elle est dérivée. Son efficacité semble identique à celle de la **trétinoïne** pour un prix nettement supérieur.

INDICATIONS

Acné rétentionnelle.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Tester la sensibilité individuelle en début de traitement par une touche d'essai sur une petite partie du visage, espacer les applications en cas d'irritation. Appliquer avec prudence autour des yeux, des narines et de la bouche. Ne pas s'exposer au soleil (photosensibilisation).

Grossesse : ne pas utiliser pendant la grossesse. Donner une contraception aux femmes en âge de procréer.

EFFETS SECONDAIRES

Une irritation et une poussée de l'acné peuvent se voir en début de traitement ; ces effets sont transitoires et doivent faire espacer les applications.

ACNÉ (4)

Acné rétentionnelle sévère, acné résistante à des traitements bien conduits ou récidivante à l'arrêt de ces derniers [2]

Rétinoïde, **isotrétinoïne** (***ROACCUTANE***) : 0,5 à 1 mg/kg/j, en 1 à 2 prises, jusqu'à une dose cumulée de 100 à 150 mg/kg.

On associe une hydratation du visage (***CLEAN-AC***, ***PHYSIANE***), des lèvres (***CÉRCERA-CUTA***, ***VASELINE OFFICINALE***, ***STICK SVR***, ***STICK AU COLD CREAM AVÈNE***) et éventuellement des yeux (***ILAST*** et ***NUTRIVISC***), une photoprotection externe (***PHOTODERM AKN 30***), ainsi qu'une surveillance biologique des transaminases, des triglycérides et du cholestérol total.

- Un accord de soins et de contraception doit être *remis à la patiente et signé* avant d'entreprendre le traitement par **isotrétinoïne**.
- À chaque *consultation mensuelle* le médecin doit s'assurer que le *test qualitatif plasmatique de grossesse* a bien été réalisé, que la *contraception efficace* est bien suivie et que la patiente a *bien compris les risques d'une grossesse sous* ***ROACCUTANE***.
- Le médecin doit encore *noter* tous ces éléments *sur l'ordonnance* ; dans le cas contraire le médicament ne sera pas délivré par le pharmacien.

Autres traitements

Traitements hormonaux [1]

Le traitement antiandrogène local idéal reste à inventer.

L'**acétate de cyprotérone** (***ANDROCUR***) est indiqué :

– chez la femme jeune désirant une contraception orale : pilule ***DIANE 35*** ou ses génériques à laquelle on peut ajouter 1/2 à 1 cp. d'***ANDROCUR*** les 10 premiers jours du cycle en cas d'efficacité insuffisante jugée après 3 à 4 cycles ;

– chez la femme ayant une acné sévère et/ou une hyperandrogénie marquée d'origine ovarienne ou périphérique : ***ANDROCUR***, 1 cp. du 5e au 25e jour du cycle + ***ŒSTROGEL*** du 16e au 25e jour du cycle. L'effet contraceptif n'est garanti qu'à partir du 3e cycle (schéma de F. Kutten).

Ces traitements imposent une surveillance gynécologique stricte.

Traitements adjuvants [1]

- Ne pas solliciter la séborrhée avec des nettoyages agressifs et répétés de la peau ; utiliser des pains surgras sans savon ou des produits moussants pour peau acnéique (***CLEANANCE GEL NETTOYANT***).
- Hydrater la peau avec des émulsions eau dans l'huile respectant le film hydrolipidique naturel de la peau (***CLEAN-AC***).
- Utiliser une photoprotection externe.
- Le traitement des cicatrices résiduelles ne s'envisage qu'après guérison complète de l'acné, on aura recours à différentes techniques : peeling chimique, dermabrasion, laser resurfacing, relèvement chirurgical.

Les peelings n'ont pas démontré cliniquement la preuve de leur efficacité dans le traitement de l'acné.

L'intérêt de l'extraction manuelle des kystes fermés et comédons est fondé sur l'expérience.

L'efficacité des lampes et lasers n'est pas démontrée.

ANTIACNÉIQUES LOCAUX (4) - PEROXYDE DE BENZOYLE

■ Peroxyde de benzoyle

CUTACNYL					
Acné mixte : 1 appl. le soir après la toilette sur peau sèche, plusieurs sem. en attaque, puis 2 à 3 fois/sem. en entretien	40 g (gel aqueux 2,5 %) 40 g (gel aqueux 5 %) 40 g (gel aqueux 10 %)	2,72 2,81 2,81	II II II	35 % 35 % 35 %	0,07 0,07 0,07
EFFACNÉ					
Idem ***CUTACNYL***	30 g (gel aqueux 5 %) 40 g (gel aqueux 5 %)	4,91	II II	NR NR	0,16
PANOXYL					
Idem ***CUTACNYL*** ***PANOXYL*** pain dermatologique Pour la toilette du visage 2 fois/j	40 g (gel alcool. 5 %) 40 g (gel alcool. 10 %) 1 pain 10 %	2,89 2,89 11,55	II II II	35 % 35 % NR	0,07 0,07 11,55
PANNOGEL					
Idem ***CUTACNYL***	40 g (gel aqueux 5 %) 40 g (gel aqueux 10 %)	2,60 2,60	II II	35 % 35 %	0,07 0,07

PROPRIÉTÉS

Anti-inflammatoire, antibactérien et un peu kératolytique.

INDICATIONS

Acné polymorphe avec prédominance inflammatoire.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux peroxydes (eau oxygénée).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Commencer par des faibles concentrations pour les peaux fragiles avec une touche d'essai (*cf.* **trétinoïne**). Espacer les applications en cas d'irritation. Appliquer avec prudence autour des yeux, des narines et de la bouche.
Pas d'exposition solaire (photosensibilisation).
Décoloration des textiles (literie, vêtements).
Pas de contre-indication pendant la grossesse.

EFFETS SECONDAIRES

Irritation imposant un espacement des applications. Photosensibilisation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le **peroxyde de benzoyle** inactive la **trétinoïne** et l'**érythromycine**.

ACNÉ (5)

Formes particulières cliniques

Folliculite à bacilles Gram négatif

Complication du traitement antibiotique oral de l'acné, cette éruption subite de pustules impose un arrêt des **cyclines orales** et un traitement antibiotique adapté aux prélèvements bactériologiques locaux.

Acné fulminans

L'**isotrétinoïne** est peu efficace ; on associe un **corticoïde général**, **prednisone** (***CORTANCYL***), 1 mg/kg/j à une cycline à 1 g/j.

Acné avec œdème facial

Isotrétinoïne, 1 mg/kg/j, ou **prednisone** 1 mg/kg/j.

Acné néonatale

Absence de traitement avec résolution spontanée le plus souvent, mais dépend de l'intensité des symptômes et peut aller jusqu'à la prescription d'**isotrétinoïne** orale.

Traitement de l'acné par voie générale (Afssaps novembre 2003) [2]

- 1. Il n'y a pas lieu de prescrire de l'isotrétinoïne en dehors des acnés sévères nodulokystiques et conglobata et des acnés résistantes à un traitement classique*.
- 2. Il n'y a pas lieu, du fait du risque tératogène, de débuter un traitement de l'acné par **isotrétinoïne**, sans avoir vérifié qu'il n'y a pas de grossesse en cours par un test qualitatif de grossesse et sans qu'un moyen efficace de contraception ait été instauré un mois avant le début du traitement.
- 3. Il n'y a pas lieu, du fait du risque tératogène, de poursuivre un traitement de l'acné par **isotrétinoïne**, sans avoir vérifié qu'il n'y a pas de grossesse en cours par un test qualitatif de grossesse répété tous les 2 mois, et sans qu'un moyen efficace de contraception soit poursuivi.
- 4. Il n'y a pas lieu, du fait du risque tératogène, d'arrêter le moyen efficace de contraception avant la fin du premier mois suivant l'arrêt du traitement par **isotrétinoïne****.
- 5. Il n'y a pas lieu, dans le traitement de l'acné par **isotrétinoïne**, de pratiquer d'autres examens*** que le dosage des transaminases, du cholestérol total et des triglycérides.
- 6. Il n'y a pas lieu, dans le traitement de l'acné, d'associer les **cyclines** à l'**isotrétinoïne** du fait du risque d'hypertension intracrânienne.
- 7. Il n'y a pas lieu, dans le traitement de l'acné, de prescrire l'**isotrétinoïne** à une dose inférieure à 0,5 mg/kg/jour — dose initiale optimale — ou supérieure à 1 mg/kg/jour.
- Il n'y a pas lieu, dans le traitement de l'acné, d'administrer une dose cumulée de plus de 150 mg/kg d'**isotrétinoïne** par cure.

CONSENSUS

[1] Guidelines of care for acne vulgaris management, *AAD*, 2007, www.aad.org
[2] Traitement de l'acné par voie générale, *Afssaps*, 2007, www.agmed.sante.gouv.fr

* L'AMM précise que l'acné est résistante après un traitement classique (traitement antibiotique en association avec des traitements locaux) d'au moins 3 mois.
** Au terme de cette période, il conviendra de vérifier qu'il n'y a pas de grossesse en cours par un test qualitatif de grossesse pratiqué une semaine après la fin de la contraception, c'est-à-dire 5 sem. après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne.
*** Sauf les examens nécessaires pour répondre aux conditions des références 3, 4, 5 et sauf comorbidité.

ANTIACNÉIQUES LOCAUX (5) - ANTIBIOTIQUES

Érythromycine percutanée

ERYFLUID					
Acné inflammatoire : à tamponner sur toutes les lésions inflammatoires 1 à 2 fois/j pendant plusieurs sem.	30 mL (sol. alcool. 4 %) 100 mL (sol. alcool. 4 %)	2,35 5,35	I I	35 % 35 %	0,08 0,05
ÉRYTHROGEL					
Idem ***ERYFLUID***	30 g (gel alcool. 4 %)	2,92	I	35 %	0,10
ÉRYTHROMYCINE BAILLEUL					
Idem ***ERYFLUID***	100 mL (sol. alcool. 4 %)	5,08	I	35 %	0,05
STIMYCINE					
Idem ***ERYFLUID***	100 mL (sol. alcool. 2 %)	4,62	I	35 %	0,05

Érythromycine en association

ERYLIK					
Idem ***ERYFLUID***	30 g (gel alcool. 4 %)	3,81	I	35 %	0,13

Clindamycine percutanée

DALACINE T TOPIC					
Idem ***ERYFLUID***	30 mL (sol. alcool. 1 %)	10,14	I	NR	0,34
ZINDACLINE					
Idem ***ERYFLUID***	30 g (gel 1 %)	11,16	I	NR	0,37
CLINDAMYCINE STRAGEN					
Idem ***ERYFLUID***	30 mL (sol. 1 %) 100 mL (sol. 1 %)	7,91 22,32	I I	NR NR	0,26 0,22

Acide azélaïque

FINACEA					
Idem ***ERYFLUID***	30 g (tube 15 %)	18,96	I	NR	0,63

PROPRIÉTÉS

Antibiotiques locaux de la famille des macrolides et des lincosanides agissant sur *Propionibacterium acnes* et ayant une action anti-inflammatoire dans l'acné.

INDICATIONS

Acné inflammatoire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éviter l'application à proximité des yeux et de la bouche.

Utiliser la **clindamycine** avec prudence en cas d'antécédent de colite pseudo-membraneuse.
Grossesse : innocuité de la **clindamycine** non démontrée.
Allaitement : innocuité de la **clindamycine** non démontrée.

EFFETS SECONDAIRES

Signes d'irritation transitoires.
Risque non exclu de colite pseudo-membraneuse avec la **clindamycine**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Inactivation par le **peroxyde de benzoyle**.

ANTIACNÉIQUES GÉNÉRAUX (1) - DÉRIVÉS DE LA VITAMINE A (1)

■ Isotrétinoïne

ROACCUTANE					
Réservé aux acnés sévères ou résistantes aux traitements bien conduits : 0,5 à 1 mg/kg/j en 1 à 2 prises/j aux repas jusqu'à une dose cumulée de 100 à 150 mg/kg	30 caps. 5 mg 30 caps. 10 mg 30 caps. 20 mg	10,49 17,36 29,69	I I I	65 % 65 % 65 %	0,35 0,58 0,99
CURACNÉ Gé					
Idem ***ROACCUTANE***	30 caps. 5 mg 30 caps. 10 mg 30 caps. 20 mg 30 caps. 40 mg	9,50 15,69 26,80 46,99	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,32 0,52 0,89 1,57
PROCUTA Gé					
Idem ***ROACCUTANE***	30 caps. 5 mg 30 caps. 10 mg 30 caps. 20 mg	9,50 15,69 26,80	I I I	65 % 65 % 65 %	0,32 0,52 0,89
CONTRACNE					
Idem ***ROACCUTANE***	30 caps. 5 mg 30 caps. 10 mg 30 caps. 20 mg 30 caps. 40 mg	9,50 15,69 26,80 46,99	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,32 0,52 0,89 1,57
PROCUTA					
Idem ***ROACCUTANE***	30 caps. 40 mg	46,99	I	65 %	1,57

ANTIACNÉIQUES GÉNÉRAUX (2) - DÉRIVÉS DE LA VITAMINE A (2) PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Dérivé de la vitamine A, l'**isotrétinoïne** est anti-séborrhéique, kératolytique et dans une moindre mesure anti-inflammatoire.

INDICATIONS

D'emblée dans les acnés sévères (nodulo-kystique, conglobata) ; en seconde intention dans les acnés résistantes ou récidivantes après des traitements majeurs bien conduits.
Hidrosadénite suppurée à un stade peu avancé, folliculite disséquante du cuir chevelu.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.
Femmes en âge de procréer sans contraception efficace.
Dyslipidémie, hypervitaminose A, insuffisances hépatique ou rénale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Contraception efficace chez la femme en période d'activité génitale, débutée 1 mois avant le début du traitement et poursuivie 1 mois après la fin du traitement.
Accord de soins et de contraception signé par la patiente ; évaluation mensuelle de l'observance de la contraception et de la compréhension par la patiente des risques d'une grossesse sous **isotrétinoïne**. Réalisation avant le traitement puis de façon mensuelle d'un test qualitatif plasmatique de grossesse. Surveillance avant et pendant le traitement (à 1 mois puis tous les 2 mois) des transaminases, des triglycérides et du cholestérol total.
L'association **éthinylestradiol + cyprotérone** : ***DIANE 35*** et ses génériques ne doivent pas être utilisés comme **contraceptif oral** en association avec l'**isotrétinoïne** (indice de Pearl inconnu).
Pas de port de lentilles de contact.

EFFETS SECONDAIRES

Tératogénicité +++.

> La contraception et la réalisation d'un test qualitatif plasmatique de grossesse sont obligatoires pour toutes les femmes traitées par **isotrétinoïne**.

Cutanéo-muqueux : chéilite, xérose, sécheresse buccale, desquamation palmo-plantaire, érythème facial, chute de cheveux, fragilité des ongles, poussée transitoire de l'acné dans le 1er mois.
Osseux : douleurs osseuses, arthralgies, hyperostoses, soudure prématurée des cartilages de conjugaison chez l'enfant.
Ophtalmologiques : sécheresse oculaire, intolérance au port des lentilles cornéennes, conjonctivite, opacités cornéennes, myopie.
Divers : myalgies, céphalées par hypertension intracrânienne, élévation des phosphatases alcalines et des transaminases, hépatites, élévation du cholestérol total et des triglycérides.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les **tétracyclines** sont contre-indiquées en raison du risque d'hypertension intracrânienne.
Association avec la **phénytoïne** à surveiller.

ANTIACNÉIQUES GÉNÉRAUX (3) - DÉRIVÉS DU ZINC

■ Zinc (ou gluconate de zinc)

GRANIONS DE ZINC					
Acné inflammatoire : 30 mg/j à distance des repas, pendant 3 mois puis 15 mg/j en entretien	30 amp. buv. 15 mg	4,51		35 %	0,15
RUBOZINC					
Idem ***GRANIONS DE ZINC***	30 gél. 15 mg 60 gél. 15 mg	5,61 8,49		35 % 35 %	0,19 0,14
EFFIZINC					
Idem ***GRANIONS DE ZINC***	30 gél. 15 mg 60 gél. 15 mg	4,85 8,49		35 % 35 %	0,16 0,14

PROPRIÉTÉS

Agit sur la composante inflammatoire de l'acné par un mécanisme mal connu.

INDICATIONS

Acné inflammatoire.
Acrodermatite entéropathique.

EFFETS SECONDAIRES

Gastralgies spontanément résolutives, surtout avec le sulfate de zinc.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prendre à distance des repas et d'autres médicaments éventuellement associés.
Anémie sidéroblastique par carence en cuivre si traitement prolongé à forte dose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Possibilité de chélation intestinale du **zinc** par les aliments riches en acide phytique (pain complet, maïs, soja, etc.).
Associations déconseillées : **cyclines**, **antiacides**, **calcium**, **fer** (chélation).

ANTIACNÉIQUES GÉNÉRAUX (4) - ANTIANDROGÈNES

■ Cyprotérone acétate

ANDROCUR					
Acné sévère et/ou hyperandrogénie d'origine ovarienne ou périphérique : 1 cp. du 5e au 25e j du cycle associé à un œstrogène du 16e au 25e j (schéma de Kutten)	20 cp. séc. 50 mg	13,69	I	65 %	0,68

■ Cyprotérone acétate + œstrogène

DIANE 35					
Contraception orale chez une femme ayant des signes mineurs d'hyperandrogénie : 1 cp./j pendant 21 j en commençant le 1er j du cycle	21 cp. 63 cp.	10,68 32,10	I I	NR NR	0,51 0,51
MINERVA					
Idem ***DIANE 35***	21 cp. 63 cp.	6,60 19,70	I I	NR NR	0,31 0,31
EVÉPAR					
Idem ***DIANE 35***	21 cp. 63 cp.	5,90 16,88	I I	NR NR	0,28 0,27
LUMALIA					
Idem ***DIANE 35***	21 cp. 63 cp.	5,48 16,23	I I	NR NR	0,26 0,26

PROPRIÉTÉS

Progestatif de synthèse ayant une action antiandrogénique, une action antigonadotrope et une action anti-œstrogénique.

INDICATIONS

Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale.
Manifestations d'hyperandrogénie chez la femme jeune désirant une contraception orale.
Certaines pubertés précoces, contraception orale chez les femmes ayant un lupus érythémateux systémique, cancer de la prostate.

CONTRE-INDICATIONS

Affections hépatiques graves, diabète sévère, antécédents ou maladie thromboemboliques, dépression chronique grave, tuberculose.
Celles des œstrogènes lorsqu'ils sont associés.
Grossesse et **allaitement**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Arrêt du traitement si : troubles oculaires, signes d'hépatite, accident thromboembolique, céphalées importantes.
Surveillance clinique : examen gynécologique avec palpation des seins, poids, pression artérielle.
Surveillance biologique : lipides sanguins, glycémie, bilan hépatique.

EFFETS SECONDAIRES

Chez la femme : troubles des règles (possible aménorrhée), prise de poids.
Chez l'homme : inhibition de la spermatogenèse, gynécomastie, variation du poids, impuissance.
Dans les 2 sexes : dyspnée, troubles visuels, aggravation d'une insuffisance veineuse existante, migraines et céphalées, accidents hépatiques doses-dépendants.

DERMATITE SÉBORRHÉIQUE (1)

Dermatose très fréquente, d'étiologie inconnue, touchant l'adulte surtout de sexe masculin. Elle réalise des plaques érythémato-squameuses, plus ou moins prurigineuses, caractérisées par leur distribution symétrique sur les régions séborrhéiques de la face et parfois du tronc, et sur le cuir chevelu.

Facteurs déclenchants

Divers facteurs sont connus pour déclencher des poussées de dermatite séborrhéique :
– facteurs environnementaux (climat froid et sec, stress, surmenage professionnel) ;
– pathologie sous-jacente (VIH, maladie de Parkinson) ;
– champignon saprophyte *(Malassezia furfur)* ;
– tics de grattage ;
– toilettes agressives (produits trop détersifs).

Cette affection peut être difficile à distinguer d'un psoriasis localisé au visage et au cuir chevelu en l'absence d'autres localisations classiques qui seront toujours cherchées ; il existe des similitudes cliniques importantes entre ces 2 affections cutanées chroniques et certains préfèrent parler de « sébopsoriasis » plutôt que de trancher en faveur de l'un ou l'autre diagnostic.

DERMATITE SÉBORRHÉIQUE (2)

Traitement

Il faut expliquer au patient le caractère chronique et récidivant de cette affection, dont l'évolution est émaillée de rémissions, spontanées ou sous traitement, et de poussées.

Traitement d'attaque

Deux traitements ont une AMM et un remboursement dans cette indication : **kétoconazole local** (***KÉTODERM*** *gel sachet moussant*), ou shampooing (***SEBIPROX***) 2 fois/sem. pendant 4 sem., en réalisant un shampooing et en appliquant le reste du gel et la mousse sur le visage et la partie haute du tronc ; il faut **laisser agir le produit 5 min et bien rincer**. Les applications peuvent ensuite être espacées. D'autres shampooings sont efficaces mais non remboursés rendant la concurrence difficile. On peut utiliser ***MYCOSTER crème*** en traitement d'appoint sur des lésions affichantes du visage : 2 appl./j pendant 2 sem. ou ***LITHIODERM*** gel, 2 appl./j pendant 2 mois.

Dans les dermatites séborrhéiques profuses (VIH), on peut recommander l'application rapidement dégressive d'un **dermocorticoïde de classe III**, ***TRIDÉSONIT*** crème ou ***LOCAPRED*** crème sur les lésions du visage pendant 10 j puis 1 j/2 pendant 2 sem. puis 2 fois/sem. pendant 2 sem. en prenant le relais par un traitement classique.

On aura exceptionnellement recours aux **antifongiques oraux** dans les dermatites séborrhéiques très profuses et résistantes : **kétoconazole** (***NIZORAL***) : 200 mg/j pendant 1 à 2 mois, à l'**isotrétinoïne orale** (***ROACCUTANE***) : 0,5 mg/kg/j pendant 4 à 5 mois et à la PUVAthérapie.

Traitement d'entretien

Il a pour but d'éviter les poussées évolutives de cette affection chronique.

Ex. : ***KÉTODERM*** *gel sachet moussant*, une fois/sem. à une fois toutes les 3 sem. au long cours, en interrompant le traitement lors des vacances et des beaux jours et en l'accentuant en période d'hiver et de stress.

Utilisation de **shampooings au goudron** (***IONAX cade***, ***PROVÉGOL CADIQUE***) et à la pyrithione-zinc (***ITEM***, ***PROVÉGOL***, ***DUCRAY***) en alternance avec des shampooings doux (ex. : ***NORMAKER***, ***EXTRA-DOUX DUCRAY***, ***NODÉ***, ***PROVÉGOL***).

Mesures d'accompagnement

Éviter les tics de grattage et les toilettes agressives du visage. Utiliser un pain sans savon ou un nettoyant doux pour la toilette du visage. Hydrater le visage le matin (***CRÉALINE DS*** ou ***LÉGÈRE***).

Une exposition solaire modérée et adaptée à chaque patient peut être conseillée (héliothérapie).

On associera une prise en charge du « stress ».

Dermatite séborrhéique du nouveau-né

Il s'agit soit d'une forme localisée (*cf.* Adulte), soit d'une forme généralisée : c'est l'érythrodermie de Leiner-Moussous.

L'évolution se fait vers la guérison spontanée avant l'âge de 4 mois : émollients seuls non gras.

ALOPÉCIES (1)

Alopécie androgéno-génétique

C'est une alopécie déterminée génétiquement, et due à une « hypersensibilité » des follicules pileux du cuir chevelu aux androgènes. La calvitie précoce en est la conséquence.

Traitement médical

► *Éducation*

Il faut expliquer au patient que le cheveu subit un cycle, dont la durée est génétiquement déterminée, comprenant 3 phases :

– une phase anagène de pousse de 0,35 à 0,45 mm/j ;

– une phase catagène qui est un arrêt de la pousse ;

– une phase télogène qui correspond à une involution et à une chute physiologique du cheveu en 2 à 4 mois.

Les cheveux subissent plusieurs cycles au cours d'une vie et sont de plus en plus fins après chaque nouveau cycle.

> L'efficacité d'un traitement antichute, quel qu'il soit, ne peut s'apprécier avant 3 mois.

Il existe une chute physiologique de 25 à 50 cheveux/j, avec des pics saisonniers en août-septembre et au printemps.

► *Shampooings*

Nécessité de shampooings réguliers doux (***PROVÉGOL***, ***DUCRAY EXTRA-DOUX***) en alternance avec des shampooings antiséborrhéiques (***ARGÉAL***) en massages réguliers.

► *Traitement médical*

• **Vitamines B5** et **vitamines H**.

Vitamines B5 et **vitamines H** *per os* ou IM (***BÉPANTHÈNE*** et ***BIOTINE***) ; **acides aminés soufrés** + **vitamine B6** *per os* (***CYSTINE B6***) quasiment sans intérêt dans cette alopécie, contrairement à l'*effluvium* télogène survenant après un choc psychologique, une intervention chirurgicale, une forte fièvre ou un accouchement.

• **Minoxidil**.

Le traitement local actuellement le plus efficace est le **minoxidil** (***ALOPEXY***) lotion à 5 % ou à 2 %, à raison de 2 appl./j au long cours, avec une action dès le 2e mois chez les sujets répondeurs et maximum en 3 à 4 mois ; ce traitement est efficace chez les sujets répondeurs tant qu'il est utilisé.

• Autres traitements

Les autres lotions ayant un intérêt mais restant moins efficaces que **minoxidil** sont : ***AMINEXIL*** et ***MAXILÈNE***.

Le **finastéride** ***PROPÉCIA***, inhibiteur de la 5α-réductase de type 2 utilisé dans le traitement de l'adénome de prostate, est disponible dans cette indication à raison de 1 cp./j.

Traitement antiandrogène chez la femme (**acétate de cyprotérone + œstrogène**).

Traitement chirurgical

Il fait essentiellement appel aux microgreffes de cheveux, réalisées sous anesthésie locale à partir de follicules pileux occipitaux réimplantés un par un sur la zone alopécique.

ANTI-ALOPÉCIQUES (1)

■ Minoxidil

ALOPEXY					
Alopécie androgéno-génétique : 2 appl./j sur les zones alopéciques du cuir chevelu sec en massant légèrement	180 mL (3 fl. de sol. 2 %) 180 mL (3 fl. de sol. 5 %)	51,74 64,64	 II	NR NR	0,29 0,36
ALOSTIL					
Idem ***ALOPEXY***	60 mL (fl. de sol. 2 %) 180 mL (3 fl. de sol. 2 %) 60 mL (fl. de sol. 5 %) 180 mL (3 fl. de sol. 5 %)	32,67 39,19 39,64 75,05	 II II	NR NR NR NR	0,54 0,22 0,66 0,42
MINOXIDIL BAILLEUL					
Idem ***ALOPEXY***	180 mL (3 fl. de sol. 2 %) 180 mL (3 fl. de sol. 5 %)	29,86 65,00	 II	NR NR	0,17 0,36

PROPRIÉTÉS
Vasodilatateur périphérique.

INDICATIONS
Alopécie androgéno-génétique.
Autres alopécies, non cicatricielles (pelade).

CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à l'un des composants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Appliquer sur le cuir chevelu sec, ne pas utiliser de sèche-cheveux après application (diminution de l'efficacité) et se laver les mains.
Ne pas appliquer sur les muqueuses ni sur les yeux.
Surveiller l'apparition d'effets systémiques.
Ne pas utiliser chez la femme les formes à 5 %.

EFFETS SECONDAIRES
Irritation locale (7,5 %).
Sensibilité au propylène glycol (excipient).
Rares : vertiges, céphalées, hypertrichose temporale, alopécie paradoxale.
Exceptionnels : effets systémiques hypotenseurs avec tachycardie et rétention hydrosodée, polymyalgies, élévation des transaminases.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Guanéthidine : risque d'hypotension orthostatique.

ALOPÉCIES (2)

Pelade

Maladie auto-immune caractérisée par sa survenue brutale, parfois après un choc psychologique (en fait rarement noté en pratique).

Formes mineures et moyennes

• Lotion rubéfiante sur les plaques alopéciques.
• Corticothérapie locale : ***DERMOVAL gel*** sur les plaques une fois par jour, associé au **minoxidil** ou au **dioxyanthranol** ; le **dioxyanthranol** est utilisé en préparation magistrale :
– **dioxyanthranol** 0,2 % ;
– **acide acétylsalicylique** 0,2 % ;
– **anthrabase** qsp 40 mL.
On le prescrit en *short contact therapy* de 15 min/j en augmentant à 30 min puis à 45 min et en augmentant la concentration si pas de réponse à 1 mois.
Zinc, ***RUBOZINC*** : 4 gél./j en 2 prises.

Parfois abstention thérapeutique en cas de tendance à la repousse spontanée (ce qui est la règle dans les formes en petites plaques).

Formes majeures (en plaques > 50 % du cuir chevelu, ophiasique étendue, décalvante totale, universalis)

• PUVAthérapie corporelle totale.
• En cas d'échec attesté par l'absence de repousse après 30 séances ou par une repousse < 30 % à la 40e séance, allergénothérapie de contact uniquement en milieu hospitalier.
• Discussion d'une corticothérapie générale en cas de chute importante diffuse à 1 mg/kg/j de **prednisone**, rapidement dégressive, voire **méthotrexate**.
• Dans tous les cas l'abstention thérapeutique se discute (50 % de repousse spontanée dans les 6 mois) et une psychothérapie de soutien est de mise dans ces formes diffuses.

Étiologies et traitements des alopécies

Circonscrite non cicatricielle
• Pelade.
• Teigne : **griséofulvine**.
• Trichotillomanie : suppression du tic.
• Syphilis secondaire : **extencilline**.

Diffuse non cicatricielle
• Androgéno-génétique.
• *Effluvium télogène* : **vitamines B5** et **vitamines H** en IM, 1 à 2 amp. de chaque x 3/sem. pendant 3 sem. et relais *per os* 2 cp. de chaque x 2/j pendant 6 sem.
• Pathologie générale (dysthyroïdie, insuffisance antéhypophysaire, médicaments, carence en fer, etc.) : traitement de la cause.

Circonscrite cicatricielle
• Pseudopelade (idiopathique, lupus érythémateux, lichen plan, sclérodermie) : **dermocorticoïde de classe I**.
• Cancer cutané primitif (basocellulaire) ou secondaire (métastase d'un adénocarcinome mammaire) : traitement de la cause.
• Traumatisme : traitement esthétique.
• Infection chronique (folliculites, kérion, favus) : antibiothérapie, **antifongiques**.
• Maladies bulleuses : traitement de la cause.
• Surcharge métabolique (mucinose, amylose) : traitement de la cause.

ANTI-ALOPÉCIQUES (2)

■ Finastéride

PROPÉCIA					
Alopécie androgéno-génétique 1 cp./j, minimum 3 à 6 mois	28 cp. 1 mg	67,46	I	NR	2,41

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur de la 5α-réductase de type 2.

INDICATIONS

Stades peu évolués de l'alopécie androgéno-génétique chez l'homme.

CONTRE-INDICATIONS

Femme et sujet < 18 ans.
Hypersensibilité connue au produit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne doit pas être prescrit chez la femme.
Ne pas utiliser avant l'âge de 18 ans.

EFFETS SECONDAIRES

Rares (1/100 à 1/1 000) et transitoires, réversibles en cours ou à l'arrêt du traitement :
– Troubles de l'érection.
– Diminution de la libido et du volume de l'éjaculat.

SHAMPOOINGS À BASE DE GOUDRON

SHAMPOOINGS AU GOUDRON*	
Shampooings à base d'huile de cade ***ITEM ALPHA CADE***	Les shampooings au goudron sont indiqués dans tous les états squameux du cuir chevelu, pityriasis capitis, dermatite séborrhéique, psoriasis : en attaque au début à raison de 3 shampooings par semaine puis espacés régulièrement en alternance avec un shampooing doux au long court.

PAINS SANS SAVON

PAINS DERMATOLOGIQUES	
A-DERMA pain surgras (sans conservateur) et gel surgras ***PROVÉGOL*** pain (sans conservateur) et gel surgras ***TOPIALYSE SENSITIVE*** gel surgras (sans conservateur) ***LIPIKAR*** syndet, surgras et pain surgras ***AVÈNE COLD CREAM*** gel surgras ou pain surgras	Pains de toilette garantis sans savon, utilisables en remplacement des savons pour la toilette des peaux sensibles : traitement asséchant antiacnéique, dermatite séborrhéique, dermatite atopique, xérose cutanée, etc.

* Liste non exhaustive ; ne sont citées que les spécialités les plus fréquemment utilisées par le dermatologue.

ECZÉMAS (1) - ECZÉMA DE CONTACT

L'eczéma est une dermatose prurigineuse, érythémateuse et microvésiculeuse en placards, volontiers diffuse. On distingue l'eczéma de contact et l'eczéma atopique principalement.
L'eczéma de contact est dû à une sensibilisation à un allergène par contact avec l'épiderme.

Principaux allergènes de contact environnementaux

- Nickel (bijoux +++, médaillon de ceinturon, boutons de jeans, etc.).
- Chrome (ciment ++, cuirs ++, métaux, etc.).
- Cobalt (bijoux +++, etc.).
- Colophane (sparadraps, etc.).
- Baume du Pérou (stick labial +++, tulle gras +++, propolis, etc.).
- Formaldéhyde (= conservateur).
- Caoutchouc.

Autres : lanoline, PPD, sulfate de néomycine, résine formaldéhyde paratertiaire butylphénol, plantes (frullania).

Traitement local de la poussée

- **Antiseptiques**.

Si l'atteinte est diffuse, en bain quotidien : ex. : ***PERMANGANATE DE POTASSIUM*** $KMnO_4$ au 1/10 000e (1 sachet de 500 mg pour 5 L d'eau de façon à obtenir une coloration rosée couleur étiquette d'Évian).
Si l'atteinte est localisée : ex. : **chlorhexidine**, (***BISEPTINE***) : 1 à 2 appl./j.

- ***NITRATE D'ARGENT*** *AQUEUX 1 %* sur les lésions suintantes.
- **Dermocorticoïdes** avec décroissance rapide, ex. : ***DIPROSONE*** pommade : 1 appl. le soir pendant 5 j, 1 soir/2 x 5 fois, 2 fois/sem. pendant 1 sem.

Traitement général

- **Antihistaminiques H_1** efficaces par sédation, sinon intérêt discutable dans l'eczéma.
- **Anxiolytique antihistaminique H_1, hydroxyzine (*ATARAX*)** : 25 mg au coucher.
- Antibiothérapie si impétiginisation :

– *locale*, ex. : ***FUCIDINE*** crème 1 appl./j, pendant 1 sem. ;
– *orale*, ex. : **macrolide**, ***JOSACINE*** : 1 mesure/kg/prise x 2/j, 1 sem.

Traitement de fond

Il n'y a pas de désensibilisation possible à un allergène de contact. **L'exclusion définitive est nécessaire.**
Après enquête allergologique, on doit remettre au patient une liste des produits à éviter contenant l'allergène responsable et lui proposer d'éventuels substituts ne contenant pas cet allergène.
Exemple : pour l'eczéma de contact au caoutchouc naturel (latex), *éviter les contacts avec les objets suivants* :
– gants ménagers ;
– ballons ;
– raquettes de tennis et de squash ;
– biberon et sucette ;
– chambre à air ;
– bonnet de bain, lunettes de piscine, tubas ;
– ruban adhésif ;
– préservatifs ;
– semelles de crêpe de chaussure.

Port de gants sans latex (*DERMAPRÈNE Ultra Ansell*, en caoutchouc synthétique) ou port de sous-gants en coton ou en vinyle ou en latex doublés de polyuréthane.

DERMOCORTICOÏDES (1) - DERMOCORTICOÏDES DE CLASSE IV

■ Clobétasol propionate

DERMOVAL					
Indications préférentielles : eczémas, lichen, psoriasis et lupus érythémateux chronique ; 1 à 2 appl./j À renouveler en cas de dermatose suintante Décroissance toujours progressive	10 g (crème 0,05 %) 20 mL (gel 0,05 %l)	2,22 3,18	I I	65 % 65 %	0,22 0,16

■ Bétaméthasone dipropionate + propylène glycol

DIPROLÈNE					
Idem ***DERMOVAL***	15 g (crème 0,05 %) 15 g (pomm. 0,05 %)	2,35 2,35	I I	65 % 65 %	0,16 0,16

ECZÉMAS (2) - DERMATITE ATOPIQUE

Encore appelée *eczéma constitutionnel* cette dermatose s'intègre dans un tableau déterminé génétiquement : **le terrain atopique**, qui prédispose à l'apparition de manifestations allergiques (**eczéma, asthme**, rhinite et conjonctivite).

Traitement de la poussée [1]

Traitement local

• **Antiseptiques** : rarement utilisés ; *cf.* Eczéma de contact

• ***NITRATE D'ARGENT*** *AQUEUX 1 %* sur les lésions suintantes.

• **Dermocorticoïdes**, ex. : **difluprednate**, (***EPITOPIC 0,02 % crème***) : 1 appl. le soir pendant 1 sem., 1 soir/2 pendant 2 sem. puis 3 fois/sem. pendant 3 sem.

• **Tacrolimus** (***PROTOPIC***).

• **Émollients**, ex. : ***LIPIKAR*** : application après la toilette le matin sur tout le corps et le visage, et le soir en relais des **dermocorticoïdes**.

Traitement général

• **Antihistaminiques H_1** : peu efficaces en réalité sauf si sédatifs.

• **Anxiolytique antihistaminique H_1**, si besoin et fonction de l'âge, **hydroxyzine** (***ATARAX***) : 25 mg au coucher (sécable).

• Antibiothérapie si surinfection patente :

– *locale*, ex. : ***FUCIDINE*** *crème* 2 appl./j, pendant 1 sem. ;

– *orale*, ex. : **macrolide**, ***JOSACINE*** : 50 mg/kg/j, pendant 1 sem.

• Photothérapies (UVB seuls en première intention, PUVA, **UVB + UVA**) en cas de dermatite atopique résistante à un traitement bien conduit ou pour passer un cap ou pour épargner les **dermocorticoïdes**.

• **Ciclosporine** dans les formes sévères résistantes aux autres traitements (hors AMM, rechutes++).

Prévention des rechutes

Il n'y a pas de traitement spécifique de la dermatite atopique ; des mesures doivent être prises pour éviter les rechutes.

Lutte contre la sécheresse cutanée (xérose)

Elle est impérative. **La peau de l'atopique doit être « graissée »** : huile pour le bain (***TOPIALYSE***), **émollients** quotidiens après la toilette (***LIPIKAR***, ***ATODERM***, ***COLD CREAM***, préparations magistrales de glycérolé d'amidon) à renforcer en période de stress et de climat sec et froid. Éviter les facteurs qui peuvent agresser la peau (savons, gels douche, lessives, adoucissant, laine) et utiliser un pain sans savon (***A-DERMA PAIN SURGRAS***), une lotion douce (***CETAPHIL***) pour la toilette ou un surgras liquide (***TOPIALYSE*** gel).

Autres mesures

La dermatite atopique est une affection chronique où interviennent plusieurs facteurs à prendre en compte.

• Éviter les animaux domestiques, les tapis et les moquettes, la fumée du tabac ; aérer le domicile. Bain court et pas trop chaud.

• Éviter le contact avec le virus herpès et traiter rapidement tout herpès déclaré. Il n'y a pas de régime d'exclusion à suivre et les désensibilisations sont inutiles. Il ne faut pas méconnaître une sensibilisation de contact fréquente chez l'atopique et savoir demander des tests épicutanés.

• Les vaccinations peuvent être faites selon le calendrier recommandé : elles seront évitées en poussée d'eczéma.

• Allaitement maternel exclusif recommandé 6 mois (OMS 2003).

• Enquête allergologique souhaitée si évolution défavorable sous traitement bien conduit, si suspicion d'eczéma de contact, si autres signes associés (respiratoires, digestifs, urticaire), si cassure de la courbe de poids ou retard staturo-pondéral.

DERMOCORTICOÏDES (2) - DERMOCORTICOÏDES DE CLASSE III (1)

■ Bétaméthasone valérate

BETNEVAL					
Idem ***DERMOVAL***	10 g (crème 0,1 %) 30 g (crème 0,1 %) 100 g (crème 0,1 %) 10 g (pomm. 0,1 %) 30 g (pomm. 0,1 %) 100 g (pomm. 0,1 %) 15 g (lotion 0,1 %)	1,80 2,81 1,80 2,78 2,19	I I I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,18 0,09 0,18 0,09 0,15

■ Bétaméthasone dipropionate

DIPROSONE					
Idem ***DERMOVAL***	30 g (crème 0,05 %) 30 g (pomm. 0,05 %) 30 mL (lotion 0,05 %)	3,72 3,72 3,72	I I I	65 % 65 % 65 %	0,12 0,12 0,12

■ Difluprednate

EPITOPIC					
Indications préférentielles : eczémas, lichen, psoriasis et lupus érythémateux chronique 1 à 2 appl./j À renouveler en cas de dermatose suintante Décroissance toujours progressive	15 g (crème 0,05 %) 15 g (gel 0,05 %)	2,17 2,08	I I	65 % 65 %	0,14 0,14

■ Diflucortolone valérate

NÉRISONE					
Idem ***EPITOPIC***	30 g (crème 0,1 %) 30 g (pomm. 0,1 %)	3,33 3,33	I I	65 % 65 %	0,11 0,11
NÉRISONE GRAS					
Idem ***EPITOPIC***	30 g (pomm. 0,1 %)	3,33	I	65 %	0,11

■ Amcinonide

PENTICORT					
Idem ***EPITOPIC***	30 g (crème 0,1 %)	1,65	I	65 %	0,06

ECZÉMAS (3)

Conseils à donner aux parents d'enfants atopiques [1]

Conseils à donner aux parents d'enfants atopiques

• La dermatite atopique, ou eczéma atopique, est une dermatose chronique qui évolue par poussées entrecoupées de rémissions.
• La maladie s'améliore classiquement avec l'âge, mais il existe des formes allant jusqu'à l'âge adulte.

Recommandations générales

• Éviter tout contact avec les sujets ayant un herpès en raison du risque de survenue d'une pustulose de Kaposi Juliusberg (herpès généralisé à traiter par **aciclovir** (***ZOVIRAX***) IV).
• En cas de climat sec et froid, bien se protéger en renforçant l'hydratation cutanée ; en effet les sujets atopiques vont beaucoup mieux sous un climat chaud et humide.
• Éviter le contact avec la laine ; mettre des sous-vêtements en coton à manches longues.
• Éviter les poussières (aérer régulièrement le logement).
• Éviter les animaux domestiques (poils de chats ++).
• Il n'y a pas de régime alimentaire particulier en dehors des très rares cas où un aliment (lait, œufs, poissons, arachide, blé, légumineuses, fruits exotiques) est manifestement responsable de la survenue des poussées d'eczéma.

Lutte contre la sécheresse cutanée

• La lutte contre la xérose cutanée est fondamentale, elle est un moyen de prévenir les poussées d'eczéma, elle doit être permanente, quotidienne ; en effet une des caractéristiques de la peau de l'atopique est d'être sèche.
• Les **émollients** sont à appliquer tous les jours sur la peau encore un peu humide, 1 à 2 fois/j, après la toilette.

Traitement des poussées

• Il fait appel aux **dermocorticoïdes**.
• Les **corticoïdes locaux**, prescrits par le dermatologue, suivant des règles précises, ne sont pas dommageables pour l'enfant.
• Il faut respecter la prescription qui doit être expliquée.
• Un traitement dermocorticoïde (classe II sur le visage, III sur le corps) est appliqué en couche mince, sans faire pénétrer, sur les zones atteintes uniquement, 1 fois/jour (voire 2 fois/jour en cas de suintement uniquement) ; arrêt quand disparition des lésions et/ou relais par un émollient.
• Le dermatologue doit être à nouveau consulté en cours de traitement pour réadapter la prescription si besoin.
• Le traitement des poussées doit lutter contre le prurit en utilisant les **dermocorticoïdes**.
• Enfin le traitement des poussées doit lutter contre la surinfection de la peau lorsqu'elle est évidente, à l'aide d'**antibiotiques** *per os* (**macrolide**).

CONSENSUS

[1] Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant , *SFD*, 2005, www.sfdermato.com

DERMOCORTICOÏDES (3) - DERMOCORTICOÏDES DE CLASSE III (2)

Fluticasone

FLIXOVATE					
AMM chez l'enfant dès 1 an : 1 à 2 appl./j	30 g (pomm. 0,05 %) 30 g (crème 0,05 %)	4,04 4,04	I I	65 % 65 %	0,13 0,13

Hydrocortisone acéponate

EFFICORT					
Indications préférentielles : eczémas, lichen, psoriasis et lupus érythémateux chronique 1 à 2 appl./j À renouveler en cas de dermatose suintante Décroissance toujours progressive	30 g (crème lipophile 0,127 %)	3,21	I	65 %	0,11

Hydrocortisone butyrate

LOCOÏD					
Idem ***EFFICORT***	30 g (crème 0,1 %) 30 g (crème 0,1 %) 30 g (pomm. 0,1 %) 30 mL (lotion 0,1 %) 30 g (émuls. fluide sans alcool 0,1 %)	3,39 3,39 3,39 3,39 3,39	I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,11 0,11 0,11 0,11 0,11

ÉMOLLIENTS

ÉMOLLIENTS*	
LIPIKAR ***ATODERM PP*** ***TOPIALYSE*** ***EXOMEGA*** ***EMULSION COLD CREAM AVÈNE*** ***CRÈME TRIXERA DE AVÈNE*** ***CERAT DE GALIEN*** *(préparation)* ***DEXERYL*** 250 g (remboursable dans les indications atopie, ichtyoses, psoriasis, brûlures superficielles) Préparations magistrales (mention obligatoire sur l'ordonnance pour le remboursement : « Prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes »), ex : glycérolé d'amidon 40 g Excipial lipolotion qsp 400 g	Les émollients sont utilisés pour l'hydratation de la peau, dans la dermatite atopique, les xéroses et les ichtyoses, le psoriasis ; ils sont appliqués quotidiennement de préférence après la toilette sur une peau un peu humide.

* Liste non exhaustive ; nombreuses spécialités ; ne sont citées que les plus fréquemment utilisées par le dermatologue.

ECZÉMAS (4) - DYSIDROSE

Définition

La dysidrose est une dermatose vésiculeuse, proche de l'eczéma affectant les pieds et les mains et ayant tendance à récidiver.
On distingue plusieurs facteurs favorisants possibles :
– une mycose locale à toujours rechercher ;
– une infection microbienne locale ou régionale ;
– un eczéma de contact au nickel notamment (rare en pratique) ;
– un terrain favorisant : atopie, anxiété, tabagisme.
Le plus souvent aucune cause n'est mise en évidence, il existe une nette recrudescence saisonnière (printemps, été).

Traitement

De la cause

Éviction du nickel, **antifongiques** si mycose, **antibiotiques** si surinfection bactérienne, arrêt du tabac, prise en charge du terrain anxieux.

De la poussée

Si le prurit est féroce voire s'il existe des douleurs, les vésicules seront percées avec une aiguille sous-cutanée stérile et asséchées avec du ***NITRATE D'ARGENT AQUEUX 1 %***.

- Antisepsie locale si surinfection, ex. : **chlorhexidine** (***BISEPTINE***) 1 à 2 x/j.
- **Dermocorticoïdes**, ex. : **bétaméthasone dipropionate** (***DIPROLÈNE*** *pommade*) le soir sous occlusion au début puis décroissance rapide.

DERMOCORTICOÏDES (4) - DERMOCORTICOÏDES DE CLASSE II

■ Désonide

LOCAPRED					
Indications préférentielles : eczémas, lichen, psoriasis et lupus érythémateux chronique 1 à 2 appl./j À renouveler en cas de dermatose suintante Décroissance toujours progressive	15 g (crème 0,1 %)	2,47	I	65 %	0,16
LOCATOP					
Idem ***LOCAPRED***	30 g (crème 0,1 %)	2,94	I	65 %	0,10

■ Désonide

TRIDÉSONIT					
Idem ***LOCAPRED***	30 g (crème 0,05 %)	2,35	I	65 %	0,08

■ Difluprednate

EPITOPIC					
Idem ***LOCAPRED***	40 g (crème 0,02 %)	2,37	I	65 %	0,06

■ Fluocinolone acétonide

SYNALAR					
Idem ***LOCAPRED***	30 mL (lotion 0,01 %) 15 g (crème 0,025 %)	1,54 2,11	I I	65 % 65 %	0,05 0,14
SYNALAR GRAS					
	15 g (pomm. 0,025 %)	2,08	I	65 %	0,14

■ Fluocortolone

ULTRALAN					
Idem ***LOCAPRED***	10 g (pomm. 0,025 %) 30 g (pomm. 0,025 %)	1,74 3,21	I I	65 % 65 %	0,17 0,11

■ Bétaméthasone valérate

CÉLESTODERM RELAIS					
Idem ***LOCAPRED***	25 g (pomm. 0,05 %)	5,63	I	NR	0,23

DERMOCORTICOÏDES (5) - DERMOCORTICOÏDES DE CLASSE I

■ **Hydrocortisone acétate**

HYDRACORT					
Idem ***LOCAPRED*** contenant 4 % d'urée	30 g (crème 0,5 %)	4,47	I	NR	0,15

Inutiles au dermatologue

■ **Hydrocortisone**

DERMOFENAC DEMANGEAISON					
Dermocorticoïde d'activité faible	15 g (crème)	5,89		NR	0,39
HYDROCORTISONE KERAPHARM					
Dermocorticoïde d'activité faible	15 g (crème)	3,72	I	NR	0,25
CALMICORT					
Dermocorticoïde d'activité faible 2 appl./j pdt 3 j	15 g (crème)	6,08		NR	0,41
CORTISEDERMYL					
Dermocorticoïde d'activité faible 2 appl./j pdt 3 j	15 g (crème)	5,51		NR	0,37

Inutiles au dermatologue

DERMOCORTICOÏDES (6) - RÈGLES DE PRESCRIPTION

PAS DE PRESCRIPTION D'UN DERMOCORTICOÏDE SANS UN DIAGNOSTIC PRÉCIS

CHOIX DE LA CLASSE EN FONCTION DE LA LOCALISATION DE LA DERMATOSE ET DE L'ÂGE DU PATIENT

- Classe I réservée aux lésions épaisses (plaque d'eczéma lichénifié) et aux localisations où la peau est épaisse (paumes et plantes).
- Classe II pour la plupart des lésions du tronc (chez l'adulte).
- Classe III sur le visage et chez l'enfant.

CHOIX DE LA FORME GALÉNIQUE EN FONCTION DE LA DERMATOSE ET DE SA LOCALISATION

- Lotions dans les plis et sur le cuir chevelu.
- Pommades sur les lésions épaisses (plaques de psoriasis, eczéma lichénifié) et dans les localisations où la peau est épaisse (paumes et plantes).
- Crèmes sur des lésions du tronc, du visage et sur des lésions suintantes (eczéma aigu).

PRÉCISER SUR L'ORDONNANCE

- 1 à 2 applications par jour en attaque.
- La durée du traitement d'attaque.
- Le traitement ne sera jamais interrompu brutalement en raison du risque d'un effet rebond (reprise évolutive brutale de la dermatose).
- Le mode de décroissance sera clairement précisé :
ex. : 1 application un soir sur 2 pendant 2 semaines puis 2 applications par semaine pendant 2 semaines.
- Mentionner le nombre de tubes à délivrer par le pharmacien et la contenance de ces tubes (ex. : ***DIPROSONE*** crème, 2 tubes de 30 g).

INFORMER LE PATIENT

- Du caractère personnel de son traitement.
- Du possible effet rebond en cas de non-décroissance progressive (très fréquent en pratique +++).
- De l'inutilité d'appliquer le **dermocorticoïde** plus d'une à deux fois par jour.

APPLIQUER UN ANTISEPTIQUE AVANT LE DERMOCORTICOÏDE EN CAS DE LÉSIONS SURINFECTÉES

PROSCRIRE LES ASSOCIATIONS

- **Dermocorticoïde** + **antibiotique**.
- **Dermocorticoïde** + **antifongique**.

En cas de doute diagnostique, il faut effectuer un prélèvement bactériologique ou mycologique ou réaliser une biopsie cutanée puis traiter selon l'hypothèse diagnostique la plus probable (**dermocorticoïde** seul ou **antibiotique local** seul ou **antifongique local** seul en premier).

DERMOCORTICOÏDES (7) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Anti-inflammatoire, immunosuppressive et antimitotique.

Les **dermocorticoïdes** possèdent une structure de base commune et diffèrent par certains radicaux.

Il existe 4 classes de **dermocorticoïdes** définies en fonction de l'intensité de leur activité.

– Classe IV : la plus puissante comprenant uniquement le ***DERMOVAL*** et le ***DIPROLÈNE***.
– Classe III : la plus utilisée.
– Classe II : utilisée principalement sur le visage et chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant.
– Classe I : très peu utile en pratique.

Après application d'un **dermocorticoïde**, la couche cornée sert de réservoir et assure un passage continu et prolongé de la molécule dans le derme. Les facteurs influençant le passage de la barrière cutanée sont :

– la puissance du **dermocorticoïde** (de I classe la plus puissante à IV classe la moins puissante) ;
– l'excipient (pommade plus grasse que crème, réalise une occlusion qui favorise la pénétration du principe actif) ;
– la surface et l'état de la peau traitée (une peau lésée par un eczéma par exemple laisse plus facilement pénétrer un topique) ;
– l'épaisseur de la peau (paupières et scrotum sont les régions du tégument les moins épaisses et laissent facilement pénétrer les topiques, paumes et plantes sont au contraire les régions les plus épaisses du tégument et laissent moins bien pénétrer les principes actifs) ;
– une occlusion naturelle, par exemple au niveau des plis, ou volontaire par un pansement, favorise la pénétration cutanée du topique appliqué.

Le phénomène de tachyphylaxie est à connaître : la répétition des applications entraîne une diminution de l'efficacité du **dermocorticoïde** sans en diminuer les effets secondaires ; il est inutile, sauf cas particulier (peau suintante par exemple dans un eczéma aigu), d'appliquer un **dermocorticoïde** plus de 2 fois par jour.

INDICATIONS

Elles sont multiples :

– eczémas de contact et atopiques ;
– lichénifications, lichen plan ;
– lupus érythémateux chronique ;
– psoriasis ;
– toxidermies ;
– pelade ;
– dysidrose ;
– chéloïdes ;
– prurigos non parasitaires.

CONTRE-INDICATIONS

Dermatoses infectieuses : bactériennes (impétigo), virales (herpès, zona), parasitaires (gale), mycosiques (dermatophyties, candidoses).

Acné.

Rosacée.

Érythème fessier du nourrisson.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Choisir la classe du **dermocorticoïde** en fonction de la pathologie, de la quantité de surface à traiter, de la localisation (peau très fine des paupières ou peau très épaisse de la plante des pieds), de l'âge du patient (peau fine des enfants), de l'excipient (pommade, crème, gel ou lotion).

Décroître le nombre des applications lentement pour éviter l'effet rebond.

Le nombre de tubes doit être précisé sur l'ordonnance afin qu'il ne puisse pas y avoir d'autoprescription.

Informer le patient des risques de la corticothérapie en cas de non-respect de l'ordonnance.

Associer un **antiseptique** à appliquer avant le **dermocorticoïde** en cas de dermatose surinfectée.

Proscrire les associations **dermocorticoïde-antibiotique** et **dermocorticoïde-antifongique**.

EFFETS SECONDAIRES

Locaux : atrophie cutanée avec fragilité cutanée et visualisation des vaisseaux du derme, retard de cicatrisation, anomalies de la pigmentation, hypertrichose, lésions acnéiformes, dermite péri-orale, granulome glutéal sur le siège des nourrissons, possible allergie de contact à l'excipient, effet rebond à l'arrêt, souvent intempestif, du traitement.

Généraux : ils sont rares et se rencontrent lors d'applications répétées, sur de grandes surfaces, de **dermocorticoïdes** puissants. Ce sont ceux de la corticothérapie générale.

GALE

La gale ou scabiose est une parasitose cutanée due à un acarien : *Sarcoptes scabiei hominis*.

Le traitement doit être appliqué de manière simultanée à tous les sujets contacts et à toute la famille, même chez les sujets apparemment indemnes ; ces mesures indispensables doivent être expliquées au patient et à son entourage.

Une hospitalisation courte s'impose chez les sujets vivant dans des conditions sociales défavorables, dans les formes très profuses, surinfectées, ou eczématisées.

Traitement antiscabieux

Mesures non spécifiques

• Dans les formes surinfectées, bains antiseptiques associés à une antibiothérapie générale si nécessaire.
Ex. : ***HIBITANE 5 %*** : 1/2 fl. dans une baignoire d'eau tiède, pendant 15-20 min et ***PYOSTACINE*** 2 à 3 g/j pendant 1 sem.
• Dans les formes eczématisées, utiliser des **émollients** et des **dermocorticoïdes** pendant environ 48 h avant de débuter le traitement antiscabieux.
Ex. : ***CÉRAT DE GALIEN*** le matin après un bain antiseptique et ***BETNEVAL*** crème le soir.

Mesures spécifiques

• Traitement oral : **ivermectine** (***STROMECTOL***) : 200 µg/kg en 1 prise.
Traitement local associé si lésions nombreuses ++++ car effet immédiat.

- J0 au soir : à la sortie du bain sur la peau bien rincée et encore humide : *1er badigeon* d'***ASCABIOL*** lotion 10 % appliquée sur tout le corps sans oublier les organes génitaux externes et les plantes des pieds, mais en respectant le visage et le cuir chevelu.
Vêtements propres pour la nuit, après séchage des badigeons.
– J1 le matin : pas de toilette ; en cas de lavage des mains, le patient doit de nouveau appliquer ***ASCABIOL***.
– J1 le soir : nouveau bain suivi d'un *2e badigeon* si lésions importantes, à garder 24 h.
– J2 le soir : bain et rinçage définitif.
Une nouvelle application peut être indiquée une semaine plus tard.

• Si persistance d'un prurit ou présence de nodules scabieux, après avoir éliminé une réinfestation ou un traitement mal conduit : ***BETNEVAL*** crème le soir de façon dégressive sur 3 sem. et **émollients** (***LIPIKAR***, ***CÉRAT DE GALIEN***, ***COLD CREAM***) le matin et en relais du **dermocorticoïde**.

• **Antihistaminique sédatif**
Ex. : **dexchlorphéniramine** (***POLARAMINE***) : 1 cp. à 2 mg x 3 à 4/j.
• Chez le nourrisson, on effectue un seul badigeon d'***ASCABIOL*** posé moins de 12 h.
• Chez l'enfant, on limite les temps d'application de l'***ASCABIOL*** à 12 h.

Mesures d'accompagnement

Prévenir que le prurit peut persister 15 j après traitement.

• Les **ongles** du patient sont coupés courts et brossés avec un **antiseptique** (***PLUREXID*** *savon moussant*).

• **Désinfection du linge** : linge de corps, linge de toilette et literie sont désinfectés soit par lavage en machine à 60 °C pour ce qui peut l'être, soit par pulvérisation du linge avec ***A-PAR aérosol*** dans un sac-poubelle fermé pendant 72 h.

• **Éviction scolaire** inutile si traitement bien fait ; pas d'éviction pour les sujets contacts mais examen et traitement en cas de symptômes.

• On conseillera **l'isolement du patient hospitalisé** en chambre seule, et des mesures de prévention élémentaires telles que le port de gants afin d'éviter la contamination du personnel soignant, surtout dans le cas de gales profuses.

Gale norvégienne

Décapage des lésions par ***VASELINE SALICYLÉE*** *de 10 à 20 %* pendant quelques jours puis badigeons d'***ASCABIOL*** selon le même schéma mais répétés plusieurs fois à quelques jours d'intervalle, ou **ivermectine** (***STROMECTOL***) : 200 µg/kg en une prise orale à renouveler 1 fois si besoin.

ANTISCABIEUX

■ Benzoate de benzyle

ASCABIOL					
Gale : badigeons corps entier en respectant le visage	125 mL (fl. de sol. 10 %)	13,58		NR	0,11

PROPRIÉTÉS

Antiparasitaire actif sur les acariens dont les sarcoptes de la gale ; également actif sur les poux et les aoûtats.

INDICATIONS

Gale et aoûtats.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et nourrisson : ne pas appliquer pendant plus de 12 h.

Déparasiter les vêtements et la literie avec ***A-PAR aérosol***.
Ne pas avaler ni appliquer sur le visage, les yeux et les muqueuses.
Traitement simultané de tous les sujets contacts.
Ne pas laisser à la portée des enfants.

EFFETS SECONDAIRES

Irritation locale, surtout si eczématisation.
Possible eczématisation.
Convulsion en cas de non-respect des précautions d'emploi.

ANTIPARASITAIRES

■ Ivermectine

STROMECTOL					
Traitement oral de la gale humaine : 200 µg/kg en 1 prise/j	4 cp. 3 mg 20 cp. 3 mg	20,03 126,19	II II	65 %	5,01 6,31

PROPRIÉTÉS

Antiparasitaire dérivé des avermectines présentant une affinité importante pour les canaux chlorure glutamate-dépendants présents dans les cellules musculaires et nerveuses des invertébrés.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os*, excellente absorption digestive, métabolisation mal connue, excrétion biliaire, faible passage transplacentaire.

INDICATIONS

– Gale humaine.
– Anguillose gastro-intestinale.
– Microfilarémie à *Wucheria bancrofti*.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et allaitement.
Sécurité non établie si poids < 15 kg.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune.

PÉDICULOSES

Les pédiculoses sont des parasitoses exclusivement humaines dues à des insectes. Il en existe trois types :
– la pédiculose du cuir chevelu due à *Pediculus humanus capitis* ;
– la pédiculose du corps due à *Pediculus humanus corporis* ;
– la phtiriase pubienne due à *Phtirius inguinalis*.

Pédiculose du cuir chevelu

• **Malathion** (lotion) appliqué raie par raie et gardé 12 h pendant la nuit sous un bonnet ; puis shampooing normal. Idem J10.
• Literie, bonnets, écharpes, brosses et peignes seront soigneusement lavés à 60 °C ou isolés dans un sac-poubelle soit 15 j soit 48 h avec un spray ***A-PAR***. Pulvériser spray ***A-PAR*** sur les dossiers des fauteuils, canapés, sièges de voiture.
• Examen de tous les sujets contacts et traitement +++ (école, famille).
Les shampooings antipoux, les répulsifs sont inutiles et sources de résistances ; les peignes fins sont inutiles ; il est fondamental de retirer à la main les lentes +++ dans les jours qui suivent le traitement par **malathion** lotion.

Pédiculose corporelle

• Bain antiseptique : ***HIBITANE 5 %*** 1/2 fl. dans une baignoire d'eau tiède, pendant 15 à 20 min.
• **Pyréthrine** ou **malathion** en lotion 12 h sur le corps puis bain à nouveau.
• Désinfection du linge +++ soit en machine à 60 °C, soit dans un grand sac pendant 48 h avec ***A-PAR aérosol***.

Phtiriase pubienne

• **Malathion** (lotion) à appliquer sur les poils bien secs, à rincer au bout de 12 heures.
• Port d'un slip poudré avec ***A-PAR aérosol*** pendant 12 heures.
• Renouveler le lendemain et à une semaine.
• Enlever les lentes à la pince ou raser les poils.
• Désinfection du linge comme précédemment décrit.
• Recherche et traitement des partenaires sexuels.
• Recherche d'une autre infection sexuellement transmissible associée.
• Dans les formes impétiginisées : soins antiseptiques locaux : **chlorhexidine** (***BISEPTINE solution***) et antibiothérapie générale : ***JOSACINE*** 2 g/j pendant 1 sem.
Pas d'éviction scolaire si traitement ; en revanche les élèves au contact d'un sujet contaminé seront tous prévenus, examinés et si nécessaire traités immédiatement afin de rompre la chaîne de contamination.

ANTISCABIEUX ET ANTIPÉDICULEUX (1)

■ Pyréthrines (ou pyréthrinoïdes de synthèse)

A-PAR aérosol					
Complément de traitement de la gale, des poux, des puces et punaises, pour le linge et la literie	200 mL (sol.)			0,00 %	
ASCABIOL					
Idem ***A-PAR aérosol***	125 mL (sol.)	13,58		NR	0,11
ITEM ANTI-POUX					
Pédiculoses : appl. sur région atteinte (en pratique le cuir chevelu) laisser 10 min puis laver et peigner	150 mL (shamp.) 150 mL (lotion)	12,01 12,77		NR NR	0,08 0,09
PARAPOUX					
Idem ***ITEM ANTI-POUX***	56 g (crème capillaire)	11,43		NR	0,20
PYRÉFLOR					
Idem ***ITEM ANTI-POUX***	125 mL (shamp.) 125 mL (sol.) 100 mL (vaporisateur)	9,61 9,40 9,40		NR NR NR	0,08 0,08 0,09
PARA SPÉCIAL POUX					
Idem ***ITEM ANTI-POUX*** : laisser 30 min avant de rincer et peigner ; répéter pendant 2 j	125 mL (shamp.) 250 mL (shamp.) 125 mL (aérosol avec du **pipéronyl butoxyde**)	10,45 16,85 12,68		NR NR NR	0,08 0,07 0,10
LYSUM					
Idem ***ITEM ANTI-POUX***	125 mL (shamp.)				
HÉGOR					
Traitement d'appoint des autres thérapeutiques	150 mL (shamp.)	10,58		NR	0,07
MARIE ROSE					
Idem ***ITEM ANTI-POUX*** : rincer et peigner après 2 à 3 h ; répéter pendant 2 j	125 mL (lotion)				
PARASIDOSE					
Idem ***ITEM ANTI-POUX***	200 mL (shamp.)	11,45		NR	0,06
ITAX					
Idem ***ITEM ANTI-POUX***	150 mL (shamp.) 300 mL (shamp.)	9,12 13,16		NR NR	0,06 0,04
SPRÉGAL AÉROSOL					
Gale : pulvériser sur tout le corps sauf le visage et le cuir chevelu, puis laver après 12 h	152 g (aérosol avec du **pipéronyl butoxyde**)	15,84		NR	0,10

ANTISCABIEUX ET ANTIPÉDICULEUX (2)

PROPRIÉTÉS

Insecticides peu toxiques, pédiculicides mais imparfaitement lenticides (les aérosols avec du **pipéronyl butoxyde** sont lenticides mais sont plus coûteux).

INDICATIONS

Pédiculoses, gale (***SPRÉGAL*** : port d'un masque par le patient et le soignant pendant la pulvérisation).

CONTRE-INDICATIONS

Pas chez l'enfant < 30 mois. Ne pas utiliser les aérosols chez les asthmatiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Gale : déparasiter les vêtements et la literie avec ***A-PAR aérosol*** ; traitement simultané de tous les sujets contacts. Ne pas avaler ni appliquer sur le visage, les yeux et les muqueuses. Ne pas laisser à la portée des enfants. Pédiculose du corps : déparasiter les vêtements et la literie avec ***A-PAR aérosol***.

EFFETS SECONDAIRES

Sensation de cuisson.

Toxicité centrale mal connue mais inférieure à celle des organochlorés.

ANTIPÉDICULEUX

■ Malathion

PRIODERM					
Poux : appl. le soir sous bonnet la nuit pendant 12 h	110 mL (lotion pressurisée 0,5 %)	12,22		NR	0,11

■ Malathion + pyréthrines

PARA PLUS					
Idem ***PRIODERM lotion***	125 mL	13,35		NR	0,11

PROPRIÉTÉS

Insecticide organophosphoré, pediculicide et lenticide.

INDICATIONS

Poux de tête et de corps.

CONTRE-INDICATIONS

Enfant < 30 mois pour les aérosols.
Ne pas utiliser les aérosols chez l'asthmatique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas avaler ni appliquer sur le visage, les yeux et les muqueuses.
Diminuer le temps d'application avant l'âge de 2 ans, en particulier avant 6 mois (diminuer de moitié).
Ne pas laisser à la portée des enfants.
Ne pas sécher avec un sèche-cheveux (inflammabilité du flacon pressurisé).
Pédiculose du corps : déparasiter les vêtements et la literie avec ***A-PAR aérosol***.

EFFETS SECONDAIRES

Odeur désagréable, irritation possible.
Larmoiement, salivation, vomissements, diarrhée, dyspnée, convulsions, coma en cas d'ingestion ou de résorption transcutanée (non-respect des précautions d'emploi, utilisation répétée, peau lésée).

INFECTIONS CUTANÉES BACTÉRIENNES (1) - IMPÉTIGO

Dermatose bactérienne initialement bulleuse due à un streptocoque A bêta-hémolytique et/ou à un staphylocoque doré, très contagieuse survenant par petites **épidémies**, en particulier dans les **collectivités** d'enfants.

Traitement local

Il repose sur les **antiseptiques**.

Chlorhexidine (***BISEPTINE spray*** ou ***SEPTÉAL***) : 2 appl./j sur les lésions.

• Toilette avec savon antiseptique ***SEPTIVON*** à bien rincer.

• **Pommades antibiotiques antistaphylococciques.**

Ex. : ***FUCIDINE*** : 2 appl./j jusqu'à disparition des lésions, environ 10 j.

• Ablation des croûtes, sans les arracher.

Traitement général

Il est essentiellement dirigé contre le streptocoque.

Il est discuté dans les formes mineures, mais il permet de diminuer le nombre des récidives et d'agir rapidement : antibiotique de la famille des **macrolides**.

Ex. : **josamycine** (***JOSACINE***) : 50 mg/kg/j en 2 prises pendant 10 j.

Mesures associées

• Éviction scolaire, réduite à 48 h en cas d'antibiothérapie générale.

• Hygiène rigoureuse, ongles coupés courts et brossés avec un savon antiseptique ***CYTÉAL***.

ANTIBIOTIQUES LOCAUX

■ Mupirocine

MUPIDERM					
Impétigo et dermatoses impétiginisées 2 à 3 appl./j pendant 5 à 10 j	15 g (pomm. 2 %)	6,46	I	35 %	0,43

■ Acide fusidique

FUCIDINE					
Infections cutanées bactériennes Éradication du portage dans les staphylococcies cutanées récidivantes 2 à 3 appl./j	15 g (pomm. 2 %)	3,26	I	35 %	0,22

PROPRIÉTÉS

Antibiotiques à usage local, ayant une action antistaphylococcique et sur de nombreux autres germes en raison des concentrations élevées (bactéricides) obtenues *in situ*.

INDICATIONS

Éradication du portage nasal de staphylocoque doré dans les staphylococcies récidivantes (pour ***FUCIDINE*** uniquement, pas pour ***MUPIDERM*** selon les mentions du *Vidal* et l'AMM).
Traitement des dermatoses cutanées infectieuses (impétigo, folliculite bactérienne, etc.).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.
Application sur les yeux, et sur les seins chez la femme qui allaite.
Ne pas utiliser ***MUPIDERM*** sur la muqueuse nasale (***BACTROBAN*** est réservé pour cette indication en milieu hospitalier).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risques d'émergence de souches résistantes.
Ne pas utiliser la **mupirocine** sur de grandes surfaces (< 20%).

EFFETS SECONDAIRES

Cf. précautions d'emploi.

INFECTIONS CUTANÉES BACTÉRIENNES (2) - ÉRYSIPÈLE

Infection cutanée dermo-hypodermique due, dans sa forme typique, à un streptocoque bêta-hémolytique du groupe A ; d'autres germes (streptocoques d'autres groupes, staphylocoque doré, bactéries Gram négatif) peuvent être responsables de dermo-hypodermites bactériennes prenant l'aspect d'un érysipèle.
L'hospitalisation est de rigueur dans les formes sévères ou sur un terrain fragile (diabète, sujet âgé, etc.). Dans les autres cas, un traitement ambulatoire est possible (**amoxicilline** 3 à 4 g/j pendant 15 j).

Mise en condition du patient

- Hospitalisation en milieu médical.
- Repos au lit.
- Mise en place d'un arceau pour éviter le contact douloureux de la peau avec les draps.
- Voie veineuse périphérique.

Antibiothérapie [1]

Forme typique

En première intention, on propose de la ***PÉNICILLINE G*** par voie IV : posologie adaptée au poids : 200 000 UI/kg/j en 6 inj. (ex. : 90 kg = 3 M UI x 6/j).
Relais *per os* après 48 h d'apyrexie par **pénicilline V** (***ORACILLINE***) : 2 cp. à 1 million d'unités x 3/j pour une durée totale de 15 j à 3 sem.

Doute sur l'origine streptococcique

Dans les cas où l'érisypèle ne réalise pas la forme typique (grosse jambe rouge aiguë fébrile), l'origine streptococcique peut être remise en cause et une autre antibiothérapie doit être prescrite. Les situations principales sont : sujet jeune, maladie générale notamment diabète avec mal perforant plantaire, ulcère de jambe, morsure animale.
En cas de doute sur l'origine streptococcique : **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***) : 1 g IV lente x 3/j et relais *per os* à la même dose pour une durée totale de 3 sem.

Mesures associées [1]

- Traitement de la porte d'entrée cutanée : soins d'ulcères, de plaies, d'intertrigo interorteil, etc.
Ex. : antisepsie de plaies cutanées par éraflures par ***BÉTADINE solution*** dermique 10 % x 2/j pendant 1 sem.
- Anticoagulation préventive s'il existe des facteurs de risque de thrombose veineuse associés.
Ex. : ***LOVENOX*** *0,2 mL* SC x 1/j jusqu'à amélioration des signes inflammatoires et reprise normale de la marche.
- Vaccination antitétanique à jour.

Prévention des récidives [1]

Quel qu'en soit le siège, **l'érysipèle récidive souvent** (persistance de facteurs favorisants locaux, comme une insuffisance veineuse, un lymphœdème ou des plaies). On effectue alors des soins locaux quotidiens, un traitement énergique de l'insuffisance veineuse par contention des membres inférieurs et on conseille une hygiène rigoureuse. Une antibiothérapie au long cours est nécessaire.
Ex. : **pénicilline G** (***EXTENCILLINE***), 2,4 millions d'unités en IM toutes les 3 sem. au long cours ou ***ORACILLINE*** 2 à 3 millions d'unités par jour.

> Le traitement de l'érysipèle de la face est identique à l'exception de l'anticoagulation préventive qui est inutile.

CONSENSUS

[1] Érysipèle et fasciite nécrosante : prise en charge, *SPILF et SFD*, 2000, www.infectiologie.com, www.sfdermato.com

INFECTIONS CUTANÉES BACTÉRIENNES (3) - FURONCLES ANTHRAX

Définitions

Furoncles

Ce sont des folliculites profondes à staphylocoque doré atteignant préférentiellement l'adolescent et l'adulte jeune.

Anthrax

C'est un agglomérat de furoncles, réalisant un placard inflammatoire avec des signes généraux fréquents.

Traitement

L'hospitalisation est indiquée en cas de fièvre.

Traitement local

- Ne pas manipuler.
- Antisepsie locale.

Ex. : **chlorhexidine** (***BISEPTINE***) sur les lésions 1 à 2 fois/j, associée à une toilette avec ***SEPTIVON***.

- Hygiène correcte fondamentale, avec lavages des mains pluriquotidiens lors des situations de la vie courante et brossage des ongles avec un savon antiseptique type ***CYTÉAL***.
- Antibiothérapie locale dans les gîtes réservoirs de staphylocoque (nez, anus, conduits auditifs externes, creux axillaires)

Ex. : ***FUCIDINE*** *pommade* 2 applications/j pendant 5 jours.

Traitement général

Il est indiqué en cas de furoncles multiples et/ou récidivants : **antibiotique** antistaphylococcique.

Ex. : **amoxicilline-acide clavulanique** (***AUGMENTIN***) : 1 g x 3/j pendant 15 j.

En cas de furonculose, on recherchera un **diabète** associé, une prise de **corticoïdes** au long cours, un contage familial.

ÉRYTHRASMA

Infection bactérienne due à *Corynebacterium minutissimum*, localisée préférentiellement à la face interne des cuisses et dans les grands plis, réalisant un intertrigo.

Traitement local

Imidazolé ou **macrolide** local :

Éconazole (***PEVARYL***) : 2 appl./j pendant 15 à 21 j, ou **érythromycine** (***ERYFLUID***) lotion 4 % idem.

Traitement général

Associé au traitement local pour éviter les fréquentes récidives, **macrolide** : **josamycine** (***JOSACINE***) : 1 g x 2/j, pendant 10 j.

INTERTRIGO (1)

Les plis sont le siège d'une augmentation de température, d'humidité, d'une élévation du pH et d'obscurité. Il existe une augmentation du niveau moyen de colonisation bactérienne avec présence habituelle de grandes quantités de staphylocoques dorés et *epidermidis*, de BG- (*Acinetobacter*), et de levures (*Candida albicans*).
La plupart des intertrigos des grands plis sont multifactoriels (macération, irritation, prolifération bactérienne, mycose, terrain psoriasique, voire sensibilisation secondaire à l'application de topiques).
En dehors des principales causes (irritation, bactéries, mycoses, psoriasis, eczéma), il existe des causes rares (pemphigus, carence en zinc, histiocytose, Darier, syphilis).
À bannir : prescription de topiques gras, de solutions « tout en 1 » type ***MYCOLOG***.
À faire : supprimer les facteurs favorisants, sécher, limiter les topiques, désinfecter avec nitrate d'argent aqueux 1 % et lait imidazolé.

Intertrigo à dermatophytes des grands plis (plis inguinaux +++)

Homme davantage atteint que femme et enfant ; atteinte unilatérale possible ; début face interne des cuisses puis extension centrifuge avec éclaircissement central, bistre, squameux et bordure active vésiculeuse, inflammatoire.
• Antisepsie, séchage +++ et **imidazolé** local.
Ex. : ***BÉTADINE dermique 10 %*** 2 fois/j pendant 8 j et **éconazole** (***PEVARYL*** poudre) 2 fois/j pendant 15 j.
• S'aider du sèche-cheveux pour bien sécher les plis après la toilette.
• Linge de toilette lavé à 60 °C en machine.
• Vêtements et sous-vêtements amples.

Intertrigo à dermatophytes des petits plis (pied d'athlète)

• Antisepsie, séchage +++ et **imidazolé** local comme ci-dessus.
• Traiter tous les espaces interdigitaux des 2 côtés, port de chaussettes en coton changées tous les jours et lavées en machine à 60 °C, éviter les chaussures très fermées, notamment les baskets, séchage fondamental après la toilette +++.
• Pulvériser ***PEVARYL*** poudre dans toutes les chaussures et chaussons habituellement portés, 1 fois/j jusqu'à la fin du flacon.

INTERTRIGO (2)

Intertrigo à *Candida*

• Facteurs favorisants, pustulettes en périphérie.
• Application locale d'un **antiseptique**, séchage puis **imidazolé** local.
Ex. : ***BÉTADINE dermique 10 %*** solution puis **éconazole** (***PEVARYL*** poudre) x 2/j, pendant 15 j.

Érythrasma

Plaque face interne cuisse, couleur chamois, bien limitée, rouge pourpre en lumière de Wood.

Traitement local

Imidazolé ou **macrolide** local : **éconazole** (***PEVARYL***) : 2 appl./j pendant 15 à 21 j, ou **érythromycine**, ***ERYFLUID*** lotion 4 % idem.

Traitement général

Associé au traitement local pour éviter les fréquentes récidives, **macrolide** (***JOSACINE***) : 1 g x 2/j, pendant 10 j.

Autres intertrigos bactériens (staphylocoques, streptocoques, plus rarement bacilles Gram-)

• Recherche et traitement de facteurs favorisant (mauvaise hygiène, diabète, microtraumatismes locaux, mycose sous-jacente).
• **Antiseptique**, séchage +++, **antibiotique local**.
Ex. : ***PRIMYXINE*** : pommade 1 appl. matin et soir pendant 10 j.

Dermite irritative et psoriasis

Ce sont les principales causes d'intertrigos.
• Arrêt des facteurs locaux favorisants (frottements, topiques, cosmétiques, lessives et adoucissants mal rincés).
• **Nitrate d'argent** si suintant, séchage et **dermocorticoïde**.
Ex. : **Nitrate d'argent** aqueux 1 % puis séchage et ***LOCOÏD*** émulsion : 1 à 2 fois/j pendant 4 j puis 1 j sur 2 pendant 1 sem. et relaie par ***CYTELIUM A-DERMA spray***.

Eczémas

• Arrêt d'un facteur contact.
• **Antiseptique**, séchage et **dermocorticoïde**.
Ex. : **chlorhexidine** aqueuse (***SEPTÉAL***) puis séchage et ***LOCOÏD*** émulsion fluide : 2 fois/j pendant 5 j puis 1 j sur 2 pendant 1 sem. puis 2 fois/sem. pendant 2 sem.
• Hydratation quotidienne en relais du **dermocorticoïde** (***LIPIKAR*** après la toilette) et toilette avec un pain surgras (***A-DERMA***) ou un surgras liquide (***AVÈNE GEL COLD CREAM***).

LUCITE ESTIVALE BÉNIGNE

Éruption idiopathique déclenchée par le soleil pour une exposition inhabituelle sur les régions habituellement non exposées. On différenciera la lucite estivale de la lucite polymorphe, du lupus érythémateux, d'un eczéma ou d'une urticaire.

Traitement en première intention

Il n'y a pas de lucite estivale sans UV donc une bonne protection contre les UV est évidemment indispensable et elle est d'abord vestimentaire puis à défaut par crème écran solaire indice 50+ correctement et régulièrement appliquée.

PHOTODERM ORAL : 2 cp./j en 1 prise, à débuter 15 j avant l'exposition solaire et à poursuivre pendant les 2 à 3 sem. du séjour au soleil.

Traitements alternatifs

• **Antipaludéens de synthèse** (***PLAQUENIL*** ou ***NIVAQUINE***) : 2 cp./j, à débuter 7 j avant le départ et à poursuivre les 15 premiers j du séjour. La posologie est fonction du poids idéal (taille en cm − 100 − 10 % pour les hommes − 15 % pour les femmes) avec un maximum de 3,5 à 4 mg/kg/jour pour ***NIVAQUINE*** et 6 à 6,5 mg/kg/jour pour ***PLAQUENIL***.

• **Vitamine PP** (***NICOBION***) : 3 g/j en 3 prises, 2 j avant l'exposition solaire.

En cas d'échec du traitement médical

Photothérapies PUVA ou UVB TLO1 dans les cas extrêmement invalidants, après explication du caractère carcinogène des UV. Le rapport bénéfice/risque doit être discuté avec le patient. Prise en charge par la Sécurité sociale.

Mesures systématiquement associées à tous les traitements

• Vêtements +++.

• Photoprotection externe avec filtres anti-UVA, anti-UVB et anti-IR (***AVÈNE 50+***, ***ANTHÉLIOS 50+***, ***PHOTODERM MAX 50+***) renouvelée toutes les 2 h.

ANTIPHOTOSENSIBILISANTS

■ Acide para-aminobenzoïque

PARAMINAN					
Prévention des photodermatoses, notamment de la lucite estivale bénigne : 6 gél./j 15 j avant le départ puis 4 gél./j pendant la durée du séjour jusqu'au bronzage	120 cp. 500 mg	28,23		NR	0,24
PABASUN					
Idem ***PARAMINAN***	60 cp. 500 mg	19,44		NR	0,32

■ Hydroxychloroquine

NIVAQUINE					
Prévention de la lucite estivale : 2 à 3 cp./j 7 j avant exposition puis 2 à 3 cp./j pendant 15 j	20 cp. 100 mg	2,54	II	65 %	0,13
PLAQUENIL					
Prévention de la lucite estivale : 2 à 3 cp./j 7 j avant exposition puis 2 à 3 cp./j pendant 15 j	30 cp. 200 mg	5,37		65 %	0,18

PROPRIÉTÉS
Protecteurs des réactions de photosensibilité.

INDICATIONS
Prévention des photodermatoses, notamment de la lucite estivale bénigne.

CONTRE-INDICATIONS
Pour les caroténoïdes :
– **grossesse** ;
– **allaitement**.
Rétinopathie, glaucome, hypervitaminose A.
Hypersensibilité aux substances du groupe para (anesthésiques locaux, conservateurs et colorants).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Contrôle ophtalmologique nécessaire dans les utilisations prolongées (> 2 mois/an) pour les **antipaludéens** de synthèse.

Ces médicaments ne protègent en rien des effets carcinogènes du soleil et seront toujours associés à une photoprotection externe maximum (indice 50+ pour les UVB et bonne protection UVA type ***PHOTODERM MAX 50+***, ***ANTHÉLIOS 50+***, ***AVÈNE 50+***).

EFFETS SECONDAIRES
Pour les caroténoïdes :
• Coloration orangée de la peau, des selles et des larmes.
• Troubles digestifs transitoires.
• Rétinopathies.
Pour l'acide para-aminobenzoïque : possibles réactions allergiques chez les sujets sensibilisés aux substances du groupe para.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Pour les caroténoïdes : ne pas associer à la vitamine A (risque d'hypertension intracrânienne).

INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES (1)

Définition

Les infections sexuellement transmissibles (IST) sont des maladies infectieuses transmises par voie sexuelle, localisées ou généralisées. La pathologie VIH et l'hépatite B sont envisagées dans d'autres chapitres (*cf.* Sida, Hépatites).

Mesures générales à toutes les IST

- Rechercher les autres IST possiblement associées (prélèvements bactériologiques locaux et sérologies syphilis, VIH et hépatite B).
- Rechercher et traiter le ou les partenaires sexuels.
- Contrôle clinique en fin de traitement et microbiologique si les symptômes persistent.
- Informer sur les risques liés aux IST (cancers du col de l'utérus dus aux HPV (*Papillomavirus*), transmission de maladies graves : VIH et hépatite B, 1re cause de stérilité tubaire : *Chlamydia trachomatis*).
- Abstention ou rapports sexuels protégés pendant la durée du traitement.

4 IST à déclaration obligatoire (lois 1942 et 1948)

- Syphilis
- Gonococcie
- Chancre mou
- Maladie de Nicolas-Favre

Conduite à tenir devant une urétrite avec écoulement

- Écouvillonnage avec un écouvillon en coton pour examen direct à l'état frais et frottis coloré sur lame.
- Second écouvillonnage pour cultures (gonocoques et germes banaux).
- Prélèvement endo-urétral à l'écouvillon en plastique, placé ensuite dans un milieu de transport pour culture de *Chlamydia trachomatis* (+ éventuelle PCR *Chlamydia* et *Mycoplasma genitalium*).
- Mise en culture du premier jet d'urine pour recherche d'*Ureaplasma urealyticum* (+ éventuelle PCR *Chlamydia*).
- Sérologies VIH, hépatite B, syphilis.

INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES (2)

Syphilis

Le traitement est obligatoire (recours aux forces de l'ordre si besoin).

Syphilis I, II et latente < 1 an

• **Pénicilline G retard**.
Ex. : ***EXTENCILLINE*** : 2,4 M d'UI IM en 1 fois (1,2 M d'UI dans chaque fesse).
• Éventuellement prévention de la réaction d'Herxheimer dans les syphilis II et latente < 1 an par **prednisone** (***CORTANCYL***) 30 mg/j, les premiers jours du traitement antibiotique.
• Si contre-indication aux **pénicillines** :
– **érythromycine** (***ÉRYTHROCINE***) 500 mg x 4/j *per os* pendant 14 j ou ;
– **doxycycline** (***GRANUDOXY***) 100 mg x 2/j *per os* pendant 14 j.

Syphilis latente > 1 an et syphilis III

Prévention de la réaction d'Herxheimer par **prednisone** (***CORTANCYL***) 1/2 mg/kg/j la veille et les 3 premiers jours du traitement antibiotique.

► *En cas de neurosyphilis, de syphilis oculaire*
• **Pénicilline G** en hospitalisation : 0,5 M d'UI/kg/j en 6 perfusions/4 h pendant 14 j.
• Si contre-indication aux **pénicillines** : **érythromycine** 500 mg x 4/j pendant 28 jours ou **doxycycline** 200 mg/j pendant 21 à 28 jours.

► *En l'absence d'atteinte neurologique centrale*
• **Pénicilline G retard** en hospitalisation au début : ***EXTENCILLINE*** 2,4 M d'UI IM/sem., à J1, J8 et J15 (1,2 M d'UI dans chaque fesse).
• Si contre-indication aux **pénicillines** : **doxycycline** 200 mg/j pendant 28 à 30 jours.

Formes particulières

► *Syphilis chez la femme enceinte*
• **Extencilline** 2,4 M d'UI en IM à J1 et J8 (1,2 M d'UI dans chaque fesse).
• En cas d'allergie à la pénicilline : désensibilisation en milieu hospitalier ou **azithromycine** 500 mg/j pendant 10 jours ou **ceftriaxone** 250 à 500 mg IM/j pendant 10 jours.

► *Syphilis congénitale*
• **Pénicilline G** aqueuse : 100 000 à 150 000 U/kg/j IV à administrer à 50 000 U/kg/12 h dans la 1re semaine de vie puis toutes les 8 h pendant 10 à 14 j.
• Prévention de la réction d'Herxheimer.
• Dans tous les cas, une surveillance sérologique à 3, 6, 12 et 24 mois est nécessaire jusqu'à la négativation du VDRL ++. En cas de neurosyphilis, une surveillance du liquide céphalorachidien, tous les 6 mois jusqu'à normalisation, doit être faite.

Chancre mou

• **Macrolide** : **érythromycine** (***ÉRYTHROCINE***) 500 mg x 4/j pendant 7 j ou **ciprofloxacine** 500 mg x 2/j pendant 3 jours.
• Possible traitement minute : **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) : 250 mg IM en dose unique ou **azithromycine** 1 g *per os*.

INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES (3)

Gonococcie

Forme non compliquée (urétrite, endocervicite, rectite, atteinte oropharyngée)

On pratique un traitement minute.

► *Absence d'allergie à la pénicilline*

Ex. : **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) : 250 mg IM en dose unique ; ce traitement diffuse dans les éventuelles localisations oropharyngées associées et permet de traiter les gonocoques résistant à la pénicilline (21 % des souches en France).

► *En cas d'allergie à la pénicilline*

• Aminoside, **spectinomycine** (***TROBICINE***) : 2 g IM en dose unique (mais ne diffuse pas dans l'oropharynx) ou,

• Fluoroquinolone, **ciprofloxacine** (***CIFLOX***) : 500 mg *per os* en 1 prise (mais il existe des résistances).

► *Grossesse - Allaitement*

Ceftriaxone 250 mg IM 1 dose.

Formes compliquées (formes disséminées, salpingite)

Hospitalisation, **céfotaxime** (***CLAFORAN***) : 1 g/8 h IV lente pendant 10 j.

> Dans tous les cas, il faut associer un traitement anti-*Chlamydia* par cycline pendant 7 j (*cf. infra*).

Infections à *Chlamydia trachomatis*

Insistons sur l'importance du dépistage et du traitement de *Chlamydia trachomatis* en raison des redoutables complications d'une infection chronique cliniquement muette, en effet *C. trachomatis* **est responsable de 80 % des stérilités tubaires et de 50 % des grossesses extra-utérines** en France. Ex. :

– **tétracyclines**, **doxycycline** (***GRANUDOXY***) 100 mg x 2/j pendant 7 j ;

– ou **macrolides**, **azithromycine** (***ZITHROMAX***) : 1 g *per os* en dose unique (coût élevé +++).

Grossesse - Allaitement : **érythromycine** 500 mg x 4/j pendant 7 jours ou **amoxicilline** 500 mg x 3/j pendant 7 jours.

Enfant < 45 kg, nouveau-né : **érythromycine** 50 mg/kg/j en 4 prises/j pendant 10 à 14 jours.

Infections à mycoplasmes

Ureaplasma urealyticum

Traitement identique à celui de *Chlamydia*.

Mycoplasma genitalium

Traitement non codifié, sensible aux **macrolides** et aux **cyclines**.

Trichomonase

• **Métronidazole** (***FLAGYL***) : 2 g en dose unique ou 500 mg x 2/j pendant 7 j.

• En cas de grossesse, traitement local par ***FLAGYL*** : 1 ovule x 2/j pendant 10 j.

Urétrite non gonococcique

Idem *Chlamydia*.

Urétrite persistante ou récurrente

Érythromycine 500 mg x 4/j pendant 14 jours + **métronidazole** 2 g en 1 prise ou 400 mg x 2/j pendant 5 jours.

Herpès génital [1]

Primo-infection

• **Valaciclovir** (***ZELITREX***) : 1 cp. à 500 mg x 2/j, pendant 5 à 10 jours.

Récurrences

► *Épisodes prolongés, douloureux*

• Faire l'ordonnance par anticipation.

• Commencer le traitement dès les premiers signes : ***ZELITREX*** 500 mg x 2/j, pendant 5 j.

► *Récurrences > 6/an*

Il y a indication à un traitement au long cours.

Ex. : ***ZELITREX*** 500 mg/j en 1 à 2 prises pendant 6 à 12 mois et réévaluation.

Lymphogranulomatose vénérienne (maladie de Nicolas-Favre)

Tétracyclines.

Ex. : **doxycycline** : 1 cp. à 100 mg x 2/j pendant 3 sem.

Donovanose

Tétracyclines.

INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES (4)

Infections à *Papillomavirus* (HPV)

Insistons sur le rôle carcinogène de certains HPV chez la femme (cancer du col utérin).
Différents traitements sont envisageables, dépendant des habitudes de chacun, du nombre et de la localisation des lésions.

Bilan préthérapeutique

On effectue toujours un test à l'acide acétique 5 % avant le traitement (entraîne un blanchiment des lésions qui sont ainsi plus visibles).
Le frottis cervical et la colposcopie (avec tests à l'acide acétique et au lugol ± biopsies) sont systématiques chez la femme.
L'examen des premiers centimètres de l'urètre chez l'homme est nécessaire en cas de lésions méatiques.
Anuscopie systématique en cas de lésions anales.

Traitements

► *Imiquimod*
Imiquimod 5 % crème (***ALDARA***) : x 3/sem. au coucher sur les lésions, max. 16 semaines.

► *Cryothérapie*
Elle peut être pratiquée quand le nombre de lésions ne dépasse pas 10 à 15.
Application d'azote liquide 1 fois/sem. jusqu'à la guérison.
La meilleure indication est le traitement des localisations cutanées vulvaires, périnéales et périanales.

► *Podophylline et podophyllotoxine*
Le patient doit être facile à suivre et discipliné pour profiter de ce traitement. Il est surtout indiqué lorsque les lésions sont nombreuses.

• Soit ***PODOPHYLLINE*** à préparer à 25 % dans la vaseline et à appliquer 2 h/j, revoir le patient 1 fois/sem.
• Soit **podophyllotoxine** en solution (***CONDYLINE***) : réservé à l'homme car coule, 2 fois/j, 3 j/sem. à répéter si besoin (maximum 5 sem.).

► *5 fluoro-uracile*
EFUDIX crème, à réserver aux formes diffuses vulvaires et anales chez la femme, à appliquer le soir 2 à 3 fois/sem. ; laisser agir toute la nuit et rincer abondamment le matin ; possibilité d'irritation locale +++.

► *Électrocoagulation et laser CO_2*
C'est le traitement de choix des formes diffuses, multifocales et récidivantes.
À réaliser sous anesthésie locale, voire générale pour les formes diffuses notamment anale et génitale chez la femme.
À noter l'intérêt d'une circoncision en cas de condylomes profus et récidivants chez l'homme notamment VIH+.

Prévention

• Utilisation du préservatif.
• Vaccination préventive (***GARDASIL***) [2] : il existe un vaccin contre 4 *Papillomavirus* oncogènes (HPV 6, 11, 16, 18) indiqué pour la prévention des dysplasies de haut grade et les cancers du col de l'utérus ainsi que les verrues génitales externes dues à ces virus. Le schéma recommandé est de 3 injections (0, 2 et 6 mois). L'indication est fondée sur la démonstration de l'efficacité du vaccin chez les femmes de 16 à 26 ans et sur l'immunogénicité (la fabrication d'anticorps spécifiques après vaccination) chez les enfants et adolescents de 9 à 15 ans.

CONSENSUS

[1] Prise en charge de l'herpès cutanéo-muqueux chez le sujet immunocompétent (manifestations oculaires exclues), *SFD et Anaes*, 2001, www.sfdermato.com, www.has-sante.fr
[2] Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre les Papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18, *DGS*, 2007, www.sante.gouv.fr

IMMUNOMODULATEUR

■ Imiquimod

ALDARA					
3 appl./sem. au coucher : contact de 6 à 10 h Applications poursuivies jusqu'à disparition ; pour 16 sem. max.	12 sach. de crème 5 % usage unique	72,74	I	65 %	6,06

PROPRIÉTÉS

Cytokine immunomodulatrice.
Induction de synthèse d'interféron alpha par les cellules immunitaires répondeuses.

INDICATIONS

Traitement local des verrues génitales et périanales externes de l'adulte (condylomes).
Traitement des petits carcinomes basocellulaires superficiels.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

• Applications déconseillées sur les lésions du prépuce chez les patients non circoncis.
• Verrues génitales ou anales internes : pas d'étude d'évaluation.
• Pas d'occlusion par pansement.
• Pas d'application sur peau lésée (ex. : après cryothérapie).
• Enlever la crème avant un rapport sexuel (elle fragilise les moyens contraceptifs ou de protection locaux).
• Grossesse et allaitement : aucune information disponible.

EFFETS SECONDAIRES

Réactions cutanées locales.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Non étudiées avec les **immunosuppresseurs** : prudence chez les greffés.

NOTES

MYCOSES CUTANÉES ET MUQUEUSES (1) - CANDIDOSES CUTANÉES ET MUQUEUSES

Infections provoquées par des levures du genre *Candida*, en pratique par *Candida albicans*.

Facteurs favorisants
Locaux :
– macération ;
– sécheresse buccale (syndrome sec, médicaments anticholinergiques, séquelles de radiothérapie) ;
– prothèse dentaire.
Généraux :
– grossesse, hormones (**progestérone** +++) ;
– diabète mal contrôlé ;
– immunosuppression (VIH+).
Médicamenteux :
– **antibiotiques** ;
– **œstroprogestatifs** ;
– **corticoïdes** ;
– **immunosuppresseurs**.

Mesures non spécifiques

• Recherche et traitement d'un ou plusieurs facteurs favorisants.
• Prélèvement mycologique préalable à l'application des **topiques**.

Traitement spécifique

Candidose des plis (intertrigo à *Candida albicans*)

Application locale d'un **antiseptique**, séchage puis **imidazolé** local.
Ex. : ***NITRATE D'ARGENT AQUEUX 1 %*** ou ***BÉTADINE*** solution dermique quelques jours si suintant puis **éconazole** (***PEVARYL*** *1 % lait)* 2 fois/j, pendant 15 j.

Candidose buccale

• Brossage de la muqueuse et d'une éventuelle prothèse dentaire avec la suspension buvable d'**amphotéricine** (***FUNGIZONE***) puis rinçage dans de l'eau bicarbonatée (**bicarbonate de sodium** 14/1 000).
• Bains de bouche avec ***ÉLUDRIL*** 3 à 4 fois/j.
• ***FUNGIZONE*** suspension buvable, 1 càc 3 fois/j, à distance des repas à laisser au contact de la muqueuse buccale quelques minutes avant d'avaler, pendant 15 j.
• Traitement d'un éventuel foyer digestif par ***FUNGIZONE*** : 2 gél. 3 fois/j pendant 10 j.
Chez l'immunodéprimé : **fluconazole** (***TRIFLUCAN***) : 100 mg/j pour une durée fonction de la réponse clinique.

Candidose vaginale

• Port de vêtements amples et de sous-vêtements en coton bien rincés (pas de lessive caustique).
• Ne pas utiliser de tampons périodiques.
• Changement éventuel de stérilet.
• Toilette avec un pain sans savon ou avec une solution alcaline, ***GYN HYDRALIN***, 1 fois/j.
• Associer un **imidazolé** local :
Ex. : **éconazole** (***PEVARYL*** *1 % crème*) sur la vulve matin et soir pendant 2 sem., et ***GYNO-PEVARYL*** 1 ovule 3 j de suite ou ***GYNO-PEVARYL LP*** 1 ovule le soir au coucher (les 2 formules sont renouvelables 10 j après en cas de mycose récidivante).
• Si symptomatologie très bruyante : **fluconazole** (***TRIFLUCAN***) : 150 mg en 1 fois.
• Prévention des rechutes si candidoses fréquentes et invalidantes.
Ex. : **fluconazole** (***TRIFLUCAN***) : 100 mg 1 fois/sem.

Candidose génitale masculine

Éconazole crème x 2/j jusqu'à résolution.
À distinguer d'une simple balanite ou balano-posthite irritiative, cas de loin le plus fréquent, à traiter par :
– éviction des savons ;
– utilisation d'un surgras pour la toilette ;
– **dermocorticoïde** (***LOCOÏD*** émulsion fluide) pour quelques jours.

ANTIFONGIQUES LOCAUX (1) - ANTIFONGIQUES AZOLÉS (1)

■ Bifonazole

AMYCOR					
Mycoses cutanées et muqueuses à dermatophytes et à *Candida*, érythrasma, pityriasis versicolor : 1 à 2 appl./j pendant 2 à 3 sem.	15 g (crème 1 %) 15 mL (spray 1 %) 15 g (fl. de pdre. 1 %)	4,68 4,51 4,68	I I I	35 % 35 % 35 %	0,31 0,30 0,31

■ Oxiconazole

FONX					
Idem ***AMYCOR***	15 g (crème 1 %) 15 mL (spray 1 %) 15 g (fl. de pdre. 1 %)	3,82 3,82 3,82	I I I	35 % 35 % 35 %	0,25 0,25 0,25

■ Fenticonazole

LOMEXIN					
Idem ***AMYCOR***	15 g (crème) 2 %	3,68		35 %	0,25

■ Sulconazole

MYK					
Idem ***AMYCOR***	15 g (fl. de pdre. 1 %) 15 g (crème 1 %) 15 mL (lotion 1 %)	4,04 4,04 4,04	I I I	35 % 35 % 35 %	0,27 0,27 0,27

■ Omoconazole

FONGAMIL					
Idem ***AMYCOR***	15 g (crème 1 %) 30 g (spray 1 %) 20 g (fl. de pdre. 1 %)	3,68 4,32 5,85	I I I	35 % 35 % NR	0,25 0,14 0,29

■ Miconazole

DAKTARIN					
Idem ***AMYCOR***	12 cuill.-mes. (gel buccal) 2 % 30 g (fl. de pdre. 2 %)	5,32 2,92	I	65 % 35 %	0,44 0,10
LORAMYC					
Pycoses oropharyngées : 1 cp. muco-adhésif x 1/j pdt 7 à 14 j	14 cp. 50 mg	71,55	I	65 %	5,11

■ Isoconazole

FAZOL					
Mycoses cutanées et muqueuses à dermatophytes et à *Candida*, érythrasma, pityriasis versicolor : 1 à 2 appl./j pendant 2 à 3 sem.	30 g (crème 2 %) 30 g (1 fl. d'émuls. 2 %)	4,57 4,36		35 % 35 %	0,15 0,15

MYCOSES CUTANÉES ET MUQUEUSES (2) - DERMATOPHYTIES

Ce sont des mycoses strictement cutanées et phanériennes dues à des champignons du genre dermatophytes se développant exclusivement dans la couche cornée.

Mesures non spécifiques

• Recherche et traitement d'un facteur de contact (entourage pour les espèces anthropophiles, animaux essentiellement domestiques pour les espèces zoophiles).
• Prélèvement mycologique préalable à tout traitement, **indispensable en cas de teigne et d'onychomycose** (différencier de simples modifications de l'ongle par microtraumatismes répétés très fréquents en pratique+++).

Traitement spécifique

Dermatophyties de la peau glabre

► *Forme localisée*
Antisepsie et **imidazolé** local.
Ex. : ***BÉTADINE*** *dermique* x 2/j pendant 8 j et **éconazole** (***PEVARYL*** *crème*) : x 2/j pendant 21 j.

► *Forme diffuse*
Antifongique par voie orale.
Ex. : **terbinafine** (***LAMISIL***) : 1 cp. à 250 mg/j pendant 28 j.

Dermatophyties des plis (intertrigo)

• Antisepsie, séchage +++ et **imidazolé** local. Par ex. : ***BÉTADINE*** *dermique* x 2/j pendant 8 j et **éconazole** (***PEVARYL 1 % lait***) x 2/j pendant 21 j.
• S'aider du sèche-cheveux pour bien sécher les plis après la toilette.
• Linge de toilette lavé à 60 °C en machine.
• Vêtements et sous-vêtements amples.

Pied d'athlète

• Traiter tous les espaces interorteils des 2 pieds, porter des chaussettes en coton changées tous les jours et lavées en machine à 60 °C, éviter les chaussures très fermées, notamment les baskets, séchage fondamental après la toilette +++.
• Pulvériser ***PEVARYL*** poudre dans toutes les chaussures et chaussons habituellement portés, 1 fois/j jusqu'à la fin du flacon.

Teignes

• Traitement obligatoirement général, reposant sur la **griséofulvine** (***GRISÉFULINE***) : 1 cp. à 500 mg x 2/j chez l'adulte, 20 mg/kg/j chez l'enfant en 2 prises, au milieu des repas, pendant 2 mois.
• Prélèvement mycologique indispensable avant tout traitement.
• Examen des sujets contacts (problème des porteurs asymptomatiques).
• Pas d'éviction scolaire si certificat attestant d'un traitement en cours.

Onychomycoses à dermatophytes

Prélèvement mycologique dans un laboratoire entraîné indispensable avant tout traitement par voie générale (un ongle dyschromique n'est pas forcément une onychomycose).

► *Atteinte distale, mono- ou oligodactyle, sans atteinte matricielle*
Là encore, plutôt que d'entreprendre des traitements locaux par **vernis antifongiques** COÛTEUX, en cas de doute faire un prélèvement mycologique +++ dans un laboratoire de référence.
Le traitement est local.
Ex. : **bifonazole + urée** (***AMYCOR ONYCHOSET***) : sous occlusion de 24 h pour détruire la tablette unguéale mycosique.
Ex. : **amorolfine** (***LOCÉRYL 5 %***) 1 à 2 fois/sem. jusqu'à la guérison clinique (± mycologique).
Ex. : **ciclopiroxolamine** (***MYCOSTER 8 %***) 1 fois/j jusqu'à la guérison clinique (± mycologique).

► *Atteinte polydactyle, atteinte matricielle*
• Le traitement est général et repose actuellement sur la **terbinafine** (***LAMISIL***) en cure continue ou sur l'**itraconazole** (***SPORANOX***) en cures intermittentes (1 sem. par mois).
Ex. : **terbinafine** (***LAMISIL***), 1 cp. à 250 mg/j pendant 3 mois.
• Association à un traitement local.
Ex. : **bifonazole + urée** (***AMYCOR ONYCHOSET***) : sous occlusion de 24 h pour détruire la tablette unguéale mycosique.
• Prélèvement mycologique en fin de traitement, prévention des rechutes (fréquentes) par un traitement antifongique local des intertrigos interorteils et du pourtour unguéal.

ANTIFONGIQUES LOCAUX (2) - ANTIFONGIQUES AZOLÉS (2)

■ Sertaconazole

MONAZOL					
Idem ***AMYCOR***	15 g (crème 2 %)	3,82		35 %	0,25

■ Éconazole

PEVARYL					
Idem ***AMYCOR***	30 g (crème 1 %) 30 g (fl. d'émuls. 1 %) 30 g (fl. de pdre. 1 %) 30 g (fl. de sol. 1 %)	4,78 4,97 6,67 5,57		35 % 35 % 35 % 35 %	0,16 0,17 0,22 0,19
FONGILEINE					
Idem ***AMYCOR***	30 g (tube de crème 1 %)	5,64		NR	0,19
FAZOL					
Idem ***AMYCOR***	g (fl. de pdre. 2 %)	4,76		35 %	

■ Tioconazole

TROSYD					
Idem ***AMYCOR***	30 g (crème 1 %)	3,56	I	35 %	0,12

■ Kétoconazole

KÉTODERM					
Dermite séborrhéique : 2 sach./sem. pdt 1 mois en attaque puis 1 sach. tous les 8 à 15 j en entretien Pityriasis versicolor : traitement minute : 1 tube à appliquer sur tout le corps ; laisser 5 min et rincer ; renouveler à 15 j si atteinte profuse Mycoses cutanées à dermatophytes et à *Candida*, érythrasma, dermite séborrhéique profuse : 1 à 2 appl./j pendant 2 à 3 sem.	8 sach. 6 g (gel moussant 2 %) 20 g (tube monodose de gel 2 %) 15 g (crème 2 %)	10,82 5,22 4,68	I I I	35 % 35 % 35 %	1,35 0,26 0,31

PROPRIÉTÉS

Les imidazolés sont des antifongiques à large spectre, ayant une puissante action contre les *Candida*, les dermatophytes, *Malassezia furfur* (agent du *pityriasis versicolor*, également impliqué dans la dermite séborrhéique et le pityriasis capitis), *Corynebacterium minutissimum*, ils sont également bactéricides sur les germes Gram+.

INDICATIONS

Mycoses cutanées et muqueuses à *Candida* et à dermatophytes.
Pityriasis versicolor.
Dermite séborrhéique.
Érythrasma.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : ne pas utiliser au cours du 1er trimestre **kétoconazole**, **bifonazole**, **tioconazole** et **omoconazole**.
Éviter tout contact avec les yeux et proscrire les solutions alcoolisées chez le nourrisson et sur les muqueuses.
TROSYD : l'excipient huileux peut détériorer le latex.

EFFETS SECONDAIRES

Irritation locale lors d'une utilisation prolongée ; rares eczémas de contact.

MYCOSES CUTANÉES ET MUQUEUSES (3)
PITYRIASIS VERSICOLOR

Définition

Mycose cutanée due à *Malassezia furfur*, saprophyte des régions séborrhéiques du corps.

Traitement

Il repose sur un **imidazolé** local.
Ex. : **kétoconazole** (***KÉTODERM* gel monodose)** : 1 tube à utiliser en 1 seule fois, en commençant par un shampooing puis en traitant tout le reste du tégument ; laisser agir 5 min et rincer. Prévenir le patient que les macules achromiques ne se repigmenteront qu'après un certain temps.
Dans les cas très profus et rebelles au traitement local : **kétoconazole** (***NIZORAL***) : 200 mg/j pendant 10 j.

ANTIFONGIQUES LOCAUX (3) - KÉRATOLYTIQUE

■ Bifonazole + urée

AMYCOR ONYCHOSET					
Onychomycoses à dermatophytes et à *Candida* : occlusion de 12 ou de 24 h jusqu'à élimination de l'ongle pathologique	10 g (pomm. + pansements)	25,00	I	35 %	2,50

PROPRIÉTÉS
Association d'un imidazolé et d'un kératolytique, l'**urée**, ayant une affinité particulière pour l'ongle pathologique qu'elle détruit.

INDICATIONS
Onychomycoses.

CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité connue à l'un des composants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Grossesse : ne pas utiliser au cours du 1er trimestre.

Association à un traitement oral en cas d'atteinte matricielle.

Protection éventuelle de la peau périunguéale par un vernis incolore.

EFFETS SECONDAIRES

Possibles irritations locales périunguéales dues au kératolytique ; rares eczématisations de contact.

ANTIFONGIQUES LOCAUX (4) - VERNIS ANTIFONGIQUES

■ Amorolfine

LOCÉRYL					
Onychomycoses : 1 à 2 appl./sem. jusqu'à la guérison clinique et mycologique	2 mL (sol. filmogène 5 % + 10 spatules)	29,87	I	35 %	14,94

PROPRIÉTÉS
Antifongique actif sur les *Candida*, les dermatophytes et les moisissures.
La solution filmogène diffuse dans la tablette unguéale.

INDICATIONS
Onychomycoses.

CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité connue à l'un des composants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Grossesse et **allaitement** : à éviter.
Ne pas utiliser chez l'enfant.
Associer un traitement par voie générale en cas d'atteinte matricielle.
Utiliser un dissolvant avant chaque nouvelle application de la solution filmogène.

EFFETS SECONDAIRES
Possible sensation de brûlure en début de traitement, transitoire cédant habituellement avec la poursuite du traitement.

■ Ciclopiroxolamine

MYCOSTER					
Onychomycoses : 1 appl./j jusqu'à la guérison clinique et mycologique	3 mL (sol. filmogène 8 % + pinceau)	12,49		35 %	4,16

PROPRIÉTÉS
Antifongique actif sur les *Candida*, les dermatophytes, *Malassezia furfur*, et les bactéries Gram+ et Gram-.

INDICATIONS
Onychomycoses.

CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité connue à l'un des composants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Grossesse : utilisation déconseillée.
Enlever le film avec un dissolvant 1 fois/sem.

EFFETS SECONDAIRES
Possibles irritations locales ; rares eczématisations de contact.

ANTIFONGIQUES LOCAUX (5) - FAMILLE DES PYRIDONES

■ Ciclopiroxolamine

MYCOSTER					
Mycoses cutanées et muqueuses à dermatophytes et à *Candida* : 1 à 2 appl./j pendant 2 à 3 sem., pityriasis versicolor pour la sol. : 1 appl./j pendant 3 sem.	30 g (crème 1 %) 30 mL (sol. alcool. 1 %) 30 g (fl. de pdre. 1 %)	4,68 4,62 4,62		35 % 35 % 35 %	0,16 0,15 0,15

PROPRIÉTÉS

Antifongique actif sur les *Candida*, les dermatophytes, *Malassezia furfur*, et les bactéries Gram+ et Gram-.

INDICATIONS

Mycoses à *Candida* et à dermatophytes, pityriasis versicolor.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à l'un des composants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : utilisation déconseillée.

Éviter tout contact avec les yeux et proscrire les solutions alcoolisées chez le nourrisson et sur les muqueuses.

EFFETS SECONDAIRES

Possibles irritations locales ; rares eczématisations de contact.

ANTIFONGIQUES LOCAUX (6) - DIVERS

■ Terbinafine

LAMISIL					
Candidoses cutanées : 1 appl./j pendant 1 sem.	15 g (crème 1 %) 15 mL (sol.)	5,61 5,37	II II	35 % 35 %	0,37 0,36
LAMISILDERMGEL					
Idem ***LAMISIL***	15 g (gel 1 %)	5,37	II	35 %	0,36
LAMISILATE					
Idem ***LAMISIL***	10 g (crème 1 %)	6,31		NR	0,63
LAMISILATE MONODOSE					
Idem ***LAMISIL***	4 g (sol. appl. cut.) 1%	13,11		NR	3,28

■ Ciclopiroxolamine

SEBIPROX					
Shampooing réservé au traitement de la dermite séborrhéique.	100 mL 1,5 %	10,11		35 %	0,10

PROPRIÉTÉS

Antifongique actif sur les *Candida* et les dermatophytes.

INDICATIONS

Mycoses cutanées et muqueuses à dermatophytes et à *Candida*.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à l'un des composants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement** : utilisation déconseillée.

Ne pas appliquer sur les yeux.

EFFETS SECONDAIRES

Rares érythèmes et prurit.

ANTIFONGIQUES ORAUX

■ Griséofulvine

GRISÉFULINE					
A. : 500 à 1 000 mg/j E. : 10 à 20 mg/kg/j	20 cp. séc. 500 mg	4,65	I	65 %	0,23

PROPRIÉTÉS

Antifongique actif sur les dematophytes (*Microsporon, Trichophyton et Epidermophyton*) mais inactif sur les *Candida*.

INDICATIONS

Dermatophyties de la peau glabre, de la barbe et du cuir chevelu et palmo-plantaires.
Onychomycose.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse (innocuité non démontrée).
Allaitement.
Allergie à la **griséofulvine**.
Porphyrie, lupus.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prise au milieu des repas.
Surveillance mensuelle de la numération sanguine.
Photosensibilisation.
Effet antabuse.

EFFETS SECONDAIRES

Digestifs : nausées, vomissements, anorexie, altération du goût, sensation de soif.
Cutanés : photosensibilisation, allergie.
Neurologiques : insomnie, somnolence, céphalées, asthénie, vertiges, effet antabuse.
Hématologiques : anémie, leucopénie.
Divers : risque de crise de porphyrie aiguë, hépatotoxicité au cours de la porphyrie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Par induction enzymatique : **contraceptifs oraux**, **kétoconazole**, **antivitamines K**, **bromocriptine**, **ciclosporine**, **hormones thyroïdiennes**, **isoniazide**.
Phénobarbital : augmenter les doses de **griséofulvine**.

NB : Pour les autres **antifongiques** utilisés par voie orale ou IV : *cf.* Candidoses systémiques (chap. Maladies infectieuses).

PSORIASIS (1)

Définition

Le psoriasis est une dermatose érythémato-squameuse en plaques bien limitées, d'évolution chronique, très fréquente.

Les trois cibles thérapeutiques sont :
– l'hyperprolifération kératinocytaire ;
– les anomalies de différenciation terminale de l'épiderme ;
– l'inflammation du derme.

Il existe de nombreux traitements permettant de blanchir le psoriasis. Le traitement est adapté à chaque patient et est fonction non pas de l'étendue du psoriasis mais du retentissement de ce dernier sur la vie du patient.

Traitements locaux

Kératolytiques

La ***VASELINE SALICYLÉE*** dont le pourcentage peut varier classiquement de 2 à 20 %, en fonction de la quantité d'acide salicylique mélangé à la vaseline, est utilisée quelques jours dans le but de décaper les plaques de psoriasis. Elle laisse ensuite place à une autre thérapeutique. Elle ne s'utilise pas chez le nourrisson.
Son indication préférentielle est le psoriasis épais et localisé. On utilise de forts pourcentages (20 %, parfois plus) sur les plaques très épaisses ou dans certaines localisations (paumes et plantes, cuir chevelu) pendant une période brève.

Réducteurs

Les **goudrons** sont utilisés dans le but de réduire les états très squameux ; on distingue :
– les **goudrons de bois** ou **huile de cade** (***LACCODERME*** pommade) : 1 à 2 appl./j ; ***CADITAR*** solution : 2 à 4 cuillères à soupe par bain ou 1 cuillère à café par litre d'eau ; nombreux shampooings ;
– d'autres **goudrons** plus forts sont utilisés en milieu hospitalier : la **pommade de Brocq**, modulable en concentration (faible, moyen, fort), nécessite une hospitalisation de 3 semaines et est réservée aux psoriasis très épais, diffus, chez des sujets chez qui un traitement général est contre-indiqué.

Dermocorticoïdes

Ils sont particulièrement intéressants dans deux localisations :
– le cuir chevelu ;
– les plis.
Ils sont utilisés en lotion, de manière lentement dégressive sur plusieurs mois.
Ils sont indiqués également pour des psoriasis en plaques très limitées, après décapage avec un **kératolytique** ou un réducteur ; on utilise :
– pour le corps : une crème ou une pommade de classe III ;
– pour les paumes et les plantes : une pommade ou une crème de classe IV, souvent sous occlusion de 12 heures la nuit.
Le traitement devra être poursuivi de nombreuses semaines après la disparition des lésions pour éviter les récidives précoces.

Vitamine D

Le **calcipotriol** (***DAIVONEX***) est indiqué pour les psoriasis en plaques du corps peu étendus (< 40 % de la surface corporelle), à raison de 2 appl./j. Une forme en lotion pour le cuir chevelu est disponible.
Le **tacalcitol** (***APSOR***), pommade, 1 appl. par jour, est utilisable sur le visage et dans les plis si besoin.
Vitamine D + dermocorticoïde de niveau III : ***DAIVOBET pommade*** pour les psoriasis en plaques du corps < 30 % de la surface corporelle, 1 mois puis possible 2 j par semaine en alternance avec une **vitamine D** en entretien.

Rétinoïdes locaux

Un **rétinoïde** topique, le **tazarotène** (***ZORAC gel***) est indiqué dans le psoriasis en plaques < 10 % de surface corporelle en association avec un **dermocorticoïde de classe III**.

VITAMINE D LOCALE (1)

■ Calcipotriol

DAIVONEX					
Psoriasis en plaques du corps < 40 % surface corporelle : 2 appl./j pendant 6 sem. Psoriasis du cuir chevelu : 2 appl./j.	30 g (crème 0,005 %) 100 g (crème 0,005 %) 60 mL (lotion 0,005 %)	13,32 41,06 24,79	II II II	65 % 65 % 65 %	0,44 0,41 0,41

■ Calcipotriol + corticoïde

DAIVOBET					
1 appl./jour pendant 1 mois Ne pas dépasser 100 g/sem.	60 g (pomm. 50 µg/0,5 mg/g)	51,27	I	65 %	0,85

■ Calcitriol

SILKIS					
Réservé aux zones fragiles (visage-pli) : 2 appl./j max 6 sem. Ne pas dépasser 30 g/j	30 g (pomm. 3 µg/g) 100 g (pomm. 3 µg/g)	10,64 29,15	I I	35 % 35 %	0,35 0,29

PROPRIÉTÉS

Dérivé de la vitamine D, il inhibe la prolifération des kératinocytes et stimule leur différenciation ; il est peu résorbé par voie percutanée et ne présente pas de risque d'hypercalcémie dans les conditions normales d'utilisation. Son efficacité semble comparable à celle des **dermocorticoïdes de classe III**.

INDICATIONS

Psoriasis en plaques, atteignant moins de 40 % de la surface corporelle.
Psoriasis du cuir chevelu.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse.
Allaitement.
Hypercalcémies, application sur le visage et dans les plis.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas dépasser 30 g/j ni 35 % de la surface cutanée.

EFFETS SECONDAIRES

Irritation locale et lésions eczématiformes, risque d'hypercalcémie, réversibles à l'arrêt du traitement, en cas de surdosage.

PSORIASIS (2)

Traitement général

On n'utilise pas de corticothérapie générale responsable de rebond redoutable à son arrêt (érythrodermie, psoriasis pustuleux).

PUVAthérapie et photothérapie UVB

Elle est utilisée pour les psoriasis étendus, volontiers les psoriasis en goutte, après décapage des lésions épaisses par un traitement local kératolytique ou réducteur, de quelques jours. Elle peut être associée localement à la **vitamine D**, aux **goudrons**, aux **dermocorticoïdes** et au **tazarotène**.

Rétinoïdes oraux

Acitrétine (***SORIATANE***) : 10 mg/j en augmentant de 10 mg/sem. jusqu'à l'apparition des premiers effets secondaires cliniques (chéilite).
On trouvera ainsi la dose maximale tolérée de façon confortable, sous surveillance biologique (bilans hépatique et lipidique) ; on maintiendra cette dose pendant 6 à 12 mois avant de décroître doucement la posologie.

RePUVAthérapie

C'est l'association du ***SORIATANE***, à doses plus faibles que lorsqu'il est utilisé seul, et de la PUVAthérapie, après échec de ces 2 traitements seuls, en commençant par le **rétinoïde**.

Méthotrexate

Il est réservé aux formes graves, après échec ou contre-indication de tous les traitements précédents. 1 IM/sem. après une dose test de 5 mg, en atteignant une dose de 20 à 25 mg/sem., toujours le même jour à réaliser par une infirmière ; association de ***LEDERFOLINE*** : 5 mg/j sauf le jour de l'injection de **méthotrexate**.
Surveillance hebdomadaire de la NFS pendant 2 mois puis mensuelle. Surveillance mensuelle du bilan hépatique. Marquer sur l'ordonnance que **la prise d'alcool est strictement contre-indiquée** ainsi que la prise d'**aspirine** et d'autres **anti-inflammatoires non stéroïdiens** et de ***BACTRIM***.

Ciclosporine

C'est, avec le **méthotrexate**, le second traitement majeur des psoriasis très graves résistant à tous les traitements ; la **ciclosporine** (***NÉORAL***) est débutée à 2,5 mg/kg/j en 2 prises, sans jamais dépasser 5 mg/kg/j, après étude de la fonction rénale par mesure de la clairance de la créatinine.
L'efficacité est remarquable mais se pose le problème du maintien du traitement de la toxicité rénale et des effets immunosuppresseurs au long cours et des rebonds à l'arrêt.

Biothérapies

Étanercept (***ENBREL***) et **infliximab** (***REMICADE***) : prescription hospitalière initiale, renouvellement sur ordonnance d'exception, indiqués pour les psoriasis sévères ayant résisté à au moins 2 traitements systémiques parmi **ciclosporine**, **méthotrexate** et photothérapie.

Traitements adjuvants

Le repos, l'exposition solaire, les cures thermales sont des mesures générales pouvant aider un traitement spécifique à agir, elles peuvent être suffisantes dans certains psoriasis peu invalidants.
Une **hydratation quotidienne de la peau** est systématiquement associée aux autres traitements.
Arrêt d'un médicament inducteur de psoriasis.

Médicaments pouvant induire ou aggraver un psoriasis :
- **β-bloquants**.
- **Corticoïdes** par voie générale.
- **Lithium**.
- **Sels d'or** et **antipaludéens de synthèse**.
- **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion**.
- **Iode**.
- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens** dont l'**aspirine**.

VITAMINE D LOCALE (2)

■ Tacalcitol

APSOR					
Psoriasis en plaques : 1 appl./j de préférence le soir	15 g (pomm.)	10,11	II	65 %	0,67
	60 g (pomm.)	32,84	II	65 %	0,55
	50 mL (fl. émul. cut.)	28,24	II	65 %	0,56

PROPRIÉTÉS

Idem ***DAIVONEX***.

INDICATIONS

Psoriasis en plaques.
Utilisation possible sur le visage et dans les plis.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.
Hypercalcémies.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas dépasser 50 g par semaine.
Ne pas utiliser dans les psoriasis pustuleux, en gouttes ou érythrodermiques.
Se laver les mains après utilisation.
Éviter le contact avec les yeux.

EFFETS SECONDAIRES

Hypercalcémie modérée et réversible si surdosage.
Dégradation par les UV.
Irritation locale transitoire.

RÉTINOÏDES LOCAUX

■ Tazarotène

ZORAC					
Psoriasis en plaque < 10 % de surface corporelle 1 application le soir pendant 12 sem.	15 g (gel 0,05 %)	9,62	I	35 %	0,64
	60 g (gel 0,05 %)	31,31	I	35 %	0,52
	15 g (gel 0,1 %)	10,11	I	35 %	0,67
	60 g (gel 0,1 %)	32,84	I	35 %	0,55

PROPRIÉTÉS

Rétinoïde local ayant au cours du psoriasis une action sur l'inflammation, la prolifération et les anomalies de différenciation des kératinocytes.

INDICATIONS

Psoriasis en plaques < 10 % de surface corporelle.

CONTRE-INDICATIONS

Femme enceinte ou susceptible de l'être.
Allaitement.
Hypersensibilité connue au produit.

Application sur le visage, le cuir chevelu, et les plis.
Surface à traiter > 10 %.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

N'appliquer que sur la peau psoriasique.
Interrompre le traitement en cas d'irritation.
Associer un **dermocorticoïde de classe III** le matin.
Éviter de prescrire avant l'âge de 18 ans.
Laver les mains après application.

EFFETS SECONDAIRES

Prurit, sensation de brûlure, érythème, irritation, desquamation, aggravation du psoriasis.
Photosensibilisation.

PSORIASIS (3)

Traitement d'entretien

Il est nécessaire dans cette affection chronique récidivante pour éviter les rechutes rapides à l'arrêt du traitement d'attaque ; les traitements topiques sont diminués extrêmement lentement.

Pour les traitements généraux : pas de PUVAthérapie en entretien (pas plus de 4 mois de suite), éviter la **ciclosporine** au long cours ; le ***SORIATANE*** et le **méthotrexate** sont utilisés en entretien. L'avenir est probablement aux traitements alternés, par exemple PUVAthérapie 4 mois, **méthotrexate** 4 mois puis **ciclosporine**, biothérapies dans les psoriasis sévères invalidants.

Au total, chaque traitement doit être adapté à chaque patient et est essentiellement fonction du retentissement du psoriasis sur la vie du patient :

– un psoriasis peu étendu mais atteignant les zone visibles de la peau chez une jeune femme (visage, dos des mains) peut être vécu très difficilement et est à considérer comme un psoriasis « grave » ;

– un psoriasis diffus sur des zones cachées chez un homme âgé peut être vécu sans aucune demande thérapeutique et sera considéré comme un psoriasis « bénin ».

Dans tous les cas il est fondamental d'expliquer la maladie et les traitements envisageables au patient, en se rappelant que le traitement devra toujours être moins désagréable que le psoriasis.

Indications thérapeutiques

Indications thérapeutiques en fonction de la forme clinique

Psoriasis en plaques peu étendu	En cas de lésions très kératosiques, ***LACCODERME*** pommade : 2 fois/j ou ***VASELINE SALICYLÉE*** 20 % : 2 fois/j, éventuellement sous occlusion la nuit au début.
Psoriasis étendu	Si très épais : ***VASELINE SALICYLÉE*** 2 % le matin et dermocorticoïde le soir (***BETNEVAL crème*** ou **préparation dermocorticoïde + émollient** : ***NÉRISONE crème 50 %*** et ***NÉRIBASE crème 50 %*** pendant quelques jours puis suivi d'un traitement général. Traitement général par photothérapie ou ***SORIATANE*** si insuffisant ou rechute rapide, voire rePUVA thérapie.
Psoriasis éruptif en gouttes	***Photothérapie*** associée à une hydratation cutanée (***LIPIKAR***).
Psoriasis érythrodermique	Hospitalisation. ***SORIATANE*** à faible dose : 10 mg/j ou ***MÉTHOTREXATE BELLON*** : dose test de 5 mg IM puis 10 mg/sem. Réhydratation du patient et hydratation cutanée (***CERAT***, ***COLD CREAM***).
Psoriasis pustuleux	Palmo-plantaire : arrêt du tabac. ***SORIATANE*** débuté à 10 mg/j. Généralisé : hospitalisation. ***SORIATANE*** à forte dose : 1 mg/kg/j associé à des soins locaux (***ÉOSINE*** aqueuse sur toutes les zones pustuleuses).

GOUDRONS

■ Anthraline (ou dioxyanthranol ou dithranol)

ANAXÉRYL					
Psoriasis en plaques du corps et du cuir chevelu : *short contact therapy*, application pendant 10 min/j, rinçage abondant avec un savon acide, puis augmentation des temps de pose en fonction de l'efficacité (ex : 10 min/j pdt 1 sem. puis 20 min/j pdt 2 sem. puis 30 min/j pdt 3 sem.)	38 g (pomm. 0,35 % d'anthraline)	4,50		NR	0,12

■ Huile de cade

CADITAR					
Psoriasis, eczémas secs, névrodermites, lichénifications, autres dermatoses hyperkératosiques : bain quotidien avec de l'eau tiède 2 càs par bain, 1 càc par litre pour bains localisés (mains, pieds)	250 mL (fl. de prép. diluer pour bain)	3,96		35 %	0,02
LACCODERME					
Idem ***CADITAR*** : 1 à 2 appl./j ; sous occlusion de 12 h en début de traitement si lésions très épaisses	38 g (pomm.)	12,65		NR	0,33

■ Pommade de Brocq

POMMADE DE BROCQ					
Psoriasis très épais et diffus en cas de contre-indication aux autres traitements	prép. magistrale	HOP			

■ Acide sacylique + huile essentielle de cade + huile essentielle de cèdre + huile de vaseline

DERMAGOR BETACADE					
Visage et corps. Peaux irritées, squameuses. Soin et entretien des peaux psoriasiques. Accompagnement et relais de la corticothérapie locale	1 crème	10,95		NR	10,95

PROPRIÉTÉS

Réducteurs utilisés dans les états hyperkératosiques, notamment dans le psoriasis, seuls ou en association, pour réduire la vitesse de renouvellement de l'épiderme.

INDICATIONS

Psoriasis, eczémas secs, névrodermites, lichénifications, autres dermatoses hyperkératosiques. Sous forme de shampooings, ils sont très utilisés pour les états squameux du cuir chevelu.
La ***POMMADE DE BROCQ*** n'est utilisée qu'en milieu hospitalier.

CONTRE-INDICATIONS

Dermatoses suintantes.
Hypersensibilité aux constituants.
Psoriasis inflammatoires, irrités, érythrodermiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne jamais utiliser sur les muqueuses ni sur les yeux.
Tache les vêtements et la literie ; odeur désagréable.
L'**anthraline** s'oxyde à l'air, doit être appliquée avec des gants et jamais sur les zones fragiles (plis, visage, cou, organes génitaux).
Effets carcinogènes cutanés des **goudrons** (surtout si association aux ultraviolets).
ANAXÉRYL contient du baume du Pérou.

EFFETS SECONDAIRES

Irritation, éruptions acnéiformes, folliculites.

PSORIASIS (4)

Indications thérapeutiques en fonction de la topographie

Psoriasis du cuir chevelu	Si très épais, décapage avec ***VASELINE SALICYLÉE*** 20 % ou ***FLAMMAZINE*** pommade sous bonnet occlusif la nuit avec shampooing le matin, 2 à 3 j de suite puis ***DIPROSONE*** lotion tous les soirs sur les lésions pendant 1 mois, puis 1 soir/2 pendant 2 mois, puis x 2 /sem. pendant 3 mois, puis x 1/sem. pendant 6 mois et arrêt. Shampooings doux et réducteurs en alternance de façon régulière (***ULTRA-DOUX*** de *Charlieu*) et shampooing à l'huile de Cade.
Psoriasis des plis	Antisepsie quotidienne de quelques jours par ***SEPTÉAL*** ou ***NITRATE D'ARGENT*** *AQUEUX 1 %*. Séchage soigneux des plis à l'aide du sèche-cheveux. ***DIPROSONE*** crème pendant 1 mois. Relais par ***DIPROSONE*** lotion en décroissant lentement sur plusieurs mois.
Psoriasis unguéal	***SORIATANE*** débuté à 10 mg/j sans dépasser 0,5 mg/kg/j car risque d'aggraver l'atteinte unguéale. Injection de **corticoïdes**. Efficacité de la **ciclosporine**.
Psoriasis palmo-plantaire	***VASELINE SALICYLÉE 10 %*** sous occlusion. Protéger les fissures cutanées avec le ***BAUME DU COMMANDEUR***, pendant quelques jours puis ***DIPROLÈNE*** pommade sous occlusion la nuit pendant quelques jours puis tous les soirs sans occlusion pour une durée d'1 mois puis 1 soir sur 2 pendant 1 mois, puis 2 fois/sem. pendant 2 mois. En cas de résistance, ***SORIATANE*** débuté à 10 mg/j, puis 1 fois/sem. pendant 3 mois. Hydratation le matin (***BARIEDERM***, ***BEPANTHÈNE***) pommade renouvelée dans la journée à l'aide d'un stick (***STICK LABIAL SVR***).

RÉTINOÏDES ORAUX

■ Acitrétine

SORIATANE					
Psoriasis invalidant, 10 mg/j en augmentant progressivement jusqu'à la dose maximale tolérée Troubles de la kératinisation, idem Psoriasis pustuleux, 1 mg/kg/j	30 gél. 10 mg 30 gél. 25 mg	25,61 52,01	I I	65 % 65 %	0,85 1,73

PROPRIÉTÉS

Dérivés de synthèse de la vitamine A, l'**acitrétine**, inefficace dans l'acné, réduit la prolifération cellulaire et la kératinisation de l'épiderme.

INDICATIONS

Psoriasis sévères : érythrodermique, pustuleux, rhumatisme psoriasique, kératodermie palmo-plantaire, psoriasis résistants aux autres traitements classiques.
Troubles de la kératinisation : ichtyoses héréditaires, kératodermies palmo-plantaires, maladie de Darier, pityriasis rubra pilaire.
Dermatoses inflammatoires : lichen plan.

CONTRE-INDICATIONS

Femmes en âge de procréer sans contraception efficace.
Dyslipidémie, hypervitaminose A, insuffisance hépatique ou rénale.
Grossesse et **allaitement** : contre-indication absolue. Voir Précautions d'emploi.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Contraception efficace obligatoire chez la femme en période d'activité génitale, débutée 1 mois avant le début du traitement et poursuivie 2 ans après la fin du traitement par **acitrétine**.
Contrôle avant le début du traitement et surveillance régulière des enzymes hépatiques et des lipides sanguins pendant toute la durée du traitement.
Recherche d'anomalies osseuses lors des traitements prolongés.

EFFETS SECONDAIRES

Tératogénicité +++ ;
Cutanéo-muqueux : chéilite, xérose, sécheresse buccale, desquamation palmo-plantaire, érythème facial, chute de cheveux, fragilité des ongles.
Osseux : douleurs osseuses, arthralgies, hyperostoses, soudure prématurée des cartilages de conjugaison chez l'enfant.
Ophtalmologiques : sécheresse oculaire, intolérance au port des lentilles cornéennes, conjonctivite, opacité cornéenne, myopie.
Divers : myalgies, céphalées par hypertension intracrânienne, élévation des phosphatases alcalines et des transaminases, hépatites, élévation du cholestérol total et des triglycérides.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les **tétracyclines** sont contre-indiquées en association en raison du risque d'hypertension intracrânienne, association avec la **phénytoïne** à surveiller. Attention aux contraceptifs progestatifs microdosés en raison du risque de leur inefficacité contraceptive, il faut utiliser un œstroprogestatif.

PHOTOTHÉRAPIES UVA-UVB (1)

PUVAthérapie

La PUVAthérapie (Psoralène + UVA) est l'inhibition de la division cellulaire par un psoralène sous l'action des ultra-violets A.

BalnéoPUVAthérapie

Le psoralène se trouve dans la baignoire et il n'y a donc pas de prise orale du médicament ; intérêt chez les sujets insuffisants hépatiques ou rénaux, notamment les patients éthyliques chroniques ; ce traitement nécessite une baignoire. Les doses d'UVA sont moindres qu'avec la PUVAthérapie classique.

PUVAthérapie locale

Essentiellement pour les atteintes palmo-plantaires du psoriasis ; intérêt pour les dermites irritatives et de contact des mains. Elle s'effectue grâce à des lampes de petite taille n'irradiant que les pieds et les mains, après ingestion d'un psoralène.

Association rétinoïdes PUVAthérapie = rePUVAthérapie

SORIATANE associé à la PUVAthérapie indiquée dans le psoriasis.

Photothérapies UVB

Il n'y a pas de prise de psoralènes dans ce type de photothérapie ; les UVB sont à spectres larges ou à spectre étroit (lampe TL 01). Indications dans le psoriasis, les eczémas, le vitiligo notamment. Ces photothérapies n'ont pas les contre-indications liées au psoralène (insuffisances hépato-cellulaire et rénale, grossesse), et seraient, pour les UVB à spectre étroit, moins carcinogènes que celles utilisant les UVA.

Photothérapies UVA + UVB

En première intention chez un patient atopique si une photothérapie est indiquée.

Phototypes selon Fitzpatrick
Phototype I : roux, coup de soleil (= brûlure), ne bronze pas.
Phototype II : peau blanche, coup de soleil (= brûlure), bronze un peu.
Phototype III : peau blanche, ne brûle pas ou peu au soleil, bronze.
Phototype IV : peau mate, ne brûle pas, bronze.
Phototype V : peau marron (sujets asiatiques, d'Afrique du Nord, etc.).
Phototype VI : peau noire.

Précautions à prendre pour un traitement par photothérapie

- Remettre une fiche au patient mentionnant la quantité de psoralène et l'horaire de la prise par rapport à l'irradiation pour une PUVA.
- Remettre un carnet de photothérapie mentionnant le nombre de séances et la quantité d'UV reçue (J/cm²).
- Protection oculaire dès la prise du psoralène, pendant la séance et jusqu'à la tombée du jour avec des lunettes adéquates (absorption à 330 nm, ex. : *Orma* UVX *Essilor* incolores) pour une PUVA.
- Protection des organes génitaux externes pendant la séance (port d'un slip type string si lésions fessières) et les mamelons avec 1 écran solaire.
- Signaler au dermatologue toute modification cutanée (rougeurs, démangeaisons, etc.).
- Signaler toute prise médicamenteuse tout au long de la photothérapie.
- Ne rien appliquer sur la peau avant les irradiations UV sauf protocole particulier.
- Hydrater la peau après chaque séance (ex : ***LIPIKAR***) et appliquer un écran solaire si ensoleillement (ex. : écran indice 50+).

Exemple de protocole UVB TLO1 pour un psoriasis pour un sujet de phototype II à III

- Débuter à 0,2 J/cm², augmenter de 0,1 à 0,2 J/cm² à chaque séance sauf problème jusqu'à 1,7 J/cm² à raison de 2 à 3 séances/sem. jusqu'au blanchiment du psoriasis et arrêt (durée totale habituelle de 15 à 30 séances (2 à 3 mois).
- Entente préalable auprès de la Caisse d'assurance-maladie.

PHOTOTHÉRAPIES UVA-UVB (2)

Psoralènes par voie orale

■ 8-Méthoxsalène

MÉLADININE					
PUVAthérapie : 0,6 mg/kg ou 25 mg/m², 2 h avant l'irradiation UVA	30 cp. 10 mg	4,01	I	65 %	0,13

Psoralènes par voie locale

■ 8-Méthoxsalène

MÉLADININE					
MÉLADININE faible PUVAthérapies localisées par ex. dans le vitiligo : application homogène de la solution 2 h avant l'irradiation UVA	24 mL (sol. alcool. 0,1 %)	3,56	I	65 %	0,15
MÉLADININE forte BalnéoPUVAthérapie : 2 fl. pour une baignoire de 160 L	24 mL (sol. alcool. 0,75 %)	4,06	I	65 %	0,17

PROPRIÉTÉS

Les psoralènes sont toujours utilisés en association avec une photothérapie. Ils s'intercalent dans l'ADN et, uniquement sous l'action des UVA, provoquent des liaisons des bases pyrimidiques bloquant ainsi la division cellulaire.
Les indications, contre-indications, précautions d'emploi et effets secondaires se superposent donc à ceux de la PUVAthérapie.

INDICATIONS

Psoriasis > 40 % de la surface corporelle +++. Parapsoriasis et mycosis fongoïde, lichen plan, mastocytoses, eczémas notamment dermatite atopique, vitiligo, pelade, prurit chronique et prurigos, photodermatoses (lucite estivale bénigne).

CONTRE-INDICATIONS

• **Contre-indications à la PUVAthérapie**
Absolues : **Grossesse**. **Allaitement**. Antécédents de mélanome. Syndrome des nævi atypiques familial. Nævomatose basocellulaire, maladies de la réparation de l'ADN. Lupus systémique, dermatomyosite.
Relatives majeures : Âge < 10 ans. Antécédent de carcinome cutané épithélial (baso- et spinocellulaire). Antécédent d'exposition à l'arsenic ou aux radiations ionisantes. Kératoses actiniques, traitement immunosuppresseur, porphyries, insuffisance cardiaque.
Relatives mineures : Âge < 16 ans ; cataracte, maladies bulleuses auto-immunes ; insuffisances hépatique ou rénale (intérêt de la balnéoPUVAthérapie), phototype I, photosensibilité.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Une contraception efficace est nécessaire en âge de procréer.
Bilan préthérapeutique comprenant : examen cutané complet (antécédents, phototype, degré d'héliodermie, nævi, kératoses actiniques), examen cardiovasculaire, consultation ophtalmologique, bilan biologique (fonction rénale, bilan hépatique).
Protection des yeux, du scrotum et des mamelons pendant la séance de PUVA.
Quantités d'UV reçus précisément notées à chaque séance en Joules par cm^2.

EFFETS SECONDAIRES

Cancers cutanés épithéliaux et probable augmentation de l'incidence du mélanome, justifiant de ne pas dépasser 100 à 200 séances de PUVAthérapie au cours d'une vie, soit 1 500 J/cm^2. Ce risque justifie une surveillance dermatologique clinique annuelle à vie.
Photosensibilisation, déclenchement rarissime d'une dermatose photosensible (dermatite actinique, lupus érythémateux, pemphigus, pemphigoïde bulleuse). Vieillissement cutané précoce.
Cataracte (chez les sujets âgés et les atopiques, pour des doses importantes). Troubles digestifs.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne jamais associer un médicament photosensibilisant (**phénotiazines**, **amiodarone**, **cyclines**, **vitamine A acide**, **quinolones**, **sulfamides**, nombreux **antihypertenseurs**).

ROSACÉE

La rosacée est une affection chronique et fréquente de la face évoluant en 4 stades qui classiquement se succèdent ; une origine vasculaire est avancée, du moins pour les premiers stades.

- Stade 1 : flushs ou bouffées vasomotrices.
- Stade 2 : érythème et télangiestasies, c'est la couperose.
- Stade 3 : papules et pustules sur fond de couperose.
- Stade 4 : éléphantiasis (rhinophyma, blépharophyma).

La rosacée évolue par poussées avec aggravation progressive ; il existe 40 % de régression spontanée. Les complications sont ophtalmologiques (blépharites chroniques, chalazions, blépharophyma, kératites, ulcères de cornée, épisclérites).

La rosacée est aggravée par la corticothérapie locale, formellement contre-indiquée, et par les expositions solaires ; elle doit être différenciée de l'acné, de la dermite péri-orale et de la dermatite séborrhéique.
Une photoprotection externe est recommandée quel que soit le stade de la rosacée (indices 30 à 50+).

Stade 1 : flushs

Hygiène alimentaire

Éliminer l'alcool, éviter les repas très chauds et rapides, les épices, les boissons chaudes.

Ice chip therapy

Laisser fondre un glaçon dans la bouche lors de l'apparition d'un flush post-prandial.

Médicament

Clonidine (***CATAPRESSAN***) : 1/4 à 1/2 cp. à 0,15 mg x 2/j ; ces faibles doses ne donnent pas d'effet secondaire sur la pression artérielle ; sécheresse buccale, vertiges et constipation sont possibles. Efficacité modeste en pratique.

Laser à colorant pulsé

Stade 2 : couperose

Le traitement est difficile. Les topiques sont inefficaces (en dehors des correcteurs de teint). L'électrocoagulation fine a un intérêt aux stades débutants mais les télangiectasies récidivent à moyen terme et cette technique est longue, douloureuse et source de petites cicatrices dépigmentées. Les lasers (colorant pulsé, KTP, Nd-YAG long pulse) sont actuellement les seuls traitements intéressants.

Stade 3 : papulo-pustules

C'est à ce stade que les traitements sont les plus efficaces ; ils reposent sur le **métronidazole** local et sur les **cyclines** orales.

Traitement local

Métronidazole local, ***ROSICED*** crème : 1 appl. matin et soir pendant 6 à 8 sem. ; le traitement sera poursuivi si besoin.
Le **métronidazole** peut être préparé plus concentré que dans les produits du commerce : 2 appl./j de la préparation suivante :

- **métronidazole**, 0,5 mg ;
- ***NÉRIBASE*** crème, 50 mg.

Traitement général

Il repose sur les cyclines : **doxycycline** 100 mg le soir pour 3 mois.

Exemple de traitement d'entretien d'une rosacée papulo-pustuleuse avec flushs

- Règles hygiéno-diététiques : pas d'alcool, pas de boissons chaudes ni de repas épicés.
- Photoprotection externe par écran 50+ à renouveler toutes les 2 à 3 h si ensoleillement important.
- ***TOLEXINE*** : 100 mg le soir pendant 3 mois.
- ***ROSICED*** crème, une application le soir après la toilette du visage à l'eau.
- Laser à distance de la poussée papulo-pustuleuse.

doxycycline gél. : 100 mg/j pendant 15 j puis 50 mg/j en entretien.
Le **métronidazole** peut être prescrit *per os* ; il est moins bien toléré que les **cyclines** : **métronidazole** (***FLAGYL***) cp. 250 mg 2 fois/j pendant 1 mois, puis 250 mg/j pendant 1 mois, puis 125 mg/j pendant 2 mois et relais en topique.
L'**isotrétinoïne orale** (***ROACCUTANE***) peut être utile à un stade très papulo-pustuleux avec œdème.

Stade 4 : phyma

Le rhinophyma peu évolué peut être traité par l'**isotrétinoïne orale** (***ROACCUTANE***).
À un stade évolué le traitement est chirurgical.

MÉTRONIDAZOLE LOCAL

■ **Métronidazole**

ROSICED					
Rosacée : 1 appl. matin et soir pendant 6 à 8 sem. puis 1 appl. le soir en entretien	30 g (gel 0,75 %)	5,61	I	35 %	0,19
ROZAGEL					
Idem ***ROSICED***	30 g (gel 0,75 %)	6,26	I	35 %	0,21
ROZEX					
Idem ***ROSICED***	30 g (gel 0,75 %) 30 g (crème 0,75 %) 30 g (tube d'émuls. 0,75 %)	6,64 6,64 6,64	I I I	35 % 35 % 35 %	0,22 0,22 0,22

PROPRIÉTÉS

Antibiotique et antiparasitaire, le **métronidazole** a une action sur la composante inflammatoire de la rosacée.

INDICATIONS

Rosacée au stade papulo-pustuleux.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **métronidazole**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éviter le contact avec les yeux.

Grossesse : pas au 1er trimestre.

Allaitement : passage dans le lait.

EFFETS SECONDAIRES

Signes mineurs d'irritation cutanée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les possibilités d'interactions médicamenteuses sont peu probables compte tenu du faible passage systémique du **métronidazole** topique ; rappelons la possibilité d'interaction avec :

- le **disulfirame** (***ESPÉRAL***) ;
- l'alcool ;
- la **coumarine** et la **warfarine**.

TUMEURS CUTANÉES BÉNIGNES (1)

Verrues vulgaires

En première intention

Ce sont des lésions virales dues à HPV (*Papillomavirus*, type 1 et 6 le plus souvent), auto- et hétérocontagieuses.
Le traitement de première intention reste classiquement l'azote liquide (cryothérapie) appliqué à l'aide d'un bâtonnet muni d'une extrémité en coton, ou d'un Cryac (très utile en cas de lésions multiples) après décapage manuel à l'aide d'une lame de bistouri n° 15. Ce traitement est douloureux et doit être réalisé sous anesthésie locale par crème ***EMLA*** chez l'enfant. Les sprays vendus en pharmacie ne sont pas à base d'azote liquide +++.
Les applications peuvent être répétées ; au-delà de 3 applications, le traitement devrait être considéré comme un échec et poursuivi avec une autre approche. L'azote liquide est peu efficace et à abandonner sur les verrues mosaïques et les myrmécies plantaires et sur les verrues périunguéales.

Autres traitements possibles

► *Abstention thérapeutique*
60 % des verrues disparaissent spontanément dans un délai de 6 mois à 1 an, expliquant ainsi les guérisons obtenues avec les traitements les plus divers.

► *Traitements kératolytiques*
Ex. : ***COLLODION SALICYLÉ*** : acide lactique 4 g + acide salicylique 4 g + collodion élastique 4 g, 1 application le soir sur la verrue en protégeant la peau saine autour avec un vernis (***VERLIM 3***). À renouveler tous les soirs jusqu'à disparition de la verrue ou plus simplement ***DUOFILM*** vernis le soir sur les lésions jusqu'à disparition. Parfois pose d'un pansement occlusif de vaseline salicylée 50 % changé tous les 8 j avec contrôle à 1 mois.

► *Autres traitements*
Électrocoagulation, laser CO_2, chirurgie d'exérèse doivent être abandonnés sauf cas très particulier +++. À ne pas faire sur la plante des pieds+++.
Imiquimod (***ALDARA***) topique hors AMM uniquement sur les verrues bien décapées et très cher.

Molluscum contagiosum

Disparition spontanée +++ mais parfois sur 2 ans.
Traitement simple en cas d'extension, de prurit, de surinfection, par applications douces d'azote liquide au coton, toujours sous anesthésie locale par crème ***EMLA*** appliquée 30 min à 1 h avant sous film plastique alimentaire (pas de pansements collants douloureux au retrait). Curetage possible mais saignement ++ et possibles cicatrices.
Prévenir des récidives possibles et traiter à nouveau si extension mais pas systématiquement.
Émollients et **nitrate d'argent** aqueux 1 à 2 % possibles voire ***DUOFILM*** vernis quelques applications pour les enfants plus grands jusqu'à irritation et arrêt.

Verrues séborrhéiques

Abstention ou destruction par application d'azote liquide au coton ou au Cryac suivie de l'application d'un corps gras. Ex. : ***CICALFATE*** 2 fois/j jusqu'à la cicatrisation.

KÉRATOLYTIQUES - ACIDE SALICYLIQUE (1)

Formes réservées aux verrues

■ Acide salicylique

COLLODION SALICYLÉ					
Verrues vulgaires, cors et durillons : 1 à 2 appl./j (protéger la peau périlésionnelle avec un vernis incolore *VERLIM 3* ou vernis à ongles du commerce), après avoir ramolli la lésion au cours d'un bain, gratter la peau blanchie avec une lime à ongle jetable, sans faire saigner, une fois par semaine	prép. magistrale : ac. salicylique 4 g ac. lactique 4 g collodion souple 15 g				
DUOFILM					
16,7 % d'ac. salicylique + 16,7 % d'ac. lactique Idem ***COLLODION SALICYLÉ***	1 fl. de 15 mL	9,80		NR	9,80
VERRUFILM					
16,7 % d'ac. salicylique + 16,7 % d'ac. lactique Idem ***COLLODION SALICYLÉ***	1 fl. de 14 mL	6,56		NR	6,56
KÉRAFILM					
1,5 g d'ac. salicylique + 1,5 g d'ac. lactique Idem ***COLLODION SALICYLÉ***	1 fl. de 10 mL + 6 rondelles protect. + appl.	9,13		NR	9,13
TRANSVERCID					
Dispositif pour appl. cutanée Traitement local de verrues vulgaires À poser le soir et enlever le lendemain matin	8 disp. 12 mm, 14,54 mg d'ac. salicylique 10 disp. 6 mm, 3,62 mg d'ac. salicylique	9,13 9,13		NR NR	1,14 0,91

PROPRIÉTÉS

Kératolytiques.

INDICATIONS

Verrues vulgaires, cors, durillons.

Verrues vulgaires plantaires des zones d'appui exclusivement pour le verutal.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : pas d'**acide salicylique** au cours du 3e trimestre.

Acide salicylique : hypersensibilité aux salicylés, application sur les muqueuses, dans les plis et sur les dermatoses suintantes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Arrêt pendant quelques jours si douleurs, saignement.

Ne pas utiliser des produits trop puissants chez le diabétique et l'artéritique.

KÉRATOLYTIQUES - ACIDE SALICYLIQUE (2)

Pommade kératolytique

■ Acide salicylique + vaseline

VASELINE SALICYLÉE					
Dermatoses squameuses et hyperkératosiques (psoriasis, lichénifications, kératodermies palmo-plantaires, verrues vulgaires) : % fonction de l'épaisseur des lésions	1 tube (prép. magistrale)				

Pommades kératolytiques + corticoïde

■ Acide salicylique + bétaméthasone

BETNESALIC					
Psoriasis et autres dermatoses hyperkératosiques avec composante inflammatoire : 1 appl./j puis diminution progressive	30 g pomm. 3 %	3,18	I	35 %	0,11

■ Acide salicylique + diflucortolone

NÉRISALIC					
Idem ***BETNESALIC***	10 g pomm. 3 % 30 g pomm. 3 %	1,54 3,29	I I	35 % 35 %	0,15 0,11

KÉRATOLYTIQUES - ACIDE SALICYLIQUE (3)

Lotions kératolytiques + corticoïde

■ Acide salicylique + bétaméthasone

DIPROSALIC					
Psoriasis et états psoriasiformes du cuir chevelu : 1 appl./j en friction puis dégression progressive	30 g (sol. alcool. 2 %)	3,50	I	35 %	0,12

■ Acide salicylique + pivalate de flumétasone

LOCASALENE					
Idem ***DIPROSALIC solution***	15 g (pomm.)	1,96	I	35 %	0,13

■ Acide salicylique + triamcinolone

KÉNALCOL					
Idem ***DIPROSALIC solution***	25 mL (sol. alcool. 2 %)	5,26	I	NR	0,21
LOCALONE					
Idem ***DIPROSALIC solution***	122 mL (sol. alcool. 0,1 %)	9,16	I	NR	0,08

PROPRIÉTÉS

L'**acide salicylique** est un kératolytique utilisé pour le décapage des dermatoses hyperkératosiques telles que le psoriasis, les kératodermies palmo-plantaires, les ichtyoses, les verrues vulgaires.

L'association à un **dermocorticoïde** à un intérêt lorsqu'une composante inflammatoire est associée (psoriasis, eczéma lichénifié).

INDICATIONS

Cf. Propriétés.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : pas d'acide salicylique au cours du 3e trimestre.

Acide salicylique : hypersensibilité aux salicylés, application sur les muqueuses, dans les plis et sur les dermatoses suintantes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas appliquer sur des surfaces étendues chez l'enfant.

Ne pas utiliser de façon prolongée car risque d'irritation locale (prendre le relais par une lotion corticoïde type ***DIPROSONE***, lotion pour le traitement des psoriasis du cuir chevelu).

TUMEURS CUTANÉES BÉNIGNES (2)

Nævus

Autosurveillance

Selon l'abécédaire ABCDE :

Abécédaire sur lequel s'appuie la surveillance des nævus ; la présence ou l'apparition de l'un des critères suivant doit faire consulter le dermatologue
A : Asymétrie du dessin.
B : Bordure irrégulière, en carte de géographie.
C : Couleur inhomogène, polychromie.
D : Dimension > 6 mm de grand axe.
E : Évolutivité.

Surveillance médicale

- Surveillance annuelle par le dermatologue.
- Protection contre le soleil chez tous les sujets ayant des nævus, d'autant plus qu'ils sont nombreux et cliniquement atypiques.
- Exérèse chirurgicale sous anesthésie locale des nævus congénitaux et des nævus atypiques avec examen anatomopathologique systématique.

Sujets à risque de mélanome
- Antécédent de mélanome personnel ou familial.
- Plus de 50 nævi.
- Nævi très variés (forme, couleur, taille).
- Nombreuses éphélides.
- Phototype clair.
- Antécédents de brûlures solaires sévères dans l'enfance ou l'adolescence.
- Nombreuses séances d'UVA en cabine.

Kératoses actiniques (carcinomes épidermoïdes *in situ*)

La cryothérapie est la méthode la plus simple et est à utiliser en 1re intention.
L'***EFUDIX*** crème est indiquée à raison de 1 à 2 appl./j pendant 4 à 6 sem. en cas de lésions multiples ; il nécessite une bonne compréhension du patient en raison de l'irritation locale.
Dermabrasion et laser CO_2 sont réservés aux contre-indications des 2 techniques précédentes.
L'électrocoagulation sous anesthésie locale peut être effectuée.
On peut également proposer **imiquimod** (***ALDARA***) : 1 appl./j 5 j/sem. en protégeant la peau autour pendant 6 sem. Laisser agir la nuit.
Dans tous les cas il faut surveiller le patient annuellement au long cours, biopsier les lésions s'il existe un doute sur une transformation en carcinome épidermoïde invasif et recommander une protection solaire totale (chapeau, casquette, écran solaire indice 50+).

Cornes cutanées

Exérèse chirurgicale sous anesthésie locale et examen anatomopathologique de toute la pièce opératoire. Les cornes cutanées correspondent aux étiologies suivantes : lésion virale 52 %, kératose actinique 26 %, kérato-acanthome 4,8 %, carcinome spinocellulaire 3,2 %.

Technique de l'autosurveillance des nævus

Après s'être totalement déshabillé, examiner successivement et attentivement :
– le visage sans oublier les oreilles ;
– le cuir chevelu en s'aidant d'un sèche-cheveux ;
– la paume et le dos des mains sans oublier les ongles, les avant-bras ;
– les coudes, les bras, les aisselles ;
– le cou, la poitrine (en regardant sous les seins chez les femmes) et le ventre ;
– dans une glace, avec l'aide d'un miroir à main, la nuque, les épaules et le dos ;
– les fesses et la face postérieure des cuisses ;
– en s'asseyant, la face antérieure des cuisses, les jambes, le dos et la plante des pieds sans oublier les ongles, et la région génitale avec l'aide d'un miroir.
Cet auto-examen ne prend pas plus de 10 minutes et doit être réalisé régulièrement 2 à 3 fois par an.

ANTIMITOTIQUES LOCAUX

■ fluorouracile

EFUDIX					
Kératoses actiniques, maladie de Bowen, kérato-acanthome, certains basocellulaires et condylomes génitaux : 1 à 2 appl./j pendant 4 à 6 sem.	20 g crème 5 %	26,93	I	65 %	1,35

PROPRIÉTÉS
Antimitotique.

INDICATIONS
Kératoses actiniques étendues pour lesquelles une cryothérapie n'est pas envisageable +++, maladie de Bowen, kérato-acanthome, certains carcinomes basocellulaires et certains condylomes génitaux.

CONTRE-INDICATIONS
Grossesse et **allaitement**.
Hypersensibilité connue au produit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Éviter tout contact avec les yeux et les muqueuses ; se laver les mains après l'application.
L'évolution normale des lésions sous traitement est une nécrose avec possible perte de substance puis réépidermisation, dont il faut bien prévenir le patient.

EFFETS SECONDAIRES
Érythème, érosion, ulcération, nécrose.
Risque de majoration des effets du produit en cas d'exposition solaire.

■ Podophyllotoxine

CONDYLINE					
Condylomes ano-génitaux : 2 appl./j pendant 3 j, à répéter si besoin au maximum pendant 5 sem.	3 mL (sol. avec 6 applicateurs)	20,87	I	65 %	6,96

PROPRIÉTÉS
Antimitotique cytolytique d'origine végétale (extrait de la résine de podophylline).

INDICATIONS
Condylomes ano-génitaux pour lesquels une cryothérapie n'est pas envisageable ; à réserver à l'homme car le produit peut facilement couler et entraîner des brûlures chez la femme (préférer l'utilisation d'une préparation de podophylline 25 % dans la vaseline chez la femme) ; surface traitable < 4 cm^2.

CONTRE-INDICATIONS
Grossesse et **allaitement**.
Utilisation en intravaginal et chez l'enfant.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Appliquer avec précautions en utilisant l'applicateur sélectivement sur les lésions et laisser sécher en évitant tout écoulement du produit.
Se laver les mains après application.
Rincer à grande eau en cas de contact oculaire.

EFFETS SECONDAIRES
Érythème, douleur, possible ulcération.
Œdème, balanoposthite.

TUMEURS CUTANÉES MALIGNES (1)

Maladie de Bowen

Exérèse chirurgicale avec une marge de 5 mm et examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

Maladie de Paget mammaire

Exérèse chirurgicale de la lésion et du cancer du sein sous-jacent (*cf.* Traitement du cancer du sein) avec examen anatomopathologique.

Carcinomes basocellulaires [1]

Les métastases sont exceptionnelles.

Traitement chirurgical

Exérèse chirurgicale sous anesthésie locale ou générale courte avec une marge de 3 à 5 voire 10 mm en fonction du type histologique, de la taille, de la topographie et du caractère primitif ou récidivant de la lésion. Surveillance clinique annuelle à vie.

Autres traitements

► *Radiothérapie*
Elle est indiquée chez les patients non opérables.

► *Cryochirurgie*
Elle est intéressante dans les localisations délicates pour la chirurgie (pointe du nez, paupières, grande taille) ou en cas de tumeur de petite taille.
Dans tous les cas :
– examen anatomopathologique de la pièce opératoire (sauf pour la cryochirurgie et la radiothérapie) ;
– surveillance annuelle au long cours ;
– protection solaire totale (vêtements, casquette, chapeau, écran total).

► *Laser CO_2*
Sur des basocellulaires multiples, superficiels du dos.

► *Alternative*
Imiquimod (***ALDARA***) pour les carcinomes basocellulaires superficiels, de petite taille, en dehors des zones anatomiques à risque et après contrôle histologique. 1 appl./j 5 j/sem. en protégeant la peau autour pendant 6 sem. Laisser agir la nuit.

Carcinomes spinocellulaires (= carcinomes épidermoïdes) [2]

Traitement chirurgical

- Exérèse chirurgicale sous anesthésie locale ou générale courte avec une marge de 4 ou 10 mm en fonction du type histologique, de la taille, de la topographie et du caractère primitif ou récidivant de la lésion. L'exérèse doit intéresser l'hypoderme en respectant l'aponévrose, le périoste ou le périchondre si ces structures ne sont ni au contact de la tumeur, ni envahies.
- Curage ganglionnaire en cas d'adénopathie satellite palpable ou en cas de localisation particulière (demi-muqueuses, extrémités, oreilles) ou de tumeurs volumineuses de mauvais pronostic.

Autres traitements

Les autres méthodes (radiothérapie, cryochirurgie) sont réservées aux tumeurs de très petite taille chez le sujet âgé ou aux tumeurs très volumineuses pour lesquelles la chirurgie est impossible.
Chimiothérapie dans les lésions évoluées.
Les **anticorps anti-EGFR**, **cétuximab** (***ERBITUX***) pourraient représenter une option intéressante mais leur place est encore à préciser.
Dans tous les cas :
– examen anatomopathologique de la pièce opératoire ;
– surveillance semestrielle au long cours ;
– protection solaire totale (vêtements, casquette, chapeau, écran total).

Tumeurs cutanées

- Il n'y a pas lieu, chez les patients ayant eu un carcinome cutané, baso- ou spinocellulaire au stade I (tumeur locale), de faire un suivi autre que clinique.
- Il n'y a pas lieu de pratiquer l'exérèse systématique des nævi.

TUMEURS CUTANÉES MALIGNES (2)

Mélanome cutané [3]

Insistons sur la prévention primaire de cette redoutable affection, par une éducation au soleil dès le plus jeune âge en fonction du phototype, les mesures de photoprotection, le dépistage des sujets à risque (*Cf.* Nævus), l'enseignement de l'autosurveillance et la surveillance dermatologique régulière.

Stade I

► *Traitement*

Le traitement est chirurgical, avec un 1er temps consistant en l'exérèse de la lésion avec examen anatomopathologique confirmant le diagnostic et mesurant notamment l'indice de Breslow (épaisseur de la tumeur), principal facteur pronostique conditionnant les marges de sécurité à respecter pour la reprise chirurgicale qui s'effectue dans un 2e temps.

- *In situ* : marge de 5 mm.

Dubreuilh : marge de 1 cm.

- Breslow ≤ 1 mm : marge de 1 cm.
- Breslow de 1,01 à 2 mm : marge de 1 à 2 cm.
- Breslow de 2,01 à 4 mm : marge de 2 cm.
- Breslow > 4 mm : marge de 2 à 3 cm.

Exérèse du ganglion sentinelle proposé pour un Breslow > 1 mm ou mélanome ulcéré.

► *Surveillance*

- Breslow ≤ 1,5 mm : surveillance clinique tous les 6 mois pendant 10 ans puis 1 fois/an à vie et autosurveillance.
- Breslow > 1,5 mm : surveillance clinique tous les 3 mois pendant 5 ans puis 1 fois/an à vie et autosurveillance. Échographie ganglionnaire de la zone de drainage, imagerie TDM si Breslow > 4 mm, ulcération, ganglion envahi à l'histologie

Pour les mélanomes dont le Breslow est ≥ 1,5 mm sans envahissement ganglionnaire (N0) : **interféron α2a (*ROFÉRON*), 3 M UI x 3/sem. pendant 18 mois en sous-cutané, après un bilan d'extension.**

Pour les mélanomes à haut risque de récidive (exemple N+) : **interféron α2b (*INTRONA*), 20 M UI/m²/j IV 5 j/7 pendant 1 mois puis 10 M UI/m² SC x 3/sem. pendant 48 sem., après un bilan d'extension.**

Stade IV (métastases viscérales)

- Pas de consensus : chirurgie si possible en cas de localisations accessibles peu nombreuses et isolées.
- Chimiothérapie : **dacarbazine (*DÉTICÈNE*)**, 250 mg/m²/j IV pendant 4 à 5 j, et réévaluation après 2 à 3 cures espacées de 28 j.

En cas de métastases cérébrales : **fotémustine (*MUPHORAN*)**, 100 mg/m² 3 doses à une sem. d'intervalle puis réévaluation après 4 à 5 sem.

Dans tous les cas

– surveillance régulière à vie ;
– autosurveillance +++ ;
– examen des membres de la famille ;
– protection solaire maximum (pas d'exposition, vêtements, écrans solaires).

CONSENSUS

[1] Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome basocellulaire de l'adulte, *Anaes*, 2004, www.has-sante.fr
[2] Prise en charge diagnostique et thérapeutiquedu carcinome épidermoïde cutané (spinocellulaire)et de ses précurseurs, *SFD*, 2009, www.sfdermato.com
[3] Prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané MO, *SFD et FNCLCC*, 2005, www.sfdermato.com, www.fnclcc.fr

ULCÈRES CUTANÉS (1)

Traitements locaux

Pansements

Le choix d'un pansement dépend du stade de la cicatrisation, des disponibilités au sein des différents services, des prix, du caractère remboursable ou non et des habitudes des médecins prescripteurs.
L'intérêt principal du pansement est de maintenir un milieu humide favorable à la cicatrisation.

Réalisation d'un soin d'ulcère de jambe

• En l'absence d'infection locorégionale ou générale évidente, ayant pour porte d'entrée supposée l'ulcère, les prélèvements bactériologiques sont inutiles.
• Retirer le pansement précédent en humidifiant +++ avec du sérum physiologique (douleur et risque de désépidermisation si le pansement colle).

► *Antisepsie*
Pas d'antiseptiques pour les soins d'ulcères ; intérêt des bains de pieds et de jambes si plaies sales, défaut d'hygiène.
Ex. : bain avec ***PERMANGANATE DE POTASSIUM*** dilué au 1/10 000e 10 à 20 min pendant quelques jours puis nettoyage avec du sérum physiologique.
Acide borique en irrigation si surinfection à bacille pyocyanique.
L'antibiothérapie locale est exceptionnellement justifiée, source de résistance et d'eczéma de contact. L'antibiothérapie générale n'est indiquée qu'en cas d'infection locorégionale voire systémique (lymphangite, érysipèle, cellulite) ayant l'ulcère comme porte d'entrée.

► *Détersion*
• Anesthésie locale par ***XYLOCAÏNE*** gel urétral 1/2 h avant si soins très douloureux ; antalgique suivant douleur (ex. : 5 mg de **morphine** sous-cutanée si ulcère artériel ou angiodermite nécrotique).
• La détersion doit être mécanique en utilisant une curette, un bistouri. L'utilisation d'un hydrogel (type ***PURILON***) peut être utile en complément d'une détersion mécanique correctement effectuée.
• On utilise des pansements (afflux de polynucléaires et de macrophages) le plus souvent gras à ce stade (vaseline officinale + ***MEPITEL***) ou **hydrocolloïdes**.
• La détersion peut être chimique (***PURILON*** *gel*) en cas de nécrose, en protégeant la peau péri-ulcéreuse avec de la pâte à l'eau (***ALOPLASTINE***).
• On utilise des **alginates** ou **charbons** en cas de plaie surinfectée, à changer toutes les 24 h.

► *Bourgeonnement*
• Essentiellement à l'aide de pansements gras (***MEPITEL***, ***PHYSIOTULLE***) et vaseline officinale ou d'**hydrocolloïdes**.
• En cas de bourgeonnement trop important : crayon de nitrate d'argent.

► *Épidermisation*
• Pansements aux **hydrocolloïdes** ou hydrocellulaires, pansements gras.
• Intérêt des greffes cutanées en pastille ou en filet.

Traitements généraux [1]

• Vaccination antitétanique à jour.
• Anticoagulation préventive si alitement prolongé.
• **Antalgiques** généraux et locaux avant et pendant les soins et régulièrement répartis dans la journée.

ULCÈRES CUTANÉS (2)

Traitement étiologique

Ulcère artériel

Il est primordial et doit comporter :
– un geste de revascularisation chaque fois que cela est possible ;
– des mesures hygiéno-diététiques (arrêt du tabac, correction d'une dyslipidémie, équilibre d'un diabète et de la pression artérielle) ;
– des **vasodilatateurs artériels** : **naftidrofuryl** (***PRAXILÈNE***) : 3 cp. à 200 mg/j ; **pentoxifylline** (***TORENTAL***) : 3 cp. à 400 mg/j.

Ulcère veineux

C'est le traitement d'une insuffisance veineuse. Le bilan doit comporter un écho-Doppler des réseaux profonds et superficiels et des communicantes :
– traitement chirurgical du réseau superficiel (stripping ++) ;
– dans tous les cas éviter la station debout prolongée, la chaleur, surélever les pieds du lit de manière à favoriser le retour veineux, favoriser la marche, corriger un surpoids et porter des bas ou des bandes de contention veineuse +++.

Ordonnance type pour une infirmière devant prendre en charge un ulcère cutané
- « Soins plaies multiples » à inscrire.
- Sérum physiologique stérile : spray.
- Compresses stériles non tissées 7,5 x 7,5 : 100.
- Pansement choisi avec sa taille, noter 1 boîte renouvelable.
- Bandes *Nylex* 10 cm, 1 par pansement.
- Anesthésique local.
- Bandes de compression : 2 paires.

Détailler l'intégralité du déroulement du soin et la fréquence des pansements : noter 1 fois/j à 3 fois/sem. selon l'évolution.

CONSENSUS

[1] Prise en charge de l'ulcère de jambe à prédominance veineuse, hors pansement, *Anaes*, 2006, www.has-sante.fr

CICATRISANTS CUTANÉS

■ Agents de détersion des plaies

ÉLASE					
Ulcères de jambes : 1 appl./j sur les zones à déterger, en association à une détersion manuelle	20 g (tube)	5,57		NR	0,28

PROPRIÉTÉS
Produits agissant par une action protéolytique et absorbante.

INDICATIONS
Détersion des plaies (ulcères de jambe et escarres) en complément d'une détersion manuelle. En pratique, l'utilisation d'un protéolytique est inutile si la détersion mécanique est correctement effectuée.

Soins post-détatouage au laser.

CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à l'un des composants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Enlever la totalité du produit à chaque pansement en rinçant avec du sérum physiologique.

EFFETS SECONDAIRES
Irritation locale, eczéma de contact.

BAS ET BANDES DE COMPRESSION VEINEUSE

Bas et bandes de compression veineuse

Bandes (systématiques si pansement)
Indiquées en cas d'ulcères de jambe.
DUPRAFLEX, étalonnées, largeur 10 cm, longueur 3 m.
Prescrire 2 paires.
Grade 1-2 : faible à moyen.
Grade 3-4 : moyen à fort.

Bas
Jarret (+++), mi-cuisse ou collant.
1 = insuffisance veineuse fonctionnelle.
2 = existence de varices.
3 = phlébite antérieure ou évolutive.
4 = lymphœdème.

ULCÈRES CUTANÉS - PANSEMENTS (1)

Pansements absorbants

Hydrocolloïdes		
COMFEEL PLUS et ***PLUS TRANSPARENTCOMFEEL PÂTE***, ***DUODERM E*** et ***DUODERM EXTRA MINCE***, ***ALGOPLAQUE***	Indications : tous les stades de la cicatrisation. Laisser au moins 48 h en place. Existent en mince (contrôle visuel), épais (plus absorbants) et bordés (utiles dans les zones de friction).	LPPR*
Hydrocellulaires et mousses		
ALLEVYN non adhésif et ***MEPILEX***, ***TIELLE*** et ***TIELLE S***, ***COMBIDERM*** et ***COMBIDERM*** non adhésif ***BIATIN*** et ***BIATIN*** non adhésif, sacrum, talon	Indications : idem hydrocolloïdes, plus absorbants et mieux tolérés. En pratique : escarres +++, macération, ulcères de jambe. Interactions avec H_2O_2 et ***DAKIN***.	LPPR
Hydrogels		
DUODERM HYDROGEL, ***PURILON***, ***NU-GEL***, ***INTRASITE***, ***NORMLGEL***, ***HYPERGEL***	Indications : détersion et bourgeonnement des plaies sèches +++.	LPPR
Alginates		
URGOSORB (association avec un hydrocolloïde), ***ALGOSTÉRIL***, ***MELGISORB***,	Indications : détersion, plaie hémorragique, plaie infectée, suintement +++. Contiennent tous des CMC, sauf ***ALGOSTÉRIL***	LPPR pour les plaques
Hydrofibres		
AQUACEL	Indications : plaie suintante +++, c'est le plus absorbant des pansements.	LPPR
Charbons		
CARBONET	Indications : limite la prolifération bactérienne. Pansement peu absorbant, mal toléré si mal humidifié, nécessite un pansement secondaire (américain, film).	LPPR
Polysaccharides		
DEBRISAN	Uniquement en détersion sur une courte période.	
POLYACRYLATE, ***TENDERWET***	Indications : détersion et hydratation des plaies sèches ou fibrineuses. Nécessitent un pansement secondaire.	Non LPPR
Pansements hydrosélectifs		
CUTINOVA HYDRO	Indications : ulcères, escarres, brûlures peu ou moyennement exsudatives	LPPR
Acide hyalorunique		
IALUSET : compresses et crème	Plutôt en phase de baugeonnement et d'épidermisation	

* Liste des produits et prestations remboursables = tarif de base sécurité sociale remboursé et opposable pour les pansements

ULCÈRES CUTANÉS - PANSEMENTS (2)

Pansements d'interface (non absorbants)

Gras		
JELONET, ***ADAPTIC***, ***PHYSIOTULLE*** (+ hydrocolloïde)	Ne contient pas de baume du Pérou, très allergisant. Indications : tous les stades de la cicatrisation.	LPPR sauf ***JELONET***
Siliconés		
MEPITEL	Indications : épidermolyses, dermabrasion.	LPPR

Pansements argentiques

ACTISORB AG+	10,5 x 10,5 10,5 x 19	boîtes de 12	Absorption et drainage des germes et des exsudats de la plaie Activité *in vitro* anti-bactéries Gram+ et Gram- Diminuent les odeurs Indications : plaies infectées ou à risque d'infection, plaies fortemet exsudatives Précautions : contre-indication en cas de sensibité connue à l'argent, en pansement secodaire sous tulle ***ADAPTIC*** par exemple pour ***ACTISORB AG+***
AQUACEL AG	2,5 × 40 10 × 12 cm 13,5 × 15 15 × 20 16 × 30	boîte de 16 boîte de 16 boîte de 16 boîte de 10 boîte de 10	
	Modèles hospitaliers : 4 × 20 4 × 30 cm	boîte de 10 boîte de 10	
BIATAIN AG	10 x 12 15 x 15	boîte de 16 boîte de 10	

Exemples de pansements utilisés correspondant à une pratique de soin quotidienne des plaies de jambes

AQUACEL	10 x 12	boîte de 16
MEPITEL	7,5 x 10	boîte de 10
ADAPTIC	7,6 x 7,6 et 7,6 x 20,3	boîte de 10
COMFEEL PLUS	10 x 10	boîte de 16
COMFEEL PLUS TRANSPARENT	10 x 10	boîte de 16
ALLEVYN non adhésif	10 x 10	boîte de 10
ALGOSTÉRIL	10 x 10	boîte de 10
PHYSIOTULLE	10 x 10	boîte de 10
ACTISORB + 25	10,5 x 10,5 et 10,5 x 19	boîte de 12
BIATAIN ARGENT non adhésif	10 x 12	boîte de 16

ULCÈRES CUTANÉS - PANSEMENTS (3)

Films

Polyuréthanes		
OPSITE POST OP, ***OPSITE FLEXIFLIX*** et ***OPSITE FLEXIGRID***, ***TEGADERM***,	Indications : épidermisation, post-chirurgie cutanée, brûlures superficielles.	LPPR
Matrice à effet antiprotéases		
PROMOGRAN	Indications : toutes plaies chroniques. À renouveler /72 heures	NR

Nouvelles classes

Pansements biologiques « inertes »		
INTEGRA (matrice collagène + silicone)		
Facteur de croissance		
REGRANEX gel 0,01 % (tube 15 g)	Stimulation de la granulation et de la cicatrisation des plaies 5 ≤ cm^2 chez le diabétique avec neuropathie périphérique	65 % médicament d'excpeption (coût élevé : 357,83 €)

URTICAIRE - ŒDÈME DE QUINCKE (1)

Définitions

L'urticaire est une maladie fréquente faite de papules fugaces, érythémateuses, œdématiées et prurigineuses.

L'œdème de Quincke ou angio-œdème est une atteinte profonde de l'hypoderme, non prurigineuse, donnant une sensation de tension sous-cutanée.

Causes d'urticaire

Dans l'immense majorité des cas, l'urticaire n'a pas de cause retrouvée ou est d'origine physique et non pas allergique.

Médicaments
- Pénicillines.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Produits de contraste iodés.

Aliments
- Aliments contenant des moisissures (pain, bière, fromages, choucroute).
- Conserves.
- Noix.
- Blanc d'œuf.
- Crustacés, poissons, fraises, bananes, tomates, etc.

Infections
- Virales : hépatites, mononucléose infectieuse, etc.
- Parasitaires : helminthes, bilharziose, toxocarose.
- Bactériennes : foyers ORL et dentaires (en fait rarement en cause, *Helicobacter pylori*).

Facteurs contacts

Rares, souvent chez un atopique.

Facteurs physiques
- Dermographisme.
- Urticaire cholinergique.
- Urticaire retardée à la pression.
- Urticaire au froid.
- Urticaire à l'eau.
- Urticaire au chaud.
- Urticaire solaire.

Maladies générales
- Vascularites.
- Lupus érythémateux systémique.
- Maladie de Still.
- Polyarthrite rhumatoïde.
- Dermatomyosite.
- Péri-artérite noueuse.
- Hémopathies, dysglobulinémies et thyroïdite auto-immune.

Urticaires génétiques

Œdème angioneurotique héréditaire par déficit en inhibiteur de la C1 estérase ; syndrome de Muckle Wells.

Facteurs psychologiques

Urticaire idiopathique

Aucune cause mise en évidence, cas le plus fréquent dans les urticaires chroniques.

ANTIHISTAMINIQUES H_1 (1)

Non sédatifs et non anticholinergiques

■ Loratadine

CLARITYNE					
Rhinites, urticaire chronique idiopathique : 1 cp./j en 1 prise E. 2-12 ans : > 30 kg : 2 c-mes. x 1/j ≤ 30 kg : 1 c-mes. x 1/j	15 cp. séc. 10 mg 15 cp. efferv. 10 mg 12 c-mes. 5 mg (fl. 60 mL) 24 c-mes. 5 mg (fl. 120 mL)	5,54 6,43 2,36 3,87	II II II II	35 % 35 % 35 % 35 %	0,37 0,43 0,20 0,16

■ Desloratadine

AERIUS					
Idem ***CLARITYNE***	15 cp. 5 mg 30 cp. 5 mg	6,00 11,46	II II	35 % 35 %	0,40 0,38

■ Ébastine

KESTINLYO					
Urticaires, rhinites allergiques 1 à 2 cp./j	30 lyoc. 10 mg	11,62	II	35 %	0,39

■ Cétirizine

ZYRTEC					
Rhinites allergiques, conjonctivites allergiques, urticaire A., E. > 12 ans : 20 gttes x 1/j E. 6-12 ans : 20 gttes x 1/j ou 10 gttes x 2/j E. > 2 ans : 10 gttes x 1/j ou 5 gttes x 2/j	1 fl. 15 mL (gttes 0,5 mg)	5,60	II	35 %	5,60
ZYRTECSET					
1 cp./j	7 cp. 10 mg	6,14		NR	0,88
VIRLIX					
Idem ***ZYRTEC***	15 cp. séc. 10 mg 1 fl. 15 mL (gttes 0,5 mg)	5,60 5,60	II II	35 % 35 %	0,37 5,60

■ Lévocétirizine

XYZALL					
A. et E. > 6 ans : 1 cp./j À adapter chez l'insuffisant rénal en fonction de la clairance : 30-50 mL/min : 1 cp./2 j < 30 mL/min : 1 cp./3 j	14 cp. 5 mg 28 cp. 5 mg	4,21 7,87	II II	35 % 35 %	0,30 0,28

URTICAIRE - ŒDÈME DE QUINCKE (2)

Traitement de la crise aiguë

Le choix du traitement repose sur la présence ou non de signes de gravité.

Signes de gravité

- Dysphagie, stagnation de la salive dans la cavité buccale.
- Grande angoisse.
- Dyspnée, patient assis cherchant l'air, voire cyanose, sueurs.

Absence de signes de gravité

Le traitement repose sur les **antihistaminiques H_1**, par ex. ***CLARITYNE*** 1 cp. le matin, associé à ***ATARAX*** 25 mg le soir au coucher.

En cas de crise invalidante, ne cédant pas sous traitement oral, une hospitalisation courte peut être proposée pour réaliser des perfusions de ***POLARAMINE*** : 2 à 3 amp. de 5 mg/j en perfusion IV.

Les **corticoïdes** par voie générale, orale ou injectable, sont inutiles.

Présence de signes de gravité

Ils sont le témoin d'un œdème de Quincke avec atteinte muqueuse de la langue, du pharynx ou du larynx et doivent être connus.

► *Urgence thérapeutique*

- Asseoir le patient.
- Pose d'une voie veineuse.
- Injection de 1 amp. de ***SOLUMÉDROL*** 20 mg en IVD, à renouveler.
- Puis en cas d'amélioration, relais par **prednisone** (***CORTANCYL***) : 0,5 mg/kg/j et décroissance rapide sur une semaine.
- Les **antihistaminiques H_1** sont un bon traitement d'appoint, initialement en IV puis relayés *per os* pour 10 j.
- En cas d'échec, ***ADRÉNALINE*** IM 0,25 à 1 mg ; en l'absence d'amélioration rapide, transfert en réanimation.

La survenue d'un choc anaphylactique impose une réanimation médicale en extrême urgence ; le traitement repose sur l'administration d'adrénaline en IV à la seringue électrique en continu sous monitorage cardiaque.

► *Traitement étiologique*

Suppression définitive d'un aliment ou d'un médicament, traitement d'une parasitose intestinale, d'une infection dentaire, etc.

ANTIHISTAMINIQUES H_1 (2)

■ Mequitazine

PRIMALAN					
Idem ***CLARITYNE***	14 cp. séc. 5 mg 14 cp. séc. 10 mg 24 c-mes. 1,25 mg (fl. 60 mL)	3,94 7,08 2,67		35 % 35 % 35 %	0,28 0,51 0,11

■ Fexofénadine

TELFAST					
Rhinite allergique : 1 cp./j Urticaire chronique : 1 cp./j	15 cp. 120 mg 15 cp. 180 mg	5,40 5,40	II II	35 % 35 %	0,36 0,36

Sédatifs et non-anticholinergiques

■ Oxatomide

TINSET					
Dermatite atopique, urticaire chronique et dermographisme : 1 mg/kg/j en 2 prises chez l'adulte	30 cp. séc. 30 mg 22 c-mes. 10 mg (fl. 90 mL)	6,11 1,90	II II	35 % 35 %	0,20 0,09

URTICAIRE - ŒDÈME DE QUINCKE (3)

Traitement de l'urticaire chronique [1]

Règles diététiques

Aliments et médicaments riches en histamine ou histamino-libérateurs
- Boissons et aliments fermentés.
- Charcuterie.
- Conserves (produits de la mer, petits pois, etc.).
- Poissons et fruits de mer.
- Certains légumes (épinards et tomates).
- Fruits (bananes, ananas, fruits exotiques, fraises).
- Cacahuètes, noix et noisettes.
- Chocolat.
- Épices et alcool.
- Blanc d'œuf.
- **Aspirine**.
- **Antibiotiques** (**néomycine**, **colistine** et **polymyxine**).
- Amines (**opiacés**, **amphétamines**, **cocaïne**, **protamine**).
- **Macromolécules**, **anesthésiques**, **antihypertenseurs** (**dihydralazine** et **réserpine**).
- Autres : **quinine**, produits de contraste iodés, **pilocarpine**.

On s'efforcera de prévenir les récidives, surtout en cas d'urticaire chronique de cause indéterminée, en remettant au patient une liste des aliments riches en histamine et des aliments histamino-libérateurs sans mécanisme allergique. Il faut savoir qu'il existe de la **pénicilline** dans certains aliments, notamment dans le lait, qu'il existe des dérivés de l'**aspirine** dans la banane, etc.

Traitement médicamenteux

Il repose sur les **antihistaminiques H_1** 2 mois ; par exemple ***KESTINLYO*** : 1 cp./j pendant 2 mois.

► *Formes particulières*

En cas d'urticaire cholinergique, les **antihistaminiques anticholinergiques** tels que ***POLARAMINE*** ou ***ATARAX*** sont plus efficaces.

Seules l'urticaire retardée à la pression et les vascularites urticariennes peuvent relever de la corticothérapie par voie générale.

L'œdème angioneurotique héréditaire se traite par les **androgènes** (***DANATROL***).

CONSENSUS

[1] Prise en charge de l'urticaire chronique, *SFD et Anaes*, 2003, www.sfdermato.com, www.has-sante.fr

ANTIHISTAMINIQUES H_1 (3)

Sédatifs et anticholinergiques

■ Carbinoxamine

ALLERGEFON					
Dermatoses allergiques (urticaires), dermatoses prurigineuses (eczémas, prurigos), manifestations ORL et respiratoires allergiques (rhinites) : 1 cp./j en 1 prise. 6 à 12 mg/j	40 cp. 2 mg	2,03		35 %	0,05

■ Bromphéniramine

DIMÉGAN					
Idem ***ALLERGEFON*** : 8 à 24 mg/j	10 gél. 12 mg 25 càc 2 mg (fl. 125 mL)	3,29 3,28		35 % 35 %	0,33 0,13

■ Dexchlorphéniramine

POLARAMINE					
Idem ***ALLERGEFON*** : 6 à 8 mg/j	30 cp. séc. 2 mg 25 càc 0,5 mg (fl. 125 mL)	6,78 6,77		NR NR	0,23 0,27
POLARAMINE injectable Idem ***ALLERGEFON*** : 5 à 10 mg SC, IM ou IV	5 amp. 1 mL (= 5 mg)	13,94		NR	2,79

■ Hydroxyzine

ATARAX					
Rhinite, conjonctivite, urticaire, anxiété 25 à 100 mg/j le soir au coucher	30 cp. séc. 25 mg 30 cp. séc. 100 mg 6 amp. injectables	3,36 4,57 4,14	I I I	65 % 65 % 65 %	0,11 0,15 0,69

■ Isothipendyl

ISTAMYL					
Idem ***ALLERGEFON*** : 2 à 3 cp./j	20 cp. 12 mg	6,97		NR	0,35
APAISYL					
Idem ***ALLERGEFON*** : 2 à 3 cp./j	20 cp. 12 mg	7,67		NR	0,38

■ Buclizine

APHILAN					
Idem ***ALLERGEFON*** : 1 à 2 cp./j	10 cp. séc. 25 mg	6,26		NR	0,63

■ Dexchlorphéniramine

POLARAMINE RÉPÉTABS					
Idem ***ALLERGEFON*** : 2 cp./j en 2 prises	30 cp. 6 mg	6,77		NR	0,23

ANTIHISTAMINIQUES H_1 (4)

Sédatifs et anticholinergiques (phénothiazines)

■ Prométhazine

PHÉNERGAN					
Dermatoses allergiques (urticaires), dermatoses prurigineuses (eczémas, prurigos), manifestations ORL et respiratoires allergiques (rhinites) : 1 cp./jour en une prise 10 à 150 mg/j	20 cp. 25 mg	1,28		35 %	0,06
	30 càc 5 mg (fl. 150 mL)	5,59		NR	0,19
50 à 100 mg/j en IM ou IV	5 amp. 2 mL = 50 mg	3,04		NR	0,61

■ Alimémazine

THÉRALÈNE					
Idem ***PHÉNERGAN*** : 1 à 8 cp./j	50 cp. séc. 5 mg	1,78	II	35 %	0,04
	30 càc 2,5 mg (fl. sirop 150 mL)	5,62		NR	0,19
	1200 gttes 1 mL (fl. 30 mL)	2,00	II	35 %	0,01
Idem ***PHÉNERGAN*** : 25 à 50 mg/j en IM ou IV lente	5 amp. 25 mg	HOP	II		

ANTIHISTAMINIQUES H_1 (5) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Les antihistaminiques H_1 agissent en bloquant les effets de l'histamine sur les vaisseaux, les bronches et le tube digestif.

INDICATIONS

Rhinite allergique, asthme allergique, conjonctivite allergique, urticaire et œdème de Quincke.
Prurit non médié par l'histamine, où l'efficacité est surtout marquée par la sédation provoquée par les antihistaminiques sédatifs.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse :
– ***POLARAMINE*** : à éviter au 3e trimestre, autorisée aux 1er et 2e trimestres ;
– ***ZYRTEC*** et ***VIRLIX*** : contre-indiqués au 1er trimestre, possible en fin de grossesse ;
– ***TINSET***, ***CLARITYNE*** et ***KESTINLYO*** : déconseillés ;
– ***ATARAX*** : contre-indiqué au 1er trimestre.
Allaitement : tous déconseillés.
Pour les produits anticholinergiques : obstacle prostatique, sujets à risque de glaucome aigu (chambre antérieure étroite, angle irido-cornéen étroit, femme de 50 ans hypermétrope, sujet âgé avec cataracte) : prendre un avis ophtalmologique.
< 2 ans pour la **loratadine** sirop et la **cétirizine** solution buvable.
< 6 ans pour la **cétirizine** en cp.
< 12 ans pour la **fexofénadine**, la **desloratadine** l'**ébastine**, et la **loratadine** en cp.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Chez les conducteurs de véhicules, baisse de la vigilance avec les produits sédatifs.

EFFETS SECONDAIRES

Rares troubles digestifs et céphalées.
Somnolence avec les produits sédatifs.
Effets anticholinergiques à type de sécheresse buccale et oculaire, de constipation.
Risque de rétention aiguë d'urines et de glaucome aigu avec les produits anticholinergiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune avec la **cétirizine**.
Majoration des effets sédatifs avec l'alcool et d'autres médicaments sédatifs comme par exemple les **benzodiazépines** pour les **antihistaminiques H_1** sédatifs.
Avec les médicaments anticholinergiques tels que les **antidépresseurs tricycliques**, certains **antiparkinsoniens**, l'***ATARAX***, certains **antispasmodiques** et les **neuroleptiques** pour les **antihistaminiques H_1** anticholinergiques, avec les **macrolides** et les **imidazolés** pour **ébastine**.

ANTISEPTIQUES (1)

Récapitulatif et activité préférentielle

Iode ***BÉTADINE SOLUTION*, *SCRUB*, *TULLE*, *ALCOOL IODÉ***	Antiseptique à large spectre bactéricide et fongicide.
Chlore ***AMUKINE*, *DAKIN COOPER***	Antiseptique bactéricide, fongicide après un temps de contact prolongé, virucide notamment sur le VIH.
Carbanilides ***SOLUBACTER*, *SEPTIVON*, *CUTISAN POUDRE***	Antiseptiques bactériostatiques sur les Gram+ (bactéricides si utilisés non dilués).
Amidines ***HEXOMÉDINE SOLUTION*, *GEL*, *TRANSCUTANÉE***	Antiseptiques actifs sur les bactéries Gram+.
Alcool éthylique ***ALCOOL OFFICINAL 70°***	Antiseptique bactéricide à 70°, fongicide et virulicide.
Chlorhexidine ***SEPTÉAL*, *PLUREXID*, *HIBISCRUB*, *CHLORHEXIDINE 0,05 %*, *HIBIDIL 0,05 %*, *HIBITANE*, *HIBITANE CHAMP*, *MERFÈNE*, *HIBISPRINT*** **Chlorhexidine + hexamidine + chlorocrésol** ***CYTÉAL SOLUTION*** **Chlorhexidine + chlorure de benzalkonium** ***DERMOBACTER*, *MERCRYL*, *MERCRYL spray*** **Chlorhexidine + chlorure de benzalkonium + alcool benzylique** ***BISEPTINE*, *DERMASPRAID ANTISEPTIQUE***	Antiseptique bactériostatique (puis bactéricide après un temps de contact de 10 min), essentiellement sur les germes Gram+, fongistatique sur *Candida albicans*. Très utilisés en pratique dermatologique.
Oxydants ***EAU OXYGÉNÉE*, *PERMANGANATE DE POTASSIUM***	Antiseptiques bactériostatiques (faibles sauf pour le permanganate de potassium).
Colorants ***ÉOSINE AQUEUSE***	Antiseptiques en solution alcoolique, bactériostatiques sur les bactéries Gram+ et à un moindre degré sur les Gram-. Très asséchants.
Ammoniums quaternaires ***STERLANE SOLUTION***	Antiseptiques bactéricides sur les bactéries Gram+, faiblement fongistatiques.
Détergents anioniques ***DERMACIDE LIQUIDE***	Antiseptiques faiblement bactériostatiques sur les germes Gram+.
Sulfate de cuivre ***CRÈME DE DALIBOUR (SANS CAMPHRE)*** ***DERMOCUIVRE, MÉTACUPROL***	Antiseptique bactéricide sur les germes Gram+ et fongistatique sur *Candida albicans*. Bien toléré chez le nourrisson.
Nitrate d'argent ***NITRATE D'ARGENT***	Antiseptique très astringent utilisé dans les dermatoses suintantes. Utilisé à forte concentration pour son effet caustique dans les ulcères de jambe sous forme de crayon.
Acide parahydroxybenzoïque ***NISASOL SOLUTION***	Antiseptique bactéricide *in vitro* sur les germes Gram+ et fongistatique.

ANTISEPTIQUES (2)

■ Iode

BÉTADINE DERMIQUE					
Antisepsie de la peau. Traitement d'appoint des dermatoses infectieuses. Lavage des plaies	125 mL (sol. aqueuse 10 %) 125 mL (sol. alcool. 5 %) 50 unidoses de 10 mL (sol. alcool. 10 %)	2,43 HOP HOP		35 %	0,02
BÉTADINE					
Antisepsie de la peau Traitement d'appoint des dermatoses infectieuses	30 g (gel 10 %)	5,96		NR	0,20
Antisepsie des plaies et brûlures superficielles	6 sach. (pansements de gaze imprégnée 1 %)	5,83		NR	0,97
Antisepsie des plaies et brûlures superficielles	10 sach. (pansements de gaze grasse imprégnée)	9,96		NR	1,00
Antisepsie de la cavité buccale	125 mL (fl.)	5,70		NR	0,05
Antisepsie vaginale	8 ovules 250 mg	6,32		NR	0,79
Antisepsie vaginale et génitale externe	8 càs (fl. 125 mL : 10 g/100 mL)	5,83		NR	0,73
BÉTADINE SCRUB					
Toilette des mains Lavage des plaies (dilué au 1/3)	125 mL (sol. moussante 4 %)	2,22		35 %	0,02
BÉTADINE ALCOOLIQUE					
Réservée à l'antisepsie du champ opératoire	125 mL (fl. 5 %) 500 mL (fl. 5 %) 40 unidoses de 10 mL (5 %)	HOP HOP HOP			
ALCOOL IODÉ					
Antisepsie de la peau Traitement d'appoint des dermatoses infectieuses	100 g (sol. officinale 1 ou 2 %)				
POLIODINE					
POLIODINE solution dermique Idem ***BÉTADINE*** solution	45 mL (fl.) 1350 mL (30 fl.) 600 mL (40 unidoses 15 mL) 3000 mL (30 fl. 100 mL)	4,15 HOP HOP HOP		NR	0,09

ANTISEPTIQUES (3)

■ Polyvidone iodée

POVIDONE IODÉE MERCK					
Idem ***BÉTADINE DERMIQUE*** à 10 %	125 mL (sol. 10 %)	1,87		35 %	0,01

PROPRIÉTÉS

Antiseptique à large spectre bactéricide et fongicide.

CONTRE-INDICATIONS

Antécédent d'allergie à l'iode.
Association aux dérivés mercuriels (ulcérations).
Nouveau-né < 1 mois.
Pathologie thyroïdienne.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas utiliser de façon prolongée (irritation, retard à la cicatrisation), ni sur des surfaces étendues (surcharge iodée et hypothyroïdie), notamment chez la femme enceinte et le jeune enfant.

EFFETS SECONDAIRES

Irritation, retard à la cicatrisation, coloration brune des téguments et des textiles, surcharge iodée et hypothyroïdie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Provoque des ulcérations quand association aux dérivés mercuriels.
Inactivation par le **thiosulfate de sodium**.

■ Chlore

AMUKINE					
Antisepsie de la peau et des muqueuses dans une fl. opaque aux UV de sol. aqueuse. Antisepsie des plaies et brûlures (Stabilité 36 mois à l'abri de la lumière et à une température < 30 °C)	60 mL 0,06 % 200 mL 0,06 % 500 mL 0,06 % 1 L 0,06 %	2,44 4,41 5,94 8,35		NR NR NR NR	0,04 0,02 0,01 8,35
DAKIN COOPER					
Antisepsie de la peau et des muqueuses Antisepsie des plaies et brûlures (Stabilité 30 mois à l'abri de la lumière et à une température < 30 °C)	250 mL (sol. aqueuse 0,5 %) 500 mL (sol. aqueuse 0,5 %)	2,67 3,18		35 % 35 %	0,01 0,01

PROPRIÉTÉS

Antiseptique bactéricide, fongicide après un temps de contact prolongé, virucide notamment sur le VIH.

EFFETS SECONDAIRES

Dermite irritative caustique si utilisation sous occlusion.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Éviter l'utilisation d'autres **antiseptiques** (inactivation par les dérivés mercuriels).

ANTISEPTIQUES (4)

Carbanilides

SOLUBACTER					
Antisepsie de la peau et des muqueuses Bains (1 càs dans 10 L d'eau) Nettoyage et antisepsie des mains	150 mL (sol. moussante 1 %) 400 mL (sol. moussante 1 %)	4,86 9,21		NR NR	0,03 0,02
SEPTIVON					
Antisepsie de la peau et des muqueuses Bains (3 bouchons dans 2 L d'eau) Nettoyage et antisepsie des mains	250 mL (sol. moussante 1,5 %) 500 mL (sol. moussante 1,5 %)	2,76 4,50		35 % NR	0,01 0,01
SEPTIVONSPRAY					
Antisepsie de la peau et des muqueuses Bains (3 bouchons dans 2 L d'eau) Nettoyage et antisepsie des mains	75 mL (sol. 0,05 %)	6,40		NR	0,09
CUTISAN					
Traitement d'appoint des dermatoses infectieuses suintantes	80 g (pdre. 1 %)	5,03		NR	0,06

PROPRIÉTÉS

Antiseptiques bactériostatiques sur les bactéries Gram+ (bactéricides si utilisés non dilués).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **triclocarban**.
Nourrisson < 6 mois, pour la crème 2 %.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas chauffer car risque de production de métabolites toxiques pouvant entraîner une méthémoglobinémie.

Bien rincer et utiliser très dilué chez l'enfant (importante résorption percutanée). Ne pas mettre en contact avec l'œil.

Ne pas associer à d'autres **antiseptiques**.

EFFETS SECONDAIRES

Rares réactions allergiques ou par photosensibilisation.

ANTISEPTIQUES (5)

■ Amidines

HEXOMÉDINE					
Antisepsie de la peau et des muqueuses Traitement d'appoint des dermatoses infectieuses	45 mL (sol. alcool. 1/1 000)	2,35		35 %	0,05
	500 mL (sol. alcool. 1/1 000)	3,87		35 %	0,01
	75 mL (fl. pour pulv. cutanée)	2,97		35 %	0,04
Traitement d'appoint des dermatoses infectieuses non suintantes	30 g (gel 1/1 000)	2,61		35 %	0,09
HEXOMÉDINE TRANSCUTANÉE					
Traitement d'appoint des dermatoses infectieuses Périonyxis bactérien (bains de doigt de quelques min)	45 mL (sol. alcool. 1,5/1 000)	2,94		35 %	0,07
HEXAMIDINE GILBERT					
Traitement d'appoint des surinfections de la peau	45 mL (sol. alcool. 1 %)	4,45		NR	0,10

PROPRIÉTÉS

Antiseptiques actifs sur les bactéries Gram+.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue aux **diamidines**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas utiliser pour l'antisepsie avant un geste chirurgical car son délai d'action est trop long.

Ne pas appliquer la solution transcutanée sur les plaies ni sur les muqueuses, ni sous pansement (risque de nécrose).

EFFETS SECONDAIRES

Rares phénomènes de sensibilisation cutanée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne pas utiliser d'autres **antiseptiques**.

■ Alcool éthylique

ALCOOL OFFICINAL 70°					
Antisepsie de la peau saine Désinfection du petit matériel chirurgical après son nettoyage	1 fl. (prép. officinale)				
Antisepsie des petites plaies superficielles Antisepsie de la peau saine	12 compresses imprégnées (alcool 70°)				

PROPRIÉTÉS

Antiseptique bactéricide à 70°, fongicide et virucide.

L'alcool à 90° est réputé moins efficace.

CONTRE-INDICATIONS

Application sur les yeux, les muqueuses et les plaies.

EFFETS SECONDAIRES

Asséchant et irritant.

ANTISEPTIQUES (6)

Chlorhexidine

SEPTÉAL					
Antisepsie des plaies et brûlures Antisepsie de la peau	250 mL (sol. alcool. 0,5 %)	3,65		35 %	0,01
DIASEPTYL					
Antisepsie des plaies et brûlures Antisepsie de la peau	125 mL (sol. 0,5 %) 250 mL (sol. 0,5 %) 30 g (tube de gel 0,5 %)	3,64 7,55 5,31		35 % NR NR	0,03 0,03 0,18
PLUREXID					
Antisepsie de la peau et des muqueuses Toilette antiseptique (bien rincer)	250 mL (sol. moussante 1,5 %) 400 mL (sol. moussante 1,5 %)	3,74 7,34		35 % NR	0,01 0,02
HIBISCRUB					
Antisepsie de la peau Lavages des mains	125 mL (sol. moussante 4 %) 500 mL (sol. moussante 4 %)	3,79 12,02		NR NR	0,03 0,02
CHLORHEXIDINE AQUEUSE GILBERT					
Antisepsie de la peau et des muqueuses Antisepsie des plaies	50 mL (5 unidoses de sol. aqueuse 0,05 %) 2 L (100 unidoses de sol. aqueuse 0,05 %) 5 L (50 unidoses de sol. aqueuse 0,05 %)	HOP HOP HOP			

ANTISEPTIQUES (7)

Chlorhexidine

HIBIDIL					
Antisepsie de la peau et des muqueuses Antisepsie des plaies	15 mL (25 unidoses de sol. aqueuse 0,05 %)	12,62		NR	0,84
HIBITANE					
Antisepsie des plaies et brûlures	125 mL (sol. moussante 5 %)	4,29		NR	0,03
Préparation du champ opératoire	125 mL (sol. alcool. 0,5 %) 1 L (sol. alcool. 0,5 %) 5 L (sol. alcool. 0,5 %)	6,52 12,03 HOP		NR NR	0,05 12,03
MERFÈNE					
Antisepsie des plaies superficielles	100 mL (10 unidoses de sol. aqueuse à 0,05 %)	4,84		NR	0,05
DOSISEPTINE					
Antisepsie des plaies superficielles	480 mL (32 unidoses)	12,60		NR	0,03
EXOSEPTOPLIX					
Antisepsie des plaies	15 mL (sol.) 50 mL (sol.)	5,64 6,89		NR NR	0,38 0,14

ANTISEPTIQUES (8)

■ Chlorhexidine + hexamidine + chlorocresol

CYTÉAL					
Antisepsie des plaies et brûlures Antisepsie de la peau et des muqueuses	250 mL (sol. moussante 0,1 ‰) 500 mL (sol. moussante 0,1 ‰)	3,76 8,41		35 % NR	0,02 0,02

PROPRIÉTÉS

Antiseptique bactériostatique (puis bactéricide après un temps de contact de 10 min), actif essentiellement sur les germes Gram+ et fongistatique sur *Candida albicans*.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à la **chlorhexidine**.
Association avec les dérivés anioniques et les savons (inactivation).
Ne pas mettre en contact avec le cerveau, les méninges et l'oreille moyenne.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Conserver à l'abri de la lumière.
Rincer après application (pour les solutions moussantes).
Ne pas utiliser pour les lavages d'oreille.

EFFETS SECONDAIRES

Rares eczémas de contact.
Risque d'effets systémiques si application sur de grandes surfaces ou sous occlusion, notamment chez l'enfant.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne pas utiliser d'autres **antiseptiques**.

■ Chlorhexidine + chlorure de benzalkonium

DERMOBACTER					
Antseptie de la peau (solution pure) et des muqueuses (solution diluée)	300 mL (sol.)	4,11		35 %	0,01
MERCRYL					
Antisepsie de la peau (solution pure) et des muqueuses (solution diluée)	125 mL (sol. moussante)	5,42		NR	0,04
MERCRYL SPRAY					
Antisepsie de la peau	50 mL (sol.)	6,29		NR	0,13

■ Chlorhexidine + chlorure de benzalkonium + alcool benzylique

BISEPTINE					
Antisepsie des plaies, dermatoses infectieuses sensibles, antisepsie du champ opératoire	100 mL (fl. pulv.) 250 mL 500 mL	3,99 3,74 5,93		35 % 35 % NR	0,04 0,01 0,01
DERMASPRAID ANTISEPTIQUE					
Antisepsie des petites plaies superficielles : 1 à 2 appl./j	125 mL 50 mL (fl. press.)	6,39 6,87		NR NR	0,05 0,14

PROPRIÉTÉS

Bactéricide, fongicide, actif sur les germes Gram+ et Gram- et sur *Candida albicans*.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à l'un des constituants.
Application sur les muqueuses.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Pas d'emploi successif avec des savons ou d'autres antiseptiques non cationiques.

EFFETS SECONDAIRES

Allergies de contact et anaphylaxie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Savons, **antiseptiques** anioniques.

ANTISEPTIQUES (9)

Oxydants

EAU OXYGÉNÉE GILBERT					
Antisepsie des plaies	120 mL (fl. pulv. de sol. 10 volumes)	4,28		NR	0,04
	120 mL (fl. de sol. 10 volumes)	3,05		NR	0,03
	250 mL (fl. de sol. 10 volumes)	3,63		NR	0,01
PERMANGANATE DE POTASSIUM					
Antisepsie de la peau et des muqueuses Bains	25 cp. de 250 mg (à diluer au 1/10 000)	7,79	II	NR	0,31
	20 cp. de 500 mg (à diluer au 1/10 000)	9,35	II	NR	0,47

PROPRIÉTÉS

Antiseptiques bactériostatiques (faibles sauf pour le permanganate de potassium).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue au produit.
Association à l'eau oxygénée et au nitrate d'argent pour le permanganate de potassium.
Contact avec les yeux.

EFFETS SECONDAIRES

Assèchement de la peau.
Le permanganate de potassium est très salissant et peut entraîner des brûlures en cas d'erreur de dilution.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Association à l'eau oxygénée et au nitrate d'argent pour le permanganate de potassium.

Colorants

ÉOSINE AQUEUSE GIFRER					
Traitement d'appoint de l'érythème fessier du nourrisson	2 mL (10 unidoses 2 %)	3,74		NR	1,87
	5 mL (20 unidoses 2 %)	7,75		NR	1,55
	45 mL (fl. 2 %)	3,93		NR	0,09
	100 mL (fl. 2 %)	4,53		NR	0,05
ÉOSINE AQUEUSE GILBERT					
Traitement d'appoint de l'érythème fessier du nourrisson	2 mL (10 unidoses 2 %)	3,55		NR	1,78
	5 mL (10 unidoses 2 %)	3,76		NR	0,75
	50 mL (fl. 2 %)	3,54		NR	0,07
	100 mL (fl. 2 %)	3,97		NR	0,04

PROPRIÉTÉS

Antiseptiques bactériostatiques sur les bactéries Gram+ et à un moindre degré sur les Gram-. Très asséchant.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Contamination très rapide de l'éosine aqueuse.

EFFETS SECONDAIRES

Photosensibilisation avec l'éosine.
Très salissant.

ANTISEPTIQUES (10)

■ Ammoniums quaternaires

STERLANE					
Traitement d'appoint des dermatoses infectieuses	125 mL (sol. 0,5 %)	2,82		NR	0,02
Antisepsie des plaies	350 mL (sol. 0,5 %)	5,06		NR	0,01

PROPRIÉTÉS

Antiseptiques bactéricides sur les bactéries Gram+, faiblement fongistatiques.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux produits.
Contact avec les muqueuses génitales et oculaires.
Association avec les **antiseptiques** anioniques et les savons (inactivation).
Contact avec le cerveau, les méninges et l'oreille moyenne.

EFFETS SECONDAIRES

Dermites irritatives, eczémas de contact.
Effets systémiques possibles si utilisation sur de grandes surfaces, sous occlusion, notamment chez le nourrisson.
Effets caustiques si utilisation sous occlusion.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne pas utiliser d'autres **antiseptiques**.

ANTISEPTIQUES (11)

■ Détergents anioniques

DERMACIDE					
Nettoyage de la peau et des muqueuses et rinçage	250 mL (sol. moussante) 500 mL (sol. moussante) 1 L (sol. moussante)	4,99 6,73 11,77		NR NR NR	0,02 0,01 11,77

PROPRIÉTÉS

Antiseptique faiblement bactériostatique sur les germes Gram+.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au produit.
Association aux ammoniums quaternaires et à la **chlorhexidine**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Rincer soigneusement.

EFFETS SECONDAIRES

Irritation, eczéma de contact et développement de levures.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne pas utiliser d'autres **antiseptiques**.

■ Sulfate de cuivre

CRÈME DE DALIBOUR (sans camphre)					
Dermatoses infectieuses, érythème fessier	prép. magistrale				
DERMOCUIVRE					
Idem ***CRÈME DE DALIBOUR (sans camphre)***	25 g (pomm.)	6,75		NR	0,27
MÉTACUPROL					
Nettoyage peau et muqueuses 1 cp. dans 1 L d'eau	18 cp.	3,86		NR	0,21

PROPRIÉTÉS

Antiseptique bactéricide sur les germes Gram+ et fongistatique sur *Candida albicans*. Bien toléré chez le nourrisson.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants.

EFFETS SECONDAIRES

Rares eczémas de contact.

ANTISEPTIQUES (12)

■ Nitrate d'argent

NITRATE D'ARGENT FAURE					
Dermatoses infectieuses suintantes	40 mL (100 unidoses de sol. officinale 1 %)	31,52	II	NR	0,79

PROPRIÉTÉS
Antiseptique très astringent utilisé dans les dermatoses suintantes. Utilisé à forte concentration pour son effet caustique dans les ulcères de jambe sous forme de crayon.

CONTRE-INDICATIONS
Association au permanganate de potassium.

EFFETS SECONDAIRES
Tache le linge, les sols et les sanitaires de façon indélébile.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Association au permanganate de potassium.

■ Acide parahydroxybenzoïque

NISASOL					
Traitement d'appoint des dermatoses infectieuses	90 mL (sol. aqueuse)	4,13		NR	0,05

PROPRIÉTÉS
Antiseptique bactéricide *in vitro* sur les germes Gram+ et fongistatique.

CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à l'un des constituants.

EFFETS SECONDAIRES
Rares eczémas de contact.

Endocrinologie

SOMMAIRE

MALADIES

Diabète sucré - cétoacidose (3 premières heures) 360
Diabète sucré - cétoacidose (après la 3e heure) (1) 362
Diabète sucré - cétoacidose (après la 3e heure) (2) 364
Coma hyperosmolaire - acidose lactique 366

Diabète de type 1 - diabète sucré inaugural non compliqué (1) 368
Diabète de type 1 - diabète sucré inaugural non compliqué (2) 370
Insulinothérapie (1) : types d'insuline (1) ... 372
Insulinothérapie (2) : types d'insuline (2) ... 373
Insulinothérapie (3) : types d'insuline (3) ... 374
Insulinothérapie (4) : injections d'insuline (1) 375
Insulinothérapie (5) : injections d'insuline (2) 376
Diabète de type 2 (1) 377
Diabète de type 2 (2) 378
Diabète de type 2 (3) 380

Diabète de type 2 (4) 382

Diabète de type 2 (5) 384

MÉDICAMENTS

Analogues ultrarapides de l'insuline 361

Insulines rapides 363

Insulines intermédiaires NPH pures 365

Mélanges analogue ultrarapide en solution et analogue protamine en suspension 367
Mélanges insuline rapide en solution et NPH en suspension 369
Analogues lents de l'insuline 371

Hypoglycémiants oraux (1) - biguanides .. 379
Hypoglycémiants oraux (2) - sulfamides hypoglycémiants (1) 381
Hypoglycémiants oraux (3) - sulfamides hypoglycémiants (2) 383
Hypoglycémiants oraux (4) - glitazones (thiazolidinediones) 385
Hypoglycémiants oraux (5) - inhibiteurs des α-glucosidases 386
Hypoglycémiants oraux (6) - association d'antidiabétiques oraux .. 387
Hypoglycémiants oraux (7) - répaglinide 388

Diabète - complications (1) 392
Diabète - complications (2) 393
Diabète - complications (3) 394
Diabète - complications (4) 395
Diabète et chirurgie 396
Diabète et grossesse – Diabète gestationnel 397
Diabète – éducation (1) 398
Diabète – éducation (2) 399
Diabète - autocontrôle (1) 400
Diabète - autocontrôle (2) 402
Diabète - autocontrôle (3) 404

Acromégalie (1) 408

Acromégalie (2) 410

Diabète insipide 412
Hyperprolactinémies (1) 414
Hyperprolactinémies (2) 416
Insuffisance antéhypophysaire (1) 418
Insuffisance antéhypophysaire (2) 420

Insuffisance antéhypophysaire (3) 422
Coma hypopituitaire 423
Insuffisance surrénale aiguë (1) 424

Insuffisance surrénale aiguë (2) 426

Insuffisance surrénale lente 428
Hypercorticismes (1) 430
Hypercorticismes (2) 432
Hypogonadismes (1) 434
Hypogonadismes (2) 436
Gynécomasties (1) 438
Gynécomasties (2) 439
Hirsutisme (1) 440
Hirsutisme (2) 442
Hyperthyroïdie (1) 444
Hyperthyroïdie (2) 446

Hyperthyroïdie (3) 448

Hypothyroïdie (1) 452
Hypothyroïdie (2) 454
Hypothyroïdie (3) 455
Hypothyroïdie (4) 456

Hypoglycémiants oraux (8) - Incrétino-mimétiques - analogues du GLP-1 et inhibiteur de la DPP-4 389

Glycosurie - bandelettes 401
Glycémies capillaires - lecteurs (1) 403
Glycémies capillaires - lecteurs (2) 405
Glycémie capillaire - autopiqueurs 406
Glycémie capillaire - lancettes 407
Inhibiteurs de la somathormone (GH) (1) - Analogues de la somatostatine 409
Inhibiteurs de la somathormone (GH) (2) - Antagonistes des récepteurs de la somatropine 411
Antidiurétiques 413
Antiprolactiniques (1) 415
Antiprolactiniques (2) - pharmacologie . 417
Hormone de croissance (1) 419
Hormone de croissance (2) - pharmacologie 421

Hormones surrénaliennes (1) - glucocorticoïdes 425
Hormones surrénaliennes (2) - minéralocorticoïdes 427

Anticortisoliques (1) 431
Anticortisoliques (2) 433
Androgènes (1) 435
Androgènes (2) - pharmacologie 437

Antiandrogènes 441

Antithyroïdiens de synthèse (1) 445
Antithyroïdiens de synthèse (2) - pharmacologie 447
Iode 449
Iode et médicaments (1) 450
Iode et médicaments (2) 451
Hormones thyroïdiennes 453

Iode et alimentation 457
Thyroïdites 458
Cancer de la thyroïde (1) 459
Cancer de la thyroïde (2) 460
Cancer de la thyroïde (3) 461
Goitre simple - nodules - goitres multinodulaires (1) 462
Goitre simple - nodules - goitres multinodulaires (2) 463
Hyperparathyroïdie primaire (1) 464
Hyperparathyroïdie primaire (2) 466
Hypoparathyroïdie 468
Hyperlipidémies - hypercholestérolémies pures IIa (1) ... 469
Hyperlipidémies - hypercholestérolémies pures IIa (2) ... 470
Hyperlipidémies - hypercholestérolémies pures IIa (3) ... 472
Hyperlipidémies - hypercholestérolémies pures IIa (4) ... 474
Hyperlipidémies - hypertriglycéridémies (1) 476
Hyperlipidémies - hypertriglycéridémies (2) - hyperchylomicronémies 478
Hyperlipidémies secondaires 480

Hypoglycémies (1) 484
Hypoglycémies (2) 486
Obésité (1) 488

Obésité (2) 490

Obésité (3) 492

Obésité (4) 494
Obésité (5) 495

Agent antiparathyroïdien 465

Hypolipémiants (1) - statines (1) 471

Hypolipémiants (2) - statines (2) 473

Hypolipémiants (3) - statines (3) - pharmacologie 475
Hypolipémiants (4) - résines 477

Hypolipémiants (5) - fibrates 479

Hypolipémiants (6) - divers 481
Hypolipémiants (7) - Inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol 482
Hypolipémiants (8) - acide nicotinique .. 483
Hyperglycémiants (1) 485
Hyperglycémiants (2) 487
Adjuvants de la surcharge pondérale (1) - Inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine .. 489
Adjuvants de la surcharge pondérale (2) - Inhibiteur de l'absorption des graisses 491
Adjuvants de la surcharge pondérale (3) - Inhibiteur de l'absorption des graisses - pharmacologie 493

DIABÈTE SUCRÉ - CÉTOACIDOSE (3 PREMIÈRES HEURES)

Il peut s'agir d'un diabète connu décompensé ou d'un diabète inaugural. Il existe toujours des signes cardinaux (polyuropolydipsie), une cétose et même des troubles de la conscience (« précoma » ou coma).

Mesures immédiates

Hospitalisation en service spécialisé ou en réanimation.

• *Mettre en place une voie d'abord IV.*

Un cathéter dans une veine du bras suffit normalement, en sachant qu'il faudra passer environ 6 à 8 L dans les 24 h, dont la moitié dans les 6 premières heures.

• Non systématique : *sonde vésicale (si absence de diurèse au bout de 3 h) et sonde gastrique (en cas de vomissements).*

• *Faire des soins de nursing (en cas de coma).*

– Retrait des prothèses dentaires.

– Matelas anti-escarres et changements de position fréquents.

– Humidification des muqueuses et liberté des voies respiratoires.

– Prévention des thromboses veineuses.

• *Établir la feuille de surveillance horaire.*

• *Faire les prélèvements sanguins et urinaires pour évaluation immédiate.*

Glycémie capillaire, glycosurie, cétonurie, ionogramme, bicarbonates et pH. Ne pas attendre les résultats pour traiter.

Apports hydroélectriques

Quantité de liquide

1 L en 1 h, puis 1 L en 2 h, puis 1 L en 3 h, puis 1 L toutes les 4 h - en surveillant la correction de la déshydratation et l'état cardiaque (ECG).

Nature des apports

En général, dans les 3 premières heures on perfuse du sérum salé physiologique à 9 ‰.

Insulinothérapie

Types d'insuline

On n'utilise que des insulines d'action rapide (voir **insulines ultrarapides** et **rapides**).

Les insulines actuellement les plus volontiers utilisées sont les analogues rapides ***HUMALOG*** **(lispro)**, ***NOVORAPID*** **(aspart)** ou ***APIDRA*** **(glulisine)**.

Doses et voies d'administration

– La seringue électrique a remplacé les autres modes d'administration. À partir de 1 flacon de 10 mL d'**insuline rapide** (100 U/mL), 600 U (6 mL) sont prélevées et diluées dans 60 mL de sérum physiologique. La vitesse d'administration est de 10 U/h (environ 0,15 U/kg/h chez l'adulte) au début en cas de cétose importante, 3 à 5 U/h autrement.

– La voie IV directe est possible en injections horaires, à raison de 10 U en IV directe toutes les heures, jusqu'à disparition de la cétose urinaire. En revanche l'introduction d'insuline dans les flacons de perfusion et la voie IM sont déconseillées. La surveillance se fait sur les glycémies capillaires (+++).

Lorsque la glycémie est redevenue normale ou subnormale, on passe à la voie SC après avoir fait une dernière injection IV de 10 U en même temps que l'injection SC pour éviter tout hiatus insulinique.

> Ne jamais utiliser le protocole dit « à la demande » qui consiste à arrêter l'insulinothérapie lorsque la glycémie est redevenue normale. Un diabète de type 1 a besoin d'insuline même lorsque la glycémie est normale (+++).
> Il faut se fonder sur les besoins probables (0,7 U/kg/j). On divise la dose par 4 et on injecte cette quantité toutes les 6 h.

Apports ioniques

Dès la 3e h il faut apporter du potassium (8 à 12 g/24 h) et remplacer la perte en sodium (12 g/24 h).

ANALOGUES ULTRARAPIDES DE L'INSULINE

Insuline analogue lispro

HUMALOG					
Analogue de l'insuline humaine pouvant être injectée par toutes les voies (IV, IM, SC) et administrée par pompe à insuline externe Dose dépendant des besoins - début d'action rapide (10 à 15 min) - pic d'action : 45 à 70 min - durée moins prolongée que l'insuline habituelle par voie SC : 2 à 5 h	1 fl. 10 mL à 100 U/mL (1 000 U)	21,65	II	65 %	21,65
	5 cart. 3 mL à 100 U/mL (300 U)	39,74	II	65 %	7,95
HUMALOG KWIKPEN	5 stylos jetables 3 mL à 100 UI/mL (300 U)	43,18	II	65 %	8,64

Insuline analogue aspart

NOVORAPID					
Analogue de l'insuline humaine pouvant être injectée par toutes les voies (IV, IM, SC) et administrée par pompe à insuline externe Dose dépendant des besoins - début d'action rapide (10 à 15 min) - pic d'action : 40 à 80 min - durée moins prolongée que l'insuline habituelle par voie SC : 2 à 5 h	1 fl. 10 mL à 100 U/mL (1 000 U)	21,65	II	65 %	21,65
NOVORAPID FLEXPEN	5 stylos jetables 3 mL à 100 U/mL (300 U)	43,18	II	65 %	8,64
NOVORAPID PENFILL					
	5 cart. 3 mL à 100 U/mL (300 U)	39,74	II	65 %	7,95

Insuline analogue glulisine

APIDRA					
Analogue de l'insuline humaine pouvant être injectée par toutes les voies (IV, IM, SC) et administrée par pompe à insuline externe Dose dépendant des besoins - début d'action rapide (10 à 15 min) - pic d'action : 40 à 80 min - durée moins prolongée que l'insuline habituelle par voie SC : 2 à 5 h	1 fl. 10 mL à 100 U/mL (1 000 U)	21,65	II	65 %	21,65
APIDRA OPTICLIK	5 stylos jetables 3 mL à 100 U/mL (300 U)	39,74	II	65 %	7,95
APIDRA SOLOSTAR	5 stylos jetables 3 mL à 100 U/mL (300 U)	43,18	II	65 %	8,64

DIABÈTE SUCRÉ - CÉTOACIDOSE (APRÈS LA 3E HEURE) (1)

Outre les trois éléments de base, hydratation, insulinothérapie et apports ioniques, la 3e h est marquée par la possibilité d'une hypokaliémie qu'il faut prévenir. Le traitement d'un facteur déclenchant est également d'importance majeure.

Hydratation

• Si le patient est inconscient ou obnubilé, la réhydratation est poursuivie **par voie IV** comme pendant les premières heures. En général, le volume à perfuser est de 6 à 8 L sur 24 h, dont la moitié sur les 8 premières heures, à adapter en fonction de l'âge, de l'état cardiovasculaire, de l'osmolarité plasmatique et de la tolérance clinique.

• Quand le patient a repris conscience et est capable d'avaler sans problème, la réhydratation peut être poursuivie *per os* (bouillon de viande et de légumes + jus de fruits + eau), guidée par la soif.

Apports ioniques

Les apports les plus importants (guidés sur l'aspect clinique du patient et les ionogrammes) sont :

– le sodium : les pertes globales sont de 400 à 500 mmol/24 h (10 à 12 g). Les apports doivent tenir compte de ces pertes et être adaptés sur les ionogrammes ;

– le potassium : 400 à 500 mmol/24 h (10 à 12 g), dans la perfusion ou dans du jus de fruits. Une hypokaliémie de la 3e h est à craindre si la glycémie se normalise trop vite ;

– le glucose : dès que la glycémie est proche de la normale ;

– les protéines : l'intense catabolisme musculaire doit être réparé.

Lorsque la glycémie atteint 2,5 g/L (13 mmol/L), on remplace le sérum salé par du glucosé à 10 %, additionné de NaCl (4 à 6 g/L) et de KCl (3 à 4 g/L).

Insulinothérapie

Dès que la voie IV n'est plus nécessaire parce que les glycémies sont redevenues subnormales, on reprend la voie SC en évitant tout hiatus insulinique.

Quantité d'insuline à injecter

Les doses nécessaires pour les 24 h qui viennent sont évaluées approximativement.

> La dose par 24 h se situe au moins à 0,8 U/kg/j le 1er j.

L'objectif n'est pas d'équilibrer parfaitement et immédiatement le patient mais d'éviter deux écueils : une ***rechute de la cétose*** si les quantités d'insuline sont insuffisantes et des ***hypoglycémies*** si les doses sont trop élevées.

Répartition de l'insuline

Au cours de ces diabètes décompensés l'insulinothérapie doit être optimisée.

> La répartition de l'insuline se fait en 4 injections/j soit 1 toutes les 6 h. à chaque injection la quantité d'insuline à injecter est obtenue en divisant la quantité théorique totale (0,8 U/kg/j) par 4.

Quelle insuline injecter ?

L'insulinothérapie optimisée est un impératif : 4 injections d'insuline par jour (ou pompe à insuline externe).

On a recours au schéma basal/bolus :

> – 3 injections d'**insuline ultrarapide** :
> le matin avant le petit-déjeuner ;
> le midi avant le déjeuner ;
> le soir avant le dîner ;
> – une **insuline NPH** matin et soir, ***LANTUS*** ou ***LEVEMIR*** le soir.

• Exemple : pour un sujet pesant 60 kg. et ayant besoin de 0,8 x 60 = 48 U/j d'insuline, on peut donc faire : une injection de 24 U de ***LANTUS*** au coucher et 8 U d'**insuline ultrarapide** matin, midi et soir.

INSULINES RAPIDES

■ Insuline humaine recombinante

ACTRAPID					
Insuline soluble à injecter en IV, IM ou SC 20 à 30 min avant le repas Dose dépendant des besoins Pic d'action de la 2e à la 4e h Fin d'action vers la 6e-8e h	1 fl. 10 mL à 100 U/mL (1 000 U)	19,68	II	65 %	19,68
INSUMAN RAPID					
Insuline à injecter en IV, IM ou SC 20 à 30 min avant le repas Dose dépendant des besoins Pic d'action de la 2e à la 4e h Fin d'action vers la 6e -8e h	1 fl. 5 mL à 100 U/mL (500 U)	9,57	II	65 %	9,57
INSUMAN RAPID OPTISET	5 stylos jetables 3 mL à 100 U/mL (300 U)	40,69	II	65 %	8,14
INSUMAN INFUSAT					
Insuline spécifique pour pompe à insuline Dose dépendant des besoins	5 cart. 3,15 mL à 100 U/mL (315 U) pour pompe	51,66	II	65 %	10,33
UMULINE RAPIDE					
Insuline à injecter en IV, IM ou SC 20 à 30 min avant le repas Dose dépendant des besoins Pic d'action de la 2e à la 4e h Fin d'action vers la 6e -8e h	1 fl. 10 mL à 100 UI/mL (1 000 U)	21,65	II	65 %	21,65
Insuline soluble : cartouche pour stylo *Humapen*, pouvant être injectée en IV, IM ou SC Dose dépendant des besoins	5 cart. 3 mL à 100 UI/mL (300 U) pour stylos *Humapen*	36,17	II	65 %	7,23

Attention : les prix ne sont comparables qu'en fonction du nombre d'unités d'insuline contenues dans les flacons ou cartouches.

DIABÈTE SUCRÉ - CÉTOACIDOSE (APRÈS LA 3E HEURE) (2)

Traitement d'un facteur déclenchant

Traitement d'une infection

Antibiothérapie énergique et adaptée à la probabilité du type d'infection en attendant une preuve bactériologique et un antibiogramme :
– infection pulmonaire : ***AUGMENTIN*** (**amoxicilline + acide clavulanique**) : 1 g/8 h ;
– infection urinaire : il faut être rapidement efficace. Les **quinolones** (***OFLOCET***, ***PÉFLACINE***) sont les **antibiotiques** les plus régulièrement efficaces sur les infections urinaires chez le diabétique ;
– infections cutanées à staphylocoques : **oxacilline** (***BRISTOPEN***).

Traitement d'une maladie générale

Toute maladie générale grave peut décompenser un diabète mais il faut rechercher : un cancer viscéral, une hémopathie, une collagénose, une endocrinopathie (hyperthyroïdie, acromégalie).

Traitement en cas de médicament diabétogène

La corticothérapie (+++) : une simple injection intra-articulaire suffit à décompenser un diabète. On doit traiter par insuline ces patients jusqu'à élimination du **corticoïde**.

INSULINES INTERMÉDIAIRES NPH PURES

Insuline NPH biogénétique

INSULATARD					
Insuline d'action intermédiaire injectable par voie SC en 1 ou 2 fois/j : début d'action : 1 h 30 fin d'action : 24 h	1 fl. 10 mL à 100 UI/mL (1 000 U)	18,58	II	65 %	18,58
INSULATARD InnoLet	5 stylos 3 mL à 100 UI/mL (300 U)	41,79	II	65 %	8,36
INSULATARD FlexPen	5 stylos 3 mL à 100 UI/mL (300 U)	41,79	II	65 %	8,36
INSULATARD Penfill	5 cart. 3 mL à 100 UI/mL (300 U)	36,17	II	65 %	7,23
INSUMAN BASAL					
Insuline d'action retardée pouvant être injectée par toutes les voies (IM, IV et SC) : début d'action SC : 30 à 60 min fin d'action : 11 à 20 h Dose dépendant des besoins	1 fl. 5 mL à 100 U/mL (500 U)	9,57	II	65 %	9,57
NSUMAN BASAL OPTISET	5 stylos 3 mL à 100 U/mL (300 U)	40,69	II	65 %	8,14
UMULINE NPH					
Insuline d'action intermédiaire injectable par voie SC en 1 ou 2 fois/j : début d'action : 1 h 30 fin d'action : 16 à 18 h	1 fl. 10 mL à 100 U/mL (1 000 U)	21,65	II	65 %	21,65
	5 cart. 3 mL à 100 UI/mL (300 U)	36,17	II	65 %	7,23
UMULINE NPH PEN	5 stylos 3 mL à 100 U/mL (300 U)	40,69	II	65 %	8,14

Les prix ne sont comparables qu'en fonction de la quantité d'insuline contenue dans les flacons ou cartouches.
NB : Les insulines NPH *(Neutral Protamin Hagedorn)* sont préparées à base de protéines de poisson (ex : sperme de saumon). Elles fixent une quantité constante d'insuline qu'elles libèrent de façon identique. Elles sont stables et peuvent être mélangées avec de l'insuline ordinaire en flacons ou cartouches (***cf.* Mélanges insuline rapide en solution et NPH en suspension**).

COMA HYPEROSMOLAIRE - ACIDOSE LACTIQUE

Coma hyperosmolaire

Il résulte de la conjonction d'un diabète déséquilibré et d'une déshydratation. Il est fréquent chez le sujet âgé atteint de diabète de type 2 et traité par **antidiabétiques oraux** ou régime seul.

Nursing

• *Soins de nursing (en cas de coma)*
– Retrait des prothèses dentaires.
– Matelas anti-escarres et changements de position fréquents.
– Humidification des muqueuses et liberté des voies respiratoires.
– Prévention des thromboses veineuses.
• *Établir la feuille de surveillance horaire*
• *Faire les prélèvements sanguins et urinaires pour évaluation immédiate*
Glycémie capillaire, glycosurie, cétonurie, ionogramme, bicarbonates et pH. Ne pas attendre les résultats pour traiter.

Réhydratation et apports ioniques

La correction hydrosodée doit être réalisée en priorité et en urgence : le volume perfusé est important, en général 6 à 8 L sur 24 h, sans dépasser 1 à 2 L durant les 2 premières heures.
On débute en général par du sérum salé à 9 ‰. Le relais par du sérum hypotonique à 4,5 ‰ se fait ensuite lorsque la volémie est rétablie.
L'apport de potassium (2 à 4 g de KCl) dans la perfusion doit se faire dès le début, ou à partir de la 2e ou 3e h si la kaliémie de départ est élevée.
Le sérum glucosé à 5 % additionné de sodium et de potassium remplace le sérum salé lorsque la glycémie atteint 2,5 g/L (13,7 mmol/L).

Insulinothérapie

Il existe une insulinorésistance importante liée à la déshydratation.
L'insulinothérapie se fait par voie intraveineuse à l'aide d'un **analogue rapide de l'insuline** (***HUMALOG***, ***NOVORAPID***, ***APIDRA***), administré en général à faibles doses : on injecte un bolus initial de 0,1 à 0,2 U/kg suivi d'une administration continue à la seringue électrique de 5 à 7 U par heure. Le retour à la normoglycémie ne doit pas être trop rapide : maintenir une glycémie aux alentours de 2,5 à 2 g/L (14 à 11 mmol/L) pendant quelques heures pour éviter les risques de survenue d'un œdème cérébral.

Prévention des thromboses veineuses

Héparine de bas poids moléculaire.
Ex. : ***LOVENOX*** 0,4 mL en SC en l'absence d'insuffisance rénale.

Traitement d'un facteur déclenchant

Antibiothérapie nécessaire chez les sujets fragiles.
Prévention de la déshydratation pour éviter les rechutes.

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication rare mais grave du diabétique traité par la **metformine**.
• Lutte contre l'anoxie. Oxygénation optimale des tissus par ventilation correcte.
• Assurer une pression artérielle normale : remplissage vasculaire, drogues vasoactives en cas de syndrome de bas débit.
• Assurer une diurèse correcte : fortes doses de **furosémide** IV surtout si l'on utilise du **bicarbonate de sodium**.
• Lutte contre l'acidose.
L'administration de bicarbonates en perfusion doit être très surveillée. L'épuration extrarénale peut s'avérer être la meilleure solution. La dialyse au bicarbonate, préférable au tampon acétate, donne souvent des résultats cliniques spectaculaires.
• L'insulinothérapie doit être assurée par une SAP en ne dépassant pas 10 U/h.

MÉLANGES ANALOGUE ULTRARAPIDE EN SOLUTION ET ANALOGUE PROTAMINE EN SUSPENSION

■ Insuline lispro

HUMALOG MIX					
HUMALOG MIX25 Mélange d'insuline d'action **lispro** ultrarapide en solution (25 %) et de lispro protamine en suspension (75 %)	5 cart. 3 mL à 100 U/mL (300 U)	41,40	II	65 %	8,28
HUMALOG MIX25 PEN	5 stylos 3 mL à 100 UI/mL (300 U)	43,18	II	65 %	8,64
HUMALOG MIX50 Mélange d'insuline d'action **lispro** ultrarapide en solution (50 %) et de lispro protamine en suspension (50 %)	5 cart. 3 mL à 100 U/mL (300 U)	41,40	II	65 %	8,28
HUMALOG MIX50 PEN	5 stylos 3 mL à 100 UI/mL (300 U)	43,18	II	65 %	8,64

■ Insuline analogue asparte

NOVOMIX					
Mélange d'insuline asparte ultrarapide en solution (30 %) et d'asparte protamine en suspension (70 %)	5 styl. 3 mL à 100 U/mL (300 U)	43,18	II	65 %	8,64
NOVOMIX 30 PenFill	5 cart. 3 mL à 100 U/mL	41,40	II	65 %	8,28
NOVOMIX 50 FLEXPEN Mélange d'insuline asparte ultrarapide en solution (50 %) et d'asparte protamine en suspension (50 %)	5 styl. 3 mL à 100 U/mL (300 U)	43,18	II	65 %	8,64
NOVOMIX 70 FLEXPEN Mélange d'insuline asparte ultrarapide en solution (70 %) et d'asparte protamine en suspension (30 %)	5 styl. 3 mL à 100 U/mL (300 U)	43,18	II	65 %	8,64

DIABÈTE DE TYPE 1
DIABÈTE SUCRÉ INAUGURAL NON COMPLIQUÉ (1)

Le diabète de type 1 se révèle toujours par des signes cliniques et biologiques reconnaissables en consultation.

Mesures immédiates

• Vérifier dans les urines (à la bandelette de *KÉTO-DIASTIX* ou *KÉTO-DIABUR TEST 5000*) la présence ou l'absence de cétose. Une cétose faible ou absente oriente vers un coma hyperosmolaire.
• Hospitalisation en service spécialisé (éducation du patient +++).

Doses d'insuline

Pour un diabétique totalement insulinoprive, la dose totale d'insuline est d'environ 0,7 à 0,8 U/kg/24 h.
Cette dose peut être inférieure (0,5 U/j par exemple) lorsque le diabète est récent (réserves en insuline encore notables).
Cependant les besoins varient en fonction de l'activité physique et de l'alimentation ; c'est la raison pour laquelle ils sont différents pendant la journée (environ 2/3 des besoins) et pendant la nuit (1/3 des besoins).

Par exemple un individu de 70 kg a besoin de 50 à 60 U/j dont 36 à 40 U pendant la journée et 16 à 20 pendant la nuit.

Répartition de l'insuline

Le schéma d'insulinothérapie idéal est celui qui reproduit l'insulinosécrétion physiologique, à savoir un apport basal qui permet de maintenir une glycémie aussi proche que possible de la normale entre les repas et un apport supplémentaire d'insuline au moment de chaque repas, afin d'assimiler les glucides apportés par l'alimentation, en évitant les pics d'hyperglycémie postprandiaux.
Il existe toujours une opposition entre la nécessité d'éviter l'hyperglycémie en multipliant le nombre des injections d'insuline et l'obligation d'éviter les épisodes d'hypoglycémie pour le confort et la sécurité du patient.

Insulinothérapie optimisée

L'étude prospective DCCT a montré que l'obtention d'un équilibre glycémique aussi proche que possible de celui du sujet normal permettait de réduire à terme l'incidence des complications microvasculaires chez le diabétique.
Elle fait appel à un schéma d'insulinothérapie qui sépare l'apport basal en insuline (pour normaliser la glycémie interprandiale) et les apports supplémentaires (bolus) au moment des repas.
Ce schéma basal-bolus est à la base de l'insulinothérapie fonctionnelle qui responsabilise le patient en le rendant autonome, mais nécessite son éducation (y compris diététique) et la réalisation d'autocontrôles pluriquotidiens de la glycémie capillaire. Le but est de faire varier les doses d'insuline en fonction des besoins en tenant compte des apports alimentaires, de l'activité physique et des événements intercurrents (maladie), de façon à atteindre l'objectif glycémique. Il s'impose chez le diabétique jeune.

Bases de l'insulinothérapie fonctionnelle

Elle consiste à déterminer :
• les besoins insuliniques de base par une épreuve de jeûne glucidique : 0,3 à 0,4 U/kg/24 h
• les besoins insuliniques prandiaux. Les besoins habituels, pour 10 g de glucides, sont :
– petit-déjeuner : 2 U ;
– déjeuner : 1 U ;
– dîner : 1,5 U.
Le diabétique doit également savoir ajouter un correctif d'insuline (en plus de la dose nécessaire pour couvrir le repas) si sa glycémie préprandiale est élevée, sachant qu'une unité d'insuline rapide diminue la glycémie de 0,30 à 0,50 g/L (1,6 à 2,7 mmol/L) en moyenne.

Il y a plusieurs moyens de réaliser l'insulinothérapie optimisée.

Pompe à insuline

Elle permet de délivrer en continu 24 h sur 24 de l'**insuline rapide** ou un **analogue ultrarapide**, à des débits éventuellement variables pendant le jour et la nuit et des bolus préprandiaux juste avant les repas.

MÉLANGES INSULINE RAPIDE EN SOLUTION ET NPH EN SUSPENSION

Mélanges d'insulines humaines biogénétiques

INSUMAN COMB					
INSUMAN COMB 15 Mélange contenant 15 % d'**insuline rapide** et 85 % de **NPH**	1 fl. 5 mL à 100 U/mL (500 U)	9,57	II	65 %	9,57
INSUMAN COMB 15 OPTISET	5 stylos 3 mL à 100 UI/mL (300 mL)	40,69	II	65 %	8,14
INSUMAN COMB 25 Mélange contenant 25 % d'**insuline rapide** et 75 % de **NPH**	1 fl. 5 mL à 100 U/mL (500 U)	9,57	II	65 %	9,57
INSUMAN COMB 25 OPTISET	5 stylos 3 mL à 100 UI/mL (300 mL)	40,69	II	65 %	8,14
INSUMAN COMB 50 Mélange contenant 50 % d'**insuline rapide** et 50 % de **NPH**	1 fl. 5 mL à 100 U/mL (500 U)	9,57	II	65 %	9,57
INSUMAN COMB 50 OPTISET	5 stylos 3 mL à 100 UI/mL (300 mL)	40,69	II	65 %	8,14
UMULINE PROFIL					
UMULINE PROFIL 30 Mélange contenant 30 % d'**insuline rapide** et 70 % de **NPH**	1 fl. 10 mL à 100 U/mL (1 000 U)	21,65	II	65 %	21,65
	5 cart. 3 mL à 100 U/mL (300 U)	36,17	II	65 %	7,23
UMULINE PROFIL 30 PEN	5 stylos 3 mL à 100 UI/mL (300 mL)	40,69	II	65 %	8,14

DIABÈTE DE TYPE 1 - DIABÈTE SUCRÉ INAUGURAL NON COMPLIQUÉ (2)

Technique à 4 ou 5 injections par jour

Un **analogue ultrarapide de l'insuline** (***APIDRA***, ***HUMALOG*** ou ***NOVORAPID***) est injecté 10 min avant les repas (matin, midi et soir), qui n'ont pas besoin d'être pris à heure régulière.
Un **analogue lent de l'insuline** (***LANTUS***) est injecté à un moment quelconque de la journée, mais toujours le même.
On peut utiliser un autre analogue lent (***LEVEMIR***), mais ce dernier ayant une durée d'action inférieure à 24 h, on est souvent amené à faire 2 injections à 12 h d'intervalle (une le matin et une le soir) ; ce schéma à 5 injections est parfois nécessaire lorsque les besoins de base en insuline sont très différents le jour et la nuit.

Technique à 3 injections par jour

Cette technique rend un peu plus difficile l'adaptation des doses, mais elle est possible chez les diabétiques dont la vie est régulière.
On s'adresse aux mélanges d'**analogues rapides + NPH** (***NOVOMIX*** ou ***HUMALOG MIX***) injectés avant chacun des 3 repas (dans ce cas on choisit les mélanges à fort pourcentage d'**analogue rapide**) ou 2 fois par jour (matin et soir) en y associant un analogue rapide (***NOVORAPID*** ou ***HUMALOG***) avant le repas de midi.
La **NPH** administrée ainsi en 2 ou 3 fois assure les besoins de base et l'**analogue** apporté avant chaque repas les besoins prandiaux.
Exemples de schémas à 3 injections :
– ***NOVOMIX 30*** le matin et le soir, ***NOVORAPID*** à midi ;
– ***HUMALOG MIX 50*** matin, midi et soir;
– ***NOVOMIX 70*** le matin, ***NOVOMIX 50*** à midi et le soir.

Technique à 2 injections par jour

Cette technique est réservée à des situations particulières : malade n'acceptant que des contraintes minimales, lorsque les injections ne peuvent être faites que par une tierce personne matin et soir. Ce schéma permet rarement d'obtenir une HbA1c < 7 %. On choisit alors un mélange d'**analogue ultrarapide + NPH** (***NOVOMIX 30***, ***HUMALOG MIX 25***), en sachant qu'avec ces derniers, il est parfois difficile d'obtenir une glycémie acceptable à midi, en raison de la courte durée d'action des **analogues rapides**.
D'une manière générale, on injecte 2/3 de la dose quotidienne le matin et 1/3 le soir.

Objectif glycémique

L'objectif glycémique doit être individualisé.
Les objectifs idéaux chez un diabétique de type 1 adulte sont indiqués dans le tableau ci-dessous.
L'objectif d'HbA1c pour le diabétique de type 1 adulte est inférieur à 7 %, on tolère jusqu'à 8 % chez l'enfant de 6 à 12 ans et 8,5 % chez le jeune enfant (< 6 ans). Chez le sujet âgé, l'objectif est de prévenir l'acidocétose, le coma hyperosmolaire et les infections favorisées par une hyperglycémie chronique. Pour atteindre ce dernier objectif (et les deux précédents par voie de conséquence), il faut éviter la prolongation d'une hyperglycémie chronique au-dessus de 2 g/L soit 11 mmol/L (c'est-à-dire maintenir une HbA1c < 9 %).

Les objectifs idéaux chez un diabétique de type 1 adulte

Le matin à jeun	1-1,2 g/L (5,5-6,6 mmol/L)
Avant les repas	0,8-1,2 g/L (4,4-6,6 mmol/L)
2 h après les repas	1,2-1,8 g/L (6,6-9,9 mmol/L)
À 3 h du matin	> 0,8 g/L (4,4 mmol/L)
HbA1c	≤ 7 %
Hypoglycémies modérées	0-5/sem.
Hypoglycémies sévères (nécessitant le recours à untierspour le resucrage)	0
Nombre d'autocontrôles	3-6/j
Nombre d'injections	35-/j ou pompe

ANALOGUES LENTS DE L'INSULINE

Insuline détémir

LEVEMIR					
LEVEMIR FlexPen Analogue d'insuline d'action prolongée, à utiliser comme insuline basale en 1 à 2 inj./j	5 stylos 3 mL à 100 UI/mL (300 UI)	67,41	II	65 %	13,48
LEVEMIR PenFill	5 cart. 3 mL à 100 UI/mL (300 UI)	67,41	II	65 %	13,48
LEVEMIR Innolet	5 stylos 3 mL à 100 UI/mL (300 UI)	67,41	II	65 %	13,48

Insuline glargine

LANTUS					
Analogue d'insuline d'action prolongée, à utiliser comme insuline basale en 1 inj./j	1 fl. 10 mL à 100 UI/mL (1 000 mL)	46,68	II	65 %	46,68
	5 cart. 3 mL à 100 UI/mL (300 UI)	67,41	II	65 %	13,48
LANTUS OPTISET	5 stylos 3 mL à 100 UI/mL (300 UI)	67,41	II	65 %	13,48
LANTUS SOLOSTAR	5 stylos 3 mL à 100 UI/mL (300 UI)	67,41	II	65 %	13,48
LANTUS OPTICLIK	5 stylos 3 mL à 100 UI/mL (300 UI)	67,41	II	65 %	13,48

Les **analogues lents de l'insuline** injectés par voie sous-cutanée sont libérés régulièrement sans pic ; ils sont utilisés comme insuline basale :
– dans l'insulinothérapie optimisée dite fonctionnelle en association, avec un bolus d'**analogue ultrarapide** avant chaque repas (diabète de type 1 ou diabète insulinorequérant) ;
– en association avec des **hypoglycémiants oraux** dans le diabète de type 2.

Diabète : en pratique

En pratique, lors du diagnostic d'un diabète de type 1, chez un sujet jeune, il faut instaurer une insulinothérapie optimisée avec une insuline basale (une **glargine** ou deux **NPH**) et des **insulines rapides** à chaque repas. Il faut rapidement éduquer le patient au minimum :
– à l'adaptation des doses (en fonction des repas, en cas d'activité physique, en cas de maladie intercurrente),
– à la diététique avec des conseils individualisés par une diététicienne,
– aux techniques d'injection d'insuline et de contrôle glycémique,
– à la surveillance de la cétonurie en cas de glycémie supérieure à 3 g/L (16,5 mmol/L) et à la conduite à tenir en cas de cétonurie (faire 5 UI d'**insuline rapide** par croix d'acétone),
– au kit de glucagon (avec éducation surtout de l'entourage proche sur les modalités d'utilisation),
– et à la conduite à tenir en cas d'hypoglycémie (symptômes, resucrage).

Il faut également le prévenir que des troubles visuels (en général vision floue) peuvent apparaître et persister durant environ un mois du fait de la variation rapide de la glycémie au niveau du cristallin, et que ces troubles régresseront spontanément.
Parallèlement à l'instauration de l'insulinothérapie, il faudra ajouter du potassium et surveiller la kaliémie dans les premiers jours.
Les besoins en insuline sont très élevés à la phase aiguë, en raison de l'insulinorésistance liée à l'hyperglycémie majeure et à la cétose ; ils diminuent par la suite (période de lune de miel durant, en général, moins d'un an pendant laquelle le diabète est facile à équilibrer et nécessite de faibles doses d'insuline) puis augmentent à nouveau. Une fois que le choc de l'annonce du diagnostic est passé et que l'éducation de base du jeune diabétique est faite, on propose, en général, une insulinothérapie fonctionnelle (avec notamment réalisation d'une épreuve de jeûne glucidique) pour optimiser et faciliter l'équilibration du diabète.

INSULINOTHÉRAPIE (1) : TYPES D'INSULINE (1)

Fabrication des insulines

Il y a quelques années, l'insuline était fabriquée à partir de pancréas d'animaux : bœuf et surtout porc. L'avènement des techniques de génie génétique a permis d'inclure dans des cellules vivantes les séquences d'ADN humain qui codent pour la synthèse de l'insuline, qualifiée d'insuline biogénétique humaine. On a également appris à modifier la molécule d'insuline humaine pour qu'elle acquière des caractéristiques particulières. Il s'agit des analogues de l'insuline humaine, produits également par génie génétique.

Analogues ultrarapides de l'insuline

Les insulines analogues sont des molécules dont la structure chimique est proche de celle de l'insuline humaine, mais elles s'en différencient par la suppression, le remplacement ou l'addition de certains acides aminés. Ces changements ont pour effet principal de modifier leur cinétique de résorption et d'action.

Il existe trois analogues ultrarapides :

– l'**insuline lispro** ou ***HUMALOG*** (*Lilly*) ;

– l'**insuline aspart** ou ***NOVORAPID*** (*Novo-Nordisk*) ;

– l'**insuline glulisine** ou ***APIDRA*** (*Sanofi-Aventis*).

Insulines ultrarapides lispro (*HUMALOG*), aspart (*NOVORAPID*) et glulisine (*APIDRA*)

	DÉBUT	PIC	FIN
Voie SC	10 à 20 min	60 min	3 à 4 h

Les analogues ultrarapides ont supplanté l'insuline ordinaire rapide qui est de moins en moins utilisée. Ils sont administrés juste avant les repas alors que l'insuline humaine rapide devait l'être 30 min avant. Ils permettent de mieux réduire les élévations glycémiques postprandiales et d'éviter les épisodes d'hypoglycémie à distance des repas.

Les **analogues ultrarapides** sont parfaitement stables dans les pompes externes, mais pas dans les pompes implantables.

INSULINOTHÉRAPIE (2) : TYPES D'INSULINE (2)

Insuline humaine ordinaire rapide

Il s'agit de l'insuline naturelle utilisable par toutes les voies d'administration (IV, IM, SC et intrapéritonéale). Elle est commercialisée sous les noms d'***ACTRAPID***, ***UMULINE RAPIDE*** ou ***INSUMAN RAPID***. Son profil d'action dépend de la voie d'administration (voir tableau).
Injectée par voie sous-cutanée, son effet débute 30 min après l'injection, culmine entre 2 et 4 h et se termine à 6 h.

Insuline rapide : profils d'action

	DÉBUT	PIC	FIN
Voie IV	immédiat	10 min	20 min
Voie IM	10 min	30 min	2 h
Voie SC	30 min	2 à 4 h	6 h

Elle se présente sous forme d'une solution limpide qui peut être utilisée en toutes circonstances dans tous les systèmes d'injection : seringues, stylos, pompes. Elle est cependant moins stable que les **analogues ultrarapides** dans les pompes externes.

- En urgence, elle est administrée par voie intraveineuse ; elle doit alors être utilisée seule, à l'aide d'une seringue à perfusion ou d'une pompe.
- Elle n'est quasiment plus utilisée en sous-cutané, en plusieurs injections quotidiennes, seule, ou le plus souvent associée à des insulines d'action prolongée (**NPH** ou **analogues de l'insuline à action lente**) pour le traitement du diabète.

L'insuline ordinaire doit toujours être injectée 30 min avant les repas, jamais immédiatement avant.

Insuline humaine ordinaire NPH

L'insuline NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*, ce dernier nom étant celui de son inventeur) est l'insuline humaine biogénétique additionnée de sulfate de protamine, destiné à retarder et augmenter la durée d'action de l'insuline. La durée d'action de l'insuline NPH se prolonge pendant 8 à 16 h, avec un pic d'action entre 4 et 6 h.
Il faut remuer le stylo ou le flacon avant injection pour homogénéiser la suspension.

INSULINOTHÉRAPIE (3) : TYPES D'INSULINE (3)

Analogues lents de l'insuline

Il existe deux analogues lents :
– l'insuline **glargine** ou ***LANTUS*** (*Sanofi-Aventis*) ;
– l'insuline **détémir** ou ***LEVEMIR*** (*Novo-Nordisk*).
Profils d'action :
– la ***LANTUS***. Son action débute en 2 à 4 h et se prolonge de façon régulière et constante, sans pic, entre 22 et 24 h ;
– la ***LEVEMIR***. Elle commence à agir 2 à 4 h après l'injection ; son action se poursuit avec un faible pic vers 6-7 h, jusqu'à 14 h après l'administration, parfois au-delà jusqu'à 20 h pour des doses supérieures à 0,4 U/kg.
Les **anologues de l'insuline d'action lente** doivent être exclusivement administrés par voie sous-cutanée et ne doivent pas être mélangés à d'autres insulines.
La cinétique de la ***LANTUS*** autorise le plus souvent une seule injection quotidienne, qui doit être faite à la même heure chaque jour.
La ***LEVEMIR*** peut également être administrée en une injection quotidienne, mais la plupart des essais cliniques ont été réalisés avec 2 injections par jour à intervalle de 12h. La variabilité de l'absorption chez un même individu est plus faible avec la **détémir** (***LEVEMIR***) qu'avec l'**insuline NPH** ou la **glargine**.

La durée d'action de l'ensemble des insulines retard (NPH, **glargine**, **détémir**) augmente avec la dose d'insuline injectée. Il faut 3 j pour atteindre un état d'équilibre et donc décider de la nécessité de modifier la dose d'insuline.

Mélanges d'insulines

Le mélange de l'**insuline NPH** à l'**insuline humaine rapide** ou à un **analogue de l'insuline d'action ultrarapide** a pour but de disposer à l'aide d'une seule injection d'un profil d'action à début rapide ou ultrarapide et de durée prolongée.
Ces mélanges sont constitués d'une part de l'insuline rapide ou de l'insuline rapide de l'analogue ultrarapide en solution et d'autre part de la même insuline ou du même analogue en suspension avec le sulfate de protamine (*cf.* Insuline NPH).

Profil d'action

Les mélanges d'insulines sont définis par la proportion d'**insuline rapide** ou d'**analogue ultrarapide** ajoutée à la **NPH**, qui peut être de 10, 20, 25, 30, 40, 50 ou 70 %.
– La plupart des diabétiques bénéficient d'un mélange contenant 25 ou 30 % d'**insuline rapide** ou d'**analogue ultrarapide**.
– Les diabétiques qui ont des repas riches en glucides ou des glycémies élevées à distance des repas peuvent bénéficier des mélanges à 40 ou 50 % d'**insuline rapide**.
– Les diabétiques ayant tendance à faire des malaises hypoglycémiques entre les repas auront intérêt à utiliser les mélanges à 10 ou 20 % d'**insuline rapide**, ou mieux, les mélanges **insuline NPH + analogue d'action ultrarapide**.

Seules les **insulines NPH** peuvent être mélangées à l'**insuline rapide** dans les cartouches. La ***LEVEMIR*** peut remplacer la **NPH** (voir page précédente).

INSULINOTHÉRAPIE (4) : INJECTIONS D'INSULINE (1)

Matériels d'injection

Stylos injecteurs

L'utilisation de la seringue à insuline a fait place à celle des stylos à insuline. En augmentant le confort de l'injection, les stylos, peu encombrants, ont permis de multiplier le nombre des injections quotidiennes et d'obtenir ainsi un meilleur contrôle glycémique.

Le coton et l'alcool ne sont pas indispensables à la technique d'injection car le matériel n'entraîne jamais d'infection locale : une peau propre suffit.

> Les stylos sont en fait des seringues sophistiquées qui possèdent :
> – un réservoir d'insuline, sous forme de cartouche jetable (contenant en général 300 U d'insuline) ;
> – un système permettant de programmer la dose à injecter ;
> – une aiguille jetable.

Il existe deux types de stylos injecteurs :
– les stylos réutilisables qui sont rechargés à l'aide de cartouches ;
– les stylos préremplis jetables.

Les modèles diffèrent par le volume maximal programmable et le pas de réglage qui permet de délivrer une ou deux unité(s).

Aiguilles

L'injection d'insuline doit être faite en sous-cutané avec une aiguille adaptée :
– une aiguille courte (8 ou 5 mm chez les patients à peau fine) est de plus en plus utilisée car elle permet une injection facile et indolore ; elle est utilisée en piquant la peau perpendiculairement au sommet d'un large pli cutané ;
– une aiguille longue (12 mm) est conseillée chez les sujets obèses ou lorsque l'injection est effectuée dans la fesse.

Technique d'injection

• Il est indispensable de varier les lieux d'injection (cuisses, ventre, fesses, bras).

• Les **analogues rapides de l'insuline** doivent être injectés **immédiatement avant les repas** *(et non pas 15 à 20 min comme l'insuline ordinaire)*.

• L'**insuline NPH** et les **analogues lents** doivent être préférentiellement injectés dans les cuisses ou les fesses pour éviter le développement de lipodystrophies.

Transport et conservation de l'insuline

L'insuline est un produit stable entre 7 et 27°C. Elle peut donc parfaitement être utilisée à la température ambiante. L'insuline à injecter ne doit pas être sortie du réfrigérateur immédiatement avant l'injection (douleur garantie). Le stock d'insuline ne doit pas être mis au congélateur mais au réfrigérateur à + 4°C. Le flacon ou le stylo à insuline en cours d'utilisation peut être conservé environ 4 sem. à température ambiante sans être placé au réfrigérateur, à condition de le maintenir à l'abri du soleil et d'une source de chaleur.

INSULINOTHÉRAPIE (5) : INJECTIONS D'INSULINE (2)

Pompes externes

Les pompes sont des appareils permettant d'infuser de façon continue de l'insuline par voie sous-cutanée.

Toutes les pompes actuellement ont un moteur qui pousse en permanence un piston vidant progressivement le réservoir d'insuline (seringue ou cartouche).

Certaines pompes ont un seul débit de base et on actionne un bouton ou une molette pour accélérer le moteur au moment des bolus. D'autres sont complexes permettant de programmer à l'avance plusieurs doses de base.

Les pompes externes ont des caractéristiques de présentation et de maniement différentes mais leurs fonctions sont identiques.

Les pompes sont maintenant prises en charge par la Sécurité Sociale et leur maintenance assurée par des prestataires de service libéraux compétents.

Les pompes à insuline sont indiquées en cas de diabète instable, chez la femme enceinte, pour assurer un équilibre glycémique rigoureux, ou encore lorsqu'il s'agit d'équilibrer rapidement le diabète.

Tout patient ayant une pompe externe doit avoir à disposition des analogues rapides et lents de l'insuline en stylo pour prendre le relais en cas de dysfonctionnement de la pompe.

Tableau d'utilisation des principaux stylos rechargeables injecteurs d'insuline

Marque (fabricant)	Dose maximale injectable (U)	Programmation (U)	Cartouches d'insuline compatibles
Novopen 3 Demi	35	0,5 en 0,5	*PENFILL* *ACTRAPID* *INSULATARDNPH* *NOVO APID* *NOVOMIX 30, 50 et 70* *LEVEMIR*
Novopen 4	60	1 en 1	
Novopen Junior (NovoNordisk)	35	0,5 en 0,5	
Humapen Luxura	60	1 en 1	*UMULINE NPH* *UMULINE PROFIL 30* *HUMALOG* *HUMALOGMIX25* *HUMALOG MIX50*
Luxura HD (Lilly)	30	0,5 en 0,5	
Opticlik (Sanofi Aventis)	80	1 en 1	*LANTUS* *APIDRA*
Optipen Pro 1 (Sanofi Aventis)	60	1 en 1	
Optipen Pro 2 (Sanofi Aventis)	60	2 en 2	

DIABÈTE DE TYPE 2 (1)

Le diagnostic du diabète repose sur 2 glycémies à jeun > 1,26 g/L.

Devant tout diagnostic de diabète, rechercher les facteurs de risque cardiovasculaires associés :
– Âge > 50 ans pour un homme et 60 ans chez une femme.
– Antécédents familiaux cardiovasculaires précoces.
– Tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans.
– HTA traitée ou non.
– Obésité.
Devant tout diagnostic de diabète, rechercher une atteinte des organes cibles : complications oculaires, rénales, neurologiques, cardiovasculaires et podologiques.

Mesures hygiéno-diététiques

Diététique

Le régime doit être hypocalorique en cas de surpoids seulement.

• *L'apport énergétique alimentaire* doit être adapté aux besoins individuels : une réduction calorique tenant compte des apports et des dépenses journalières est indispensable. *L'apport glucidique* représente 50-55 % des calories.

• Il faut privilégier les glucides à index glycémique bas (pain au son, féculents, riz et pomme de terre naturels, fruits et légumes frais) et limiter les sucres rapides.

• *Les graisses* constituent 30 % des calories. Les graisses animales doivent être réduites (graisses de table et produits laitiers, viandes riches en lipides) au profit de graisses végétales et polyinsaturées.

• *L'alimentation* doit être divisée en 3 repas au moins.

• *Le vin* est autorisé en quantité modérée (moins de 30 g par jour chez l'homme et moins de 20 g par j chez la femme), à condition de tenir compte de son apport énergétique.

• *Les édulcorants :* parmi les édulcorants de synthèse non nutritifs, on a le choix entre :

– les cyclamates : *SUCRUM*, *SUCARYL*,
– l'aspartam : *CANDEREL*, *POUSS-SUC*,
– les saccharinates : *SUCREDULCOR*, *ODA*.

Exercice physique

Il doit être quotidien, progressif, évalué en intensité et en durée. La marche rapide (+++) est l'exercice le plus facile, suivie par le vélo et la natation.

Le régime et l'exercice physique suffisent souvent pour normaliser les glycémies. Lorsque le patient ne maigrit pas ou de façon insuffisante ou que les glycémies et l'hémoglobine glyquée A1c restent trop élevées, il faut ajouter un médicament.

DIABÈTE DE TYPE 2 (2)

Médicaments

Metformine

C'est le traitement de première intention.
La **metformine** est un **biguanide** à action antihyperglycémiante, due à l'augmentation de la sensibilité à l'insuline du tissu hépatique. Quatre dosages sont actuellement disponibles en France (***GLUCOPHAGE*** 500, 850, 1 000 mg, ***STAGID*** 700 mg). Elle s'administre en 2 ou 3 prises quotidiennes pendant ou après les repas. La dose maximale quotidienne est comprise entre 2 550 et 3 000 mg en 3 prises.
La **metformine** ne crée jamais d'hypoglycémie, ni de prise de poids. Ses effets secondaires sont la possibilité de troubles digestifs (nausées, crampes abdominales, diarrhée) surtout si elle est administrée avant les repas, et le risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale ou hépatique et dans les situations d'hypoxie tissulaire (insuffisance cardiaque, respiratoire, infarctus du myocarde récent, etc.).

Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

Ils diminuent la digestion des sucres et sont intéressants pour réduire les glycémies postprandiales (voir fiche pharmacologique). Ils doivent être administrés au début de chaque repas. On a le choix entre deux spécialités : l'**acarbose** (***GLUCOR*** 50 ou 100 mg) ou le **miglitol** (***DIASTABOL***). Leur effet est modeste mais ils ont peu d'effets secondaires, à l'exception des flatulences, souvent gênantes, qui s'expliquent par la fermentation des sucres non digérés par les bactéries du côlon.

Glitazones

Elles ont la caractéristique d'augmenter la sensibilité à l'insuline des tissus musculaire et adipeux. Deux molécules sont actuellement disponibles : la **rosiglitazone** (***AVANDIA***) et la **pioglitazone** (***ACTOS***).
Elles s'administrent en général en une seule prise par jour. Les effets secondaires sont une prise de poids en moyenne de 3 kg et la possibilité d'une rétention hydrosodée. Elles sont contre-indiquées chez l'insuffisant cardiaque et hépatique.

Sulfamides hypoglycémiants (SH)

Ils stimulent la sécrétion de l'insuline en se fixant sur un récepteur spécifique de la cellule bêta du pancréas. Seuls sont désormais utilisés les sulfamides de seconde génération dont la durée d'action ne dépasse pas 24h.
Les molécules se distinguent par leur durée d'action : courte (***GLIBÉNÈSE***), moyenne (***DAONIL***, ***GLUTRIL***) ou longue (***AMAREL***, ***DIAMICRON***). Les **sulfamides** ont une élimination rénale et sont contre-indiqués dans l'insuffisance rénale. Ils peuvent entraîner une prise de poids de quelques kilos et parfois des hypoglycémies, notamment chez le sujet âgé.

> Comprimé pour comprimé, les **sulfamides** suivants : ***DIAMICRON***, ***DAONIL***, ***GLIBÉNÈSE***, ***GLUTRIL*** ont une puissance d'action équivalente. La dose maximale est de 3 cp./j qu'il ne faut pas dépasser.
> Les sulfamides de longue durée d'action (***AMAREL***, ***OZIDIA***) comportent un risque accru d'hypoglycémie, surtout chez le sujet de plus de 65 ans.

Les **sulfamides** à action courte ou moyenne sont prescrits en 3 prises quotidiennes, avant chaque repas. Les **sulfamides** à action longue se prennent une fois par jour, le matin avant le petit-déjeuner.
La prescription doit se faire de façon progressive : par exemple ***DAONIL FAIBLE*** (1,25 mg) : 1 cp. matin, midi et soir, puis ***HÉMI-DAONIL*** *2,5 mg* : 1 cp. matin, midi et soir puis ***DAONIL***.
On peut également, si l'on préfère un **sulfamide** de longue durée, utiliser l'***AMAREL***, dont les présentations à 1, 2, 3 et 4 mg permettent aussi cette escalade progressive des posologies.

HYPOGLYCÉMIANTS ORAUX (1) - BIGUANIDES

■ Metformine

GLUCOPHAGE					
GLUCOPHAGE 500 (390 mg **metformine**) 2 à 3 cp./j matin et soir aux repas	30 cp. à 500 mg	2,79	I	65 %	0,09
GLUCOPHAGE 850 (663 mg **metformine**) 1 à 2 cp./j à administrer aux repas pour diminuer les effets secondaires	30 cp. à 850 mg	4,60	I	65 %	0,15
GLUCOPHAGE 1 000 (780 mg **metformine**) 2 à 3 cp./j. La dose de 3 cp./j est maximale	30 cp. à 1 000 mg	5,12	I	65 %	0,17
STAGID					
STAGID 700 280 mg **metformine** 1 à 3 cp./j aux repas	30 cp. à 700 mg 100 cp. à 700 mg	4,25 11,44	I I	65 % 65 %	0,14 0,11

PROPRIÉTÉS

La **metformine** abaisse la glycémie du diabétique, sans provoquer d'hypoglycémie, car elle n'agit pas sur la sécrétion d'insuline, mais elle en potentialise l'action.
Elle diminue la néoglucogenèse et la glycogénolyse et par voie de conséquence la production de glucose par le foie.

INDICATIONS

Diabète de type 2 non compliqué (surtout en cas de surpoids).

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse, **allaitement**.
Diabète de type 1, si donnée seule.
Insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, insuffisance hépatique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Contrôler la créatininémie régulièrement, surtout chez le sujet âgé.
Prendre les comprimés au cours ou à la fin des repas pour minimiser les effets secondaires digestifs.
Arrêter le traitement la veille de l'administration de produits de contraste iodés et reprendre le traitement 48 h après l'examen, après avoir vérifié la créatinine sanguine.

EFFETS SECONDAIRES

Acidose lactique à laquelle il faut penser si le malade se plaint d'une fatigue avec crampes musculaires. Il faut alors interrompre immédiatement le traitement et demander d'urgence un ionogramme sanguin avec dosage des lactates.
L'acidose lactique survient chez des sujets âgés avec fonctionnement rénal déficient.
Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales. La prise de **metformine** est la 1re cause de diarrhée chez le diabétique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Alcool : risque majoré d'acidose lactique.

DIABÈTE DE TYPE 2 (3)

Glinides

Bien que se fixant sur un récepteur différent de la cellule bêta du pancréas, ils ont le même mode d'action que les **sulfamides**, mais agissent plus vite et plus brièvement et n'ont pas d'élimination rénale. Ils s'administrent avant chaque repas et ne sont pas contre-indiqués chez l'insuffisant rénal.

Un seul **glinide** est disponible en France (***NOVONORM***, cp. à 0,5, 1 ou 2 mg).

Incrétines ou mieux incrétinomimétiques

Il s'agit d'une nouvelle classe médicamenteuse. L'effet incrétine désigne l'amplification de la sécrétion d'insuline liée à l'action d'hormones, notamment le GLP-1, secrété par le tube digestif lors du repas. Il stimule la sécrétion d'insuline, inhibe celle de glucagon, ralentit la vidange gastrique et réduit la prise alimentaire. La sécrétion de GLP-1 est abaissée chez le diabétique de type 2. Ces nouveaux traitements (***JANUVIA***, ***BYETTA***) trouvent leur place tout particulièrement chez le diabétique de type 2 en surpoids ou obèse. Le ***BYETTA*** est intéressant dans cette population pour son effet sur le poids. Il a pour principal effet secondaire la survenue d'une sensation de satiété et de nausées qui justifient l'augmentation progressive de la dose. Les nausées peuvent disparaître après plusieurs semaines de traitement. Il nécessite 2 injections, en sous-cutané, par jour. Le ***JANUVIA*** est un comprimé dosé à 100 mg, en prise unique.

Paramètres de surveillance du traitement du diabète de type 2

1 - Le taux d'HbA1c, 4 fois/an et le niveau moyen des glycémies obtenues par autocontrôle du patient (s'il est pratiqué).
2 - Le fond d'œil ou la rétinographie une fois par an.
3 - L'ECG annuel.
4 - L'examen au monofilament, la recherche des ROT achilléens et l'examen des pieds annuel.
5 - La microalbuminurie et la créatinine annuelles.
6 - Le bilan lipidique annuel.
7 - L'examen dentaire annuel.

L'efficacité du traitement doit être évaluée sur l'autocontrôle glycémique par le patient et le taux d'HbA1c.

HYPOGLYCÉMIANTS ORAUX (2) - SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS (1)

■ Glibenclamide

DAONIL					
2 à 3 cp./j à prescrire aux repas La posologie maximale de 3 cp./j doit être atteinte progressivement et non dépassée	20 cp. à 5 mg 100 cp. à 5 mg	2,47 9,00	I I	65 % 65 %	0,12 0,09
GLIBENCLAMIDE RANBAXY					
Idem ***DAONIL***	20 cp. à 5 mg 100 cp. à 5 mg	2,16 7,63	I I	65 % 65 %	0,11 0,08
HÉMI-DAONIL					
Posologie moyenne : 2 à 3 cp./j	60 cp. à 2,5 mg	3,26	I	65 %	0,05
MIGLUCAN					
Idem ***HÉMI-DAONIL***	60 cp. à 2,5 mg	4,68	I	65 %	0,08
DAONIL FAIBLE					
Prescription initiale conseillée si les glycémies sont peu élevées : de 2 à 3 cp./j aux repas	60 cp. à 1,25 mg	3,18	I	65 %	0,05

■ Glipizide

GLIBÉNÈSE					
Sulfamide de durée d'action assez courte La posologie max. est de 4 cp./j à répartir à chaque repas	100 cp. à 5 mg	9,99	I	65 %	0,10
MINIDIAB					
Idem ***GLIBÉNÈSE***	20 cp. à 5 mg 100 cp. à 5 mg	2,90 9,99	I I	65 % 65 %	0,15 0,10
OZIDIA					
Forme à libération prolongée Prise unique le matin Poso. max. 20 mg	30 cp. à 5 mg 30 cp. à 10 mg	6,85 12,54	I I	65 % 65 %	0,23 0,42

■ Glibornuride

GLUTRIL					
Durée d'action moyenne 1 à 2 cp./j en 2 prises	20 cp. à 25 mg	3,01	I	65 %	0,15

DIABÈTE DE TYPE 2 (4)

Diabètes insulinonécessitants (ou insulinorequérants)

Le passage à l'insuline est suggéré sur :

- amaigrissement avec fonte musculaire ;
- asthénie ;
- cétonurie (+++) ;
- polyuropolydipsie ;
- glycémie > 3 g ;
- survenue d'une insuffisance rénale modérée à sévère ;
- ischémie tissulaire sévère (infarctus du myocarde, insuffisance hépatique, etc.).

Classiquement, il s'agit d'un diabète de type 2 traité depuis plusieurs mois ou années par des **sulfamides hypoglycémiants** (***DIAMICRON***, ***DAONIL***, etc.) et/ou la **metformine** (***GLUCOPHAGE***, ***STAGID***, etc.) et/ou des **glitazones** (**thiazolidinediones** : ***ACTOS***, ***AVANDIA***).

L'insulinothérapie est mise en route dans trois circonstances principales :

– lorsque l'objectif glycémique n'est pas atteint depuis plusieurs mois. C'est le cas lorsque l'HbA1c est > 7 % à 2 contrôles successifs espacés de 3 mois ;

– lorsqu'apparaissent des signes de décompensation. Ces signes traduisent une insulinopénie, par épuisement sécrétoire des cellules β du pancréas (voir encadré ci-dessus);

– en cas d'insuffisance rénale contre-indiquant les **antidiabétiques oraux**.

• L'insuline est, dans un premier temps, associée à une bithérapie (le plus souvent association **sulfamides** et **metformine**). Elle est administrée en une injection unique le soir au coucher d'une **insuline NPH** ou d'un **analogue lent de l'insuline** (***LANTUS***, ***LEVEMIR***).

• L'insuline est, dans un premier temps, associée à une bithérapie orale, la journée (le plus souvent association **sulfamides** et **metformine**). Elle est administrée en une injection unique le soir au coucher (insulinothérapie *bedtime*) d'une **insuline NPH** ou d'un **analogue lent de l'insuline** (***LANTUS***, ***LEVEMIR***).

• En cas d'échec, il faut envisager une insulinothérapie en plusieurs injections quotidiennes, en ayant recours à l'expertise d'un diabétologue.

Le traitement médicamenteux du diabète de type 2 a fait l'objet d'une recommandation de bonne pratique, publiée conjointement par l'Afssaps et l'HAS en novembre 2006 [1].

Traitement du diabète de type 2 [1]*

HbA1c	TRAITEMENT	OBJECTIF D'HbA1c
< 6 %	RHD	< 6 %
Entre 6 et 6,5 % malgré les RHD	Monothérapie par **metformine** (ou **IAG** en cas d'intolérance ou de contre-indication)	< 6,5 %
> 6,5 % malgré les RHD et la monothérapie	Bithérapie : **metformine** + **SH** ou **glitazone** ou **IAG** ou SH + **IAG** ou **glitazones** (si **metformine** maltolérée ou contre-indiquée)	< 6,5 %
> 7 % malgré les RHD et la bithérapie	Trithérapie ou insuline + **metformine** ±autres **ADO** exceptée **glitazone**	< 7 %
> 8 % malgré les RHD et la trithérapie	Insuline + **metformine** ±autres **ADO** exceptée **glitazone**	< 7 %

* RHD : règles hygiéno-diététtiques ; **IAG** : **inhibiteurdes alpha-glucosidases** ; **SH** : **sulfamide hypoglycémiant** ; **ADO** : **antidiabétique oral**.

HYPOGLYCÉMIANTS ORAUX (3) - SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS (2)

■ Gliclazide

DIAMICRON					
DIAMICRON 30 mg, cp. à libération modifiée	30 cp. à 30 mg	8,33	I	65 %	0,28
	60 cp. à 30 mg	15,32	I	65 %	0,26
1 à 4 cp./j en une prise au petit-déjeuner	100 cp. à 30 mg	HOP	I		
DIAMICRON 80 mg	20 cp. à 80 mg	5,12	I	65 %	0,26
Sulfamide 1 à 3 cp./j en 2 fois	60 cp. à 80 mg	13,58	I	65 %	0,23

■ Glimépiride

AMAREL					
Sulfamide ayant une action puissante tout en maintenant des taux d'insulinémie modérée mais prolongée Dose à adapter en fonction du patient : en moyenne 2 à 4 mg/j en une seule prise le matin	30 cp. à 1 mg	5,99	I	65 %	0,20
	120 cp. à 4 mg	HOP	I		
	30 cp. à 2 mg	9,50	I	65 %	0,32
	120 cp. à 2 mg	HOP	I		
	30 cp. à 3 mg	12,26	I	65 %	0,41
	30 cp. à 4 mg	14,08	I	65 %	0,47
	120 cp. à 4 mg	HOP	I		

■ Carbutamide*

GLUCIDORAL					
2 cp./j en 1 prise	30 cp. à 500 mg	1,80	I	65 %	0,06
	100 cp. à 500 mg	4,19	I	65 %	0,04

PROPRIÉTÉS

Tous les **sulfamides hypoglycémiants (SH)** stimulent la sécrétion d'insuline en se fixant sur des récepteurs spécifiques au niveau de la cellule β-langerhansienne. Une dose maximale de **SH** peut, sur un pancréas encore répondeur, faire sécréter jusqu'à 30 U d'insuline par 24 h.
Peuvent être associés à la **metformine** et aux **glitazones**.
On distingue les sulfamides :
– à durée d'action courte (**glipizide**) à prescrire à chaque repas ;
– à durée d'action moyenne (**glibenclamide**, **gliclazide**) à prescrire à chaque repas ;
– à durée d'action longue (**glimépiride**, ***OZIDIA***), à pendre en 1 prise le matin.

INDICATIONS

Diabète de type 2 non compliqué après échec des mesures hygiénodiététiques.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse, **allaitement**.
Diabète de type 1 ; insuffisance rénale, hépatique sévère.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement doit être instauré de façon progressive.
Autocontrôle par les diabétiques souhaitable (surtout entre les repas et à jeun) car les hypoglycémies peuvent être sévères (surtout avec les produits d'action prolongée).
Il est inutile d'associer 2 **sulfamides** ou 1 **sulfamide** et un **glinide**.

EFFETS SECONDAIRES

Le principal danger des **sulfamides** est l'hypoglycémie par surdosage, entraînant une hyperinsulinémie absolue ou relative :
– surdosage ou absence de catabolisme lors d'une insuffisance rénale ;
– apport insuffisant en hydrates de carbone ;
– potentialisation médicamenteuse.
Chez les malades âgés, ces hypoglycémies peuvent être durables. Il faut alors installer une perfusion de sérum glucosé à 10 % et ne pas se contenter de « resucrer » le malade avec un ou deux verres de jus de fruits.
Les autres inconvénients des **sulfamides hypoglycémiants** sont très rares avec les produits actuels : accidents allergiques cutanés, leucogranulopénies, thrombopénies.
L'atteinte hépatique est en revanche possible et constitue une contre-indication à la prescription.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Potentialisent l'action : **coumariniques**, **anti-inflammatoires non stéroïdiens**, **β-bloquants**, **miconazole**, **éconazole**. Alcool.
Diminuent l'action : **corticoïdes**, **progestatifs macrodosés**, **salbutamol**.

* Sulamide de 1re génération)

DIABÈTE DE TYPE 2 (5)

Synthèse des traitements du diabète de type 2

TRAITEMENT	MÉCANISME D'ACTION	RÉDUCTION DE L'HbA1c (%)	COÛT MENSUEL (€)	EFFETS SECONDAIRES PRINCIPAUX	EFFET SUR LE POIDS
Insuline	Insuline exogène	1,5-2,5	60-70	Hypoglycémie	↑
Biguanides	Diminution de la production hématique de glucose	1,5	11-13	Troubles digestifs	≈
Sufamides	Augmentation de la sécrétion d'insuline	1,5	4-30	Hypoglycémie	↑
Glinides	Augmentation de la sécrétion d'insuline	1-1,5	18	Hypoglycémie	↑
Glitazones	Diminution de l'insulinorésistance	0,8-1	28-42	Rétention hydrosodée Ostéoporose	↑
GLP-1	Potentialisation de la sécrétion d'insuline, diminutionde la sécrétion de glucagon, ralentissement de la vidange gastrique	0,5-1,5	110	Nausées, vomissements	↓
IDPP-4	Inhibition du métabolisme du GLP-1	0,5-0,8	16-22	Troubles digestifs	≈
Inhibiteurs des α-glucosidases	Réduction de la digestion des sucres complexes	0,5-0,8	16-22	Troubles digestifs	≈

CONSENSUS

[1] Traitement médicamenteux du diabète de type 2, *Afssaps et HAS*, 2006, www.agmed.sante.gouv.fr, www.has-sante.fr

HYPOGLYCÉMIANTS ORAUX (4) - GLITAZONES (THIAZOLIDINEDIONES)

■ Pioglitazone

ACTOS					
15 ou 30 mg/j	28 cp. à 15 mg 28 cp. à 30 mg	22,17 32,41	I I	65 % 65 %	0,79 1,16

■ Rosiglitazone

AVANDIA					
2, 4 ou 8 mg/j	56 cp. à 2 mg 28 cp. à 4 mg 28 cp. à 8 mg	19,11 19,11 28,87	I I I	35 % 35 % 35 %	0,34 0,68 1,03

PROPRIÉTÉS

Les **glitazones ou thiazolidinediones (TZD)** sont des agonistes sélectifs des récepteurs nucléaires PPARγ (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma*), qui réduisent la glycémie en diminuant l'insulinorésistance, au niveau du tissu adipeux, des muscles squelettiques et du foie. Elles stimulent le captage des acides gras, ce qui en retour bloque la production du glucose par le foie.

Les **TZD** diminuent le niveau d'HbA1c de 0,5 à 1 % quelles que soient les circonstances de leur administration.

INDICATIONS

En monothérapie, chez les patients, en particulier en surpoids, insuffisamment équilibrés par le régime et l'exercice physique et chez qui la **metformine** est contre-indiquée ou mal tolérée.

En bithérapie, chez les patients, insuffisamment équilibrés par la **metformine** ou en association avec un **sulfamide hypoglycémiant** uniquement chez les patients intolérants à la **metformine** ou pour lesquels la **metformine** est contre-indiquée.

En triple association avec la **metformine** et un **sulfamide hypoglycémiant** chez les patients, en particulier en surpoids, chez lesquels cette bithérapie ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique satisfaisant.

La **pioglitazone** est également indiquée en association chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline et chez qui la **metformine** est contre-indiquée ou mal tolérée.

CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance rénale : aucune adaptation posologique n'est indispensable chez les patients ayant une insuffisance rénale moyenne à modérée. Contre-indication chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance cardiaque ou antécédents d'insuffisance cardiaque.

Insuffisance hépatique : contre-indication formelle.

Enfant et adolescent : la **rosiglitazone** n'est pas recommandée chez les sujets de moins de 18 ans.

Grossesse et allaitement : contre-indication de principe.

Ostéoporose : contre-indication relative.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

De rares cas de dysfonctionnement hépatocellulaire ont été rapportés. Une surveillance périodique des enzymes hépatiques est recommandée.

Chez tous les patients, un dosage des enzymes hépatiques devra être pratiqué avant l'instauration du traitement par **glitazone**. Un traitement par **glitazone** ne devra pas être instauré chez les patients ayant une atteinte hépatique autre qu'une stéatohépatite liée au surpoids.

Certaines méta-analyses ont suggéré que les **TZD** pourraient augmenter le risque d'ischémie myocardique.

EFFETS SECONDAIRES

Prise de poids fréquente au niveau des hanches.

Augmentation du risque de fractures osseuses distales.

Anémie (surtout en association avec la **metformine**) attribuée à une hémodilution.

Rétention hydrique et insuffisance cardiaque : les **glitazones** provoquent une rétention hydrique susceptible d'aggraver ou d'accélérer l'évolution d'une insuffisance cardiaque.

Hypercholestérolémie avec élévation des LDL.

Effets généraux : céphalées, vertiges, troubles digestifs, hématurie, arthralgies, dysérection.

Une étude récente a suggéré une augmentation du risque d'infarctus du myocarde.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le **paclitaxel** (***TAXOL***) diminue l'activité des **glitazones**.

HYPOGLYCÉMIANTS ORAUX (5) - INHIBITEURS DES α-GLUCOSIDASES

Acarbose

GLUCOR					
2 à 3 cp./j aux repas Commencer par 3 cp. à 50 mg Si nécessaire passer progressivement à 3 x 100 mg	90 cp. à 50 mg 90 cp. à 100 mg	16,68 22,51	I I	65 % 65 %	0,19 0,25

Miglitol

DIASTABOL					
1 cp. à 50 mg x 3/j Jusqu'à 3 x 100 mg si nécessaire	90 cp. à 50 mg 90 cp. à 100 mg	15,89 21,42	I I	65 % 65 %	0,18 0,24

PROPRIÉTÉS

Les **inhibiteurs des** α-glucosidases agissent dans la lumière intestinale en inhibant de façon compétitive et sélective les enzymes qui dégradent les disaccharides en sucres simples. Administrés avant les repas, ils réduisent l'hyperglycémie postprandiale.

INDICATIONS

Diabète de type 2.

CONTRE-INDICATIONS

Pathologie digestive.
Insuffisance rénale sévère.

EFFETS SECONDAIRES

Flatulences, douleurs digestives, selles molles, voire diarrhées, surtout en début de traitement. De rares cas d'élévation de transaminases ont été relevés pour des doses dépassant 600 mg/j.

HYPOGLYCÉMIANTS ORAUX (6)
ASSOCIATION D'ANTIDIABÉTIQUES ORAUX

■ Metformine + glibenclamide

GLUCOVANCE					
1 à 6 cp./j en 1 à 3 prises Augmentation progressive des doses	30 cp. pell. 500 mg/2,5 mg	5,07	I	65 %	0,17
	30 cp. pell. 500 mg/5 mg	5,07	I	65 %	0,17

■ Metformine + rosiglitazone

AVANDAMET					
2 000 mg/4 mg/j Posologie max. : 2 000 mg/8 mg/j	112 cp. pell. 500 mg/1 mg	22,78	I	35 %	0,20
	112 cp. pell. 500 mg/2 mg	32,44	I	35 %	0,29
	56 cp. pell. 1 000 mg/1 mg	22,78	I	35 %	0,41
	56 cp. pell. 1 000 mg/2 mg	32,44	I	35 %	0,58

■ Metformine + pioglitazone

COMPETACT					
1 cp. matin et soir	60 cp. 850 mg/15 mg	37,46	I	65 %	0,62

■ Metformine + sitagliptine

JANUMET					
1 cp. x 2/j	56 cp. 1 000 mg/50 mg	49,99	I	65 %	0,89
VELMETIA					
Idem ***JANUMET***	56 cp. 1 000 mg/50 mg	49,99	I	65 %	0,89

PROPRIÉTÉS

GLUCOVANCE : association d'un **biguanide** et d'un **sulfamide hypoglycémiant**.
AVANDAMET et ***COMPETACT*** : association d'un **biguanide** et d'une **thiazolidinedione**.
JANUMET et ***VELMETIA*** : association d'un **biguanide** et d'une **incrétine**.

INDICATIONS

GLUCOVANCE : traitement du diabète non insulinodépendant de l'adulte en substitution d'une bithérapie par **metformine et glibenclamide** chez des patients dont l'équilibre glycémique est stable et bien contrôlé.
AVANDAMET et ***COMPETACT*** : traitement du diabétique non insulinodépendant, en particulier en surcharge pondérale, qui est insuffisamment équilibré par sa dose maximale tolérée de **metformine** seule.
Se référer aux biguanides, sulfamides et glitazones.

HYPOGLYCÉMIANTS ORAUX (7) - RÉPAGLINIDE

■ Répaglinide

NOVONORM					
1 cp. à administrer avant chacun des 3 repas	90 cp. à 0,5 mg	18,12	I	65 %	0,20
	90 cp. à 1 mg	18,12	I	65 %	0,20
	90 cp. à 2 mg	18,12	I	65 %	0,20

PROPRIÉTÉS

Hypoglycémiant oral. Le **répaglinide** ferme les canaux potassiques ATP-dépendants de la membrane des cellules bêta en se fixant sur une protéine cible différente de celle des **sulfamides**.

Chez des patients diabétiques de type II, la réponse insulinosécrétrice au repas survient 30 min après la prise d'une dose orale de **répaglinide**. La concentration plasmatique diminue ensuite rapidement et le **répaglinide** est éliminé en 4 à 6 h. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 1 h environ.

L'action insulinosecrétrice est donc plus rapide et moins durable que celle des **sulfamides**.

INDICATIONS

Idem **sulfamides hypoglycémiants**.

Il faut ajouter que le **répaglinide** est surtout indiqué en cas de pics hyperglycémiques post-prandiaux avec des glycémies assez basses avant les repas. Il est aussi indiqué en cas de repas très irréguliers puisqu'il peut être pris au moment des repas et que son action est rapide.

Peut être associé à la **metformine** et aux **glitazones**, mais pas aux **sulfamides**.

Le **répaglinide** est éliminé par la bile et non par les reins (il n'est donc pas contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale).

CONTRE-INDICATIONS

Allergie au produit.

Diabète de type 1.

Insuffisance hépatique sévère.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prendre le produit au moment du repas. Ne pas le prendre en cas de saut d'un repas.

EFFETS SECONDAIRES

Idem : **sulfamides hypoglycémiants**.

Les hypoglycémies sont en rapport avec une dose trop forte, un repas non pris, un exercice physique violent.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'association à la **rifampicine**, au **kétoconazole**, à l'**itraconazole** et au **fluconazole** est contre-indiquée.

HYPOGLYCÉMIANTS ORAUX (8) - INCRÉTINO-MIMÉTIQUES ANALOGUES DU GLP-1 ET INHIBITEUR DE LA DPP-4

■ Exenatide

BYETTA					
1 inj. SC/j 5 µg 2 fois/j en sous-cutané pendant 1 mois, avant éventuellement d'augmenter la dose à 10 µg 2 fois/j	60 doses de 1,2 mL (5 µg) pour cart. en stylo inj. prérempli	110,04	I	65 %	1,83
	60 doses de 2,4 mL (10 µg) pour cart. en stylo inj. prérempli	110,04	I	65 %	1,83

■ Sitagliptine

JANUVIA					
1 cp (100 mg) une fois par jour	28 cp à 100mg	49,99	I	65 %	1,80

PROPRIÉTÉS

L'exénatide est un incrétinomimétique ayant plusieurs actions hypoglycémiantes car c'est un agoniste du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) dont la concentration est diminuée en cas de diabète de type 2 : augmentation de la sécrétion d'insuline ; inhibition de la sécrétion de glucagon ; ralentissement de la vidange gastrique, diminuant ainsi le taux d'absorption intestinal du glucose. Son action est très courte.
Le GLP-1 est inhibé par une enzyme la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). La **sitagliptine**, inhibiteur de la DPP-4 favorise donc l'effet GLP-1 endogène.
L'**exénatide** permet un bon contrôle des glycémies post-prandiales. Il entraîne généralement une perte de poids (environ 2 kg).

INDICATIONS

Dans le traitement du diabète de type 2 en association à la **metformine** et/ou un **sulfamide hypoglycémiant** chez les sujets n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements.

CONTRE-INDICATIONS

Diabète de type 1
Allergie à la substance active ou un excipient
Grossesse
Relative : insuffisance rénale terminale et modérée

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Commencer le traitement à la dose de 5 µg 2 fois/j en sous-cutané pendant 1 mois, avant éventuellement d'augmenter la dose à 10 µg 2 fois/j pour obtenir un meilleur contrôle glycémique. Envisager l'adaptation de la dose d'un **sulfamide hypoglycémiant** prescrit en association, pour diminuer le risque d'hypoglycémie. En association à une **thiazolidinedione**, lorsqu'elle ne permet pas un contrôle adéquat de la glycémie.

EFFETS SECONDAIRES

Nausées. Vomissements. Diarrhées.
Diminution de l'appétit
Hypoglycémie en cas d'association à un **sulfamide hypoglycémiant**.
De rares cas de pancréatites aiguës ont été décrits et imposent l'arrêt du médicament en cas de douleurs évocatrices.
La **sitagliptine** augmenterait les infections des voies aériennes supérieures.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Surveillance rapprochée de l'INR en début de traitement et lors de l'augmentation de dose.
Prise d'antibiotiques au moins une heure avant l'injection.

NOTES

NOTES

DIABÈTE - COMPLICATIONS (1)

Rétinopathie

Elle survient dans 100 % des cas après plusieurs années de diabète déséquilibré.

Traitement médical

L'équilibration du diabète et de la pression artérielle est impérative pour prévenir la rétinopathie diabétique et s'impose à tous les stades de rétinopathie avérée. En revanche, au stade évolué une équilibration trop rapide est susceptible d'aggraver transitoirement l'œdème et l'ischémie.

Les études sur l'utilisation d'**inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire** (**aspirine** 125 à 250 mg/j, **ticlopidine** (***TICLID***) 1 à 2 cp./j), **clopidogrel** (***PLAVIX***) (rétinopathie proliférante) montrant une diminution de l'incidence des microanévrysmes n'ont pas été confirmées de manière indiscutable.

Photocoagulation

Le seul traitement efficace prouvé de la rétinopathie diabétique est la photocoagulation par laser.

► *Photocoagulation panrétinienne*

Elle consiste à détruire par des impacts de laser (à argon ou à xénon) la rétine périphérique.

Elle est indiquée :

– dans le traitement de la rétinopathie proliférante : elle permet la régression de la néovascularisation et réduit le risque de cécité ;

– en cas de rétinopathie préproliférante avant une équilibration rapide de la glycémie ou une grossesse.

Elle a des inconvénients tels qu'une diminution de la vision crépusculaire, une amputation du champ visuel périphérique ou encore l'aggravation d'un œdème maculaire.

La photocoagulation au laser a bouleversé le pronostic de la rétinopathie diabétique en permettant de préserver souvent l'évolution péjorative. Le laser à argon ou à xénon permet la photocoagulation focale ou panrétinienne des lésions, en particulier des néovaisseaux susceptibles de saigner et de l'œdème cystoïde. Indications et réalisation sont souvent difficiles (fatigue du patient, désagrément des éclats lumineux, baisse possible de l'acuité visuelle après photocoagulation).

► *Photocoagulation focale*

Indiquée en cas d'œdème focal. En cas d'œdème diffus, on a recours à la photocoagulation en grille, qui présente néanmoins le risque de baisse de l'acuité visuelle.

Vitrectomie

Elle peut être efficace dans les cas d'opacification du vitré due à une hémorragie, même avec dépôts de fibrine et décollement rétinien.

Cryoapplication panrétinienne et chirurgie du décollement de rétine

Traitements en cours d'évaluation

Ce sont l'**hexacétonide de triamcinolone** (***HEXATRIONE***), les **inhibiteurs de la protéine C-kinase**, les **inhibiteurs du système angiotensine** (**candésartan**, ***KENZEN***) et les inhibiteurs des facteurs de croissance s'opposant à la néovascularisation (**octréotide**, **anti-VEGF** type **bévacizumab**, ***AVASTIN***).

DIABÈTE - COMPLICATIONS (2)

Néphropathie

Elle survient dans 30 à 40 % des cas après plusieurs années de diabète déséquilibré. Elle comporte des facteurs génétiques.

Prescriptions diététiques

Restriction raisonnable de l'apport protéinique de l'ordre de 1 g/kg de poids corporel. Restriction des apports sodés : pas plus de 6 g de sel en cas d'HTA, régime plus restrictif en cas d'œdèmes.

Contrôle optimal du diabète (+++)

Insulinothérapie optimisée avec plusieurs injections par jour (schéma basal/bolus) ou pompe à insuline.
L'objectif à atteindre est une hémoglobine glyquée A1c ≤ 6,5 %.

Traitement de toute HTA (*cf.* HTA)

► *En l'absence de microalbuminurie*
Le traitement antihypertenseur devra avoir pour objectif des chiffres ≤ 130/80 mmHg.
Les 5 classes thérapeutiques (**IEC**, **ARA 2** ou **sartans**, **diurétiques thiazidiques**, **bêtabloquants cardiosélectifs** et **inhibiteurs calciques**) peuvent être utilisées en première intention. Néanmoins, on privilégiera les **IEC** et les **ARA 2** dont l'activité inhibitrice du système rénine/angiotensine a un effet néphroprotecteur.
Leur introduction justifie la surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie au bout d'une semaine. Toute élévation de la créatinémie supérieure à 30 % ou hyperkaliémie supérieure à 6 mmol/L impose l'arrêt transitoire du traitement. Il pourra être repris progressivement après avoir écarté une sténose de l'artère rénale, éventuellement en association à un **diurétique hypokaliémiant** en cas de survenue d'une hyperkaliémie.
Si la monothérapie ne permet pas d'atteindre les objectifs tensionnels, on passe à une bithérapie en associant un **diurétique thiazidique** (sauf en cas d'insuffisance rénale sévère où ils sont inefficaces), un **β-bloquant** ou un **inhibiteur calcique**, voire à une trithérapie. Les **diurétiques de l'anse** (**furosémide**, ***LASILIX***) sont souvent nécessaires lorsque la clairance de la créatinine atteint 30 mL/min
Les associations fixes d'antihypertenseurs facilitent l'observance.

► *En présence d'une néphropathie incipiens (microalbuminurie < 300 mg/24 h sans atteinte de la fonction rénale)*
Il est recommandé de prescrire en première intention un **IEC** ou un **ARA2**, même en l'absence d'HTA, car leur effet néphroprotecteur permet parfois de réduire la microlbuminurie ou au moins d'éviter le passage au stade de la macroalbuminurie.

Traitement de la néphropathie terminale

La dialyse est en général nécessaire lorsque la clairance de créatinine atteint 10 mL/min.
L'anémie sera traitée par l'**érythropoïétine humaine recombinante** (***EPREX***, ***NÉORECORMON***, ***ARANESP***).
Les troubles phosphocalciques (hyperparathyroïdie secondaire) devront faire appel aux **sels de calcium**, aux **chélateurs du phosphore** (***RENAGEL***) et au dérivé 1-alphahydroxylé de la vitamine D3 (***UN-ALFA***).

STADE	ANCIENNETÉ DU DIABÈTE	FILTRATION GLOMÉRULAIRE	ALBUMINURIE	PRESSION ARTÉRIELLE
Silencieux	Début	Augmentée	Normale	Normale
Néphropathie débutante	5 à 10 ans	Augmentée puis normale	Microalbuminurie : 30 à 300 mg/24 h	Normale ou augmentée
Néphropathie patente	5 à 10 ans plus tard	Diminution progressive	Macroalbuminurie > 300 mg/24 h ±syndrome néphrotique	HTA
Insuffisance rénale	3 à 20 ans plus tard	Très diminuée	Diminution en fin d'évolution	HTA

DIABÈTE - COMPLICATIONS (3)

Neuropathie périphérique

Douleur

L'équilibre glycémique le meilleur possible permet d'éviter l'apparition ou l'aggravation de la neuropathie périphérique.

Les **antalgiques** usuels et les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** sont parfois utiles mais partiellement efficaces.

Certains **antiépileptiques** ont une action bénéfique sur la douleur d'origine neurologique ; on utilise :

– le **clonazépam** (***RIVOTRIL***) : 0,05 à 0,1 mg/kg/j (1 gtte = 0,1 mg) ;

– la **carbamazépine** (***TÉGRÉTOL***) à la dose de 1 à 4 cp./j à 200 mg ;

– la **gabapentine** (***NEURONTIN***) et la **prégabaline** (***LYRICA***), dérivés proche de l'acide gamma-aminobutyrique, sont de loin les plus actifs. Seul le ***LYRICA*** a l'AMM : 150 mg en 2 ou 3 prises quotidiennes, à augmenter jusqu'à 600 mg/j si besoin.

Les **antidépresseurs tricycliques** : **amitriptyline** (***ÉLAVIL***, ***LAROXYL***) ou **imipramine** (***TOFRANIL***) ont été proposés mais ils sont de moins en moins utilisés en raison de leurs effets secondaires.

Les atteintes paralytiques et amyotrophiques doivent bénéficier de mesures kinésithérapiques progressives, actives et prolongées.

Neuropathie digestive

► *Gastroparésie*

L'alimentation doit être de préférence semi-liquide et fragmentée avec modifications si nécessaire de l'horaire des injections préprandiales d'insuline, de façon à obtenir le meilleur équilibre glycémique possible.

L'**érythromycine** (***ÉRYTHROCINE***) est un agoniste puissant de la motiline et est parfois efficace à faible dose : 250 mg/j IV.

L'**ambénonium** (***MYTELASE***), à la dose de 3 à 10 cp./j en 3 à 4 prises avant les repas, favorise également la vidange gastrique.

Les patients peuvent aussi bénéficier de la prescription d'**antiémétiques** type ***MOTILIUM*** ou ***PRIMPÉRAN***.

► *Diarrhée*

Le **lopéramide** (***IMODIUM***) à la dose de 6 à 8 mg/j peut être efficace.

La **colestyramine** (***QUESTRAN***) est peu efficace.

Les **antibiotiques** (***AUGMENTIN***) sont souvent très efficaces car une pullulation microbienne au niveau du grêle est fréquente.

DIABÈTE - COMPLICATIONS (4)

Pied diabétique

L'Alfediam recommande la prise en charge suivante [1].

Prise en charge générale et prévention

– Prévention des plaies par évaluation du chaussage.
– Soins de pédicurie réguliers en cas de neuropathie sensitive.
– Prévention du tétanos.
– Prévention des thromboses veineuses (**héparine de bas poids moléculaire**).
– Correction d'une éventuelle dénutrition.

Prise en charge du pied

• Systématiquement :
– Éradication de la cause de la plaie.
– Mise en décharge (prescription de chaussures à appui partiel).
– Recherche de signes généraux (fièvre, frissons), locaux inflammatoires ou septiques plus ou moins extensifs (écoulement purulent, chaleur, œdème, lymphangite, etc.).
– Recherche d'un contact osseux qui signe l'ostéite.
– Recherche de la présence des pouls aux membres inférieurs afin de classer la plaie en plaie neuropathique pure, artéritique pure ou mixte (le plus fréquent).

• Plaie non infectée et non ischémique
– Nettoyage au sérum physiologique et débridement de la plaie au bistouri par une infirmière (décornage, pelage).
– Pansement avec un antiseptique peu agressif.
– Traitement des mycoses par des **antifongiques locaux**.

• Plaie infectée (signes septiques locaux ou généraux)
Antibiothérapie par voie générale associant au moins 2 antibiotiques à spectre suffisamment large pour couvrir les germes aérobies et anaérobies et ayant une bonne diffusion tissulaire (à adapter secondairement à l'antibiogramme).

• Pied ischémique
– Discuter avant tout un geste de revascularisation en fonction des résultats de l'exploration vasculaire.
– Quand aucun geste de revascularisation n'est possible, on peut parfois recourir à l'oxygénothérapie hyperbare.
– L'amputation n'est envisagée qu'en dernier lieu devant une gangrène extensive, une infection sévère, des lésions nécrotiques dues à une artériopathie non corrigeable ou une altération de l'état général. Elle doit être aussi conservatrice que possible.

CONSENSUS

[1] Le pied diabétique, *Alfediam*, 1996, www.alfediam.org

DIABÈTE ET CHIRURGIE

Règles de comportement

Un diabétique mal équilibré (HbA1c > 8 %) est un patient à haut risque.
Un diabétique correctement équilibré est un patient comme un autre.

1. Chirurgie contre-indiquée chez le diabétique équilibré ? Aucune.
2. Risques particuliers à l'anesthésie ? Aucun.
3. Problèmes particuliers au réveil ? Aucun.
4. Problèmes postopératoires spécifiques ? Aucun.

DANS TOUS LES CAS UNE PRÉCAUTION S'IMPOSE : ÉVITER L'HYPOGLYCÉMIE.

Le véritable problème est celui de la compétence médico-infirmière qui doit être capable de :
– adapter les injections d'insuline ;
– faire des contrôles de la glycémie capillaire ;
– faire confiance au diabétique bien éduqué pour prendre en charge son propre traitement ;
– téléphoner au diabétologue en cas de problème.

Précautions à prendre chez le diabétique traité par antidiabétiques oraux

Le traitement par **metformine** doit être arrêté 72 h avant toute intervention chirurgicale programmée et ne doit être repris que 72 h après l'intervention.
Le diabétique qui doit avoir une intervention chirurgicale (même un acte dentaire) doit être bien équilibré avant l'intervention : **vérifier l'HbA1c**.

Mesures pratiques chez le diabétique insulinotraité

Chirurgie mineure

► *Le jour de l'intervention*
Perfusion de sérum glucosé à 10 % (la quantité de glucose étant identique à celle qu'auraient dû apporter les repas). Par exemple, perfusion de 1 250 mL de G10 % de 7 h jusqu'au repas du soir. Dans ce cas, on fait la ou les injections d'insuline aux mêmes doses que les jours précédents.

Chirurgie majeure

► *Avant l'intervention*
Équilibrer au mieux le diabète.

► *Le jour de l'intervention*
Administrer 250 à 300 g de glucose par 24 h, par perfusion si besoin, avant, pendant et après l'intervention.
Injecter l'insuline en sous-cutané toutes les 4 à 6 h ou à la seringue électrique ou à la pompe.
Contrôle 6 fois/j des glycémies capillaires afin d'ajuster les doses d'insuline.

► *Les jours suivant l'intervention*
Continuer la seringue électrique ou la pompe puis répartir l'insuline en plusieurs injections.

DIABÈTE ET GROSSESSE – DIABÈTE GESTATIONNEL

Diabète patent et grossesse

Règles de la prise en charge

La grossesse doit être programmée.
L'équilibre glycémique doit être obtenu dès la conception, avant arrêt de la contraception.
Les **hypoglycémiants oraux** sont contre-indiqués. En cas de diabète non insulino-dépendant, il faut les arrêter en même temps que la contraception et passer à l'insulinothérapie.
L'objectif est d'obtenir des glycémies aussi proches que possible de la normale : glycémie moyenne de 0,80 g/L avec HbA1c à 6 %, et ce, de la conception jusqu'à l'accouchement.
L'accouchement doit être programmé.

Modalités de la prise en charge

La future mère doit être prise en charge par une équipe multidisciplinaire (diabétologue, obstétricien et néonatologiste).

► *Prise en charge du diabète*

• Insulinothérapie soit par pompe portable, soit insulinothérapie conventionnelle optimisée en privilégiant le schéma basal/bolus et en utilisant l'**insuline NPH** (ex. : ***INSULATARD***, ***UMULINE NPH***) pour les besoins de base et un bolus d'**analogue ultrarapide de l'insuline** (***HUMALOG*** ou ***NOVORAPID***) avant chacun des 3 repas.
• Autocontrôles glycémiques au moins 6 fois par jour et adaptation des doses d'insuline de façon à obtenir des glycémies capillaires inférieures ou égales à 1 g/L (5,5 mmol/L) à jeun et à 1,40 g/L (7,7 mmol/L) en postprandial.
• Consultation du diabétologue au moins une fois par mois (deux fois si nécessaire) pour examen clinique (poids, pression artérielle, recherche d'œdèmes) et contrôle biologique (HbA1c ou mieux, fructosamine et recherche de protéinurie).
• Examen du fond d'œil avant la grossesse (en cas de rétinopathie proliférante préexistante : panphotocoagulation au laser avant la conception) et tous les 3 mois en l'absence de rétinopathie, sinon au moins tous les mois.
• Prise en charge par la diététicienne : prescription d'un régime assurant les besoins quotidiens en évitant une prise de poids trop importante.
• Seule une coronaropathie sévère contre-indique la grossesse (situation rare).

► *Prise en charge de la grossesse et de l'accouchement*

Plusieurs échographies doivent être demandées : vers la 11e ou 12e sem. pour vérifier le terme, puis à la 20e et 32e sem. Pour dépister les malformations, mesurer la croissance fœtale et rechercher une macrosomie (mesure de la circonférence abdominale).
À partir de la 32e sem., il faut dépister une souffrance fœtale par enregistrement répété du rythme cardiaque du fœtus.
Au cours des consultations obstétricales, dépister une prééclampsie, une menace d'accouchement prématuré, etc.
L'accouchement doit être programmé avec hospitalisation entre la 36e et 37e sem. si la patiente réside loin de la maternité ou en cas de problème. Si la grossesse se déroule de façon satisfaisante, l'accouchement peut avoir lieu au terme. Il se déroule après mise en place d'une insulinothérapie intraveineuse à l'aide d'une seringue électrique.

► *Prise en charge du nouveau-né*

Il s'agit de prévenir l'hypoglycémie et l'hypocalcémie.

Diabète gestationnel

• Il s'agit de tout diabète ou intolérance au glucose apparu ou reconnu au cours de la grossesse, qu'elle soit ou non préexistante, qu'elle persiste ou non après l'accouchement.
• Il doit être dépisté dès la première visite et à la 26e sem. de grossesse chez les femmes obèses, ayant des antécédents familiaux de diabète de type 2, ayant développé un diabète gestationnel au cours d'une précédente grossesse, ayant mis au monde un nouveau-né macrosomique, atteinte d'HTA ou prenant trop de poids en cours de grossesse.
• En cas de glycémie supérieure ou égale à 0,90 g/L (4,95 mmol/L) à jeun et à 1,20 g/L (6,6 mmol/L) 2 h après les repas : un régime personnalisé est prescrit et la femme est soumise à un autocontrôle glycémique.
• Lorsque ces objectifs ne sont pas atteints avec le régime seul, on a recours à l'insuline.

DIABÈTE – ÉDUCATION (1)

Le programme suivant est une liste minimale d'objectifs qui doit permettre au diabétique de prendre en charge son diabète.

1. Diabète de type 1 : insulinothérapie

• Connaître le maniement du matériel d'injection de l'insuline (stylo jetable ou stylo rechargeable) : sélection de la dose, modalités d'injection.
• Utiliser des aiguilles dont la longueur est adaptée à l'épaisseur du sujet.
• En cas d'utilisation d'une pompe à insuline : expliquer le fonctionnement, l'insertion du cathéter et organiser la prise en charge à domicile.
• Expliquer les caractéristiques des insulines ou analogues utilisés ; durée d'action : ultrarapide, intermédiaire ou lente en indiquant sur un schéma combien de temps les insulines agissent sur 24h.
• Pour l'insulinothérapie optimisée, indiquer au patient la différence entre besoins de base et besoins prandiaux
• Injection de l'insuline : vérifier qu'il n'y a ni boules, ni douleur, ni saignement.
• Changer les lieux d'injection : faire l'injection à la cuisse, au bras, dans la paroi abdominale, sur les côtés.
• Stocker le matériel et le flacon en usage dans un lieu à température ambiante, flacons en réserve au réfrigérateur.
• Parler de l'obligation d'utiliser un collecteur d'aiguilles.

2. Contrôler les glycémies

• Utiliser un appareil autopiqueur pour glycémies capillaires.
• Prélever la goutte de sang capillaire.
• À propos du lecteur de glycémie :
– retenir son nom (*ACCU-CHECK ACTIVE*, *ACCU-CHECK GO*, *FREESTYLE PAPILLON*, *ONE TOUCH GLUCO TOUCH PLUS*, *ONE TOUCH ULTRA 2*, *OPTIUM XCEED*) ;
– enseigner son utilisation (code, introduction des bandelettes, lecture, etc.).
• Savoir quelle glycémie permet de juger l'action de l'insuline injectée auparavant.
• Contrôler les glycosuries et la cétonurie. Utiliser les bandelettes adéquates (*KÉTO-DIASTIX*, *KÉTO-DIABUR TEST 5000*).
• Interpréter la présence simultanée de glucose et de corps cétoniques, de corps cétoniques seuls.
• Conduite à tenir en présence des résultats précédents.

3. Adapter les doses d'insuline en fonction des glycémies

• Hyperglycémies permanentes : augmenter la quantité de l'insuline basale.
Définir la dose (+ 2, + 3, + 4 U).
• Déterminer la dose du bolus à injecter avant chaque repas en fonction de la glycémie préprandiale du moment, de la glycémie postprandiale des jours précédents, de l'apport glucidique et de l'activité physique prévue.
Définir la dose (+ 1, + 2, + 3, + 4 U).
• Hyperglycémies d'apparition brutale mais durables : ajouter de l'**insuline rapide** ou un **analogue ultrarapide** au traitement habituel (en fonction des glycémies capillaires). Définir la dose (+ 2, + 3, + 4 U). Vérifier l'absence de cétonurie ; rechercher une cause ; prévenir le médecin.
• Hypoglycémie : connaître la définition et la condutie à tenir.
Conscience conservée : resucrage par la bouche si possible ou **glucagon** (avoir une ampoule en réserve dans le réfrigérateur).
Conscience diminuée ou absente : sérum glucosé IV (type, quantité).
• Hypoglycémie : prévention des récidives. Être capable d'adapter l'alimentation, les efforts physiques et la diminution des doses d'insuline.

DIABÈTE – ÉDUCATION (2)

4. Alimentation

• Connaître les équivalents glucidiques (teneur en glucides des principaux aliments).
• Choisir les aliments des différents repas (petit-déjeuner, collation matinale, déjeuner, goûter, dîner, collation), en fonction des rations calorique et glucidique conseillées, avec un écart inférieur à 20 %.
• Modifier la composition des repas en conservant un équilibre calorique et glucidique correct (remplacement d'un ou de plusieurs aliments par d'autres).
• Choisir ou modifier une collation en fonction d'un effort physique, d'une sortie. Avoir toujours du sucre dans sa poche.

5. Activités physiques

• Choisir si possible un sport régulier.
• Modifier l'alimentation en fonction de l'horaire et de l'intensité du sport.
• Diminuer la dose d'insuline en fonction de l'horaire, de l'intensité et de la durée de l'effort physique.

6. Hygiène de vie, des pieds

7. Voyages

• Modifier l'insulinothérapie en fonction de la durée et des horaires du voyage.
• Adapter l'insulinothérapie en fonction de l'alimentation proposée pendant le voyage.

INDEX GLYCÉMIQUE	INTERVALLE DE VALEURS	ALIMENTS
Faible	≤ 55	La plupart des fruits frais et légumes verts, légumes secs, céréales en grains, pâtes, chocolat noir riche en cacao, lait et produits laitiers, viandes, oléagineux, pommes, poires, oranges, pêches
Moyen	56-69	Produits à base de céréales complètes, bananes, abricots secs, pommes de terre à l'eau ou la vapeur, abricots, bananes, melon, ananas
Élevé	≥ 70	Pain blanc, baguette, riz blanc, pommes de terre frites ou au four ou chips, corn flakes, pain complet, pain suédois, confiseries,barres chocolatées, carottes, pastèque, sodas

DIABÈTE - AUTOCONTRÔLE (1)

Autocontrôle glycémique

Le diabétique dispose de deux éléments afin de mesurer lui-même sa glycémie capillaire.

Appareil autopiqueur et lancettes

Les autopiqueurs munis d'une aiguille (ou lancette) permettent d'obtenir une goutte de sang capillaire prélevée au bout du doigt, sur laquelle la glycémie sera mesurée.

Les autopiqueurs disposent désormais d'un dispositif qui permet de régler la profondeur de la piqûre en fonction de l'épaisseur et la qualité de la peau. La piqûre devient donc pratiquement indolore, et ce d'autant plus qu'on choisit une lancette fine. Les lancettes BD Micro-Fine + sont les plus fines (diamètre de 0,2 mm) et s'adaptent sur tous les autopiqueurs.

Certains autopiqueurs (*ACCU-CHEK -SOFT-CLIX*, *ONETOUCH ULTRASOFT*, etc.) ne s'utilisent qu'avec une lancette spécifique du même nom.

Certains autopiqueurs utilisés avec la bandelette éponyme (*ACCU-CHEK ACTIVE*, *FREESTYLE PAPILLON*) rendent possible le prélèvement sur des sites moins vascularisés que les doigts (bras, avant-bras, base du pouce, etc.). Néanmoins, les résultats obtenus sur sites alternatifs ne sont pas toujours concordants avec ceux pris au bout du doigt.

Bandelettes et lecteurs de glycémie capillaire

La lecture de la glycémie capillaire se fait après avoir déposé ou fait absorber la goutte de sang sur une bandelette (ou une électrode) adaptée à chaque lecteur, dans laquelle elle est introduite.

Les lecteurs à usage partagé sont ceux pour lesquels le dépôt de la goutte de sang sur la bandelette ou l'électrode ne risque pas de mettre en contact le doigt du diabétique avec le boîtier du lecteur sur lequel pourraient persister des traces de sang d'une précédente utilisation. Il s'agit donc de lecteurs où le dépôt se fait sur la bandelette avant qu'elle soit introduite dans l'appareil ou sur l'extrémité de l'électrode dépassant à l'extérieur du lecteur.

La bandelette *MEDISENSE OPTIUM*β-*CETONES* utilisable avec les lecteurs *MEDISENSE OPTIUM* et *MEDISENSE OPTIUM XCEED* permet de déterminer la cétonémie sur le sang capillaire.

Les lecteurs de glycémie mémorisent tous automatiquement les 100 à 500 derniers tests avec la date et l'heure de la mesure et donnent la moyenne des glycémies sur les 7, 14 ou 30 j précédents. Certains peuvent être connectés avec un ordinateur grâce à un logiciel qui permet l'analyse des résultats.

Certains lecteurs (5 s) sont plus rapides que d'autres (20 s).

GLYCOSURIE - BANDELETTES

BANDELETTES	CARACTÉRISTIQUES	NB ET PRIX*
Kéto-Diastix (Bayer Diagnostics)	Bandelettes réactives pour détermination semi-quantitative de la glycosurie et de la cétonurie.	50 = 31,86 R = 2,70
Kéto-Diabur-Test 5000 (Roche Diagnostics)	Bandelettes réactives pour la détermination semi-quantitative de la glycosurie jusqu'à 50 g/L et la détection de l'acétone dans l'urine.	50 = 8,23 R = 8,23

* Prix indicatif. R = base de remboursement (taux de remboursement SS = 65 %)

DIABÈTE - AUTOCONTRÔLE (2)

Quand faire le contrôle des glycémies ?

Au cours d'un diabète de type 1, l'autosurveillance des glycémies capillaires (ASG) est indispensable quotidiennement.

En cas de diabète de type 2, l'ASG est indiquée :

– chez les patients insulinotraités ou chez qui l'insuline est envisagée à court terme;

– chez les patients traités par insulinosécréteurs comme les **sulfamides hypoglycémiants** (confirmer une hypoglycémie);

– dans un but pédagogique (appréciation de l'effet d'une activité physique, de l'alimentation, etc.).

Il faut **répartir les contrôles** pour pouvoir adapter le traitement, en faisant des glycémies à jeun et en période postprandiale (2 à 4 h après les repas).

Il faut définir avec le patient le nombre et l'horaire des contrôles glycémiques par jour.

Quand les circonstances imposent un contrôle glycémique strict (grossesse, port d'une pompe à insuline, microangiopathie évolutive), le nombre des mesures doit être au moins de 6 par j.

Il ne faut pas accepter les glycémies faites toujours à la même heure qui testent toujours la même insuline ou le même traitement.

Les mesures de la glycémie faites à jeun ou avant les repas reflètent l'action de l'insuline basale.

Les contrôles faits après les repas objectivent la montée glycémique après la charge glucidique des repas et testent l'efficacité des bolus prépandiaux

Exemples

Un patient a reçu :
– une injection d'un **analoge lent** (ou d'une **insuline NPH**) la veille au soir au coucher (22 h) ;
– une injection d'un **analogue ultrarapide** juste avant le petit-déjeuner (7 h).
On teste :
– le matin à jeun (6 h 45) : l'efficacité de l'injection du soir ;
– 1 h 30 après le petit-déjeuner (8 h 30) : l'efficacité de l'**analogue ultrarapide** injecté le matin.

Deux types d'événements doivent être dépistés :

• *Les hyperglycémies postprandiales*

Lorsque le même repas est régulièrement suivi d'une hyperglycémie, cela signifie que la dose d'**analogue ultrarapide** qui précède est insuffisante et doit être augmentée de 2 U le lendemain.

• *Les hypoglycémies*

La survenue d'une hypoglycémie systématiquement en fin d'après-midi par exemple nécessite le jour suivant la diminution de la dose de 2 à 4 U de la dose d'insuline basale (**analoge lent** ou **NPH** du matin) injectée précédemment.

Point fondamental qu'il faut expliquer au diabétique : l'adaptation des doses est toujours décalée et s'applique à l'injection correspondante du jour suivant.

GLYCÉMIES CAPILLAIRES - LECTEURS (1)

LECTEURS	CARACTÉRISTIQUES	LOGICIELS	BANDELETTES	NOMBRE ET PRIX* DES BANDELETTES	VITESSE DE LECTURE (s)
Accu-Chek (Roche Diagnostics)	Dépôt de la goutte de sang sur la bandelette. Volume de sang : 2 µL. 200 glycémies en mémoire. Moyenne des 7 et 14 derniers jours.	*Accu-chek Compass*	*Accu-Chek Active*	50 = 20,30 R = 20,30	5 à 10
Accu-Chek Go ** (Roche Diagnostics)	Absorption par capillarité du sang sur la bandelette. Microgoutte de sang (1,5 µL). 300 glycémies en mémoire. Moyenne des 7, 14 et 30 derniers jours.	*Accu-chek Compass*	*Accu-Chek Go*	50 = 20,30 R = 20,30	5
Accu-Chek Performa et *Performa Nano* (Roche Diagnostics)	Permet l'analyse avec une petite goutte de sang (0,6 µL), système très précis, capable de reconnaître automatiquement les bandelettes périmées.	*Accu-chek 360* °, *Smart Pix* et *Pocket Kompass*	*Accu-Chek Performa*	100 = 39,4	5
Ascencia Breeze 2 (Bayer Diagnostics)	Lecteur sans codage. Électrode intégrée dans l'appareil qui apsire la goutte (1 µL). 420 glycémies en mémoire. Moyenne des 1, 7, 14 et 30 dernier(s) jour(s).	*Win Glucofacts*	*Ascensia Glucodisc* (disque de 10 capteurs)	50 = 20,30 R = 20,30	5
Ascensia Brio (Bayer Diagnostics)	Mise en route et arrêt automatique du lecteur par insertion et retrait de la bandelette. 10 mémoires.	-	*Ascensia Easyfill*	50 = 20,00	20
Freestyle Papillon lite (Abbott Diabetes Care)	Aspiration du sang sur la bandelette goutte de 0,3 µL. 250 glycémies en mémoire. Moyenne des 14 derniers jours.	*Diabass*	*FreeStyle Papillon*	100 = 40,60 R = 40,60	15
Contour TS (Bayer)	Pas de calibration par puce ou codage manuel.		*Contour TS*	50 = 19,7	
Contour Link (No Coding)	Conçu pour les patients sous pompe à insuline.	*Care Link*	*Contour Link*		5
DUO GM 100 (Dinno Santé)	2 lecteurs par kit. Pas de codage manuel.		*Duo GS 100*	100 = 39,4	8
Gluco Fix Mio (A Menarini Diagnostics)	Pas de calibration par puce. Goutte : 0,3 µL.	Logiciel gratuit sur demande	*Glucofix sensor*	50 = 19,7	3
Pam Bionime Rightest (Dinno Santé)	Goutte : 0,4 µL. Mémoire des 30 derniers résultats.		*Bionime*	200 = 78,8	8

DIABÈTE - AUTOCONTRÔLE (3)

Contrôle de la glycosurie

La surveillance de la glycosurie ne reflète qu'imparfaitement les glycémies :
– elle est constamment « en retard » sur le chiffre de la glycémie lors du contrôle puisque l'urine a stagné dans la vessie ;
– elle est soumise à une double imprécision en fonction du seuil rénal du glucose. Normalement la glycosurie apparaît lorsque la glycémie dépasse 1,80 g/L (9,9 mmol/L) :
– le seuil est dit « bas » lorsque la glycosurie est présente alors que la glycémie est inférieure à 1,80 g/L (cas de la grossesse) ;
– le seuil est dit « élevé » lorsqu'il n'y a pas de glycosurie alors que la glycémie est supérieure à 1,80 g/L. Ceci s'observe en cas d'insuffisance rénale et souvent chez le sujet âgé.
Cette caractéristique oblige à faire l'autosurveillance sur la glycémie seule.
L'appréciation de la glycosurie peut toutefois être utile lorsque le diabétique a des glycémies stables, pour contrôler l'absence de glycosurie nocturne et... reposer les doigts des diabétiques. On dispose des bandelettes de :
– *KÉTO-DIASTIX* (Bayer diagnostics) ;
– *KÉTO-DIABUR TEST 5000* (Boehringer-Mannheim).

Ces bandelettes sont les seules qui soient utilisables pour un dosage semi-quantitatif (glycosurie de 0 à ++++).

Les autres bandelettes peuvent être utilisées pour le dépistage de la glycosurie mais non pour son dosage semi-quantitatif.

Recherche de la cétonurie

Cette recherche est d'un intérêt majeur lorsque les glycémies sont mal contrôlées. Elle est indiquée lorsque la glycémie atteint ou dépasse 2,50 g/L.

En cas d'hyperglycémie + cétose

La présence de cétonurie peut signifier une évolution à court terme vers l'acidocétose. Elle invite à augmenter rapidement la dose d'insuline en ajoutant un **analogue ultrarapide** aux doses habituellement faites en tenant compte aussi de l'apport glucidique du repas.

Tout diabétique (et surtout un type 1) doit savoir :
– faire 5 UI d'analogue rapide en plus par croix de cétonurie si la glycémie est > 2,5g/L (13,75 mmol/L) ;
– consulter en urgence en cas de persistance de la cétonurie malgré les rajouts d'insuline.

En cas de cétonurie sans glycosurie

Une hypoglycémie est à craindre et un contrôle immédiat de la glycémie capillaire s'impose.

* Prix indicatif. R = base de remboursement (taux de remboursement SS = 65 %)
** agréé pour l'utilisation partagée en collectivité

GLYCÉMIES CAPILLAIRES - LECTEURS (2)

LECTEURS	CARACTÉRISTIQUES	LOGICIELS	BANDELETTES	NOMBRE ET PRIX* DES BANDELETTES	VITESSE DE LECTURE (s)
One Touch Ultra et *Ultra Easy* (Lifescan)	Conseil de vérifier l'acétonurie en cas de glycémie élevée. 150 glycémies en mémoire. Moyenne des 14 derniers jours.	*In Touch*	*One Touch Ultra*	100 = 39,4 R = 40,55	5
One Touch Vita	Pas de codage manuel. Écran large et manipulation guidée. Possibilité d'identifier les glycémies capillaires postprandiales (PP). Moyenne des glycémies PP sur 1, 2 ou 4 sem.	*One Touch*	*One Touch vita*	100 = 39,4	5
Medisense Optium Xceed (Abbott Diabetes Care)	Goutte de 0,6 µL. Conseil de recherche des corps cétoniques en cas de glycémie élevée. 450 glycémies en mémoire. Moyenne sur 1, 2 et 4 sem.	*Précision Link Direct*	*Medisense Optium Plus* Électrodes pour dosage de la glycémie	150 = 59,1 R = 60,90	3
			*Medisense Optium*β *cétones* Électrodes pour dosage de la cétonémie.	8 = 15	
Finetest (Chronolyss)	Goutte de sang de 3 µL déposée sur la bandelette. 200 glycémies en mémoire. Moyenne sur le nombre de jours choisi entre 7 et 90.	Connexion à un PC par câble USB (logiciel télédéchargeable gratuitement)	*Prestige plus*	50 = 19,7	9

* Prix indicatif. R = base de remboursement (taux de remboursement SS = 65 %)

GLYCÉMIE CAPILLAIRE - AUTOPIQUEURS

Autopiqueurs pour prélèvement de sang capillaire

DÉNOMINATION FABRICANT	CARACTÉRISTIQUES	PRIX
Accu-Chek Softclix Roche Diagnostics	11 positions de réglage de profondeur de la piqûre Existe en 2 versions : mini ou classique	16
Accu-Chek Multiclix Roche Diagnostics	11 positions de réglage de profondeur de la piqûre Barillets de 6 lancettes qui restent invisibles lors de la piqûre	16
Ascencia Kit Microlet Bayer Diagnostics	Possède un système de guidage intégré de la lancette 5 positions de réglage de profondeur de la piqûre	13,72
Unistik 3 Owen Mumford	Système de sécurité empêchant toute réutilisation de la lancette usagée	13,72
FreeStyle Abbott Diabetes Care	7 positions de réglage de profondeur de la piqûre Embase transparente	79,44
Easy Touch Abbott Diabetes Care	Système de réglage de 5 profondeurs	14,52
BD Optimus Beckman Dikinson	Possède un système anti-rebond évitant la double piqûre 6 positions de réglage de profondeur de la piqûre	13,72
Glucoject Dual ATS et S A Menarini Diagnostics	Système d'atténuation de la douleur 7 positions de réglage de profondeur de la piqûre 3 puissances de propulsion	13,72
One Touch Ultrasoft Lifescan	Système de réglage de profondeur de la piqûre Système d'éjection de la lancette	13,72
Accu -Chek Safe-T-Pro Roche Diagnostics	Spécialement adapté à l'usage professionnel (usage unique) Manchon amovible protégeant la lancette Rétraction de la lancette après utilisation	22,98
Vitrex Compact Chronolyss	Système de réglage de profondeur (5 niveaux)	13,72

GLYCÉMIE CAPILLAIRE - LANCETTES

DÉNOMINATION	FABRICANT	DIAMÈTRE (mm)	AUTOPIQUEURS COMPATIBLES
Accu-Chek Softclix	Roche Diagnostics	0,40	*Accu-Chek Softclix*
Accu-Chek Multiclix	Roche Diagnostics	0,375	*Accu-Chek Multiclix*
Ascencia Microlet Lancets	Bayer Diagnostics	0,36	*Ascencia Kit Microlet*
BD Micro-Fine +	Beckman Dikinson	0,20	La plupart des autopiqueurs
FreeStyle Papillon	Abbott Diabetes Care	0,50	*FreeStyle*
Medisense Thinlancet	Abbott Diagnostics Care	0,36	*Medisense Autolancet*
One Touch Ultrasoft	Lifescan	0,40	*One Touch Ultrasoft*
Unilet Confort	Owen Mumford	0,40	*Autolet impression*
Vitrex Soft	Chronolyss	0,30	*Vitrex Compact*
BD Microfine	BD Medical	0,20	La plupart des autopiqueurs
BD Microfine contact	BD Medical	0,31	*BD Optimus*
Glucoject Lancets	A Menarini Diagnostics	0,31	*Glucoject Dual S* et la plupart des autopiqueurs
Pic Indolor Digitest	Artsana		Tous les autopiqueurs sauf *Accu-Chek Softclix*

ACROMÉGALIE (1)

Mesures générales

Hospitaliser le malade pour un bilan complet **tumoral** (IRM, champ visuel) et **hormonal** à la recherche d'une insuffisance ou d'une hypersécrétion des autres axes hypophysaires : dosages de GH (*Growth Hormone*), IGF1, PRL, FSH/LH, testostérone ou œstradiol, TSH, T4, T3, cortisol et test au *Synacthène*.

Bilan cardiaque (pression artérielle, ECG, échographie cardiaque), dépistage systématique d'un syndrome d'apnée du sommeil, coloscopie et bilan métabolique (diabète, dyslipidémie). L'ensemble du bilan doit permettre de définir le degré d'urgence du traitement.

Traitement chirurgical

Il s'impose en première intention mais dans certains cas il est précédé d'un traitement médical.

Hypophysectomie

Elle consiste à enlever l'adénome somatotrope par voie trans-sphénoïdale.

> L'hypophysectomie par voie trans-sphénoïdale est le traitement de choix des microadénomes ou des macroadénomes sans envahissement du sinus caverneux ou expansion suprasellaire.

L'abord sous-frontal est nécessaire pour aborder les très volumineux adénomes à expansion suprasellaire.

Complications

► *Insuffisance antéhypophysaire*
Totale dans 15 % des cas. Parfois dissociée (dans 25 % des cas environ).

► *Autres complications*
Diabète insipide (4 %), méningites (3 %), fuite de LCR (2 %), hématomes sous-arachnoïdiens (1 %).

Après l'intervention

Surveillance annuelle.

► *Guérison*
La guérison est définie sur des critères biologiques : normalisation de l'IGF1, dosé au moins 3 mois après la chirurgie (interprétée en fonction de l'âge), concentration moyenne de GH $< 2{,}5$ µg/L (7,5 mUI/L) et GH plasmatique restant inférieure à 0,4 µg/L au cours d'une HGPO (avec les nouveaux dosages ultrasensibles).
Elle est obtenue dans 40 à 70 % des cas environ, les chiffres variant suivant les séries.
Les résultats après chirurgie sont d'autant plus satisfaisants que la tumeur est bien limitée, sans extension en dehors de la loge hypophysaire.
Tout patient guéri doit être surveillé à vie. Lorsque l'IGF1 est normal et que le nadir de GH sous HGPO reste inférieur à 1 µg/L (3 mUI/L), il est vraisemblable que la maladie ne sera pas évolutive.

► *Persistance d'une hypersécrétion de GH*
Si l'IGF1 est augmenté et si la GH ne s'abaisse pas en dessous de 1 µg/L (3 mUI/L), le patient est considéré comme non contrôlé et un traitement complémentaire (médical ou radiothérapie) s'impose.

INHIBITEURS DE LA SOMATHORMONE (GH) (1) ANALOGUES DE LA SOMATOSTATINE

■ Octréotide

SANDOSTATINE					
Ruptures de varices œsophagiennes : 25 µg/h à la seringue électrique pendant 5 j	6 amp. 50 µg/mL	45,36	I	100 %	7,56
	6 amp. 100 µg/mL	80,29	I	100 %	13,38
	6 amp. 500 µg/mL	351,86	I	100 %	58,64
SANDOSTATINE LP					
1 inj. IM profonde toutes les 4 sem. en commençant par 20 mg, puis 20 mg pour la 2e et la 3e inj.	1 fl. 10 mg + ser. de 2,5 mL	1112,88	I	100 %	1112,88
	1 fl. 20 mg + ser. de 2,5 mL	1304,86	I	100 %	1304,86
Ajustement ultérieur selon les taux de GH et d'IGF_1	1 fl. 30 mg + ser. de 2,5 mL	1496,74	I	100 %	1496,74

■ Lanréotide

SOMATULINE LP					
1 inj. IM toutes les 2 sem.	1 fl. 30 mg + solv. 2 mL + ser.	644,87	I	100 %	644,87
1 inj. SC profonde toutes les 4 sem.	1 ser. de 60 mg	1112,88	I	100 %	1112,88
	1 ser. de 90 mg	1304,87	I	100 %	1304,87
	1 ser. de 120 mg	1496,74	I	100 %	1496,74

PROPRIÉTÉS

Les analogues de la somatostatine (**octréotide**, **lanréotide**) ont une action similaire à la somatostatine : comme elle, ils se fixent sur les récepteurs des cellules somatotropes et ils inhibent la sécrétion de l'hormone de croissance. Ils peuvent réduire la taille de la tumeur.

Ils inhibent la sécrétion de somathormone, l'**octréotide** se fixe sur les récepteurs hypophysaires des cellules sécrétant l'hormone de croissance. Il inhibe également mais dans une moindre mesure les sécrétions de TSH et de prolactine.

Actifs également sur les sites somatostatinosensibles du tube digestif, les **analogues de la somatostatine** inhibent les sécrétions endocrines pancréatiques (insuline, glucagon, amyline) et les sécrétions digestives (gastrine, cholécystokinine, VIP, sérotonine).

Ils sont présentés sous des formes à libération prolongée, qui permettent une durée d'action de plusieurs semaines.

INDICATIONS

Acromégalie : lorsque la sécrétion d'hormone de croissance n'est pas normalisée après chirurgie et/ou radiothérapie ou en cas de macroadénomes expansifs ou invasifs, non opérables.

Adénomes thyréotropes primitifs : lorsque la sécrétion n'est pas normalisée après chirurgie ou radiothérapie ou chez les patients ne relevant pas d'un traitement chirurgical ou radiothérapique.

Autres adénomes hypophysaires (indications exceptionnelles non reconnues par l'AMM) ; adénomes gonadotropes, adénomes corticotropes (au cours du syndrome de Nelson), adénomes non fonctionnels notamment en cas de troubles visuels liés à une compression des voies optiques avant la chirurgie, avant ou après la radiothérapie ou lorsqu'aucun geste thérapeutique n'est possible ou efficace.

Indications digestives :

– traitement des tumeurs digestives endocrines ;

– rupture des varices œsophagiennes (**octréotide**, forme d'action rapide) ;

– prévention et traitement des fistules pancréatiques.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le diabète de type 2 peut être aggravé par l'administration des **analogues de la somatostatine** ; au contraire, ils diminuent les besoins en insuline du diabétique de type 1.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs mineurs (nausées, vomissements) essentiellement les 3 à 6 premiers mois.

Le principal effet secondaire est la survenue d'une lithiase vésiculaire qui se complique exceptionnellement. Une échographie de surveillance avant la mise en route du traitement est indiquée en cas de traitement prolongé. La pertinence de la surveillance échographique sous traitement se discute.

Élévation de la glycémie (compensée par l'amélioration de l'insulinorésistance sous traitement).

ACROMÉGALIE (2)

Traitement médical [1]

Il fait appel à deux catégories de médicaments : les **analogues de la somatostatine** qui inhibent la sécrétion de la GH ou un **antagoniste du récepteur de la GH**.

Analogues de la somatostatine

Lanréotide (***SOMATULINE LP***) en commençant par 1 inj. IM de 30 mg toutes les 2 sem. ou 1 inj. SC profonde de 60 mg toutes les 4 sem.

Octréotide (***SANDOSTATINE LP***) en commençant par une injection à 20 mg tous les mois.

Le but est d'obtenir une normalisation des taux d'IGF1 et un taux de GH < 2,5 µg/mL (7,5 mUI/L).

Si ces objectifs ne sont pas atteints, on augmente les doses mensuelles à 30 mg pour la ***SANDOSTATINE LP*** (injections IM) ou à 60, voire 120 mg pour la ***SOMATULINE LP*** (seringues prêtes à l'emploi pour injection SC profonde).

En cas de GH < 1 µg/mL (3 mUI/L), on peut utiliser la forme à 10 mg de la ***SANDOSTATINE LP*** ou 1 inj. de ***SOMATULINE LP*** 120 mg tous les 42 ou 56 j.

Les **analogues de la somatostatine** sont aussi utilisés pour préparer à la chirurgie : le traitement dure de quelques semaines à quelques mois dans les tumeurs volumineuses difficiles à opérer d'emblée (AMM acceptée).

Antagoniste du récepteur de la GH

Pegvisomant (***SOMAVERT***) : il est utilisé à raison d'une injection sous-cutanée en commençant par 10 mg par j, en augmentant progressivement les doses jusqu'à 30 mg par paliers de 4 à 6 sem. de façon à obtenir un taux d'IGF1 compris dans les normes pour l'âge. La GH s'élève sous **pegvisomant** et n'est donc plus le reflet du contrôle de l'acromégalie.

Antagonistes dopaminergiques

Ils ne normalisent les taux de GH et d'IGF1 que dans 10 % des cas. La **bromocriptine** (***PARLODEL***) ou la **quinagolide** (***NORPROLAC***) sont presque exclusivement utilisés dans les adénomes mixtes sécrétant à la fois de la GH et de la prolactine.

Traitement radiothérapique

La radiothérapie est indiquée en cas d'ablation incomplète de l'adénome, de récidive, chez les patients inopérables, ou chez les patients opérés non guéris avant traitement médical et ne supportant pas ce dernier.

Radiothérapie conventionnelle

Elle est utilisée à la dose de 45 à 50 Gy fractionnée en plusieurs séances. Son délai d'action est long et elle ne permet d'obtenir une guérison que dans 50 % des cas. Elle est rarement compliquée de radionécroses (cerveau, chiasma optique), mais elle expose à long terme au risque d'insuffisance hypothalamo-hypophysaire.

« Gamma knife »

Cette technique consiste à administrer en une seule séance un rayonnement gamma concentré sur l'adénome après repérage stéréotaxique. Elle n'est utilisée que dans quelques centres disposant de l'équipement permettant de l'appliquer.

CONSENSUS

[1] Consensus français sur la prise en charge de l'acromégalie, *SFE*, 2008, www.endocrino.net

INHIBITEURS DE LA SOMATHORMONE (GH) (2) - ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE LA SOMATROPINE

■ Pegvisomant

SOMAVERT					
1 inj. SC de 10 mg/j avec augmentation toutes les 4 à 6 sem. par paliers de 5 mg Dose max. 30 mg/j	30 fl. 10 mg + solv. 30 fl. 15 mg + solv. 30 fl. 20 mg + solv.	2363,41 3532,3 4701,18	I I I	100 % 100 % 100 %	78,78 117,74 156,71

PROPRIÉTÉS

Le **pegvisomant** est le seul antagoniste des récepteurs de la GH : c'est un analogue de la GH, génétiquement modifié, qui se fixe sur les récepteurs périphériques de cette dernière et en bloque l'activité. Il entraîne une baisse sélective de la production d'IGF1.

INDICATIONS

Traitement de l'acromégalie chez les patients ayant une réponse insuffisante à la chirurgie et/ou la radiothérapie, chez lesquels les **analogues de la somatostatine** ont été mal tolérés ou insuffisamment efficaces pour normaliser le taux circulant de l'IGF1.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Une réduction des doses d'**hypoglycémiants oraux** ou d'insuline est parfois nécessaire chez les patients sous **pegvisomant** (augmentation de la sensibilité à l'insuline).
Risque d'augmentation du volume tumoral (surveillance par l'imagerie hypophysaire et le champ visuel).
Surveillance des transaminases toutes les 4 à 6 sem. pendant les 6 premiers mois de traitement.

EFFETS SECONDAIRES

Réaction au point d'injection, sudation, céphalées, asthénie.
Développement d'anticorps anti-hormone de croissance dont la signification est inconnue.
Diarrhée, constipation, nausées, vomissements, météorisme abdominal, dyspepsie, flatulence, bouche sèche, sialorrhée, troubles dentaires.
Syndrome grippal, asthénie, ecchymose ou hémorragie au point d'injection, oedèmes des membres inférieurs.
Myalgies, arthralgies, arthrite.
Vertiges, tremblements, hypoesthésie, dysgueusie.
Sudation, prurit, rash, peau sèche.
Troubles du sommeil, troubles de l'humeur, augmentation de la libido, troubles mnésiques.
Prise de poids, hyperglycémie (rarement hypoglycémie), hypercholestérolémie (rarement hypertriglycéridémie), faim.
Dyspnée, troubles visuels.
Hématurie, protéinurie, insuffisance rénale.
Hypertension artérielle.
Thrombopénie, leucopénie, leucocytose.
Hépatites médicamenteuses exceptionnelles.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Surveiller et éventuellement diminuer la posologie de l'insuline ou d'hypoglycémiants oraux.

DIABÈTE INSIPIDE

Traitement du diabète insipide

Diabète insipide par carence absolue en ADH (hormone antidiurétique). Le traitement se fait au mieux actuellement par l'administration de **desmopressine** (***MINIRIN***).

En urgence

On utilise la forme injectable à la dose de 4 µg en IV ou IM ou même SC, à répéter au besoin en cas de déshydratation ou impossibilité d'administrer par voie nasale (intervention sur l'hypophyse).

En traitement d'entretien

On utilise :
– soit les comprimés de ***MINIRIN*** à 0,1 et/ou 0,2 mg ; la dose quotidienne est de 0,3 mg en 3 prises, à adapter en fonction de la diurèse ;
– soit la solution endonasale administrée avec un cathéter gradué ou en spray à l'aide d'un flacon pulvérisateur. La dose est de 0,1 à 0,2 mL soit 10 à 20 µg de ***MINIRIN*** à pulvériser dans la narine 1 à 2 fois/j.

Causes acquises du diabète insipide

– Séquelles de traumatisme ou d'intervention chirurgicale (+++).
– Tumeur de la région infundibulo-tubérienne (le plus souvent développée aux dépens du tissu nerveux - méningiome, gliome - ou de la poche de Rathke - craniopharyngiome). Il s'agit beaucoup plus rarement d'une tumeur hypophysaire.
– Maladie de système avec localisation hypophyso-hypothalamique, plus rarement en cause ; ce peut être : une sarcoïdose, une hémopathie (leucémie surtout), enfin une réticulo-histiocytose ou maladie de Hand-Schüller-Christian.
– Hypophysite lymphocytaire.
– Plus exceptionnellement encore : séquelles de méningite en particulier tuberculeuse avec arachnoïdite de la base.

Diabètes insipides partiels

La carence en ADH existe mais n'est pas totale : on peut essayer la **carbamazépine** (***TÉGRÉTOL***) à la dose de 1 à 3 cp. soit 200 à 600 mg/j.

Diabète insipide et potomanie

Le diagnostic différentiel de diabète insipide peut être difficile avec une potomanie. Il repose sur l'épreuve de restriction hydrique en milieu hospitalier. Seul le potomane supporte la restriction hydrique pendant quelques heures.

Cure de déconditionnement

Elle est commencée en milieu hospitalier. Elle comporte :
– une diminution volontaire et progressive des apports hydriques par le patient ;
– une surveillance médicale et psychologique ;
– l'utilisation de la **carbamazépine** (***TÉGRÉTOL***) à la dose de 100 à 300 mg/j ;
– des **anxiolytiques** (***SÉRESTA***, ***LEXOMIL***).

Diabètes insipides primitifs

Ce sont des affections génétiques apparaissant en général chez le sujet jeune ou l'enfant.
Le traitement fait appel au ***MINIRIN***.
Les doses doivent être adaptées en fonction de l'intensité de symptômes et des circonstances de la vie (efforts, sports, traumatismes, stress).

Diabète insipide néphrogénique

Il est en général insensible à la **desmopressine** aux doses habituelles. On a parfois recours aux **diurétiques**, à un régime peu salé ou aux **inhibiteurs des prostaglandines**.

ANTIDIURÉTIQUES

Desmopressine

MINIRIN					
MINIRIN spray A. : administration de 1 dose/j en respectant un intervalle de 12 h, soit 10 à 20 µg/j (0,1 à 0,2 mL) E. : 5 à 10 µg/j (0,05 à 0,1 mL)	25 doses sol. endonasales (une dose de 10 µg = 0,1 mL) fl. pulvérisateur de 2,5 mL + embout nasal	23,08	II	65 %	0,92
MINIRIN solution injectable Diabète insipide aigu : - A. : 1 à 4 µg - E. : 0,4 à 1 µg - N. : 0,2 à 0,4 µg Étude du pouvoir de concentration du rein dans le diagnostic de diabète insipide	10 amp. 1 mL	HOP	II		
MINIRIN comprimé Traitement au long cours du diabète insipide par voie orale Posologie initiale : 0,1 mg 3 fois/j Posologie moyenne : 0,3 à 0,6 mg/j	30 cp. à 0,2 mg 90 cp. à 0,1 mg 90 cp. à 0,2 mg	48,72 70,45 135,66	II II II	65 % 65 % 65 %	1,62 0,78 1,51

PROPRIÉTÉS

La **desmopressine** est un analogue de l'hormone antidiurétique naturelle ou arginine-vasopressine : elle augmente le pouvoir de concentration du rein en favorisant la réabsorption de l'eau.

La **desmopressine** entraîne également une augmentation du facteur VIII et du facteur de Willebrand, ce qui explique son action hémostatique dans certaines hémopathies.

Elle a une action spécifique de mécanisme mal expliqué dans l'énurésie.

INDICATIONS

Diabète insipide d'origine centrale par lésion post-hypophysaire ou hypothalamique.

Étude du pouvoir de concentration du rein.

Énurésie nocturne isolée.

CONTRE-INDICATIONS

Aucune en cas de déficit de l'hormone.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Chez les sujets atteints d'HTA ou d'une insuffisance coronarienne, l'administration de l'hormone antidiurétique doit être particulièrement surveillée.

EFFETS SECONDAIRES

L'excès d'hormone antidiurétique peut entraîner une intoxication par l'eau (augmentation rapide du poids, céphalées, nausées, vomissements, troubles de la conscience) et une hyponatrémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicament agissant sur la sécrétion d'ADH : **carbamazépine**.

Médicaments potentialisant l'action antidiurétique : **sulfamides hypoglycémiants**.

HYPERPROLACTINÉMIES (1)

La plupart des hyperprolactinémies sont d'origine médicamenteuse. Ainsi les **neuroleptiques**, en bloquant la dopamine, freinateur naturel de PRL, sont de puissants stimulants de la sécrétion de prolactine.
Les adénomes à PRL ou prolactinomes sont les tumeurs hypophysaires les plus fréquentes mais leur diagnostic suppose d'avoir éliminé les autres étiologies.
La prise en charge des hyperprolactinémies a fait l'objet d'un consensus d'experts de la Société française d'endocrinologie [1].

Adénomes à prolactine

La taille des prolactinomes, mesurée à l'IRM, permet de faire la distinction entre microadénomes, de diamètre inférieur à 10 mm, et macroadénomes, de diamètre supérieur.

Traitement médical

► *Indications*
En dehors des indications chirurgicales impératives (menace visuelle), le traitement médical est indiqué pratiquement dans tous les cas en première intention en cas de symptômes liés à l'hyperprolactinémie.

► *Molécules utilisées et modalités de prescription*
Le traitement médical repose sur l'utilisation des **agonistes dopaminergiques** qui inhibent la sécrétion de prolactine. On a le choix entre plusieurs molécules : la **bromocriptine** (***PARLODEL***, ***BROMO-KIN***), la **quinagolide** (***NORPROLAC***), la **cabergoline** (***DOSTINEX***) ou le **lisuride** (***AROLAC***, ***DOPERGINE***), moins utilisé.
Ils permettent de normaliser le taux plasmatique de la PRL et à terme de réduire le volume de l'adénome.
Le **quinagolide** (***NORPROLAC***) et la **cabergoline** (***DOSTINEX***) sont désormais utilisés en première intention en dehors de la grossesse en raison de leurs avantages en termes de tolérance et d'efficacité.

• ***NORPROLAC***
Les comprimés sont dosés à 25, 75, 150 µg de **quinagolide**.
Traitement initial : 25 µg pendant 3 j, puis 50 µg pendant 3 j, puis 75 µg/j.
Traitement ultérieur : la dose de 75 µg/j est suffisante pour contrôler la plupart des hyperprolactinémies mais une dose de 300 µg/j peut être atteinte si nécessaire.

• ***DOSTINEX***
En raison de sa longue demi-vie d'élimination, la molécule est administrée en une prise hebdomadaire.
On commence par 0,5 mg et on augmente si nécessaire par paliers de 0,5 mg toutes les 4 sem.

• ***PARLODEL*** ou ***BROMO-KIN***
Les comprimés sont dosés à 2,5 mg de **bromocriptine** base.
Le traitement est débuté de façon progressive : 1/2 cp. le 1er j, 1 cp. le 2e j puis 2 cp./j. Ce n'est qu'en cas de freinage incomplet de l'hyperprolactinémie que l'on augmente à 3, voire 4 cp./j.

• ***AROLAC*** ou ***DOPERGINE***
On débute aussi le traitement de façon progressive : 1/2 cp. le 1er j, 1 cp. le 2e j et 1,5 cp. le 3e en 3 prises.

> Le traitement médical des prolactinomes doit être poursuivi pendant longtemps (au moins 3 ans) à la dose minimale permettant de maintenir une concentration minimale de prolactine.

► *Effets secondaires*
Les effets secondaires les plus fréquents sont de nature digestive (nausées, vomissements). Les patients peuvent aussi se plaindre de céphalées, vertiges, somnolence et sensation de malaise général avec hypotension. Ces manifestations sont passagères mais obligent parfois à modifier le traitement. Il faut aussi connaître le risque de rhinorrhée de LCR en cas de réduction tumorale majeure désobstruant les brèches dure-mériennes auparavant collmatées par un macroprolactinome.

► *Critères d'efficacité*
La normalisation de la PRL survient dans un délai variable, de quelques jours à quelques mois.
La disparition des signes cliniques précède parfois la normalisation biologique : chez l'homme, disparition de l'impuissance et chez la femme, réapparition des cycles menstruels. Durée du traitement : il faut 3 ans minimum pour que, lors de l'arrêt du traitement, il n'y ait pas de réascension du taux de prolactine.

ANTIPROLACTINIQUES (1)

■ Bromocriptine

PARLODEL					
Posologie progressive : 1/2 cp. le 1er j puis 1 cp. le 2e j puis augmentation progressive par paliers de 1 cp. tous les 2 j Traitement prolongé La posologie maximale est de 40 mg/j	30 cp. à 2,5 mg 30 gél. à 5 mg 30 gél. à 10 mg	5,99 9,24 16,33	I I I	65 % 65 % 65 %	0,20 0,31 0,54
BROMO-KIN					
Idem ***PARLODEL***	30 cp. séc. 2,5 mg 30 cp. séc. 5 mg 30 cp. séc. 10 mg	5,99 9,24 16,33	I I I	65 % 65 % 65 %	0,20 0,31 0,54

■ Quinagolide

NORPROLAC					
Posologie progressive : 25 µg pendant 3 j, puis 50 µg pendant 3 j, puis 75 µg jusqu'à la fin du premier mois de traitement Traitement maximum : 300 µg/j	3 cp. à 25 µg + 3 cp. à 50 µg 30 cp. à 75 µg 30 cp. à 150 µg	6,90 30,75 52,07	I I I	65 % 65 % 65 %	2,30 1,03 1,74

■ Cabergoline

DOSTINEX					
Commencer par 0,5 mg/sem. Augmenter la dose par paliers de 0,5 mg en fonction de la prolactinémie mesurée 4 sem. après l'initiation du traitement	8 cp. à 0,50 mg	42,62	I	65 %	5,33

■ Lisuride

AROLAC					
Posologie progressive : 1/2 cp. le 1er j puis 2 x 1/2 cp. le 2e j et 3 x 1/2 cp./j puis augmenter éventuellement la dose tous les 3 à 4 j	20 cp. séc. à 0,2 mg	6,65	I	65 %	0,33
DOPERGINE					
Idem ***AROLAC***	30 cp. séc. à 0,2 mg	9,22	I	65 %	0,31

HYPERPROLACTINÉMIES (2)

► *Prolactinome et grossesse*

Chez la femme aménorrhée, due à un prolactinome, le traitement par **agoniste dopaminergique** rétablit rapidement les ovulations et permet la survenue d'une grossesse.

La **bromocriptine** est la molécule pour laquelle on dispose du plus grand recul quant à l'absence de risque maternel et fœtal pendant la grossesse.

Le **quinagolide** et la **cabergoline** ne sont pas tératogènes et malgré un recul moindre. Ils tendent à être de plus en plus utilisés chez la femme qui désire une grossesse car ils sont mieux tolérés.

Au cours de la grossesse normale, la sécrétion accrue des œstrogènes stimule la production de PRL et peut augmenter le volume du prolactinome (dans 30 % des cas environ).

Dans les microprolactinomes, le risque de complications liées à l'augmentation du volume tumoral est exceptionnel. Le traitement par **agoniste dopaminergique** peut donc être interrompu dès que le diagnostic de grossesse est porté.

Dans les macroprolactinomes, le traitement est plutôt poursuivi (surtout en cas d'adénomes à développement suprasellaire) ou repris si la masse tumorale augmente au cours des contrôles réalisés tous les 2 à 3 mois.

Prolactinome et contraception

- Il faut éviter les **œstroprogestatifs** fortement dosés en **éthinylestradiol**.
- On propose plutôt la contraception par progestatif seul ou la pose d'un stérilet.
- La minipilule œstroprogestative contenant moins de 35 µg d'**éthinylestradiol** peut être proposée en cas de microadénome en contrôlant le taux de la PRL après 3 mois et le volume de l'adénome après 1 an.

Traitement neurochirurgical

L'intervention permettant l'ablation du prolactinome par voie rhinoseptale n'est pas indiquée dans la majorité des cas. Le geste chirurgical est réalisé dans les circonstances suivantes :

– résistance aux **agonistes dopaminergiques** (pas plus de 10 % des cas) ;
– intolérance sévère et persistante aux **agonistes dopaminergiques** ;
– prolactinome plurisécrétant (notamment PRL + GH) ;
– patientes porteuses d'un microadénome refusant le traitement médical au long cours, anxieuses quant à l'évolution durant une grossesse future…
– volumineux adénome invasif ou apoplexie hypophysaire sous traitement, mettant en jeu le pronostic visuel.

Hyperprolactinémies secondaires

- **Hypothyroïdie périphérique** : secondaire à l'hypersécrétion de TRH, elle disparaît avec le traitement étiologique.
- **Cirrhose, insuffisance rénale :** secondaire à une insuffisance d'épuration de l'hormone.
- Syndrome des ovaires polykystiques (conséquence de l'hyperœstrogénie).

Hyperprolactinémies médicamenteuses

- Les médicaments stimulant la sécrétion de PRL sont nombreux :

– **œstrogènes de synthèse** (**éthinylestradiol**) à fortes doses ;
– **neuroleptiques** : **sulpiride** (***DOGMATIL***), **halopéridol** (***HALDOL***), **phénothiazines** (***LARGACTIL***, ***TERCIAN***, etc.) ;
– **antidépresseurs** : tricycliques (***ANAFRANIL***, ***LAROXYL***, ***ÉLAVIL***, etc.) ou **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine** (***PROZAC***, ***DEROXAT***, etc.) ;
– **antiémétiques** (***PRIMPÉRAN***, ***MOTILIUM***, ***VOGALÈNE***), **anti-H_2** (***TAGAMET***, ***AZANTAC***) ;
– **opiacés** (**méthadone**).

La prescription des **agonistes dopaminergiques** est inutile et potentiellement dangereuse chez les patients sous **neuroleptiques** (aggravation des troubles psychiatriques). Si le traitement en cause ne peut pas être interrompu, on proposera, après vérification de l'IRM, un traitement symptomatique par œstrogènes ou **œstroprogestatifs** pour corriger l'hypoœstrogénie chez la femme.

ANTIPROLACTINIQUES (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Agonistes dopaminergiques réduisant la sécrétion hypophysaire de prolactine.

INDICATIONS

Hyperpolactinémie idiopathique.
Prolactinomes.
Inhibition de la montée laiteuse pour **bromocriptine** (***PARLODEL***, ***BROMO-KIN***) et **lisuride** (***AROLAC***, ***DOPERGINE***).

CONTRE-INDICATIONS

Toxémie gravidique et hypertension du post-partum (contre-indication formelle).
Insuffisance coronaire.
L'**allaitement** n'est pas possible sous traitement.
Traitements par les **neuroleptiques** (sauf **clozapine**).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Administrer avec prudence en cas de troubles psychiatriques, troubles confusionnels, délires, syndromes d'excitation psychomotrice.
Surveillance de la pression artérielle.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs : nausées, vomissements, constipation.
Troubles neurologiques : céphalées, vertiges, dyskinésies, malaise général.
Hypotension.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Antagonisme avec les **neuroleptiques** et les **antiémétiques**.
Dérivés de l'ergot de seigle et **sympathomimétiques** : risque de vasoconstriction et de poussées hypertensives.
Macrolides (sauf **spiramycine**) : risque d'augmentation des taux plasmatiques du dopaminergique.

CONSENSUS

[1] Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies, *SFE*, 2006, www.endocrino.net

INSUFFISANCE ANTÉHYPOPHYSAIRE (1)

On réunit sous le terme d'insuffisance antéhyophysaire (IAH) ou encore d' hypopituitarisme les tableaux cliniques qui sont dus à l'insuffisance de la sécrétion d'une ou plusieurs hormones produites par l'antéhypophyse. Il en résulte un déficit des hormones périphériques : corticosurrénaliennes, thyroïdiennes, gonadiques. À cela s'ajoute un déficit en hormone de croissance. Le déficit en hydrocortisone peut immédiatement mettre en jeu le pronostic vital. Les autres déficits doivent être compensés et le patient devra être éduqué pour mener son traitement sa vie durant, et l'adapter aux circonstances.

Remplacement du triple déficit surrénalien, thyroïdien et gonadique

Traitement du déficit corticotrope

Il fait appel aux hormones corticosurrénaliennes.

► *Glucocorticoïdes*

L'**hydrocortisone**, dénomination pharmacologique du cortisol, est prescrite *per os* aux doses de 20 à 30 mg/j (environ 1/2 mg/kg/j).

Les corticoïdes de synthèse ne doivent pas être utilisés pour compenser le déficit en cortisol.

► *Minéralocorticoïdes*

La prise de **fludrocortisone** n'est pas utile. En effet la sécrétion de l'aldostérone est en grande partie sous la dépendance du système rénine-angiotensine, et le déficit en ACTH ne se traduit pas par un déficit minéralocorticoïde.

Traitement du déficit thyréotrope (en TSH)

Il est traité par la **L-thyroxine**.

On prescrit ***LÉVOTHYROX*** en adaptant la dose (en général 100 à 125 µg/j) de façon à obtenir un taux plasmatique de la T4 dans les valeurs supérieures de la normale. La surveillance de la TSH est inutile.

Traitement du déficit somatotrope (en GH)

Chez l'enfant avant la puberté, le déficit doit être compensé pour assurer la croissance ; le traitement pourra être poursuivi à l'âge adulte, mais le déficit devra être réévalué.

Les intitulés de l'AMM du traitement par l'hormone de croissance à l'âge adulte sont :

– le déficit somatotrope sévère acquis à l'âge adulte (c'est-à-dire avec une GH < 0,3 µg/L lors d'une hypoglycémie insulinique ayant permis d'obtenir une glycémie < 0,4 g/L) lié à une pathologie hypothalamo-hypophysaire connue avec au moins un autre déficit antéhypophysaire, excepté la prolactine. Dans ce cas, un seul test dynamique suffit pour diagnostiquer le déficit ;

– le déficit somatotrope acquis dans l'enfance prouvé par deux tests dynamiques (un taux d'IGF1 < -2 DS peut être considéré comme un test).

– chez un adulte de moins de 60 ans, sans processus tumoral évolutif, en dehors de toute pathologie aiguë ;

Le traitement doit être initié :

– chez un adulte de moins de 60 ans, sans processus tumoral évolutif, en dehors de toute pathologie aiguë ;

– par un endocrinologue et prescrit selon la réglementation en vigueur pour les médicaments d'exception.

On dispose de plusieurs spécialités : ***GENOTONORM***, ***MAXOMAT***, ***NORDITROPINE***, ***NUTROPINAQ***, ***SAIZEN***, ***UMATROPE***, ***ZOMACTON***). Le traitement nécessite une injection sous-cutanée quotidienne à la dose initiale de 0,15 à 0,30 mg/j, que l'on adapte en fonction de la tolérance clinique et du plasmatique de l'IGF1. Des stylos injecteurs facilitent l'auto-administration du traitement (***NUTROPINAQ PEN***, ***SAIZEN CLICKEASY***).

Surveillance :

– de l'efficacité : clinique et IGF1 tous les 6 mois, DMO à un an si pathologique initialement ;

– de la tolérance : clinique, glycémie à jeun et bilan lipidique annuel.

HORMONE DE CROISSANCE (1)

Somatropine

MAXOMAT					
Retard de croissance lié à un déficit somatotrope chez l'enfant : 0,17 à 0,23 mg/kg/sem. en 6 à 7 inj/sem. Retard de croissance lié à un syndrome de Turner : 0,23 à 0,30 mg/kg/sem. en 6 à 7 inj/sem. Retard de croissance intra-utérin avec une taille < - 2,5 DS : 0,40 mg/kg/sem.en 6 à 7 inj./sem.	1 fl. pdre + amp. solv. 1,3 mg/2 mL	43,36	I	100 %	43,36
NORDITROPINE SIMPLEXX					
Retard de croissance lié à un déficit somatotrope chez l'enfant : 25 à 35 µg/kg/j Retard de croissance lié à un syndrome de Turner : 50 µg/kg/j Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel : 35 µg/kg/j Retard de croissance chez les enfants prépubères lié à une insuffisance rénale chronique : 50 µg/kg/j Déficit en hormone de croissance en rapport avec un syndrome hypothalamo-hypophysaire connu chez l'adulte : 0,1 à 0,3 mg/j	1 inj. 5 mg/1,5 mL 1 inj. 10 mg/1,5 mL 1 inj. 15 mg/1,5 mL	169,62 323,60 476,32	I I I	100 % 100 % 100 %	169,62 323,60 476,32
NUTROPINAQ					
Idem ***NORDITROPINE SIMPLEXX***	inj. 10 mg/2 mL	323,60	I	100 %	
SAIZEN					
Retard de croissance lié à un déficit somatotrope chez l'enfant : 0,7 à 1 mg/m²/j Retard de croissance lié à un syndrome de Turner et retard de croissance chez les enfants prépubères lié à une insuffisance rénale chronique : 1,4 mg/m²/j Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel : 35 µg/kg/j Déficit en hormone de croissance en rapport avec un syndrome hypothalamo-hypophysaire connu chez l'adulte : 0,15 à 0,3 mg/j	1 fl. pdre + amp. solv. 1,33 mg/1 mL	43,36	I	100 %	43,36
SAIZEN CLICKEASY					
Idem ***SAIZEN***	1 fl. pdre + amp. solv. 8 mg/1,37 mL	262,45	I	100 %	262,45
UMATROPE					
Idem ***SAIZEN***	1 cart. 1,3 mg/2 mL 1 cart. 6 mg/3 mL 1 cart. 12 mg/3 mL 1 cart. 24 mg/3 mL	40,70 201,18 385,04 746,86	I I I I	100 % 100 % 100 % 100 %	40,70 201,18 385,04 746,86
ZOMACTON					
Idem ***SAIZEN***	1 fl. pdre + amp. solv. 4 mg/3,5 mL	119,64	I	100 %	119,64
GENOTONORM					
À débuter à la dose de 0,15 à 0,3 mg/j Adapter la dose pour obtenir un IGF1 dans les limites supérieures de la normale (sans dépasser +2 DS)	1 fl. pdre + amp. solv. 5,3 mg/mL 1 fl. pdre + amp. solv. 12 mg/mL	180,61 385,04	I I	100 % 100 %	180,61 385,04

INSUFFISANCE ANTÉHYPOPHYSAIRE (2)

Traitement du déficit gonadotrope (en LH et FSH)

Le traitement est différent selon que le patient désire ou non une descendance.

Si le patient ne désire pas procréer, on prescrit un traitement substitutif par les hormones gonadiques.

Dès qu'il y a désir de descendance, on s'adresse aux gonadotrophines qui permettent d'induire l'ovulation chez la femme et de stimuler la spermatogenèse chez l'homme.

► *Traitement substitutif par les hormones gonadiques*

Chez l'homme

Il s'agit d'une hormonothérapie substitutive importante, surtout chez le sujet jeune afin de maintenir une libido et une activité sexuelle normale et d'éviter à long terme une déminéralisation osseuse sévère.

On utilise la **testostérone**, qui est disponible sous plusieurs formes :

– forme injectable en intramusculaire : **énanthate de testostérone** (***ANDROTARDYL***) à raison d'une injection de 250 mg toutes les 2 ou 4 sem., ou **undécanoate de testostérone** 1 000 mg (***NEBIDO***) à raison d'une injection toutes les 10 à 14 sem. L'intervalle des injections doit être adapté en fonction des dosages de testostérone plasmatique effectués avant l'injection suivante ;

– forme transdermique : gel de testostérone à 1 % en sachet de 25 ou 50 mg de testostérone (***ANDROGEL***). La dose recommandée est de 50 mg par j, mais ce médicament n'est pas remboursé par la Sécurité Sociale ;

– forme orale : capsule à 40 mg (***PANTESTONE***). En raison de la mauvaise biodisponibilité de la testostérone par voie orale. Il faut au moins 3 capsules par j et parfois plus pour normaliser le taux plasmatique de la testostérone.

On peut aussi utiliser le gel de la **dihydrotestostérone** ou **androstanolone** (***ANDRACTIM***). Cette spécialité n'est pas remboursée dans le traitement de l'hypogonadisme.

Chez la femme

Il est d'autant plus indispensable de réaliser une hormonothérapie substitutive que la femme est jeune, afin de maintenir la trophicité des tissus sensibles aux œstrogènes (vagin, squelette, peau).

• Œstrogènes

On utilise du **17-β-estradiol** soit par voie transdermique, sous forme de gel (***OESTROGEL***, ***OESTRODOSE***, ***ESTREVA***, ***DÉLIDOSE***) : 0,5 à 1,5 mg par j ou de patch que l'on applique 2 fois par sem. (***ESTRADERM TTS***, ***CLIMARA***, ***DERMESTRIL***, ***ŒSCLIM***) ou 1 fois par sem. (***DERMESTRIL SEPTEM***, ***FEMSEPT***, ***ESTRAPATCH***, ***THAIS SEPT***), soit *per os* à raison de 1 à 2 mg par j (***ESTROFEM***, ***ESTREVA comprimés***, ***OROMONE***, ***PROVAMES***, ***PROGYNOVA***).

• Progestatifs

Il est indispensable, en l'absence d'hystérectomie, d'associer au traitement œstrogénique un **progestatif** pour équilibrer les effets du **17-β-estradiol** sur l'endomètre et éviter la survenue à terme d'une hyperplasie pouvant entraîner un cancer utérin :

– on doit préférer la **progestérone naturelle** (***UTROGESTAN***, ***MENAELLE***, ***ESTIMA***) : 1 à 2 caps./j à 100 mg le soir au coucher ;

– en cas d'intolérance, on s'adresse aux **progestatifs de synthèse** : **chlormadinone** (***LUTERAN***) ou **dydrogestérone** (***DUPHASTON***).

• Associations œstro-progestatives

Des combinaisons fixes associant dans la même formulation le **17-β-estradiol** et un progestatif peuvent aussi être prescrites, sous forme de patch transdermique (***FEMSEPTCOMBI***, ***FEMSEPTEVO***) ou sous forme de comprimé (***CLIMASTON***, ***CLIMÈNE***, etc.).

L'administration du **17-β-estradiol** et de la **progestérone naturelle** (ou du progestatif de synthèse) peut se faire en continu si l'on souhaite éviter les règles ou, si la femme désire des règles, de façon séquentielle (21 à 28 j de **17-β-estradiol** avec association de la progestérone ou du progestatif les 12 derniers jours de chaque cycle).

HORMONE DE CROISSANCE (2) -PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Hormone de croissance humaine recombinante.

INDICATIONS

Retard de croissance lié à un déficit somatotrope chez l'enfant.
Retard de croissance lié à un syndrome de Turner.
Retard de croissance intra-utérin avec une taille < - 2,5 DS.
Retard de croissance chez les enfants prépubères lié à une insuffisance rénale chronique.
Déficit en hormone de croissance en rapport avec un syndrome hypothalamo-hypophysaire connu chez l'adulte.

CONTRE-INDICATIONS

Processus tumoral connu et évolutif.
Épiphyses soudées chez l'enfant.
État critique aigu dû aux complications d'une intervention chirurgicale à cœur ouvert.
État critique aigu dû aux complications d'une intervention chirurgicale abdominale.
Insuffisance respiratoire aiguë.
Grossesse, **allaitement.**

EFFETS INDÉSIRABLES

Effet lipodystrophique local et réactions au point d'injection.
Rétention hydrosodée responsable d'œdèmes, myalgies, arthralgies et paresthésies, surtout en cas de surdosage.
Hyperglycémie.
Augmentation de la conversion de T4 en T3.
Élévation des phosphatases alcalines.
Élévation du taux sérique des acides gras non estérifiés.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Optimiser la corticothérapie de substitution avant l'introduction du traitement (risque de décompenser une insuffisance corticotrope).
La **somatropine** risque d'entraîner un état de résistance à l'insuline chez le diabétique. Surveillance de la glycémie conseillée.
Surveillance accrue de la T4 et de la T3 au début du traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'administration de **glucocorticoïdes** risque d'inhiber l'effet de la **somatropine** sur la croissance.
Augmentation de la clairance des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 (**corticoïdes**, **stéroïdes sexuels**, **anticonvulsivants** et **ciclosporine**).

INSUFFISANCE ANTÉHYPOPHYSAIRE (3)

► *Traitement par les gonadotrophines*

Chez la femme

Il s'agit d'induire l'ovulation en réalisant successivement :

– la maturation d'un follicule par injections IM successives de **gonadotrophines ménopausiques humaines** ou **HMG** (***FOSTIMON***, ***MENOPUR***) ou de **FSH recombinante humaine** (***GONAL-F***, ***PUREGON***) ;

– et lorsque le follicule est arrivé à maturation, le déclenchement de l'ovulation par une injection IM de **gonadotrophine chorionique humaine** ou **HCG** (***GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO***) ou **LH recombinante humaine** (***LUVERIS***) ou encore de **choriogonadotropine alpha humaine** (***OVITRELLE***).

L'induction de l'ovulation doit se faire sous surveillance clinique, échographique et biologique, afin d'éviter une grossesse multiple ou un syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Lorsque l'insuffisance gonadotrope est d'origine hypothalamique, l'induction de l'ovulation peut se faire par l'administration pulsatile de **LH-RH** (***LUTRELEF***) à l'aide d'une pompe (***ZYKLOMAT PULSE***). La posologie est de 5 à 20 µg par pulses de quelques secondes toutes les 90 min.

Chez l'homme

On induit et/ou on maintient la spermatogenèse par des injections IM de **HMG** + **HCG** ou **FSH recombinante** + **HCG**.

Adaptation du traitement

L'hormonothérapie substitutive est un traitement à vie pour ce qui est des substitutions en **hydrocortisone** et **L-thyroxine**. Le malade doit être éduqué pour éviter les décompensations aiguës (coma hypopituitaire très grave).

La substitution somatotrope doit être discutée au-delà de 60 ans.

La substitution gonadique doit être reconsidérée après 60 ans. En l'absence de contre-indication, les doses minimales efficaces doivent être prescrites sous surveillance régulière (seins chez la femme, prostate chez l'homme).

- Carte d'insuffisance antéhypophysaire indiquant le traitement suivi et les coordonnées du médecin à prévenir.
- Prescriptions claires indiquant la nécessité de doubler ou tripler les doses d'**hydrocortisone** en cas d'agression, de stress, de maladie intercurrente (grippe +++), d'efforts physiques importants, de facteurs de déshydratation.
- Régime normalement salé.
- Surveillance périodique du poids et de la pression artérielle.

COMA HYPOPITUITAIRE

L'hospitalisation en réanimation est indispensable. Le traitement associe les mesures de l'insuffisance surrénale aiguë et du coma myxœdémateux. Il doit être débuté dès les prélèvements biologiques réalisés, sans en attendre les résultats.

Traitement symptomatique

Mise en condition du malade

- Repos au lit. Patient à jeun.
- Mise en place d'une voie veineuse périphérique et si besoin, centrale.
- Pose d'une sonde nasale d'oxygène, d'une sonde urinaire et d'une sonde gastrique.
- Mise en place d'un monitorage (ECG, pression artérielle, etc.).

Correction des troubles ventilatoires

- Assurer la liberté des voies aériennes.
- Éviter l'encombrement bronchique.
- Oxygénothérapie par voie nasale : débit à adapter à la gazométrie artérielle.
- Si nécessaire : intubation et ventilation assistée.

Réchauffement progressif (+++)

Par réchauffement externe passif : chambre à 25 °C, couvertures. Il faut éviter un réchauffement trop rapide à cause du risque de collapsus vasculaire.

Correction des troubles hydroélectrolytiques

Solutés glucosés iso- voire hypertoniques à cause de l'hyponatrémie + hypoglycémie.
Les apports sodés doivent être adaptés à la natriurèse pour éviter une intoxication par l'eau :
– si natriurèse basse : restriction hydrique ;
– si natriurèse élevée : apports sodés sous stricte surveillance de la pression veineuse centrale.

Correction cardiovasculaire (+++)

Le remplissage vasculaire est essentiel.
Des solutés de remplissage sont utilisés en cas de collapsus.
Il faut rester prudent avec les drogues inotropes en cas d'insuffisance cardiaque.

Traitement du facteur déclenchant

Une antibiothérapie sera débutée par voie intraveineuse en cas de suspicion d'infection.

Nursing

Il est commun à tous les malades hospitalisés en réanimation (soins des yeux, de la bouche, aspiration bronchique, prévention d'escarres, etc.). Il est d'autant plus important que les patients atteints sont souvent âgés.

Traitement hormonal substitutif

► *Hormonothérapie surrénalienne*
Hémisuccinate d'hydrocortisone par voie parentérale intraveineuse : on injecte 100 mg en dose de charge puis 200 mg/24 h en continu à la seringue électrique.
Les **minéralocorticoïdes** sont également nécessaires : ***SYNCORTYL*** : 5 mg en IM x 2.

► *Hormonothérapie thyroïdienne*
On peut proposer de la **lévothyroxine sodique** sous forme injectable (***L THYROXINE SERB***) : le premier jour on prescrit une dose d'attaque de 500 µg à perfuser sur 2 h à la seringue électrique ou en perfusion.
Les jours suivants, la dose d'entretien est variable : 100 à 200 µg/24 h selon l'évolution clinique, la tolérance et l'état coronarien.
Dès que l'alimentation redevient possible, un traitement par voie orale doit prendre le relais de la voie veineuse.
D'autres auteurs préfèrent utiliser de la **liothyronine sodique** ou T3 (***CYNOMEL*** cp. à 25 µg) à la dose de 10 à 25 µg 3 fois/j par la bouche ou la sonde gastrique.

Évolution - éducation

Le pronostic reste très grave. Après traitement de l'urgence, pratiquer un bilan étiologique et hormonal puis éduquer le patient (*cf.* Insuffisance antéhypophysaire).

INSUFFISANCE SURRÉNALE AIGUË (1)

Il s'agit d'une urgence thérapeutique. Le traitement doit être débuté dès la suspicion du diagnostic.

Mesures générales

• Voie d'abord veineuse de bon calibre (centrale en cas de choc +++).
• En cas de choc ou de troubles de la conscience :
– scope, sonde vésicale, aspiration gastrique ;
– oxygène par voie nasale ;
– nursing (+++) : malade immobilisé, matelas anti-escarres, réchauffement, humidification des muqueuses, oxygénothérapie, prévention des thromboses veineuses ;
– ne pas manipuler le patient de façon intempestive : risque de mort subite.

Réhydratation, apports glucosé et ionique

En cas de choc

Commencer par un remplissage vasculaire : ***VOLUVEN*** 500 mL en 30 min.

Dans tous les cas

Soluté glucosé à 50 p. 1 000 + 3 à 4 g de NaCl dans chaque flacon :
– d'abord 1 000 mL la 1re h,
– puis 500 mL/h les 3 h suivantes,
– puis 1 500 mL à 2 500 mL pour les 20 h suivantes.
Au total : 3 à 5 000 mL pour les 24 h, contenant 200 g de glucose et 12 à 20 g de NaCl.
Aucun apport potassique.

Apports hormonaux

Le **glucocorticoïde** utilisé par voie parentérale est l'**hémisuccinate d'hydrocortisone** (amp. injectables, 100 mg). Le **minéralocorticoïde** utilisé est l'**acétate de désoxycorticostérone** (***SYNCORTYL*** : ampoules injectables de 10 mg). On remplace ensuite par la ***FLUDROCORTISONE ACÉTATE*** *per os* (*cf.* Insuffisance surrénale lente).
Deux techniques de traitement sont possibles :
– 100 mg IV directe + 400 mg en perfusion continue IVSE (à ces fortes doses, l'hydrocortisone a un pouvoir minéralocorticoïde) ;
– 100 mg en IV directe puis 100 mg en IM toutes les 6 h, associé à du ***SYNCORTYL***, 5 mg en IM toutes les 12 h.

Surveillance

Clinique

Pression artérielle (différentielle +++), diurèse, température, état de conscience.

Biologique

• Ionogramme sanguin : glycémie, Na^+, K^+ (hyperkaliémie au début), Cl^-, CO_3H^-, urée, créatinine (insuffisance rénale fonctionnelle) à répéter toutes les 4 h pendant les 12 premières heures.
• Ionogramme urinaire : Na^+, K^+.

Électrocardiogramme

Recherche de signes d'hyperkaliémie.

Traitement d'une cause

• Infection (antibiothérapie).
• Chez la femme jeune, recherche d'une grossesse.

HORMONES SURRÉNALIENNES (1) - GLUCOCORTICOÏDES

■ Hydrocortisone

HYDROCORTISONE ROUSSEL					
Hormone administrable par voie orale à raison de 20 à 30 mg/j en moyenne Répartir en 2 ou 3 fois du fait de la durée de vie réduite (6 h)	25 cp. 10 mg	3,12	I	65 %	0,12

PROPRIÉTÉS

L'**hydrocortisone** est l'hormone glucocorticoïde physiologique ayant un rôle de maintien de la glycémie (par action sur la néoglucogenèse) et de l'équilibre hydrosodé (en complément de l'aldostérone).

L'**hydrocortisone** a également une action anti-inflammatoire et antiallergique.

Elle agit également sur la volémie et la masse sanguine et a une action antichoc.

INDICATIONS

L'indication majeure de l'**hydrocortisone** est le traitement substitutif de l'insuffisance surrénale d'origine surrénalienne et hypophysaire.
On l'utilise également en réanimation.

CONTRE-INDICATIONS

Aucune : l'**hydrocortisone** est une hormone substitutive d'importance vitale.

EFFETS SECONDAIRES

Ils n'apparaissent qu'en cas de surdosage : signes d'hypercorticisme, HTA, hypokaliémie, diabète.

INSUFFISANCE SURRÉNALE AIGUË (2)

Traitement préventif

Afin d'éviter une décompensation, le patient atteint d'une insuffisance surrénale chronique doit respecter un certain nombre de règles :

– le régime doit être normalement salé et sucré ; en aucun cas on ne doit appliquer au patient traité pour insuffisance surrénale les règles diététiques qui s'appliquent lors des traitements par les corticoïdes de synthèse à visée anti-inflammatoire ;

– les **laxatifs** et les **diurétiques** sont proscrits;

– le traitement ne doit **jamais** être interrompu ;

– le patient doit être prévenu de la nécessité d'augmenter lui-même les doses en les multipliant par 2 ou 3 dès qu'il est atteint d'une maladie intercurrente (infection fébrile), soumis à une agression physique (fracture, effort physique prolongé, intervention chirurgicale, extraction dentaire) ou psychique (examen complémentaire type IRM…), à une déshydratation (sueurs abondantes) ou un accouchement. En cas de vomissements, il est indispensable de passer à la voie parentérale (**hémisuccinate d'hydrocortisone**) ; le patient doit toujours avoir avec lui (au domicile, au travail, en cas de déplacement) une ampoule d'**hémisuccinate d'hydrocortisone** ;

– le patient doit connaître les signes d'insuffisance surrénale aiguë;

– le patient doit être prévenu de la nécessité d'augmenter lui-même les doses en les multipliant par 2 ou 3 dès qu'il est atteint d'une maladie intercurrente (infection fébrile), soumis à une agression physique (fracture, effort physique prolongé, intervention chirurgicale, extraction dentaire) ou psychique, à une déshydratation (sueurs abondantes) ou avant une intervention chirurgicale ou un accouchement. En cas de vomissements, il est indispensable de passer à la voie parentérale (**hémisuccinate d'hydrocortisone**) ;

– le patient doit constamment porter sur lui une carte avec mention du traitement prescrit, des coordonnées de son médecin et de la conduite à tenir pour éviter une décompensation aiguë en situation d'urgence (accident sur la voie publique, par exemple).

L'éducation des patients atteints d'insuffisance surrénale chronique est essentielle pour éviter la survenue d'une insuffisance surrénale aiguë, qui peut mettre en jeu le pronostic vital.

HORMONES SURRÉNALIENNES (2) - MINÉRALOCORTICOÏDES

■ Désoxycortone

SYNCORTYL					
1/2 à 1 amp. en IM 1 à 2/j en fonction des signes cliniques et du ionogramme	4 amp. 10 mg	8,65	I	65 %	2,16

■ Fludrocortisone

FLUDROCORTISONE ACÉTATE					
En période aiguë d'insuffisance surrénale, la posologie est de 100 à 200 µg/j (souvent remplacée par le ***SYNCORTYL*** IM du fait des troubles digestifs) En période d'insuffisance surrénale chronique : 50 à 200 µg/j	100 cp. 10 µg 10 cp. 50 µg				

PROPRIÉTÉS

Hormone d'épargne du sodium, l'aldostérone, minéralocorticoïde naturel, est indispensable à la vie.

Elle permet la réabsorption du sodium et l'élimination du potassium en échange.

Elle contribue à maintenir l'osmolarité plasmatique et la pression artérielle.

Le stimulant principal de sa sécrétion est le système rénine-angiotensine.

Non disponible sous sa forme naturelle, elle est remplacée par la **désoxycortone** injectable ou la **fludrocortisone** administrable par voie orale.

INDICATIONS

Insuffisance surrénale par atteinte des glandes surrénales.

CONTRE-INDICATIONS

Aucune.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Association déconseillée avec des médicaments susceptibles d'entraîner des torsades de pointes, digitaliques, inducteurs enzymatiques.

EFFETS SECONDAIRES

Surdosage : rétention sodée, hypokaliémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Rifampicine, **barbituriques**, **phénytoïne**, **carbamazépine**, **diurétiques hypokaliémiants**.

INSUFFISANCE SURRÉNALE LENTE

L'insuffisance surrénale ou hypocorticisme correspond à la diminution du fonctionnement des glandes corticosurrénales. Elle peut mettre en jeu le pronostic vital et nécessite une éducation du patient afin de prévenir la survenue d'une décompensation aiguë.

Alimentation

Le traitement glucocorticoïde est donné à titre supplétif : l'apport en sel doit donc être normal (8 à 12 g/j de NaCl).

Hormonothérapie

Glucocorticoïde naturel

On prescrit le glucocorticoïde naturel (***HYDROCORTISONE***) administré par voie orale (cp. à 10 mg).

> Il est illogique et dangereux d'utiliser des corticoïdes de synthèse (**prednisone**, **prednisolone**, etc.) dans le traitement de l'insuffisance surrénale.

► *Besoins de base*

Ils sont de 1/2 à 1 mg/kg suivant l'intensité du déficit, le rapport poids/taille, le sexe.

La dose quotidienne est de 20 à 30 mg en moyenne.

► *Répartition*

De préférence, compte tenu de la faible durée de vie de l'hormone, il faut répartir les doses en 2 à 3 prises/j. Par exemple : 20 mg le matin, 5 mg à midi, 5 mg à 16 h, ou 20 mg le matin et 10 mg à midi.

► *Éducation du patient*

Cf. Insuffisance surrénale aiguë.

En cas d'intervantion chirurgicale, les doses d'**hydrocortisone** sont augmentées :

– la veille : 60 mg/j ;

– le jour de l'intervention : 50 à 100 mg IV préopératoire et perfusion peropératoire ;

– le lendemain : 100 mg.

Si la voie orale est impossible, le traitement doit être administré par IV.

Minéralocorticoïde

FLUDROCORTISONE ACÉTATE : cp. à 10 et 50 µg. On obtient ce produit à la pharmacie centrale des hôpitaux.

La prescription de **fludrocortisone** est indiquée dans l'insuffisance surrénale primitive, qui est la seule à s'accompagner d'un déficit en aldostérone (contrairement à l'insuffisance d'origine antéhypophysaire).

La dose journalière est de 50 à 200 µg (1 à 4 cp.).

Surveillance

- Clinique.
- Poids.
- Pression artérielle (+++).
- Asthénie.
- **Biologique :** uniquement au début du traitement pour vérifier la normalisation des paramètres :

– ionogramme sanguin : glycémie, Na^+, K^+ (hyperkaliémie au début), Cl^-, CO_3H^-, urée, créatinine ;

– ionogramme urinaire : Na^+, K^+ ;

– cortisol libre urinaire : ce dosage peut avoir une certaine utilité pour vérifier l'équilibre hormonal.

Traitement d'une cause

Tuberculose

Le traitement spécifique est systématique pour la plupart des auteurs devant une ISL d'origine tuberculeuse, même si la maladie est éteinte depuis longtemps. La **rifampicine** est un inducteur enzymatique qui impose une augmentation des doses d'**hydrocortisone** à 40 mg/j.

Hémochromatose

Les saignées ne permettent pas de récupérer le fonctionnement surrénal.

En cas de corticothérapie prolongée

> – Éviter un arrêt brutal (*cf.* Corticothérapie).
> – Surtout (+++) ajouter de l'**hydrocortisone** 100 mg par 24 h soit par voie buccale soit par voie parentérale si c'est nécessaire (vomissements) lorsqu'une agression est constatée ou une intervention chirurgicale prévue.

Traitement préventif des crises aiguës (+++)

Cf. Insuffisance surrénale aiguë.

NOTES

HYPERCORTICISMES (1)

Il existe trois sortes d'hypercorticismes selon la sécrétion excédentaire :
– les hypercorticismes métaboliques ou hypercortisolismes qui se traduisent par l'hypersécrétion de cortisol par la zone fasciculée de la surrénale ;
– les hyperaldostéronismes, qui se manifestent par l'hypersécrétion d'aldostérone par la zone glomérulée de la surrénale ;
– les hyperandrogénies d'origine surrénalienne.
Ces hypercorticismes peuvent être fonctionnels (sans lésion organique) ou dus à une tumeur sécrétante (bénigne ou maligne).

Maladie de Cushing

La maladie de Cushing, cause la plus fréquente des hypercortisolismes, correspond à une hyperplasie bilatérale des surrénales, secondaire à la production excessive d'ACTH par un adénome hypophysaire corticotrope.

Traitement chirurgical hypophysaire

L'exérèse de l'adénome corticotrope hypophysaire se réalise par voie transsphénoïdale même si elle n'a pu être visualisée par l'imagerie.
• Préparation non systématique à l'intervention par un traitement anticortisolique : **OP'DDD** ou **mitotane** (***LYSODREN***) à raison de 2 à 6 g/j pendant 10 à 15 j.
• Supplémentation en **hydrocortisone** avant, pendant et après l'intervention (100 mg/j) afin d'éviter une insuffisance corticotrope postopératoire.
La guérison a lieu dans 80 % des cas.

En cas d'échec

Traitement anticortisolique de 6 mois par **OP'DDD**.
En cas de récidive à l'arrêt du traitement, plusieurs possibilités :
– réintervention chirurgicale sur l'hypophyse ;
– radiothérapie hypophysaire ;
– surrénalectomie bilatérale chimique ou chirurgicale, en cas de persistance de la maladie sans possibilité de traiter l'hypophyse. Dans ce dernier cas (rarement réalisé), il faut craindre (25 % des cas) le syndrome de Nelson par croissance de l'adénome hypophysaire avec hypersécrétion d'ACTH. Une radiothérapie externe hypophysaire préventive est discutée. Un traitement hormonal substitutif est parfois nécessaire de façon temporaire après la chirurgie.

Syndromes de Cushing par tumeur sécrétante de la corticosurrénale

Ils s'accompagnent d'une baisse de l'ACTH ; il peut s'agir d'un adénome bénin, d'un corticosurrénalome malin ou d'une hyperplasie nodulaire bilatérale des surrénales.

Adénome bénin

Il siège sur une surrénale, et la glande controlatérale a tendance à s'atrophier, en raison de la baisse de l'ACTH.
La surrénalectomie est impérative. Elle est grandement facilitée par la cœliochirurgie.
Le traitement substitutif par l'**hydrocortisone** est indispensable, au moins de façon temporaire du fait de l'atrophie surrénalienne controlatérale.

Corticosurrénalome malin

Il faut pratiquer une exérèse tumorale la plus large possible, par une équipe chirurgicale entraînée.
Chimiothérapie par un anticortisolique : **OP'DDD** ou **mitotane** (***LYSODREN***), **métyrapone** (***MÉTOPIRONE***) ou encore, bien qu'il n'ait pas l'AMM pour cette indication, **kétoconazole** (***NIZORAL***) en postopératoire ou exclusive en cas de tumeur non extirpable. Le pronostic est très sombre : la survie moyenne est de 8 mois.

Hyperplasie nodulaire bilatérale

Après une éventuelle préparation par **OP'DDD**, on réalise une surrénalectomie bilatérale, suivie de la mise en route d'un traitement par **hydrocortisone**.

Syndromes de Cushing paranéoplasiques

Les syndromes de Cushing paranéoplasiques résultent de la sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur maligne (le plus souvent pulmonaire ou pancréatique). Ils se traduisent par une hyperplasie bilatérale des surrénales. On réalise l'exérèse du cancer primitif quand c'est possible. Sinon, on prescrit un **anticortisolique** ou une surrénalectomie bilatérale. Le pronostic dépend de celui de la tumeur initiale ; il est souvent mauvais.

ANTICORTISOLIQUES (1)

■ Mitotane (ou OP'DDD)

LYSODREN					
Dose initiale : 2 à 3 g/j à augmenter progressivement si besoin Débuter à 4 à 6 g/j en cas de syndrome de Cushing sévère et adapter secondairement la dose	100 cp. à 500 mg		I		

PROPRIÉTÉS

Dérivé du DDT, c'est un bloqueur enzymatique de la synthèse du cortisol ; il possède également une activité antitumorale (action cytotoxique pour le cortex surrénalien).

INDICATIONS

Syndrome de Cushing.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Doses progressives avec surveillance du taux plasmatique, quand c'est possible (ne pas dépasser 20 mg/L).
Associer systématiquement, immédiatement ou au bout de quelques jours, à un traitement par **hydrocortisone**.

EFFETS SECONDAIRES

Ses effets secondaires sont nombreux, parmi les plus fréquents :
– troubles digestifs : nausées, diarrhée, vomissements, élévation des enzymes hépatiques (GGT, ASAT, ALAT) ;
– troubles métaboliques : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie ;
– troubles neurologiques : paresthésies, vertiges, somnolence, confusion, polynévrite, etc. ;
– rashs cutanés.
Il existe un risque d'insuffisance surrénale aiguë à partir du 15e j de traitement qui nécessite de débuter une hormonothérapie substitutive par **hydrocortisone** voire **fludrocortisone** en cas de traitement prolongé ou à fortes doses.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'association à la **spironolactone** est contre-indiquée (elle bloque l'action du **mitotane**).
En raison de l'effet inducteur enzymatique : nécessité d'augmenter les doses d'**antivitamines K**, les doses substitutives d'hydrocortisone (une asthénie soulagée par une majoration des doses d'hydrocortisone signe le sous-dosage de ce traitement), risque d'efficacité moindre de la contraception œstroprogestative.

HYPERCORTICISMES (2)

Syndrome de Conn (hyperaldostéronisme primaire)

La production excessive d'aldostérone est due à une tumeur surrénalienne (qui est presque toujours un adénome bénin) ou, plus rarement à une hyperplasie bilatérale des surrénales.

Traitement médical

La **spironolactone** (***ALDACTONE***) à la dose de 3 à 5 mg/kg est capable de corriger complètement les anomalies hydroélectrolytiques dues à l'hyperaldostéronisme. Elle normalise la TA, abaisse le débit cardiaque.

Un traitement prolongé à forte dose peut entraîner des troubles sexuels : impuissance et gynécomastie chez l'homme, troubles menstruels chez la femme. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Traitement chirurgical

Le recours à la chirurgie consiste en une surrénalectomie unilatérale en cas d'adénome. Les résultats sont bons : dans 2/3 des cas la situation est normalisée, dans 1/3 des cas un traitement médical antihypertenseur est nécessaire.

Il existe un bon parallélisme entre la réponse au traitement chirurgical et l'abaissement tensionnel obtenu sous **spironolactone** (***ALDACTONE***).

ANTICORTISOLIQUES (2)

■ Métyrapone

MÉTOPIRONE					
Dose habituelle entre 250 mg et 6 g/j	50 caps. à 250 mg	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Bloqueur enzymatique de la synthèse du cortisol et de l'aldostérone.

INDICATIONS

Syndromes de Cushing tumoraux.
Exploration de l'axe hypophyso-surrénalien (test à la métopirone).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Doses à adapter en fonction de la cortisolémie.

EFFETS SECONDAIRES

Risque à long terme d'HTA ou d'insuffisance surrénalienne (associer à l'**hydrocortisone**).
Troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales.
Troubles neurologiques : céphalées, vertiges.
Allergies cutanées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Phénytoïne, **fosphénytoïne**.

HYPOGONADISMES (1)

Hypogonadismes masculins périphériques

Ils résultent d'une atteinte testiculaire congénitale ou acquise. Ces syndromes s'accompagnent d'une insuffisance testiculaire portant sur la fonction endocrine (sécrétion de testostérone) et/ou sur la fonction exocrine (formation de spermatozoïdes).

Causes

- Syndrome de Klinefelter (XXY) et anomalies chromosomiques apparentées.
- Cryptorchidie, anorchidie, déficits enzymatiques congénitaux de la synthèse de la testostérone.
- Insuffisances testiculaires acquises :
  - infectieuses (oreillons),
  - métaboliques (hémochromatose),
  - après radiothérapie,
  - post-chirurgicales et post-traumatiques.

Traitement

Il est étiologique, dès que possible.

Le traitement des hypogonadismes testiculaires consiste en une hormonothérapie substitutive à vie, basée sur l'administration de **testostérone**, après s'être assuré de l'absence de néoplasie prostatique.

► *Par voie IM*

Testostérone sous forme d'ester en solution huileuse, ayant un effet retard : **caproate de testostérone** 250 mg (***ANDROTARDYL***) à raison d'une injection de 250 mg toutes les 2 ou 4 sem.), ou **undécanoate de testostérone** 1 000 mg (***NEBIDO***) à raison d'une injection toutes les 10 à 14 sem.

► *Par voie orale*

Undécanoate de testostérone (***PANTESTONE***).

Le traitement nécessite plusieurs prises quotidiennes. Les oublis sont fréquents, ce qui est parfois un handicap lors d'un traitement au long cours dont on connaît l'observance médiocre.

► *Par voie percutanée*

L'**androstanolone** ou **dihydrotestostérone** (***ANDRACTIM***) est la forme active de la **testostérone** sur les organes génitaux et sur le système pilo-sébacé. Administrable à la dose de 125 à 250 mg/j selon l'intensité du déficit, elle est parfois moins facile à manier par les patients que la **testostérone** en gel cutané (***ANDROGEL***) utilisé à la dose de 5 g/j (soit 50 mg de **testostérone**).

Résultats

Ils sont en général bons sur le plan physique (virilisation) et psychologique. Le traitement n'a pas d'effet sur la spermatogenèse et ne rétablit pas le volume testiculaire.

Certains accidents (irritabilité, agressivité, voire délinquance) peuvent se produire chez des sujets qui acquièrent des désirs sexuels sans inhibition psychosociale (déficit de l'éducation ou niveau intellectuel bas).

Hypogonadismes féminins périphériques

Encore appelés insuffisances ovariennes primitives, ils correspondent à l'atteinte de la gonade elle-même.

Causes

- Congénitales : syndrome de Turner (XO) et anomalies chromosomiques apparentées.
- Génétiques : ovaires résistants aux gonadotrophines.
- Insuffisances ovariennes acquises :
  - auto-immmunes (dans le cadre d'une polyendocrinopathie auto-immune) ;
  - iatrogènes : après radiothérapie, chirurgie ou chimiothérapie.

Traitement

Le traitement substitutif par le **17-β-estradiol** est indispensable, sauf contre-indication, pour assurer la trophicité des organes génitaux et éviter l'ostéoporose. Si l'utérus est présent, il faut y associer la **progestérone naturelle** ou un **progestatif de synthèse** (mêmes modalités du traitement que pour celui de l'insuffisance gonadotrope en l'absence de désir de grossesse).

ANDROGÈNES (1)

■ Testostérone

ANDROTARDYL					
1 amp. toutes les 3 sem. ou tous les mois en IM profonde (utiliser une seringue en verre et injecter lentement)	1 amp. 250 mg d'**énanthate de testostérone** en sol. huileuse (1 mL)	10,26	I	65 %	10,26
PANTESTONE					
120 à 160 mg/j au début, puis 80 à 120 mg/j	60 cp. 40 mg d'**undécanoate de testostérone**	17,61	I	65 %	0,29
NEBIDO					
1 inj. IM toutes les 10 à 14 sem.	1 amp. 1 000 mg d'**undécanoate de testostérone** (4 mL)	161,94	I	NR	161,94
ANDROGEL					
5 g de gel/j en application sur la peau Dose max. : 10 g/j	30 sach. dose 2,5 g (25 mg de **testostérone**) 30 sach. dose 5 g (50 mg de **testostérone**)	74,37 74,37	I I	NR NR	2,48 2,48

■ Androstanolone

ANDRACTIM					
Une dose de 5 g de gel/j assure une testostéronémie de 2 à 4 ng/mL Dose habituelle : 5 à 10 g/j	16 doses de gel pour application locale	25,54	I	35 %	1,60

HYPOGONADISMES (2)

Hypogonadismes hypothalamo-hypophysaires

Causes

La cause de ces hypogonadismes est un déficit en gonadotrophines, d'où leur dénomination d'hypogonadismes hypogonadotrophiques.

Ils peuvent être isolés ou associés à d'autres déficits hypothalamo-hypophysaires (*cf.* Insuffisance hypophysaire).

Il y a deux variétés d'hypogonadismes hypothalamo-hypophysaires :

– les hypogonadismes congénitaux apparaissant avant la puberté (prébupertaires) se traduisent par l'absence de développement pubertaire (impubérisme). Le plus fréquent est le syndrome de Kallmann-de Morsier qui s'accompagne d'une anosmie ;

– les hypogonadismes acquis : tumoraux, infectieux, traumatiques, etc.

Traitement médical

Les modalités du traitement sont celles indiquées pour le traitement de l'insuffisance gonadotrope (*cf.* Insuffisance hypophysaire).

► *Traitement substitutif par les hormones gonadiques*

Lorsque la puberté est induite et quand il n'y a pas de désir de descendance, on s'adresse aux hormones gonadiques qui seront administrées au long cours :

– **testostérone** chez l'homme ;

– **17-β-estradiol** (1 à 2 mg/j par voie orale ou sous forme de gel ; 25 à 100 µg/j sous forme de patch) associé la **progestérone naturelle** (100 à 200 mg/j) ou à un **progestatif de synthèse** chez la femme.

► *Recours aux gonadotrophines*

Le traitement substitutif sera suspendu à chaque fois que le ou la patient(e) souhaitera procréer. On utilisera alors les **gonadotrophines** ou la pompe à **LH-RH** pour induire l'ovulation ou stimuler la spermatogenèse.

ANDROGÈNES (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

La testostérone et son métabolite actif, l'androstanolone, provoquent le développement chez l'homme des organes génitaux et le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires masculins(morphologie : voix, muscles, pilosité, comportement). Ils stimulent la libido. La testostérone n'entraîne pas le développement testiculaire.

INDICATIONS

Hypogonadismes primitifs d'origine testiculaire (congénitaux ou acquis).
Hypogonadismes d'origine hypothalamo-hypophysaire.
Gynécomastie (applications locales).

CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance cardiaque, rénale et hépatique.
Chez l'homme : cancer de la prostate, adénome de la prostate.
Chez la femme : seule l'**androstanolone** locale est autorisée dans le lichen vulvaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Chez le sportif : produit inscrit sur la liste des produits dopants, dépisté lors des tests effectués dans le cadre de la lutte contre le dopage.

EFFETS SECONDAIRES

Irritabilité, prise de poids, séborrhée, acné, rétention hydrosodée, hypercalcémie.
Avec les formes orales : augmentation des lipides sanguins (cholestérol, triglycérides).
Gynécomastie (par aromatisation en œstrogènes) en cas de surdosage.
Polyglobulie.
Rares hépatites cholestatiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Anticoagulants : surtout avec les formes injectables, surveiller les fluctuations de l'INR.

GYNÉCOMASTIES (1)

La gynécomastie est l'augmentation non tumorale du volume d'un ou des deux seins chez l'homme. Elle est la conséquence d'une hyperplasie mammaire en réponse à un déséquilibre local ou systémique entre œstrogènes et androgènes. Elle est souvent physiologique, mais le diagnostic de gynécomastie idiopathique ne doit être porté qu'après avoir éliminé une cause endocrinienne, tumorale ou iatrogène.

Étiologies

Gynécomasties physiologiques

- Gynécomastie néonatale.
- Gynécomastie pubertaire.
- Gynécomastie du sujet âgé.

Gynécomasties d'origine tumorale

- Tumeurs endocrines du testicule (leydigome, tumeurs à cellules de Sertoli).
- Adénomes hypophysaires.
- Tumeurs surrénaliennes œstrogéno-sécrétantes (exceptionnelles).
- Gynécomasties paranéoplasiques.

Causes endocriniennes

- Hypogonadismes hypergonadotrophiques (syndrome de Klinefelter).
- Hypogonadisme hypogonadotrophique (adénomes hypophysaires).
- Pseudo-hermaphrodismes masculins.
- Hyperthyroïdie.

Causes générales

- Insuffisance hépato-cellulaire, quelle qu'en soit la cause.
- Insuffisance rénale chronique (en début d'hémodialyse).
- Traumatismes thoraciques, atteintes de la moelle dorsale.

Causes médicamenteuses

Hormones et antihormones	**Œstrogènes** **Androgènes** aromatisables en œstrogènes : **testostérone** et ses esters **Antiandrogènes stéroïdiens** (**acétate de cyprotérone**) et **non stéroïdiens** (**flutamide**, **nilutamide**, ***CASODEX***) **Inhibiteurs de la 5-αréductase : finastéride** **Hormone gonadotrope** : **HCG** **Agonistes de la LHRH** **Antiminéralocorticoïdes** : **spironolactone**, **canrénoate de potassium** **Anticortisolique** : **OP'DDD**
Médicaments de la sphère digestive	**Cimétidine** **Métoclopramide**
Anti-infectieux	**Imidazolés** : **kétoconazole**, **métronidazole** **Isoniazide**
Médicaments cardiovasculaires	**Digitaliques** : **digoxine**
Antihypertenseurs : **méthyldopa**, **réserpine**	**Amiodarone** **Vérapamil** **Nifédipine**
Psychotropes	
Neuroleptiques	**Phénothiazines** : **chlorpromazine**, **perphénazine**, etc. **Butyrophénones** : **halopéridol**, **dropéridol**, etc. **Benzamides** : **tiapride**, **sulpiride**, etc.
Antidépresseurs tricycliques : **clomipramine**, **imipramine**, etc.	
Phénytoïne	
Chimiothérapie anticancéreuse	**Agents alkylants** **Vindésine**

GYNÉCOMASTIES (2)

Traitement

C'est avant tout celui de la cause. Dans 20 à 30 % des cas, on ne retrouve aucune étiologie et on porte le diagnostic de gynécomastie idiopathique.

• **Le traitement médical** des gynécomasties pubertaires ou idiopathiques est décevant, mal évalué et ne se conçoit que dans les formes récentes. On peut faire appel à un androgène non aromatisable et notamment à l'**androstanolone** sous forme de gel percutané (***ANDRACTIM***).

• **Le traitement chirurgical** s'impose en cas de gynécomastie volumineuse, mal supportée, ainsi que dans les formes non régressives à distance de la puberté.

HIRSUTISME (1)

Il se définit par l'existence chez la femme d'une pilosité androgénodépendante à des endroits où elle n'existe pas normalement : visage, thorax, abdomen, périnée, face interne des cuisses, région lombaire.

Le traitement est fonction de l'origine de l'hyperproduction d'androgènes : surrénales, ovaires, ou d'une hypersensibilité de la peau.

Des mesures cosmétiques sont toujours indispensables : utilisées en attendant l'efficacité des traitements hormonaux (plusieurs mois), elles consistent en une épilation électrique pour le visage, à la cire, à la pince et une décoloration dans les autres régions du corps. Le rasage est interdit (stimulation du follicule pileux). Il existe un traitement local, non remboursé, ralentissant et prévenant la repousse des poils dont l'effet est visible après 2 mois d'utilisation et réversible à l'arrêt : l'**éflornithine hydrochloride** (***VANIQUA***). Les effets secondaires sont modérés (érythème, irritation, etc.) et rares.

Hyperandrogénies surrénaliennes

Tumeur surrénalienne androgénosécrétante

La chirurgie s'impose. Elle a été très simplifiée par la cœlioscopie.

Blocs enzymatiques à révélation tardive

► *Freinage surrénalien*

L'**hydrocortisone** à la dose de 20 mg/j permet d'éviter l'hypersécrétion d'ACTH réactionnelle au déficit relatif en cortisol et corrige donc l'hyperandrogénie. Certains auteurs ont proposé l'utilisation de la **dexaméthasone** (***DECTANCYL***) dont l'action freinatrice est plus importante.

Les **corticoïdes** entraînent parfois plus d'effets secondaires que de bénéfices, surtout si le bloc est partiel.

► *Traitement antiandrogénique*

Il peut être associé au traitement corticoïde ou prescrit seul, surtout lorsque le bloc est de faible intensité.

On utilise de l'**acétate de cyprotérone** (***ANDROCUR***) à la dose de 50 mg/j pendant 21 j sur 28.

Ce traitement étant atrophiant pour la muqueuse utérine qui peut saigner de façon anarchique, il est associé à un **traitement œstrogénique** (**17-β-estradiol**). Ce dernier est prescrit de façon variable soit 21 j par cycle, soit durant les 2 dernières semaines de chaque cycle. Les doses sont adaptées pour chaque femme afin d'éviter un surdosage : douleurs mammaires, prise de poids.

- On privilégie la voie transdermique sous forme de gel percutané (***OESTROGEL***, ***ESTREVA*** gel, etc.) ou de patch (***ESTRADERM TTS***, ***DERMESTRIL SEPTEM***, etc.).
- L'estradiol peut également être prescrit *per os* (***ESTROFEM***, ***ESTREVA*** comprimés, ***OROMONE***, ***PROVAMES***, etc.).

Le traitement est contraceptif à partir du 2e cycle. Il faut prévenir la patiente. La fertilité est recouvrée 2 cycles après l'arrêt du traitement.

ANTIANDROGÈNES

■ Cyprotérone acétate

ANDROCUR					
1 cp./j pendant 3 sem. ; arrêt 8 j Traitement prolongé plusieurs années	20 cp. séc. 50 mg	13,69	I	65 %	0,68

Il existe un comprimé à 100 mg à utiliser uniquement pour le traitement du cancer de la prostate.

PROPRIÉTÉS

Stéroïde de synthèse de la classe des **progestatifs** ayant une puissante action inhibitrice sur les récepteurs périphériques de la testostérone. Donné 21 j par cycle, le produit a également une action antigonadotrope, inhibant la sécrétion de FSH/LH et un effet progestatif sur l'utérus et le sein.
La demi-vie du produit est de 48 h environ avec une métabolisation par le foie et une élimination digestive (70 %) et urinaire (30 %).

INDICATIONS

Chez la femme : traitement antiandrogénique dans les hirsutismes quelle qu'en soit l'origine, associé à de l'**éthinylestradiol**.
Chez l'homme : traitement palliatif du cancer de la prostate.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : le produit a une action anticonceptionnelle dès le 1er cycle. Effets féminisants liés à la dose sur les fœtus mâles observés chez l'animal, non rapportés chez la femme pour le moment.
Diabète sévère ou déséquilibré, angor ou infarctus, antécédents thromboemboliques, affections hépatiques graves, dépression sévère, allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Arrêt du traitement en cas d'élévation des transaminases (à doser avant traitement), de suspicion de phlébite, de céphalées tenaces. Surveiller le poids, la pression artérielle, les transaminases et la glycémie.

EFFETS SECONDAIRES

Céphalées, asthénie, prise de poids, aggravation d'une insuffisance veineuse.
Perturbation du cycle menstruel : spottings, saignements intermenstruels ou aménorrhée.
Aggravation du diabète.

HIRSUTISME (2)

Hyperandrogénies ovariennes

Tumeurs ovariennes androgénosécrétantes

Le traitement est chirurgical.

Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

Il est responsable d'une aménorrhée ou spanioménorrhée associée à une hyperproduction d'œstrogènes et d'androgènes par les ovaires.

En dehors du désir de grossesse, il convient de freiner les ovaires pour traiter les conséquences de l'hyperfonctionnement ovarien et notamment l'hirsutisme.

► *Associations œstroprogestatives*

Il est possible de freiner les ovaires par une pilule œstroprogestative contenant au moins 30 µg d'**éthynilestradiol** et un **progestatif** peu androgénique : **norgestimate**, **désogestrel** et **gestodène** (***MÉLODIA***, ***MERCILON***).

► *Traitement antiandrogénique*

C'est un traitement à la fois étiologique (antigonadotrope) et symptomatique (antiandrogène) dont les effets s'additionnent. On peut utiliser l'**acétate de cyprotérone** (***ANDROCUR***) à la dose de 50 à 100 mg pendant 3 sem. par mois en association au **17-β-estradiol** *per os* ou transdermique (3 sem. par mois). Il existe une pilule associant 35 µg d'**éthynilestradiol** à une faible dose d'**acétate de cyprotérone** (2 mg : ***DIANE 35***. Elle n'est pas plus efficace sur l'hirsutisme que les pilules œstroprogestatives classiques. On peut aussi utiliser la **drospirénone** contenue dans ***JASMINE*** et ***JASMINELLE***.

Hirsutisme idiopathique

Il n'est pas dû à un excès de la production d'androgènes, mais à une sensibilité accrue du follicule pileux à l'action des androgènes.

Le traitement antiandrogénique doit être discuté en fonction de l'intensité de l'hirsutisme, de la gêne esthétique et du psychisme de la femme.

Il doit tenir compte des contre-indications : hyperlipidémies, diabète non insulinodépendant, obésité importante, risques veineux.

Il associe ***ANDROCUR***, 1 cp. pendant 21 j et du **17-β-estradiol** par voie transdermique.

Le traitement doit être prolongé pendant 3 ans au moins pour juger des résultats, en raison de la longueur du cycle pilaire.

NOTES

HYPERTHYROÏDIE (1)

L'hyperthyroïdie se traduit par la production excessive des hormones thyroïdiennes, dont la conséquence est la thyrotoxicose.
L'hyperthyroïdie la plus fréquente est d'origine immunitaire : c'est la maladie de Basedow, conséquence de la stimulation non régulée de la thyroïde par des anticorps se fixant sur les récepteurs de la TSH. Le traitement consiste à bloquer la sécrétion thyroïdienne jusqu'à ce que la maladie s'éteigne d'elle-même. En revanche les hyperthyroïdies tumorales (nodules toxiques, goitres nodulaires toxiques) doivent, dans la plupart des cas, être opérées.

Maladie de Basedow non compliquée

Traitement d'attaque

► *Mesures générales*

• Repos physique (arrêt du sport) et psychique (arrêt de travail si besoin).

• **Anxiolytiques** type **benzodiazépines** (***LEXOMIL***) si besoin : 1/4 cp. matin et midi ; 1/2 cp. le soir.

• **β-bloquant non cardiosélectif**, ex : ***AVLOCARDYL*** 1/2 à 1 cp. 3 à 4 fois/j ou ***AVLOCARDYL LP*** 1 à 2 gél./j en cas de palpitation.

• Réalisation systématique d'un ECG (ou au minimum auscultation cardiaque) à la recherche d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire (AC/FA).

• Vérification de l'absence de grossesse et prescription d'une contraception efficace.

► *Antithyroïdiens de synthèse (ATS)*

• Le **carbimazole** (***NÉO-MERCAZOLE***) est prescrit en première intention, à raison de 40 à 60 mg/j soit 2 à 3 cp. à 20 mg/j en 1 ou 2 prises.

Surveillance hématologique : RISQUE D'AGRANULOCYTOSE IMMUNO-ALLERGIQUE.

• NFS tous les 10 j pendant les 2 premiers mois puis mensuelle ; arrêt des **ATS** si neutropénie < 1 200/mm³. Le malade doit être prévenu de la nécessité de faire pratiquer en urgence une NFS en cas de fièvre, angine ou toute autre pathologie infectieuse.
En cas d'intolérance au **carbimazole**, on a recours aux autres **ATS** : **benzylthiouracile** (***BASDÈNE***) ou **propylthiouracile** (***PROPACYL***).

► *Durée du traitement d'attaque : 2 mois*
À cette phase, le dosage de la T4 libre (T4L) ou de la T3 libre (T3L) en cas d'hyperthyroïdie à T3 est à réaliser à partir de la 4e sem., et pas avant. Surveillance régulière de T4 et TSH. La surveillance de T3 n'est pas systématique.

Traitement d'entretien

Il y a deux possibilités :

► *Diminution progressive de la dose d'ATS*
Diminution de la dose d'**ATS** (par exemple : 40 - 30 puis 20 mg de ***NÉO-MERCAZOLE***/j) jusqu'à normalisation des signes cliniques et des taux de T4L (ou T3L) et TSH. On atteint en général une dose d'entretien de 15 à 10 mg/j. Il convient alors de répéter les dosages des index hormonaux.

► *Association d'ATS et de **lévothyroxine sodique***
Elle consiste à maintenir les **ATS** à des doses supérieures aux doses précédentes (20 à 40 mg/j de ***NÉO-MERCAZOLE*** par exemple) et, pour éviter un passage en hypothyroïdie iatrogène, d'ajouter du ***LÉVOTHYROX*** (75 à 100 µg/j) dès l'obtention de l'euthyroïdie. Dans ce cas le dosage des index hormonaux est suffisant tous les 3 ou 4 mois.
Durée du traitement d'entretien : 18 à 24 mois, puis arrêt progressif sur 2 mois.

ANTITHYROÏDIENS DE SYNTHÈSE (1)

■ Benzylthiouracile

BASDÈNE					
Traitement d'attaque : 9 à 12 cp./j Traitement d'entretien : 2 à 4 cp./j	50 cp. à 25 mg	3,79		65 %	0,08

■ Carbimazole

NÉO-MERCAZOLE					
Traitement d'attaque : 40 à 60 mg/j Traitement d'entretien : 10 à 15 mg/j à atteindre progressivement	50 cp. 5 mg 30 cp. 20 mg	3,74 4,50		65 % 65 %	0,07 0,15

■ Propylthiouracile

PRORACYL					
Traitement d'attaque : 6 à 9 cp./j Traitement d'entretien : 1 à 4 cp./j	30 cp. 50 mg 90 cp. 50 mg	9,08 26,17	I I	65 % 65 %	0,30 0,29

HYPERTHYROÏDIE (2)

Rechutes

La rechute est souvent annoncée par la persistance des anticorps antirécepteurs de la TSH à la fin du traitement.
Le traitement médical peut être repris pour une nouvelle cure de 16 à 18 mois si le goitre est petit, les signes peu intenses et le patient hostile à un traitement radical.
Dans tous les autres cas, on préfère un traitement radical : chirurgie ou **iode radioactif** après préparation par **antithyroïdiens de synthèse**, afin de traiter en euthyroïdie. S'il existe une contre-indication aux **ATS** : solution de ***LUGOL*** et/ou **β-bloquants**.

► *Chirurgie*

Indications préférentielles de la chirurgie :
– gros goitre,
– thyroïdes nodulaires,
– difficultés de suivi,
– femmes jeunes désirant procréer.

• Technique : thyroïdectomie subtotale laissant un « mur » postérieur de volume thyroïdien d'environ 6 à 8 g. (Une thyroïde normale pèse 10 à 15 g.)
• Inconvénients :
– rares : lésions des nerfs récurrents, hypoparathyroïdie ;
– rechutes : 7 % ;
– hypothyroïdies : en cas de geste large.
• Surveillance postopératoire : dosage de la T4L et de la TSH après un mois, puis tous les 3 mois pendant un an, annuellement ensuite.

► *Iode radioactif (IRA)*
• Indications de l'**IRA** :
– goitre diffus, petit ou modéré ;
– absence de surcharge iodée ;
– personnes âgées ou difficiles à opérer.
• Contre-indication : grossesse, incontinence urinaire.
• Prévenir les femmes jeunes ou en âge de procréer de la nécessité d'une contraception efficace 6 mois après la dose d'**iode**.
• Nécessité d'interrompre la préparation par **ATS** 5 j avant la dose d'**iode**.
• Inconvénients : rechutes en cas de doses insuffisantes et surtout hypothyroïdies à long terme (30 %).
• Inconvénients : rechutes en cas de doses insuffisantes et surtout hypothyroïdies pouvant survenir à long terme (30 %).
• Surveillance : dosage de la T4L et de la TSH toutes les 4 à 6 sem. pendant les 3 premiers mois, puis à 6 mois (ou en fonction de la clinique), puis annuellement.

Maladies de Basedow compliquées

Cardiothyréoses

► *Troubles du rythme*
• **β-bloquants non cardiosélectifs** : on utilise ***AVLOCARDYL*** : 80 à 160 mg/j.
• **Anticoagulants** systématiques en cas d'AC/FA.

► *Insuffisance cardiaque*
Elle guérit avec l'hyperthyroïdie mais peut persister chez les sujets âgés ou au cœur antérieurement lésé.

Exophtalmies sévères

► *Mesures locales*
• Protection cornéenne par larmes artificielles et collyre de **méthylcellulose** (***CELLUVISC***) : 1 g x 2 à 7/j ; lunettes sombres et enveloppantes, **collyre antibiotique** dans les formes sévères.
• Occlusion des yeux la nuit par adhésif sur les paupières, position tête surélevée pour diminuer l'œdème.

► *Mesures générales dans les formes malignes*
• **Corticothérapie : prednisone** ou **prednisolone** (***CORTANCYL***, ***SOLUPRED***) : 1 à 2 mg/kg/j. Traitement d'une durée de 1 mois en diminuant progressivement la corticothérapie de 20 mg chaque sem..
• **Radiothérapie externe rétro-orbitaire** : à la dose de 25 Gy seule ou associée aux **corticoïdes**.
• **Chirurgie** : en urgence pour décomprimer le nerf optique ou à distance en cas d'atteinte séquellaire.

ANTITHYROÏDIENS DE SYNTHÈSE (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Les thiourés (**benzylthiouracile**) et les imidazoles (**carbimazole**) bloquent l'activité de la thyroïde en inhibant l'organification de l'iode et la transformation des iodotyrosines en iodothyronines. Le **propylthiouracile** (PTU) inhibe en outre la conversion périphérique de la T4 en T3.

INDICATIONS

Hyperthyroïdies diffuses.
Préparation à la thyroïdectomie de toutes les hyperthyroïdies.

CONTRE-INDICATIONS

Cancers thyroïdiens différenciés.
Hémopathies préexistantes.
Insuffisance hépatique.

EFFETS SECONDAIRES

Leuconeutropénie modérée

Une leucopénie entre 3 500 et 4 000/mm³ et une neutropénie = 1 500/mm³ sont fréquentes au cours de l'hyperthyroïdie : elles ne contre-indiquent pas les **ATS**. La surveillance rapprochée de la NFS permet de s'assurer de sa normalisation spontanée. L'arrêt s'impose si les PNN sont < 1 200/mm³.
L'agranulocytose, rare mais grave, est de mécanisme immunoallergique (0,5 % des cas).
L'allergie au **carbimazole** n'est pas forcément croisée avec une allergie au PTU.
Surveillance de la NFS tous les 10 j pendant 2 mois puis tous les mois et si fièvre, angine ou toute autre infection.
L'aplasie médullaire est exceptionnelle.

Accidents digestifs

Nausées, vomissements et épigastralgies. Toxicité hépatique : le **carbimazole** peut entraîner un ictère cholestatique pur ; le PTU peut provoquer une cytolyse.

Réactions cutanées

Rash érythémateux, urticaire, arthralgies et myalgies.

Augmentation du volume du goitre

Cette manifestation se rencontre lors de traitements prolongés sans surveillance ou en cas de surdosage par les **ATS**. Il existe toujours une hypothyroïdie associée. Cet inconvénient est évité par l'adjonction de **L-thyroxine**.

CONTRE-INDICATIONS

- **Grossesse**

Les **ATS** traversent la barrière placentaire. Il n'y a pas de contre-indication absolue mais le traitement par **ATS** doit être prescrit à la dose la plus faible possible et sous surveillance (*cf.* Hyperthyroïdies - Formes particulières).
Avant la 7e sem., il faut prescrire le **propylthiouracile** car il y a un risque d'aplasie du cuir chevelu chez l'enfant avec le **carbimazole**.

- **Allaitement** : contre-indiqué car les **ATS** sont excrétés dans le lait.

HYPERTHYROÏDIE (3)

Hyperthyroïdies tumorales

Adénome toxique

• Préparation par **ATS** systématique : ***NÉOMERCAZOLE*** 40 mg/j jusqu'à euthyroïdie puis lobectomie ou **iode radioactif**.

Goitre multinodulaire toxique

Préparation par les **ATS** systématique comme pour l'adénome toxique puis **traitement chirurgical** (thyroïdectomie subtotale ou totale) ou **iode radioactif**.

Hyperthyroïdies induites par l'iode

La plus fréquente est de loin l'hyperthyroïdie induite par la ***CORDARONE***.
Arrêt total et définitif des produits iodés responsables. La plupart de ces hyperthyroïdies guérissent seules.
– Les **ATS** sont beaucoup moins efficaces qu'au cours des autres hyperthyroïdies et il convient de prescrire des doses supérieures ; certains préfèrent le **propylthiouracile** au **carbimazole**.
– Les **β-bloquants** sont indispensables.
– La corticothérapie est parfois utile (elle diminue la libération des hormones thyroïdiennes).
Le **perchlorate de potassium** est parfois utilisé dans les formes sévères.

L'essentiel est de pouvoir attendre l'élimination **spontanée** de l'iode, ce qui nécessite quelques semaines à plusieurs mois.

Hyperthyroïdies de la femme enceinte

Il faut distinguer l'hyperthyroïdie de l'évolution physiologique de la TSH au cours de la grossesse. Un goitre, une auto-immunité et notamment des Ac antirécepteurs de la TSH sont en faveur d'une maladie de Basedow.

Traitement médical par ATS

Les **ATS** sont autorisés chez la femme enceinte avec une préférence pour le **propylthiouracile** avant la 7e sem.
Le but est l'obtention d'une T4L dans les valeurs hautes de la normale, avec la dose la plus faible possible d'**ATS**. Ce traitement n'est pas tératogène et permet d'atteindre en général la fin de la grossesse sans problème. En raison de l'amélioration naturelle de la maladie de Basedow durant la grossesse il est souvent possible d'arrêter les **ATS** dans les derniers mois.
En revanche, la surveillance clinique et biologique s'impose dans le post-partum, l'hyperthyroïdie peut s'exacerber ou récidiver. Lorsque les anticorps antirécepteurs de la TSH sont présents à des taux élevés, une surveillance fœtale rapprochée par l'obstétricien est nécessaire.
L'allaitement est contre-indiqué chez une femme sous **ATS** (risque d'hypothyroïdie du nourrisson).

Traitement chirurgical

S'il est indispensable, il faut intervenir entre le 3e et le 6e mois.

Hyperthyroïdies de l'enfant

• **Traitement médical** : toujours utilisé en premier. Il peut être nécessaire de recommencer 2 ou 3 fois la cure d'**ATS**.
• **Chirurgie** : meilleure solution en cas de récidives rapides et/ou de gros goitre.

Il n'y a pas d'indication à un avortement thérapeutique, mais il est nécessaire d'éviter toute grossesse chez une femme non enceinte hyperthyroïdienne devant être traitée par **ATS**.

IODE

■ Iode

LUGOL FORT (SOLUTION DE)					
60 à 90 gttes/j en 3 prises (20 gttes avant chaque repas dans un peu de lait pour le goût) Le traitement ne doit pas dépasser quelques semaines	1 fl. (iodure métalloïdique 5 g + iodure de potassium 10 g + eau distillée QSP 10 mL)			0,00 %	

PROPRIÉTÉS

L'iode est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes. L'apport souhaitable est de 250 à 300 µg/j.
En excès, l'iode bloque les mécanismes d'élaboration des hormones thyroïdiennes. Il est accumulé massivement dans la glande thyroïde puis est lentement éliminé dans les urines en plusieurs semaines ou mois.

INDICATIONS

Goitre endémique : prévention et traitement.
L'administration d'**iode** à titre préventif se fait par iodation du sel de cuisine, ou de l'eau de boisson, ou plus rarement du pain. Ce traitement est réalisé à l'échelon national.
Hyperthyroïdie : l'**iode** est un traitement efficace des hyperthyroïdies diffuses (maladie de Basedow).
Il n'est utilisé qu'en cas de contre-indication des **antithyroïdiens de synthèse** et dans le but de préparer le patient à la chirurgie.
Il y a un phénomène d'échappement qui se traduit par la réapparition d'une hyperthyroïdie.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie à l'iode : des accidents graves peuvent survenir : œdème de Quincke, rashs généralisés.
Grossesse.
Contre-indication formelle : blocage de la thyroïde fœtale.

EFFETS SECONDAIRES

Iodisme : goût métallique de la salive, troubles digestifs, éruptions cutanées acnéiformes.
Allergie à l'iode.
Hypothyroïdies par blocage thyroïdien.
Hyperthyroïdies (effet Wolff-Chaïkoff).

Facteurs déclenchants d'une crise aiguë thyrotoxique

- Traitement chirurgical ou par iode radioactif d'une hyperthyroïdie chez un patient mal préparé.
- Infection.
- Traumatisme.
- Intervention chirurgicale.
- Accouchement, toxémie gravidique.
- Acidocétose diabétique.

Traitement d'une crise aiguë thyrotoxique

- Hospitalisation en réanimation.
- Nursing.
- Refroidissement progressif en cas d'hyperthermie.
- Traitement du collapsus : **amines vasopressives**.
- **ATS** par voie digestive intensive (sonde gastrique) : **propylthiouracile** (80 à 100 mg).
- **Iodure de sodium** IV : 250 mg toutes les 6 h.
- **β-bloquant**s à forte dose : ***AVLOCARDYL*** 140 mg/j.
- **Corticoïdes** : 1 mg/kg/j.

IODE ET MÉDICAMENTS (1)

Les besoins en iode de l'organisme sont de 250 µg/j environ, chez l'adulte. Les apports iodés (eau et aliments) couvrent ces besoins.

Lorsque les apports iodés augmentent, la production des hormones thyroïdiennes s'accroît jusqu'à une valeur limite, puis elle diminue par blocage de l'organification des iodures. Il s'agit de l'effet Wolff-Chaïkoff ; il est en général transitoire, d'où l'action limitée dans le temps du soluté iodo-ioduré dit de ***LUGOL***, autrefois utilisé dans le traitement de la maladie de Basedow. L'augmentation des apports iodés, réalisée notamment par la prescription de médicament iodés ou l'administration de produits iodés de contraste (voir tableaux) peut conduire à deux situations pathologiques opposées :

– chez certains sujets, notamment en cas d'anomalie mineure de la synthèse des hormones thyroïdiennes ou d'existence d'une thyroïdite sous-jacente, il n'y a pas d'échappement à l'effet Wolff-Chaïkoff et une hypothyroïdie s'installe ;

– à l'inverse, d'autres sujets développent une hyperthyroïdie soit parce qu'ils sont porteurs d'un goitre ancien, remanié, en général multinodulaire, comportant des nodules fonctionnels qui s'activent en raison de l'apport accru d'iode, soit parce que l'apport d'iode entraîne sur une glande antérieurement saine la libération subite de la réserve hormonale contenue dans les vésicules thyroïdiennes (thyroïdite iodée).

Ces dysthyroïdies induites par l'iode sont en général transitoires ; leur durée dépend de la quantité du produit iodé administré et de sa vitesse d'élimination. Elle va de quelques jours (produit à base d'érythrosine) à plusieurs mois.

Des recommandations relatives à l'utilisation des produits de contraste iodés ont été émises par la Société française d'endocrinologie et la Société de radiologie, à l'usage des radiologues.

Chez le nouveau-né prématuré et de petit poids : éviter autant que possible l'administration de produits de contraste iodés, ou utiliser la dose la plus faible possible (risque d'hypothyroïdie).

Chez l'adulte, il y a contre-indication absolue en cas d'hyperthyroïdie non traitée (risque d'aggravation), ou si le patient doit bénéficier d'une scintigraphie thyroïdienne ou d'une administration thérapeutique d'iode radioactif.

Les contre-indications relatives sont les suivantes :

– goitre nodulaire (notamment chez les sujets âgés ou cardiaques) ;

– thyroïdite auto-immune ;

– maladie de Basedow en rémission (pas de contre-indication en cours de traitement par les **ATS**) ;

– antécédents d'hyperthyroïdie par surcharge iodée.

Les dysthyroïdies (hyperthyroïdie ou hypothyroïdie) secondaires à une surcharge iodée les plus fréquentes sont dues à l'**amiodarone** (***CORDARONE***). Alors que les besoins quotidiens en iode sont environ de 0,2 mg/j, un comprimé en apporte environ 9 mg. De plus l'**amiodarone** a une demi-vie d'élimination longue d'environ 10 j.

IODE ET MÉDICAMENTS (2)

Les 4 produits les plus riches en iode*

MÉDICAMENT	UNITÉ	CONTENU (en µg)	PRODUIT IODÉ	SPÉCIALITÉ
BÉTADINE	solution, pansements 10 g p. 100 g	100 000	Polyvidone iodée	Mal. infectieuses
CORBIONAX	cp.	80 000	Amiodarone	Cardiologie
CORDARONE	cp.	80 000	Amiodarone	Cardiologie
COLCHIMAX	cp.	14 300	Iodure de tiémonium	Rhumatologie

Produits de contraste iodés

TRIIODÉS SOLUBLES UROANGIOGRAPHIQUES	
TÉLÉBRIX	
TÉLÉBRIX 30 MEGLUMINE	
TÉLÉBRIX 12 SODIUM	
TRIIODÉS HYDROSOLUBLES NON IONIQUES neurologiques, vasculaires, urologiques	
IOMÉRON	
IOPAMIRON (200, 200, 370)	
IVÉPAQUE	
OMNIPAQUE (180, 240, 300, 350)	
OPTIJECT	
OPTIRAY (300, 350)	
ULTRAVIST (300, 370)	
VISIPAQUE (150, 270, 320)	
XENETIX (250, 300, 350)	
HEXAIODÉS UROANGIOGRAPHIQUES	
HEXABRIX	
AUTRES PRODUITS DE CONTRASTE IODÉS	
GASTROGRAPHINE	gastroentérologie
LIPIODOL	lymphographie
TÉLÉBRIX GASTRO	gastroentérologie
TÉLÉBRIX HYSTERO	gynécologie

* Les besoins moyens en ioded'un adulte étant de 200 à 250 µg/j, un seul comprimé de ***CORDARONE*** apporteprès de 400 fois la dose quotidienne !

HYPOTHYROÏDIE (1)

Forme habituelle non compliquée

Le traitement s'effectue en ambulatoire.

Traitement substitutif par lévothyroxine sodique

► *Posologie de départ*

LÉVOTHYROX : 1 cp. à 50 µg ou à 75 µg le matin, voire d'emblée 100 µg/j si l'hypothyroïdie est récente chez un sujet jeune.

► *Progression des doses*

Paliers de 25 µg par sem. jusqu'à la dose finale d'équilibre (100 à 150 µg/j) jugée sur des taux de TSH normaux.

Le dosage de la TSH pour la surveillance doit être pratiqué 4 à 6 sem. après la dernière modification de posologie.

Chez le sujet âgé ou avec antécédents de cardiopathie

Mesures générales

• Risques de crises d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde.
• Recherche et correction d'une anémie.
• Majoration du traitement de l'insuffisance coronarienne, s'il est déjà prescrit.
• Sinon, mise en route d'un traitement à titre préventif, en choisissant de préférence :

– soit un **β-bloquant** (en l'absence de contre-indication) de préférence cardiosélectif.

Ex. : ***SECTRAL*** : 1 à 2 cp. à 200 mg/j ;

– soit un **inhibiteur calcique** en remplacement ou en complément du traitement par **β-bloquants**.

ADALATE (caps. à 10 mg) : 1 caps. 3 fois/j ou ***LOXEN*** 20 mg : 1 cp. 3 fois/j.

Traitement substitutif prudent et progressif

► *Dose initiale*

LÉVOTHYROX : 1/2 cp. à 25 µg.

Surveillance clinique et ECG quotidienne au début.

► *Progression des doses*

Paliers de 12,5 µg (***LÉVOTHYROX*** : 1/2 cp. à 25 µg) toutes les 2 sem.. La dose d'entretien doit rester en deçà des posologies « habituelles », au maximum 75 µg/j. On augmente ensuite la dose en fonction du contrôle hormonal réalisé 4 à 6 sem. plus tard.

► *En cas de douleur angineuse*

Si des douleurs précordiales surviennent, la conduite à tenir est la suivante :

– ECG pendant la douleur ;
– prescrire une pulvérisation de ***NATISPRAY*** ;
– arrêter l'augmentation de **L-thyroxine** ;
– revenir au palier précédant la douleur pendant une semaine ;
– majorer le traitement de l'insuffisance coronarienne.

But du traitement

Chez le sujet cardiaque ou coronarien, on ne recherche pas à normaliser à tout prix la TSH. L'obtention d'une TSH à la limite supérieure de la normale est parfois suffisante.

Surveillance biologique de l'hypothyroïdie traitée

• La surveillance d'un patient atteint d'une hypothyroïdie primaire repose sur le dosage de la TSH.
• Le dosage de la T4L peut être utile ; il est seul réalisé dans les hypothyroïdies d'origine haute.
• Dans les hypothyroïdies d'origine haute, il faut d'abord substituer un déficit corticotrope.
• Le dosage de la T3L est inutile.

Une fois l'équilibre du traitement atteint, et en l'absence de pathologie intercurrente ou de signes cliniques, un contrôle annuel est suffisant.

HORMONES THYROÏDIENNES

■ Lévothyroxine sodique

LÉVOTHYROX					
La posologie de remplacement est de 1,5 µg/kg/j soit 100 à 150 µg/j en une seule prise le matin à jeun	28 cp. séc. 25 µg	1,07	II	65 %	0,04
	28 cp. séc. 50 µg	1,57	II	65 %	0,06
	28 cp. séc. 75 µg	2,08	II	65 %	0,07
	28 cp. séc. 100 µg	2,58	II	65 %	0,09
	28 cp. séc. 125 µg	3,10	II	65 %	0,11
	28 cp. séc. 150 µg	3,61	II	65 %	0,13
	28 cp. séc. 175 µg	4,11	II	65 %	0,15
	28 cp. séc. 200 µg	4,62	II	65 %	0,17
L THYROXINE SERB					
Seule forme injectable disponible (voie IM ou IV)	450 gttes (1 gtte = 5 µg) soluté buvable 15 mL conserver à + 4°C	2,75	II	65 %	0,01
	6 amp. de 1 mL à 200 mg/mL		II		

■ Liothyronine sodique

CYNOMEL					
Hypothyroïdie non traitée : posologie initiale est de 1/4 ou 1/2 cp. à adapter de façon hebdomadaire	30 cp. à 25 µg	2,87	II	65 %	0,10

■ Liothyronine sodique + lévothyroxine sodique

EUTHYRAL					
Produit à n'utiliser que dans des cas très particuliers (comas thyroïdiens)	50 cp. à 100 µg de LT4 + 20 µg de LT3	3,21	II	35 %	0,06

PROPRIÉTÉS

L'hormone active est la T3 mais l'hormone de remplacement utilisée est la T4. Elle est de durée plus longue (8 j), convertie en T3 dans l'organisme.
Absorption digestive rapide. Biodisponibilité : 50 %. Passage intact dans la circulation. Durée d'action : 1 sem.
Action sur la croissance et le développement, la calorigenèse, le système cardiovasculaire, le métabolisme de la cellule, et l'inhibition de la sécrétion de TSH.
La fraction libre représente la forme active. La LT4 ne passe pas la barrière placentaire, mais est retrouvée dans le lait maternel.
La triiodothyronine ou liothyronine (LT3) a une diffusion tissulaire rapide et une durée d'action de 48 h.

CONTRE-INDICATIONS

Hyperthyroïdie, cardiopathie décompensée non hypothyroïdienne, troubles du rythme.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Chez le sujet âgé, la mise en route du traitement doit être très progressive.
Chez le sujet coronarien, le traitement doit être instauré sous surveillance clinique et ECG + **β-bloquants**.
Il doit être commencé à doses faibles par paliers de 8 à 15 j.
En cas de panhypopituitarisme, le traitement de l'insuffisance corticotrope doit primer.
Grossesse : le traitement peut être prescrit pendant toute la durée de la grossesse.

EFFETS SECONDAIRES

Aggravation d'une cardiopathie (angor, infarctus du myocarde, troubles du rythme).
Apparition de signes d'hyperthyroïdie (surdosage) : insomnie, excitabilité, tachycardie, céphalées, sueurs, amaigrissement, diarrhée, tremblements.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aux doses substitutives habituelles, les **hormones thyroïdiennes** n'ont pas d'interactions médicamenteuses. Ce n'est qu'en cas de surdosage qu'apparaissent les effets.
Seuls les patients sous **anticoagulants** doivent être surveillés plus étroitement au début du traitement par **hormones thyroïdiennes**.
Les **sels de fer**, les **pansements gastriques**, les **inhibiteurs de la pompe à protons** et la **colestyramine** diminuent l'absorption digestive de la lévothyroxine et doivent donc être administrés à distance.
Hypothyroïdies de l'enfant : *cf.* Hypothyroïdies de l'enfant (pédiatrie).

HYPOTHYROÏDIE (2)

Coma hypothyroïdien

C'est une urgence médicale qui devient assez rare depuis la généralisation des bilans thyroïdiens. C'est néanmoins une situation qui met en jeu le pronostic vital ; le patient est hospitalisé en unité de soins intensifs. Le traitement est débuté dès les prélèvements faits mais sans en attendre les résultats : tout retard thérapeutique assombrit le pronostic. Les dosages de T4L et TSH confirmeront le diagnostic *a posteriori*.

Traitement symptomatique

► *Mise en condition du malade*

• Repos au lit. Patient à jeun.

• Mise en place d'une voie veineuse périphérique puis, si besoin, centrale.

• Pose d'une sonde nasale d'oxygène, d'une sonde urinaire et d'une sonde gastrique.

• Mise en place d'un monitorage cardiotensionnel.

► *Correction des troubles ventilatoires*

• Assurer la liberté des voies aériennes. Éviter l'encombrement bronchique (aspirations).

• Oxygénothérapie ; si nécessaire : intubation et ventilation assistée.

► *Réchauffement progressif*

Réchauffement externe passif : chambre à 25 °C, couvertures.

► *Correction des troubles hydroélectrolytiques*

Par des solutés iso- voire hypertoniques à cause de l'hyponatrémie. Si natriurèse basse : restriction hydrique ; si natriurèse élevée : apports sodés sous stricte surveillance de la pression veineuse centrale.

► *Correction des troubles cardiovasculaires*

Concentrés globulaires et solutés de remplissage type ***VOLUVEN*** en cas de collapsus. Il faut rester prudent avec les drogues inotropes en cas d'insuffisance cardiaque.

► *Traitement du facteur déclenchant*

Une antibiothérapie sera débutée par voie intraveineuse en cas de suspicion d'infection.

► *Nursing*

Commun à tous les malades hospitalisés en réanimation (soins des yeux, de la bouche, aspiration bronchique, prévention d'escarres, etc.), il est d'autant plus important que les patients atteints de coma myxœdémateux sont souvent âgés.

Traitement étiologique

► *Corticothérapie*

Systématique en raison de l'éventualité d'une insuffisance surrénale fonctionnelle résultant de l'hypométabolisme.

Hémisuccinate d'hydrocortisone en continu à la seringue électrique 100 à 200 mg/24 h.

La posologie est progressivement diminuée en fonction de l'évolution.

► *Traitement de l'insuffisance thyroïdienne*

L-thyroxine injectable (***L THYROXINE SERB***) :

– premier jour : dose d'attaque de 500 µg à perfuser sur 2 h à la seringue électrique ou en perfusion ;

– les jours suivants, la dose d'entretien est variable : 100 à 200 µg/24 h selon l'évolution clinique, la tolérance et l'état coronarien.

Dès que l'alimentation devient possible, un traitement par voie orale prendra le relais de la voie veineuse.

► *Surveillance*

Elle est commune à toute réanimation. On insiste surtout sur la surveillance cardiaque à la recherche de signes cliniques, électriques et biologiques traduisant une ischémie.

► *Évolution*

Pronostic sombre : 50 % de décès.

À la sortie de réanimation, il est impératif de pratiquer un bilan complet d'hypothyroïdie et surtout de motiver le patient à prendre régulièrement le traitement substitutif.

HYPOTHYROÏDIE (3)

Hypothyroïdie fruste

Elle est définie par une TSH augmentée (> 4 mU/L) avec une T4L normale, sur plusieurs dosages. Les stratégies de prise en charge ont fait l'objet d'un consensus [1]. La conduite à tenir est résumée dans le tableau suivant :

TSH > 4 mU/L + T4L normale à plusieurs reprises : dosage des Ac anti-TPO		
TSH > 4 mU/L + Ac anti-TPO négatif	TSH > 10 mU/L + Ac anti-TPO positifs ou facteurs de risque cardiovasculaires associés et notamment hypercholestérolémie	TSH > 10 mU/L
Contrôle de la TSH à 6 mois puis annuel en l'absence de normalisation (arrêt des dosages si TSH < 4 mU/L)	Envisager le traitement par ***LÉVOTHYROX***	Traitement par ***LÉVOTHYROX*** indiqué

Hypothyroïdie de l'enfant

Elle bénéficie du dépistage systématique fait sur le sang du cordon chez tout nouveau-né au 5e jour de vie.

Traitement substitutif

► *Enfant de moins de 1 an*

On prescrit ***LÉVOTHYROX*** à la dose de 5 à 10 µg/kg/j.

► *Dès l'âge de 9 mois*

Les comprimés de ***LÉVOTHYROX*** dissous dans l'eau peuvent être utilisés pour traiter les athyréoses ou les ectopies thyroïdiennes.

► *Après 10 ans*

On obtient un équilibre biologique satisfaisant avec des doses de 3 à 4 µg/kg/j.

Surveillance

► *Clinique*

Persistance de signes d'hypothyroïdie ou présence de signes d'hyperthyroïdie en faveur d'un surdosage.

On surveille le comportement. Un syndrome d'excitation passager est possible dans les premières semaines du traitement. La somnolence et la lenteur psychomotrice doivent faire craindre un sous-dosage.

On surveille les courbes de poids, de taille, et la maturation osseuse est suivie par des radiographies du squelette.

► *Biologique*

T3, T4 libres et TSH ultrasensible en cas d'hypothyroïdie périphérique.

La TSH seule sera suffisante dès que l'équilibre hormonal sera atteint.

T3 et T4 libres sont indispensables si l'hypothyroïdie est secondaire (insuffisance antéhypophysaire).

Grossesse

Les besoins en hormones thyroïdiennes augmentent de 30 à 50 % pendant la grossesse. Il faut donc informer toute femme en âge de procréer, ayant une hypothyroïdie subsituée par ***LÉVOTHYROX***, d'augmenter la posologie de 30 à 50 % dès le début de la grossesse et de consulter rapidement son endocrinologue. Si le diagnostic est fait pendant la grossesse, il faut instituer rapidement un traitement substitutif. La surveillance biologique comportera un dosage de T4L et TSH tous les 1 à 2 mois. L'objectif est d'obtenir une TSH < 2,5 mU/L et une T4L dans le tiers supérieur de la normale.

Il est impératif que la femme enceinte soit parfaitement équilibrée afin d'éviter le développement d'un goitre chez le fœtus.

La posologie prescrite avant la grossesse est reprise après l'accouchement ; l'allaitement n'est pas contre-indiqué.

HYPOTHYROÏDIE (4)

Hypothyroïdies iatrogènes

Les produits les plus fréquemment en cause sont :
- surcharge iodée ;
- **antithyroïdiens de synthèse** ;
- **lithium**.

Arrêt du traitement

Il n'est pas obligatoire si le médicament prescrit est indispensable.

Dans ce cas, on instaure le traitement substitutif. Les doses de ***LÉVOTHYROX*** sont variables entre 75 et 150 µg/j.

Durée du traitement

Elle est variable : elle peut être passagère, tant que dure la prise du médicament en cause, ou définitive lorsque l'hypothyroïdie ne disparaît pas à l'arrêt du traitement (pathologie sous-jacente révélée par le traitement).

CONSENSUS

[1] Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge, *HAS*, 2007, www.has-sante.fr

IODE ET ALIMENTATION

Besoins en iode

Les besoins en iode sont couverts essentiellement par l'eau et par les apports alimentaires.

Ils sont de 150 µg/j chez l'adulte et 200 µg/j pendant la grossesse. Ils correspondent à la quantité d'iode contenue dans les hormones thyroïdiennes (la quantité d'iode contenue dans les hormones thyroïdiennes chez un sujet adulte étant de 200 µg/j environ).

Carences iodées

En France, la carence iodée existe dans certaines régions : Bretagne, pourtour du Massif Central, Vosges, Savoie.
Elle est palliée par l'apport iodé du sel de table.

Excès d'iode

Il ne peut pas être alimentaire car les apports ne sont pas suffisamment importants ou prolongés. La saturation iodée est toujours médicamenteuse : le plus souvent par la ***CORDARONE*** et les produits de contraste iodés.

Aliments riches en iode

ALIMENT	RICHESSE EN IODE (mg p.100 g)
Algue marine	700
Morue fraîche	0,50
Farine de poisson	0,10
Hareng fumé	0,10
Soja	0,10
Hareng frais	0,10
Crabe	0,04
Langouste	0,03
Homard	0,03
Haricot vert	0,03
Oignon	0,02
Sardine	0,016
Saumon	0,013
Anguille	0,010
Maquereau	0,010
Merlan	0,010
Viande Pain Pommes de terre	Traces

THYROÏDITES

Thyroïdite de De Quervain

Il s'agit d'une inflammation subaiguë de la glande thyroïde, souvent secondaire à une infection virale ; elle débute de façon brutale et bruyante mais évolue en général vers la guérison.
Le traitement est purement symptomatique et n'influe pas sur l'évolution spontanée de la maladie. Il permet simplement de faire disparaître en quelques jours les douleurs et les signes inflammatoires.

Forme peu douloureuse

- Aspirine à la dose de 3 g/j (***ASPÉGIC*** 1000).
- Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** : par exemple **diclofénac** (***VOLTARÈNE***) comprimés à 50 mg 3 fois/j, ou suppositoire à 100 mg 1/j, calment bien les signes locaux (douleurs cervicales, pharyngées). On peut y associer un **antalgique** type **paracétamol**.

Forme sévère (douleur importante + altération de l'état général + signes d'hyperthyroïdie)

- **Corticoïdes** type **prednisone** (***CORTANCYL***) à la dose de 20 à 40 mg/j (selon le poids et la taille) pendant 2 sem..

Ce traitement, remarquablement efficace, est un vrai test diagnostique et thérapeutique : l'état général s'améliore ainsi que l'asthénie et les douleurs disparaissent en 24 à 48 h.
La corticothérapie est progressivement arrêtée sur 4 à 6 sem.
Un rebond est possible en cas d'arrêt trop précoce qui n'influe pas sur l'évolution de la maladie ; la corticothérapie peut être reprise.

- Si syndrome thyrotoxique : **β-bloquants** type **propranolol** (***AVLOCARDYL***) : 80 à 120 mg/j en plusieurs prises. Les **ATS** ne sont pas recommandés.

Forme évolutive

Le plus souvent (80 % des cas) elle guérit vite et bien en quelques semaines.
La phase initiale est suivie d'une phase d'hypothyroïdie transitoire (biologique et/ou clinique) au cours de laquelle il peut être utile de prescrire de la thyroxine (***LÉVOTHYROX***).
Il existe un risque d'hypothyroïdie définitive à long terme.

Thyroïdite auto-immune de Hashimoto

Il s'agit d'une atteinte auto-immune de la glande thyroïde, caractérisée par une infiltration lymphoplasmocytaire du parenchyme, évoluant à plus ou moins long terme vers la destruction de la glande, donc vers l'hypotyhyroïdie. Elle est associée à la présence d'auto-Ac anti-TPO ± antithyroglobuline.

Traitement de l'hypothyroïdie

Il dépend de l'intensité de l'hypothyroïdie. La prescription de LT4 (***LÉVOTHYROX***) a un double intérêt :
– elle permet de limiter l'augmentation de volume de la glande thyroïde (freinage) ;
– elle remplace le déficit de sécrétion hormonale, constant au cours de la thyroïdite de Hashimoto (substitution).

Traitement du goitre

Si le goitre devient compressif ou comporte des nodules volumineux ou évolutifs, un traitement chirurgical est indiqué. Il sera suivi par une hormonothérapie thyroïdienne substitutive définitive.

CANCER DE LA THYROÏDE (1)

Cancers thyroïdiens différenciés

Les cancers différenciés de la thyroïde, dérivés des cellules vésiculaires, sont les plus fréquents. Parmi eux, on distingue les cancers *papillaires* (environ 90 % des cas) et les cancers *vésiculaires* (environ 5 % des cas).
Ces cancers différenciés gardent la possibilité de fixer l'iode, possèdent des récepteurs de la TSH et sécrètent de la thyroglobuline, propriétés qui sont mises à profit pour leur traitement et leur surveillance.
Les cancers thyroïdiens différenciés sont de bon pronostic : leur extension est essentiellement locorégionale, touchant les ganglions jugulo-carotidiens. Elle peut aussi être générale, entraînant des métastases pulmonaires, osseuses et cérébrales qui gardent en général l'aptitude à fixer l'iode.
Le traitement repose sur un trépied : la chirurgie, l'administration d'**iode radioactif (IRA)** et l'hormonothérapie thyroïdienne freinatrice.
La surveillance doit être régulière, permettant un dépistage précoce des récidives.
La prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés a fait l'objet d'un consensus d'experts de la Société française d'endocrinologie [1].

Chirurgie

► *Technique*

• Elle comporte :
– une *thyroïdectomie totale* réalisée d'emblée si le diagnostic de cancer a été fait en préopératoire ou en deux temps si le diagnostic est fait lors de l'examen anatomopathologique extemporané, qui est indispensable lors de l'exérèse de tout nodule thyroïdien. Si une lobo-isthmectomie a été réalisée en raison d'un examen extemporané faussement négatif, il faut envisager de réintervenir pour totaliser la thyroïdectomie (sauf en cas de lésion infracentimétrique, unifocale, non extensive) ;
– lors de l'intervention, une *exploration minutieuse des ganglions jugulo-carotidiens homolatéraux* (jugulo-carotidiens) et centraux (région récurrentielle sus- et sous-isthmique) est indispensable. Toute suspicion d'envahissement ganglionnaire impose un curage, dont l'étendue sera variable. Certaines équipes réalisent des curages ganglionnaires prophylactiques, plus ou moins étendus.

► *Incidents, accidents*

– Lésions des nerfs récurrents (paralysie des cordes vocales) ou des nerfs laryngés externes (faiblesse de la voix).
– Hypoparathyroïdie transitoire ou définitive (nécessité d'une supplémentation vitaminocalcique pendant les 3 mois qui suivent la chirurgie).
– Hématome de la loge thyroïdienne.
Ces problèmes sont d'autant plus rares que le chirurgien est entraîné.

Traitement par iode radioactif (I^{131})

Il est destiné à totaliser la thyroïdectomie en détruisant le tissu thyroïdien normal et les éventuels foyers tumoraux qui auraient persisté.

► *Modalités*

La totalisation par l'iode est pratiquée environ 4 à 6 sem. après la chirurgie, après sevrage en **hormones thyroïdiennes** ou après une injection préalable de **TSH recombinante humaine** (***THYROGEN***).
On administre habituellement une dose de 100 mCi (3 700 MBq).
On effectue dans la semaine qui suit une scintigraphie qui renseigne sur les reliquats thyroïdiens laissés en place et les éventuelles métastases ganglionnaires ou extracervicales.

► *Indications*

• Pas de totalisation par l'iode radioactif en cas de lésion unifocale infracentimétrique sans extension tumorale locale et à distance, sans histologie défavorable.
• Totalisation par 100 mCi en cas d'extension tumorale périthyroïdienne (tumeur pT3 de la classification TNM OMS de 2002), de métastases ganglionnaires cervicales ou à distance ou d'exérèse tumorale incomplète non réopérable.
• Pas de consensus actuel dans toutes les autres situations. L'indication de totalisation doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en milieu spécialisé.

CANCER DE LA THYROÏDE (2)

► *Précautions*

Avant l'administration d'iode radioactif, il faut :

– éviter toute surcharge iodée alimentaire ou médicamenteuse ;

– s'assurer que le taux plasmatique de la TSH est suffisamment élevé (> 30 mU/L) ;

– s'assurer de l'absence de grossesse en cours chez les femmes en âge de procréer et de la prescription d'une contraception efficace dans l'année suivant l'administration de la dose d'iode;

– prescrire une corticothérapie de courte durée pour prévenir les phénomènes inflammatoires cervicaux en cas de reliquats thyroïdiens post-chirurgicaux très volumineux.

Traitement hormonal freinateur

L'hormonothérapie thyroïdienne s'impose pour tous les patients opérés d'un cancer thyroïdien quelle qu'ait été l'ampleur de l'exérèse, qu'il y ait eu ou non traitement radio-isotopique complémentaire. On administre donc, dans ce cas, la **L-thyroxine** (***LÉVOTHYROX***) à la dose maximale tolérée pour freiner suffisamment la sécrétion hypophysaire de TSH.

La dose habituelle est de l'ordre 2 à 2,5 µg/kg/j, soit 150 à 200 µg/j chez l'adulte. Il faut commencer d'emblée à une dose de 125 à 150 µg au minimum, selon le poids du patient. En cas de suspicion de surdosage en **L-thyroxine** (***LÉVOTHYROX***), il faut réaliser un dosage de T3L. Si celle-ci est au-dessus de la norme du laboratoire, il faut diminuer le dosage (de 25 µg par exemple) de telle sorte que la TSH soit toujours freinée. Il n'est pas justifié de modifier le dosage si la T3L est normale (la T4L peut classiquement être un peu au-dessus de la normale).

Les objectifs pour la TSH sont ainsi fixés par le consensus français de 2007 [1], sauf contre-indication :

– < 0,1 mU/L lors du traitement initial et chez les patients non guéris ;

– dans les valeurs basses de la normale du laboratoire (entre 0,1 et 0,5 mU/L pour une normale de TSH > 0,1 mU/L) chez les patients en rémission ayant un cancer à haut risque ;

– entre 0,3 et 2 mU/L chez les patients en rémission et ayant un cancer à faible risque de récidive.

Surveillance

Son objectif est de dépister précocement les récidives.

► *Moyens de la surveillance*

• Elle repose essentiellement sur le dosage de la thyroglobuline (TG) tous les 6 à 12 mois. Un dosage de TSH et une recherche des anticorps anti-TG doivent être effectués simultanément.

• L'imagerie fait appel à l'échographie cervicale réalisée par un opérateur entraîné. Les indications de la scintigraphie à l'iode 131 avec balayage corps entier se sont restreintes ces dernières années. La tomographie d'émissions de positons (TEP) est parfois réalisée en 2e intention.

► *Modalités de la surveillance*

À court terme

• Tumeur infracentimétrique sans extension (pas de totalisation par l'iode) : échographie cervicale et TG sous traitement freinateur sans stimulation.

• Cancer traité par thyroïdectomie totale suivie d'une totalisation par l'iode :

– à 3 mois : palpation cervicale, dosage de la TG et de la TSH ;

– à 6-12 mois : échographie cervicale, dosage de la TG après stimulation par la **TSH humaine recombinante** (***THYROGEN***) et dans certains cas particuliers (patient à risque élevé, présence d'anticorps anti-TG ou scintigraphie postopératoire suspecte ou peu informative) : nouvelle scintigraphie diagnostique après injection de 4-5 mCi d'**iode radioactif** ; la TSH humaine est utilisée à raison de 2 inj. IM de 0,9 mg, à 24 h d'intervalle, 4 j avant le dosage et la scintigraphie, sans interruption préalable du traitement freinateur ;

– ultérieurement, en dehors de toute anomalie à l'échographie, si la TG sous stimulation est inférieure au seuil institutionnel mais détectable (en général 5 à 7 ng/mL), il faut répéter l'échographie et le dosage de TG sous stimulation 6 à 12 mois plus tard.

CANCER DE LA THYROÏDE (3)

À long terme

• Patients guéris (absence d'anomalie échographique, TG stimulée indétectable, absence d'anticorps anti-TG) : contrôle annuel de la TSH et de la TG sans stimulation préalable et sans arrêt du traitement freinateur.

• Patients avec TG indétectable mais présence d'anticorps anti-TG : surveillance périodique par échographie, scintigraphie diagnostique et autres techniques d'imageries en fonction des signes cliniques. La disparition des anticorps est considérée comme une preuve de rémission.

Traitement des récidives

• Récurrences locorégionales et métastases à distance : administration d'une dose thérapeutique d'iode 131.

• Chirurgie des récurrences ganglionnaires et des métastases osseuses.

• Radiothérapie externe et chimiothérapie : en dernière intention seulement.

• **Inhibiteur de protéine-tyrosine kinase** (**sorafénib**, ***NEXAVAR***).

Après traitement initial d'un cancer différencié de la thyroïde par thyroïdectomie totale et totalisation isotopique, un taux de TG indétectable après stimulation, en l'absence d'anticorps ant-TG, permet d'affirmer la guérison (1 % de rechute à 10 ans).

Cancers indifférenciés

Le pronostic est effroyable.

La thyroïdectomie doit être précoce, avant l'apparition des métastases.

Ces cancers relèvent de chimiothérapie lourde et de radiothérapie externe cervicale, éventuellement associée à une chirurgie thyroïdienne

Carcinome médullaire de la thyroïde

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est développé aux dépens des cellules C parafolliculaires dont la caractéristique est de sécréter la calcitonine.

Environ un tiers des CMT sont des formes familiales, le plus souvent associées à d'autres tumeurs endocriniennes (phéochromocytome, adénome parathyroïdien), qui entrent dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne de type 2 (NEM2 ou syndrome de Sipple). Il s'agit d'une atteinte multiglandulaire héréditaire autosomique dominante due à des mutations germinales du proto-oncogène RET situé sur le chromosome 10.

Dans les formes familiales, les lésions carcinomateuses sont en général diffuses, bilatérales et multifocales et leur apparition est précédée par un stade d'hyperplasie des cellules C.

Le traitement du CMT est chirurgical : il consiste en une thyroïdectomie totale associée à un curage systématique du compartiment central du cou et des deux chaînes jugulo-carotidiennes. La calcitonine plasmatique est un marqueur fiable qui permet de juger de la présence de tissu néoplasique résiduel ou de l'apparition de métastases loco-régionales ou à distance (hépatiques, pulmonaires ou osseuses).

Chez les apparentés porteurs de la mutation du gène RET, la thyroïdectomie s'impose dès que le taux de la calcitonine s'élève au-dessus de 10 pg/mL lors du test à la pentagastrine.

Dans certaines formes familiales, il est souhaitable de réaliser une thyroïdectomie prophylactique.

Dans le NEM2, l'ablation du phéochromocytome doit précéder la thyroïdectomie.

CONSENSUS

[1] Prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire, *SFE*, 2007, www.endocrino.net

GOITRE SIMPLE - NODULES - GOITRES MULTINODULAIRES (1)

Goitres simples

Le goitre simple est une hypertrophie diffuse et homogène de la thyroïde sans dysfonction thyroïdienne. Il survient classiquement chez des patients ayant des antécédents familiaux de goitre, lors de la puberté, ou pendant la grossesse, avec d'importantes disparités régionales. La carence en iode est la principale étiologie du goitre. Le tabac est aussi un facteur favorisant. Un goitre doit être exploré en première intention par un dosage de TSH et une échographie.

Il n'y a pas de consensus pour la prise en charge thérapeutique du goitre simple. Les attitudes envisageables sont la surveillance clinique et échographique régulière ou la prescription d'hormones thyroïdiennes. L'objectif est d'empêcher l'augmentation de volume du goitre en freinant la sécrétion de TSH par l'hypophyse. Le traitement est d'autant plus efficace que le goitre est jeune, diffus, chez un sujet de moins de 40 ans, sans immunité thyroïdienne.

Prescription

Des doses de **L-thyroxine** (***LÉVOTHYROX***) de 75 à 125 µg/j sont en général suffisantes. La durée du traitement reste à codifier. Son efficacité disparaît lors de l'arrêt de la prescription.

Surveillance

Elle repose sur le dosage de la TSH 8 sem. après l'instauration du traitement (ou toute modification posologique) puis tous les 6 à 12 mois, une fois l'objectif de TSH atteint (c'est-à-dire après avoir obtenu une TSH dans les valeurs basses de la normale du laboratoire). L'échographie effectuée après 6 et 18 mois de traitement évalue son efficacité. On peut espérer une réduction de 25 à 30 % du volume du goitre en 6 à 12 mois.

Nodule thyroïdien isolé

C'est une pathologie très fréquente et le plus souvent bénigne, mais le risque est de ne pas laisser évoluer un cancer thyroïdien.

Le diagnostic repose sur l'échographie et la cytoponction thyroïdienne à l'aiguille fine. La scintigraphie ne doit pas être demandée d'emblée.

Échographie

Elle permet :
– de noter si le nodule est solide (structure échogène), kystique (structure anéchogène) ou mixte à la fois solide et kystique ;
– de le situer dans la thyroïde (lobe gauche ou droit, isthme), d'en mesurer le diamètre et d'en apprécier les contours ;
– de rechercher des signes en faveur de la malignité : nodule hypoéchogène, hypervascularisé au Doppler, avec des microcalcifications, de contours flous, avec un halo périphérique incomplet ;
– de déceler la présence d'adénopathie satellites suspectes ;
– de guider la cytoponction à l'aiguille fine.

Un nodule entièrement kystique est toujours bénin et ne doit pas faire l'objet de cytoponction exploratrice.

Cytoponction

C'est un examen qui consiste à ponctionner le nodule à l'aiguille fine. La cytoponction s'impose si le diamètre du nodule atteint 1-1,5 cm. Elle est réalisée sous échographie (cytoponction échoguidée) si le nodule n'est pas palpable ou mixte.

Elle permet de retirer quelques cellules que l'on analyse au microscope de façon à connaître la nature du nodule.

Une cytoponction négative n'élimine pas forcément le diagnostic de cancer lorsque le nodule est gros (diamètre > 3 cm).

L'examen doit être fait par une équipe (ponctionneur et cytologiste) entraînée.

Scintigraphie

Elle permet de différencier les nodules chauds (fixant l'iode radioactif), qui sont bénins dans presque 100 % des cas, des nodules froids (ne fixant pas l'iode radioactif), qui peuvent être bénins ou malins.

Elle ne s'impose que si le nodule s'accompagne d'une TSH basse.

GOITRE SIMPLE - NODULES - GOITRES MULTINODULAIRES (2)

Conduite thérapeutique

85 % des nodules isolés sont bénins.
La décision thérapeutique dépend de leur aspect échographique, de leur volume, du résultat de la cytoponction et de leur évolutivité :
– Nodule entièrement kystique : abstention thérapeutique ou ponction évacuatrice à l'aiguille s'il est volumineux et douloureux, chirurgie s'il récidive après ponction évacuatrice.
– Nodule solide < 1-1,5 cm : abstention thérapeutique et surveillance par échographie à 1 an puis plus espacée en cas de stabilité.
– Nodule solide > 3 ou 4 cm : discuter la chirurgie avec examen anatomopathologique extemporané, parfois en dépit d'une cytoponction bénigne. Plus ou moins hormones thyroïdiennes.
– Nodule cytoponctionné avec cytologie bénigne : surveillance échographique (répéter la cytoponction en cas d'évolutivité du nodule).
– Nodule cytoponctionné avec cytologie en faveur de la malignité : indication chirurgicale.
– Nodule cytoponctionné avec cytologie douteuse : avis spécialisé.
– Nodule cytoponctionné avec cytologie non contributive : répéter la cytoponction.

Goitres multinodulaires

Il s'agit de goitres anciens qui ont subi au cours du temps des remaniements ayant fait apparaître au sein du parenchyme glandulaire plusieurs nodules. La conduite à tenir varie en fonction l'étiologie, du volume des nodules et de l'état fonctionnel (eu-, hyper- ou hypothyroïdie).

Goitre multinodulaire euthyroïdien (TSH normale)

À ce stade, le traitement par la **L-thyroxine** (***LÉVOTHYROX***) est inefficace. La chirurgie est envisagée en cas de goitre compressif (dyspnée, dysphonie, dysphagie, circulation veineuse collatérale) ou de suspicion de malignité d'un ou plusieurs nodules.
En cas de nodules multiples, les plus volumineux et les plus supects échographiquement doivent être ponctionnés en priorité.
En cas de goitre multinodulaire avec de multiples nodules supracentimétriques, une scintigraphie peut être réalisée si la TSH est dans les valeurs basses de la normale (< 1 mUI/L) à la recherche de nodules chauds qui ne seraient pas à cytoponctionner.

> La plupart des goitres multinodulaires finiront par être opérés au bout de plusieurs années.

Goitre multihétéronodulaire toxique (GMHT)

Au sein du goitre, certains nodules restent non fonctionnels, d'autres deviennent hyperfonctionnels ou toxiques.
La TSH est basse. La T4L est normale ou élevée.
Ces goitres sont justiciables d'une thyroïdectomie, en général presque totale. En cas de contre-indication (sujets âgés), ils sont traités par **iode radioactif**.

Goitre multinodulaire avec thyroïdite

Les nodules sont en général nombreux et de diamètre< 1 cm.
La recherche des anticorps antithyroïde est souvent positive, la TSH a tendance à augmenter.
Le traitement par la **L-thyroxine** (***LÉVOTHYROX***) doit être instauré en cas d'hypothyroïdie.

HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE (1)

Définition

C'est une affection due à l'hyperfonctionnement d'une ou de plusieurs glande(s) parathyroïde(s), qui se traduit par une sécrétion exagérée de l'hormone parathyroïdienne ou parathormone (PTH), hormone clé du métabolisme phosphocalcique.

Causes et mécanismes

• La cause principale de l'hyperparathyroïdie est l'adénome parathyroïdien, tumeur bénigne qui apparaît dans l'une des quatre parathyroïdes, les autres glandes étant par voie de conséquence mises au repos.

• L'hyperplasie des parathyroïdes (hyperfonctionnement des quatre parathyroïdes) et les adénomes multiples sont moins fréquents. Ils surviennent dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple (NEM de type 1 ou 2), dans laquelle l'hyperparathyroïdie est associée à d'autres tumeurs endocriniennes.

• Le cancer parathyroïdien est exceptionnel.

Traitement chirurgical

La prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire fait l'objet d'un consensus d'experts de la Société française d'endocrinologie [1].

Adénome parathyroïdien

Le seul traitement est chirurgical. C'est le traitement de première intention, même si l'hyperparathyroïdie est asymptomatique. L'intervention doit être conduite par un chirurgien expérimenté. Il existe deux types d'intervention :

– la chirurgie conventionnelle (par cervicotomie transverse) avec exploration des quatre glandes pour identifier l'adénome et ne pas méconnaître une atteinte multiglandulaire;

– la chirurgie mini-invasive (sous anesthésie locale) en cas d'adénome unique localisé en préopératoire (par échographie et scintigraphie au MIBI).

Résultats :

• Plus de 80 % de guérisons.

• Environ 15 % d'explorations négatives, 5 % de réinterventions, soit parce qu'un 2e adénome ou une parathyroïde hyperplasique ont été méconnus, soit parce que l'adénome était de siège ectopique (intrathymique, intrathyroïdien, rétro-œsophagien ou médiastinal).

Hyperplasie parathyroïdienne

Ablation de 3 parathyroïdes et d'une partie de la 4e. Si une tétanie postopératoire s'installe, elle est en règle jugulée par un traitement associant **alfacalcidol** et **calcium** (*cf.* Hypoparathyroïdie).

Cancer parathyroïdien

Exérèse large avec ablation du lobe thyroïdien.

AGENT ANTIPARATHYROÏDIEN

■ Cinacalcet

MIMPARA					
Hyperparathyroïdie secondaire : Poso. initiale : 30 mg x 1/j au cours du repas Adaptation des doses toutes les 2 à 4 sem. Poso. max. 180mg/j. Objectif : PTH intacte plasmatique : 150-300 pg/mL Cancer parathyroïdien : Poso. initiale 30 mg x 2/j puis augmentation toutes les 2 à 4 sem. jusqu'à 90 mg x 2/j pour atteindre une calcémie ≤ à la limite supérieure de la normale	28 cp. 30 mg 28 cp. 60 mg 28 cp. 90 mg	206,93 367,23 540,58	I I I	65 % 65 % 65 %	7,39 13,12 19,31

PROPRIÉTÉS

Agent calcimimétique qui diminue directement le taux de parathormone (PTH) en augmentant la sensibilité du récepteur au calcium extracellulaire. La diminution du taux de PTH est associée à une réduction concomitante de la calcémie.

INDICATIONS

Hyperparathyroïdie secondaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale.
Hypercalcémie chez les patients atteints de cancer de la parathyroïde.
Peut être utilisé dans le cadre d'un traitement comportant des **chélateurs du phosphate** et/ou des **analogues de la vitamine D** selon les besoins.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **cinacalcet**, patients de moins de 18 ans, allaitement.
Déconseillé pendant la grossesse.

EFFETS SECONDAIRES

Réaction d'hypersensibilité.
Anorexie, nausées, vomissements, dyspepsie.
Rash, myalgie, asthénie, hypocalcémie, diminution du taux de testostérone.
Vertige, paresthésies, crise convulsive.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le **cinacalcet** est en partie métabolisé par le CYP3A4, donc un ajustement de sa posologie est nécessaire si un inhibiteur (**kétoconazole**, **voriconazole**, **ritonavir**, etc.) ou un inducteur (**rifampicine**) du CYP3A4 est administré de façon concomitante.
Le **cinacalcet** est un inhibiteur puissant du CYP2A6, d'où la nécessité d'adapter la posologie des médicaments métabolisés par le CYP2D6 (**flécaïnide**, **propafénone**, **métoprolol**, **désipramine**, **nortriptyline**, **clomipramine**, etc.).

HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE (2)

Traitement médical

Lorsque l'intervention n'est pas possible (refus du patient, contre-indication), on devra respecter les règles suivantes :
– Apport normal en calcium (1 000 mg/j) et boissons abondantes.
– Abstention de médicaments hypercalcémiants (**diurétiques thiazidiques**, doses supra-physiologiques de **vitamine D**, **lithium**). En cas de carence en vitamine D, on apportera une supplémentation à faible dose (400 UI/j).
– Surveillance régulière de la calcémie, de l'albumine et de la fonction rénale, notamment en cas d'immobilisation.
– Réalisation d'une mesure de la densité osseuse tous les 2 à 3 ans puis adaptée à la pente évolutive. Discuter un traitement anti-ostéoporotique si la perte osseuse s'aggrave.
Dans l'hypercalcémie due à un cancer parathyroïdien récidivant ou inopérable, on dispose d'un agent calcimimétique qui abaisse le taux de la PTH : le **cinacalcet** (***MIMPARA***), qui se prescrit à raison de 2 cp. à 30 mg par j.

Recherche d'une néoplasie endocrinienne multiple (NEM)

Les éléments de suspicion sont :
– le diagnostic à un âge jeune < 30 ans,
– les antécédents familiaux d'hyperparathyroïdie primaire ou de NEM,
– le caractère multiglandulaire de l'atteinte,
– l'association à d'autres lésions de NEM.
La découverte d'une NEM rend obligatoire la recherche d'une mutation et une enquête familiale.

NEM de type 1

Hyperparathyroïdie + adénome hypophysaire + tumeur endocrine duodénale ou pancréatique.

NEM de type 2 (syndrome de Sipple)

Cancer médullaire de la thyroïde + phéochromocytome +hyperparathyroïdie.

CONSENSUS

[1] Prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique, *SFE*, 2004, www.endocrino.net

NOTES

HYPOPARATHYROÏDIE

Il s'agit des manifestations liées à l'insuffisance de sécrétion de l'hormone parathyroïdienne ou parathormone (PTH). Elle doit être différenciée de la pseudo-hypoparathyroïdie qui résulte de l'absence de réceptivité à la PTH et s'accompagne d'anomalies morphologiques.

Principales causes

Chirurgicale

La chirurgie est la principale cause : post-thyroïdectomie totale ou après chirurgie des parathyroïdes.

Auto-immune

Par exemple, dans le cadre d'un syndrome APECED (candidose cutanéo-muqueuse, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénale ± autres atteintes auto-immunes).

Congénitale

Syndrome de Di George : non-développement de la 3e poche pharyngée avec aplasie thymique et agénésie parathyroïdienne.
Hypocalcémie hypercalciurique familiale.

Secondaire à une hypomagnésémie sévère

Chez l'alcoolique chronique

En cas de malabsorption

Traitement de fond

Il repose essentiellement sur les dérivés de la vitamine D3.
La vitamine D3 ou cholécalciférol est synthétisée dans le tissu sous-cutané à partir du déhydrocholestérol. Pour être active, elle doit subir deux hydroxylations, d'abord en 25 au niveau du foie, puis en 1-alpha$(OH)_2$ au niveau du rein. Son rôle principal est de stimuler l'absorption intestinale du calcium.
C'est la PTH qui stimule la 1-hydroxylation. C'est pourquoi le traitement de l'hypoparathyroïdie doit faire appel à un dérivé 1-alpha hydroxylé :

– soit l'**alfacalcidol** ou **un-alpha $(OH)_2$ D3** (***UN-ALFA***) : 1 gtte = 0,1 µg et 1 caps. = 0,25 µg ; la dose initiale est de 0,50 à 1 µg/j (2 à 4 cp.) ;
– soit le **1,25 $(OH)_2$ D3** ou **calcitriol** (***ROCALTROL***) qui est l'hormone active.
La posologie est de 0,25 à 2 µg/j, soit 1 à 4 caps. L'élimination du **calcitriol** est plus rapide que celle des autres dérivés.
La surveillance repose sur des dosages hebdomadaires puis bisannuels de calcémie, de phosphorémie et surtout calciurie des 24 h, urée et créatininémie, afin de prévenir tout surdosage avec ses risques rénaux : lithiase et néphrocalcinose. Il faut déceler les premiers signes d'intoxication par la **vitamine D** : anorexie, nausées, asthénie, polyuropolydipsie, hypercalcémie.
L'objectif est d'obtenir une calcémie normale basse ou juste en dessous de la normale du laboratoire.
On doit veiller à ce que l'apport calcique soit suffisant (au moins 1 500 mg/j), et si nécessaire prescrire une supplémentation calcique. Il faut penser à corriger une hypomagnésémie associée.
La **vitamine D** doit être poursuivie pendant la grossesse.

Traitement de l'hypocalcémie aiguë

– C'est une urgence thérapeutique : perfusion IV lente d'une ampoule de **gluconate de calcium** à 10 % dans 100 mL de G5 %, éventuellement renouvelable et relais par 1 à 2 mg/kg et par heure de **calcium** élément IV.
– Surveillance électrocardiographique (risque de troubles du rythme en cas de correction trop rapide de la calcémie) : prescrire *per os* un dérivé hydroxylé de la vitamine D3 en débutant par de fortes doses (***ROCALTROL***, ***UN-ALFA***) et, si besoin, un sédatif : **benzodiazépines** (***LEXOMIL***, 1/2 à 1 cp./j).

HYPERLIPIDÉMIES - HYPERCHOLESTÉROLÉMIES PURES IIA (1)

L'hypercholestérolémie pure se définit comme l'augmentation isolée du LDL cholestérol (> 1,6 g/L), les triglycérides étant à un taux normal (< 1,5 g/L).

Régime

Son efficacité est assez modérée : 5 à 10 % de baisse du LDL-C. Sa prescription reste indispensable afin de ne pas observer une résistance à l'action des traitements médicamenteux. Le résultat du régime est parfois suffisant dans les formes mineures.

Apport calorique global

Il doit être réduit chaque fois qu'il existe un surpoids. Lorsqu'il n'y a pas obésité, la diététique conseillée est un régime isocalorique, équilibré en fonction de l'activité physique, comportant 50 à 55 % de calories sous forme de glucides, 30 % sous forme de lipides, 15 à 20 % sous forme de protéines.

Quantité de cholestérol alimentaire

Elle doit être réduite à moins de 300 mg/j (apport alimentaire usuel : 600 à 1 200 mg) (*Cf.* le tableau *Teneur des aliments courants en cholestérol*). Or le cholestérol est totalement d'origine animale. On conseille *d'éviter les aliments les plus riches en cholestérol* :
– viandes : charcuteries, abats, viandes grasses (porc, oie, canard, mouton sauf gigot, d'agneau) ;
– œufs (2 par sem.) ;
– laitages : beurre, margarines ordinaires, saindoux, fromages à 45 % de matières grasses ;
– huile d'arachide ;
– légumes : arachides, cacahuètes, avocats ;
– plats préparés et pâtisseries du commerce contenant des graisses riches en cholestérol.
On conseille également de faire la cuisine non grasse :
– dégraisser les bouillons et jus de viande ;
– piquer les volailles à rôtir afin que la graisse s'écoule et jeter la peau ;
– remplacer le beurre par des margarines végétales ou des produits enrichis en phytostérols ou phytostanols (***DANACOL***, ***PROACTIV***) ;
– utiliser exclusivement des huiles de tournesol, de colza, de maïs, de pépins de raisin, d'œillette ; l'huile d'olive riche en acide linoléique est utilisable pour les salades ;
– éviter les pâtisseries du commerce faites au beurre ou à l'huile ;
– dans les desserts, préférer salades de fruits, sorbets, compotes ;
– éviter les fritures ;
– utiliser largement les épices (poivre, cumin, safran, herbes, etc.) en assaisonnement.

Répartition des acides gras

► *Quantité d'acides gras saturés*
Elle doit être réduite à 8-10 % de la ration calorique quotidienne. Les aliments riches en graisses animales doivent être limités : lait et ses dérivés, beurre, fromages, graisses de la viande, abats, jaune d'œufs, charcuterie, crustacés.

► *Acides gras insaturés*
Il faut augmenter la quantité de graisses mono-insaturées et polyinsaturées que l'on trouve dans les huiles végétales de tournesol, de maïs, de soja et un peu dans l'huile de colza. L'apport souhaitable est de 6 à 8 % pour l'acide linoléique, et de 0,5 à 1 % pour l'acide linolénique.
L'utilité des acides eicosapentaénoïque et docosahexaénoïque comme **antiagrégants plaquettaires** et comme **hypolipidémiants** justifie la consommation de poisson ou l'adjonction d'huiles de poisson.

HYPERLIPIDÉMIES - HYPERCHOLESTÉROLÉMIES PURES IIA (2)

Médicaments

Hypercholestérolémies d'intensité moyenne

► *Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase ou statines*

Ils constituent l'indication préférentielle dans les hypercholestérolémies moyennes. Les **statines**, associées au régime, peuvent réduire le cholestérol total de 30 à 40 %, l'apolipoprotéine B de 30 % et les triglycérides de 10 %.

On utilise la **simvastatine** (***ZOCOR***, ***LODALÈS*** 20 à 80 mg/j), la **pravastatine** (***ELISOR***, ***VASTEN*** 20 à 80 mg/j) et la **fluvastatine** (***FRACTAL***, ***LESCOL*** 20 à 80 mg/j), l'**atorvastatine** (***TAHOR*** 10 à 80 mg/j) ou la **rosuvastatine** (***CRESTOR*** 5 à 80 mg/j). On débute en général par le plus faible dosage et on augmente la posologie en fonction du taux de LDL cholestérol, de façon à atteindre l'objectif fixé [1].

Les **statines** sont d'autant plus actives que les patients conservent des récepteurs hépatiques de LDL, raison pour laquelle leur efficacité est réduite dans les formes familiales les plus graves de l'hypercholestérolémie homozygote.

Les **statines** sont administrées de préférence le soir (car l'HMGCoA réductase est une enzyme essentiellement à action nocturne).

Les **statines** ont fait la preuve de leur efficacité à réduire à long terme l'incidence des accidents cardiovasculaires.

► *Ézétimibe*

L'**ézétimibe** (***EZETROL***) agit en bloquant l'absorption digestive du cholestérol alimentaire et biliaire. Il est utilisé à raison de 10 mg/j seul en cas d'intolérance aux **statines** ou en association avec elles lorsque le taux du LDL cholestérol reste supérieur à l'objectif fixé : **ézétimibe + simvastatine** (***INEGY***) : 10/20 à 20/80 mg/j.

Cas des hypercholestérolémies majeures

► *Régime*

Il est indispensable mais peu efficace.

► *Traitement médicamenteux*

Chez l'enfant, essentiellement dans les cholestases responsables d'hypercholestérolémie majeure, on prescrit une résine chélatrice des acides biliaires : **colestyramine** (***QUESTRAN***) 8 à 16 mg/j. Des effets secondaires, surtout digestifs, peuvent rendre le traitement inconfortable (constipation opiniâtre). Une posologie très progressive est nécessaire pour faire accepter ce traitement. Une **statine** est systématiquement associée au ***QUESTRAN*** pour compenser l'augmentation de l'activité de l'HMG CoA réductase.

► *Aphérèse des LDL*

Cette technique consiste à extraire de façon sélective les LDL du plasma. Elle est associée au traitement médicamenteux.

Teneur des aliments courants en cholestérol

CATÉGORIE D'ALIMENTS	ALIMENTS		TENEUR CHOLESTÉROL (en mg/100 g)
Viandes	abats	cervelle	> 2 500
		rognons	500-550
		foie	350-400
		cœur (bœuf cuit)	300
		ris de veau	250
	viandes	viandes grasses	70-100
Poissons	poissons	caviar	300
		huîtres	250
		poissons habituels	< 70
Œufs/laitages	œuf	1 œuf entier (60 g)	500
	beurre	beurre habituel	250
		beurre demi-sel	250
	fromages		100
Pâtisseries	(au beurre)	croissants, madeleine	200

HYPOLIPÉMIANTS (1) - STATINES (1)

■ Simvastatine

ZOCOR					
Posologie initiale usuelle : 10 à 20 mg/j en 1 prise le soir	28 cp. à 5 mg 28 cp. à 20 mg 28 cp. à 40 mg	24,93 21,10 36,67	I I I	NR 65 % 65 %	0,89 0,75 1,31
LODALÈS					
Idem ***ZOCOR***	28 cp. à 20 mg 28 cp. à 40 mg	21,10 36,67	I I	65 % 65 %	0,75 1,31
SIMVASTATINE TEVA					
Idem ***ZOCOR***	28 cp. à 10 mg 28 cp. à 20 mg 28 cp. à 40 mg	7,10 13,67 23,50	I I I	65 % 65 % 65 %	0,25 0,49 0,84

■ Pravastatine

ELISOR					
Dose recommandée : 10 à 40 mg 1 fois/j	28 cp. à 10 mg 28 cp. à 20 mg 28 cp. à 40 mg	9,99 19,42 36,78	I I I	65 % 65 % 65 %	0,36 0,69 1,31
VASTEN					
Idem ***ELISOR***	28 cp. à 10 mg 28 cp. à 20 mg 28 cp. à 40 mg	9,99 19,42 36,78	I I I	65 % 65 % 65 %	0,36 0,69 1,31
PRAVASTATINE ALTER					
Idem ***ELISOR***	28 cp. à 10 mg 28 cp. à 20 mg 28 cp. à 40 mg	6,52 12,49 23,35	I I I	65 % 65 % 65 %	0,23 0,45 0,83

■ Pravastatine + acide acétylsalicylique

PRAVADUAL					
Prévention secondaire après un angor instable ou un infarctus du myocarde avec cholestérol normal ou élevé : 1 cp. /j	30 cp. à 40 mg/ 80 mg 90 cp. à 40 mg/ 80 mg	30,54 78,14	I I	65 % 65 %	1,02 0,87

HYPERLIPIDÉMIES - HYPERCHOLESTÉROLÉMIES PURES IIA (3)

Critères de prescription de médicaments

La prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique doit tenir compte des facteurs de risque. Des recommandations ont été émises par l'Afssaps en 2005 [1].

Facteurs de risque

Les hyperlipidémies sont les principaux facteurs de risque cardiovasculaire. Leur traitement nécessite de fixer un objectif en termes de taux de LDL cholestérol à atteindre, qui prenne en compte tous les autres facteurs du risque cardiovasculaire. On définit par ailleurs des patients à haut risque cardiovasculaire pour lesquels les objectifs sont plus stricts.

Facteurs de risque associés à prendre en compte

ÂGE	• Homme de plus de 50 ans • Femme de 60 ans ou plus
ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX DE MALADIE CORONAIRE PRÉCOCE	• Infarctus du myocarde ou mort subite : avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du premier degré de sexe masculin • Infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin
TABAGISME	Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
HYPERTENSION ARTÉRIELLE PERMANENTE	Traitée ou non (se reporter aux recommandations spécifiques)
DIABÈTE DE type 2	Se reporter aux recommandations spécifiques [2]
HDL CHOLESTÉROL*	≤ 0,40 g/L (1,0 mmol/L)

Patient à haut risque cardiovasculaire

- ANTÉCÉDENT DE MALADIE CARDIOVASCULAIRE AVÉRÉE
- DIABÈTE DE type 2 à HAUT RISQUE :
  – atteinte rénale (protéinurie > 300 mg/24 h ou clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft < 60 mL/min),
  – ou au moins 2 des facteurs suivants : âge, antécédents de maladie coronaire précoce, tabagisme, hypertension artérielle, HDL cholestérol < 0,40 g/L, microalbuminurie (30 mg/24 h).
- RISQUE DE SURVENUE D'UN ÉVÉNEMENT CORONARIEN DANS LES 10 ANS > 20 % (selon les tables de risque).

Critères lipidiques

La conférence de consensus a défini des seuils de LDL cholestérol à partir desquels le traitement hypolipémiant doit être introduit. Ces seuils tiennent compte des autres facteurs de risque cardiovasculaires.

Les objectifs sont d'autant plus exigeants qu'ils sont nombreux. L'objectif est d'atteindre un LDL cholestérol inférieur à ces seuils.

Tout sujet ayant un LDL cholestérol > 1,60 g/L (4,1 mmol/L), ainsi que tout sujet ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire, doit bénéficier d'une prise en charge diététique, afin de modifier son mode de vie et son alimentation.

* Facteur protecteur : HDL cholestérol ≥ 0,60 g/L (1,5 mmol/L) ; soustraire alors « un risque » au score de niveau de risque

HYPOLIPÉMIANTS (2) - STATINES (2)

■ Fluvastatine

FRACTAL					
Posologie habituelle : 20 à 40 mg/j Dose max. : 80 mg/j	30 gél. à 20 mg 30 gél. à 40 mg 30 cp. LP à 80 mg	15,00 19,69 32,89	I I I	65 % 65 % 65 %	0,50 0,66 1,10
LESCOL					
Idem ***FRACTAL***	30 gél. à 20 mg 30 gél. à 40 mg 30 cp. LP à 80 mg	15,00 19,69 32,89	I I I	65 % 65 % 65 %	0,50 0,66 1,10

■ Atorvastatine

TAHOR					
Posologie initiale : 10 mg/j à tout moment de la journée, à augmenter au bout de 4 sem. Posologie max. : 80 mg/j La dose de 10 mg peut être augmentée à 20 mg au bout de 4 sem.	28 cp. à 10 mg 50 cp. à 10 mg 28 cp. à 20 mg 50 cp. à 20 mg 28 cp. à 40 mg 50 cp. à 40 mg 28 cp. à 80 mg 50 cp. à 80 mg	18,82 HOP 37,72 HOP 43,08 HOP 43,08 HOP	I I I I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 	0,67 1,35 1,54 1,54

■ Atorvastatine + amlodipine

CADUET					
Prévention cardiovasculaire chez l'hypertendu sans maladie coronaire avec 3 facteurs de risque et cholestérol normal ou modérément élevé : 1 cp. /j	30 cp. à 5/10 mg 30 cp. à 10/10 mg	24,50 24,50	I I	65 % 65 %	0,82 0,82

■ Rosuvastatine

CRESTOR					
Commencer le traitement à la dose de 5 ou 10 mg/j Posologie maximale : 40 mg/j en 2 prises	28 cp. à 5 mg 50 cp. à 5 mg 50 cp. à 10 mg 28 cp. à 20 mg	26,03 HOP HOP 39,56	I I I I	65 % 65 %	0,93 1,41

HYPERLIPIDÉMIES - HYPERCHOLESTÉROLÉMIES PURES IIA (4)

Le taux de LDL cholestérol est calculé avec la formule de Friedwald à partir des résultats du bilan dit « évaluation d'une anomalie lipidique » qui consiste à déterminer 3 paramètres :

– le cholestérol total (CT) ;
– le HDL cholestérol (HDL-C) ;
– les triglycérides (TG) inférieurs à 4 g.

En g/L : LDL-C = CT - (HDL-C + TG/5)
En mmol/L : LDL-C = CT - (HDL-C + TG/2,26)

Le taux de LDL-C permet ainsi d'instituer le traitement chez des patients ayant des facteurs de risque :
– soit en prévention primaire, avant tout accident cardiovasculaire ;
– soit en prévention secondaire, afin d'empêcher une récidive.

Stratégie thérapeutique des dyslipidémies en fonction des facteurs de risque : objectif à atteindre pour le LDL cholestérol (recommandations de l'Afssaps [1])

AUCUN FACTEUR DE RISQUE	1 SEUL FACTEUR DE RISQUE	2 FACTEURS DE RISQUE	≥ 3 FACTEURS DE RISQUE	HAUT RISQUE CARDIO-VASCULAIRE
< 2,20 g/L (5,7 mmol/L)	< 1,90 g/L (4,9 mmol/L)	< 1,60 g/L (4,1 mmol/L)	< 1,30 g/L (3,4 mmol/L)	< 1,00 g/L (2,6 mmol/L)

Le traitement comporte toujours :
– le régime diététique hypocholestérolémiant ;
– une activité physique régulière ;
– la prise en charge des facteurs de risque associés : tabagisme, HTA, diabète de type 2, obésité.

Le traitement médicamenteux est prescrit d'emblée chez les patients à haut risque cardiovasculaire. Chez les patients à risque plus faible, le traitement médicamenteux est introduit en cas d'échec des règles hygiéno-diététiques suivies pendant 3 mois.

Les **statines** sont prescrites en première intention. Les autres médicaments hypolipidémiants sont utilisés en deuxième intention.

Cas particulier du sujet âgé :
– Le bénéfice de l'introduction d'un traitement par statine, en prévention primaire, chez le sujet de plus de 80 ans n'est pas démontré.
– Chez les sujets âgés de plus de 80 ans, les critères permettant la prolongation du traitement en prévention primaire sont : le cumul de facteurs de risque, l'absence de pathologie non cardiovasculaire réduisant l'espérance de vie à court terme et une bonne tolérance du traitement.

CONSENSUS

[1] Prise en charge thérapeutique des patients dyslipidémiques, *Afssaps*, 2005, www.agmed.sante.gouv.fr
[2] Traitement médicamenteux du diabète de type 2, *Afssaps et HAS*, 2006, www.agmed.sante.gouv.fr, www.has-sante.fr

HYPOLIPÉMIANTS (3) - STATINES (3) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Les **statines** bloquent l'étape initiale de la biosynthèse du cholestérol en inhibant l'HMG-CoA réductase qui permet normalement cette réaction.

Les **statines** réduisent en moyenne le cholestérol total de 30 à 40 %, le LDL-C de 40 % et, les triglycérides de 20 %. Elles augmentent le HDL-C de 10 %.

Les **statines** de deuxième génération (**atorvastatine**, **rosuvastatine**) sont les plus puissantes ; elles réduisent modérément les triglycérides et élèvent de façon variable le HDL cholestérol.

Ce sont donc des produits qui agissent essentiellement dans les hypercholestérolémies pures ou mixtes.

INDICATIONS

Hypercholestérolémies pures (IIa) et mixtes (IIb et III).

Prévention des événements cardiovasculaires chez des sujets à risque.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux **statines**.

Insuffisances hépatocellulaires.

Grossesse et **allaitement**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant prescription : bilan hépatique (ASAT, ALAT et dosage des CPK seulement dans les situations à risque de rhabdomyolyse). Surveillance des transaminases dans les 3 mois suivant le début du traitement.

Les **statines** doivent être arrêtées si les transaminases sont > 3N sauf si l'élévation peut être rapportée uniquement à une stéatose ou une NASH du sujet obèse ou en surpoids.

Dosage des CPK en cas de symptômes musculaires uniquement. Les **statines** doivent être arrêtées si les CPK sont > 5N.

Surveillance ophtalmologique (lovastatine) en cas de fortes doses.

EFFETS SECONDAIRES

Atteinte hépatique : surveillance des transaminases avant traitement et de façon régulière, notamment avec les fortes doses. Une élévation à 3 fois la normale doit faire arrêter le traitement.

Troubles musculaires : ils se manifestent par des crampes, des douleurs, des contractures musculaires. L'accident le plus sévère est une rhabdomyolyse. Le dosage de la CPK musculaire permet de dépister ces troubles. Le risque d'atteinte musculaire augmente en cas de traitement immuno-suppresseur simultané (**ciclosporine**).

Troubles digestifs : nausées, douleurs abdominales, diarrhée.

Autres effets : céphalées, asthénie, syndrome dépressif ; réactions allergiques cutanées ; cataractes postérieures (lovastatine).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Fibrates : ils sont déconseillés car ils augmentent le risque de rhabdomyolyse lorsqu'ils sont associés aux **statines**. L'association est possible dans certains cas particuliers sous surveillance étroite.

Antivitamines K : augmentation de l'activité anticoagulante.

Ciclosporine : diminution du métabolisme des **statines**.

Digoxine : augmentation de 20 % de la digoxinémie.

Érythromycine : augmentation du risque musculaire.

Jus de pamplemousse : augmente les concentrations de **statines**.

HYPERLIPIDÉMIES - HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIES (1)

Hypertriglycéridémies pures (type IV)

Hypertriglycéridémies (type IV)

SIGNES ET RISQUES CLINIQUES	CRITÈRES BIOLOGIQUES
Troubles digestifs Hépatomégalie Xanthomatose éruptive Pancréatites aiguës	– Surcharge considérable en VLDL. Le sérum est lactescent et au test de décantation, les VLDL ne flottent pas. – Les TG peuvent atteindre 40 à 100 g/L. Ces VLDL contiennent 1/5 de cholestérol : cette surcharge entraîne une hypercholestérolémie qui peut dépasser 20 g/L. – L'électrophorèse des lipoprotéines montre la surcharge en VLDL, d'ailleurs souvent associée à des chylomicrons.

Régime

Il a une importance essentielle : la moitié des hypertriglycéridémie peut être corrigée par une diététique bien suivie.

► *Contrôle du poids*

Il est capital ici de revenir au poids idéal et le régime hypocalorique global est mis en œuvre dès qu'existe un surpoids. Deux mesures efficaces :

– limitation de l'apport calorique ;

– substitution des graisses animales par les graisses végétales mono- ou polyinsaturées.

► *Contrôle des facteurs nutritionnels responsables de l'hypertriglycéridémie*

• Limitation des sucres à absorption rapide et des féculents.

Un certain nombre d'hypertriglycéridémies sont provoquées et entretenues par les glucides d'assimilation rapide. Ces hypertriglycéridémies se rapprochent de celles observées dans le diabète et sont en rapport avec des anomalies génétiques.

• Suppression de l'alcool

L'hypertriglycéridémie peut être déclenchée par de faibles quantités d'alcool. Ici le déficit porte également sur des enzymes de la lipolyse et une augmentation de la synthèse des TG.

L'évaluation de l'efficacité du régime seul doit être relativement longue, 2 à 3 mois, de façon à tester la sensibilité aux glucides ou à l'alcool avant la décision d'un traitement médicamenteux complémentaire en cas d'échec.

Dérivés des fibrates

Ce sont les médications essentielles des hypertriglycéridémies majeures et des hyperlipidémies mixtes. Ils entraînent une réduction du cholestérol total (- 25 % : action sur l'HMGCoA réductase), des triglycérides (- 35 à 45 %) et une élévation du HDL cholestérol (+ 10 à 25 %).

Ils sont bien tolérés, mais on manque de preuves quant à leur efficacité sur la morbidité cardiovasculaire à long terme en prévention primaire et secondaire.

Les **fibrates** les plus fréquemment utilisés sont :

– le **fénofibrate** (***LIPANTHYL***) ;

– le **gemfibrozil** (***LIPUR***).

Les doses habituelles sont de 100 à 300 mg/j.

Les **fibrates** ne sont utilisés en monothérapie que dans trois situations :

– en cas d'intolérance aux statines;

– en cas d'hypertryglycéridémie avec hypo-HDLémie et un LDL-C < 1 g/L ;

– en cas d'hypertriglycéridémie importante > 4 g/L.

Hyperlipidémie mixte de type IIb

L'hypertriglycéridémie mixte est caractérisée par l'élévation conjointe du cholestérol et des triglycérides ; l'augmentation du cholestérol est due à celle du cholestérol LDL, le cholestérol HDL étant diminué.

Le régime associe les mesures propres aux hypercholestérolémies et aux hypertriglycéridémies.

On privilégie actuellement la prescription d'une **statine**.

L'**acide nicotinique** (***NIASPAN LP***) 1 000 mg/j à atteindre progressivement peut être associé aux **statines** lorsque la baisse du LDL cholestérol est insuffisante ; elle augmente aussi le cholestérol HDL et diminue les triglycérides.

Le traitement par l'**acide nicotinique** doit être initié à doses progressives, pour éviter la survenue de bouffées vasomotrices.

HYPOLIPÉMIANTS (4) - RÉSINES

■ Colestyramine

QUESTRAN					
3 sach./j en moyenne : 1 à chaque repas, la posologie pouvant aller jusqu'à 24 g dans les hypercholestérolémies majeures	50 sach. 4 g à dissoudre	18,67	I	65 %	0,37

PROPRIÉTÉS

Résine échangeuse d'ions, fixant les acides biliaires et augmentant leur élimination fécale (en particulier le cholestérol transformé en acides cholique et chénodésoxycholique)

EFFETS SECONDAIRES

Constipation fréquente, opiniâtre, pouvant dans les cas extrêmes réaliser une pseudo-occlusion.

Risque de malabsorption des vitamines A, D, E, K et de nombreux médicaments.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Traitement à posologie progressive, à administrer à distance des autres médications.
Associer un traitement par lubrifiant digestif.
Grossesse : évaluer les risques : hypercholestérolémie majeure contre malabsorption des vitamines liposolubles.

Caractéristiques des différents types d'hyperlipidémies

TYPE D'HYPERLIPIDÉMIE	CHYLOMICRONS	β (LDL)	Pré β (VLDL)	AUTRE	RISQUES MAJEURS
I	+++	NI	NI à +	0	pancréatite
IIa	NI	+++	NI	0	athérosclérose
IIb	NI	++	++		athérosclérose pancréatite
III	NI	++	++	IDL	athérosclérose pancréatite
IV	NI à +	NI à +	+++	0	xanthomatose éruptive pancréatite
V	++		++	0	pancréatite

Dépistage et surveillance biologiques d'une hyperlipidémie

1. Il n'y a pas lieu, chez un patient jeune (homme < 50 ans, femme avant la ménopause), sans dyslipidémie et sans facteur de risque*, dont les résultats d'une première mesure, après 12 h de jeûne, du cholestérol total et des triglycérides sont normaux, de répéter ce dosage avant 5 ans.
2. Il n'y a pas lieu, chez un homme après 50 ans, sans facteur de risque et dont les résultats d'une première mesure, après 12 h de jeûne, du cholestérol total et des triglycérides sont normaux, de répéter ce dosage avant 3 ans.
3. Il n'y a pas lieu, chez une femme après la ménopause, sans facteur de risque et dont les résultats d'une première mesure, après 12 h de jeûne, du cholestérol total et des triglycérides sont normaux, de répéter ce dosage avant 3 ans.
4. Il n'y a pas lieu, chez les patients porteurs de facteurs de risque, suivant une thérapeutique hypolipidémiante hygiénodiététique et/ou médicamenteuse, de répéter les dosages plus d'une fois tous les 6 mois, une fois les valeurs cibles atteintes et stabilisées.
5. Il n'y a pas lieu, si une dyslipidémie est dépistée, de prescrire, dans le cadre de l'exploration d'une anomalie lipidique, d'autres examens que le dosage** du cholestérol total, du cholestérol HDL (permettant le calcul du LDL cholestérol) et des triglycérides.

* Facteurs de risque autres qu'une dyslipidémie : signes évocateurs de maladie artérielle (HTA notamment), diabète sucré, tabagisme, surpoids (surtout avec morphotype androïde, même si le surpoids est modeste), histoire familiale d'athérosclérose prématurée (infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans, chez un parent direct ou dans la fratrie).
** Prélèvement effectué après 12 h de jeûne.

HYPERLIPIDÉMIES - HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIES (2)
HYPERCHYLOMICRONÉMIES

Hyperlipidémie mixte de type III (dys-β-lipoprotéinémie)

Cette hyperlipidémie, rare, comprend une lipoprotéine dont l'excès comporte des risques communs aux hyperlipidémies de type IIb et IV. Elle réagit en général très bien au traitement par régime et **fibrates**.

Hypertriglycéridémies secondaires

Hypertriglycéridémies secondaires

Traitement étiologique

► *Traitement diététique*

La diététique comporte obligatoirement la suppression de l'alcool et la restriction en sucres d'absorption rapide.

En cas d'obésité, un régime de restriction calorique est obligatoire.

► *Diabète*

Le diabète déséquilibré retentit presque inéluctablement sur le métabolisme lipidique et est responsable très fréquemment d'hypertriglycéridémie modérée. Le bon contrôle du diabète s'accompagne d'une normalisation des triglycérides.

Les hypertriglycéridémies au cours du diabète peuvent être brutales et massives (pancréatites aiguës, xanthomatoses éruptives). Elles obligent à traiter le patient par insuline. Le schéma thérapeutique de début doit être optimisé : au moins 4 injections/j.

► *Hépatopathies*

Toute atteinte hépatique peut se compliquer d'hyperlipidémie mixte ou d'hypertriglycéridémie pure. Le traitement est uniquement diététique.

► *Médicaments hypertriglycéridémiants*

- **Éthinylestradiol** contenu dans les pilules contraceptives.
- Certains **progestatifs** : **noréthistérone**.
- **Corticoïdes**.

Traitement médicamenteux

Lorsque le traitement étiologique est insuffisant, un traitement médicamenteux est indiqué selon les mêmes règles de prescription que dans les hypertriglycéridémies pures et les hyperlipidémies mixtes.

Hyperchylomicronémies (hyperlipidémies de type I)

L'hyperchylomicronémie, dyslipidémie exceptionnelle, ne provoque jamais de complication athéromateuse. Le risque majeur de cette hyperlipidémie est la pancréatite aiguë œdémateuse et surtout nécrosante.

Traitement diététique

Le traitement est difficile : il s'agit de la seule hyperlipidémie où le régime doit être très restrictif en graisses, inférieur à 20 % de l'apport énergétique total (10 à 15 g/j).

La restriction lipidique doit porter sur les lipides cachés, notamment dans la viande, les pâtisseries, le chocolat, etc.

Il faut choisir préférentiellement les aliments suivants :

- viandes maigres (< 5 % de graisses),
- poissons maigres (< 1 % de graisses),
- fromages maigres,
- laitages écrémés,
- œufs sans le jaune.

Afin de maintenir une ration calorique suffisante, on peut utiliser les triglycérides à chaîne moyenne car ils ne participent pas à la formation des chylomicrons (huile *Liprocil*, margarine *Ceres*).

Traitement médicamenteux

Il n'y a aucun traitement médicamenteux efficace dans l'hyperlipidémie de type I.

Hyperlipidémie de type V

Il s'agit d'une maladie génétique rare, associant une hypertriglycéridémie et une hyperchylomicronémie.

Le traitement comporte :

– une diététique restrictive en graisse comme dans l'hyperchylomicronémie ;

– la suppression de l'alcool et la restriction en sucres d'absorption rapide ;

– la prescription de **fibrates** et éventuellement d'huiles de poisson riches en acides gras polyinsaturés de la série oméga-3 (***OMACOR***, etc.).

HYPOLIPÉMIANTS (5) - FIBRATES

■ Bézafibrate

BÉFIZAL					
La dose moyenne est de 400 mg/j	84 cp. à 200 mg 30 cp. LP à 400 mg	6,85 8,11	II II	65 % 65 %	0,08 0,27

■ Ciprofibrate

LIPANOR					
1 gél./j	30 gél. à 100 mg	5,69	II	65 %	0,19

■ Fénofibrate

LIPANTHYL					
LIPANTHYL MICRONISÉ : 2 à 4 gél./j en 2 à 3 prises	60 gél. à 67 mg 30 gél. à 200 mg	6,17 9,92	II II	65 % 65 %	0,10 0,33
LIPANTHYL à libération modifiée : 1 cp./j	30 cp. 160 mg	9,83	II	65 %	0,33

■ Gemfibrozil

LIPUR					
1 cp./j à chaque repas	60 cp. à 450 mg	12,25	II	65 %	0,20

PROPRIÉTÉS

Les **fibrates** agissent à la fois sur la synthèse du cholestérol (inhibition de l'HMG-CoA réductase) et des triglycérides. Ils réduisent ainsi le LDL de 25 % et les TG de 40-60 %. Le HDL augmente de 10-20 %.

INDICATIONS

Hyperlipidémies mixtes (IIa, III) et de type IV.
Hyperlipidémies de type IIa (moins efficaces que les **statines**).

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance du TP ou de L'INR avec les **antivitamines K**. Surveillance régulière de la créatinine et des transaminases.

EFFETS SECONDAIRES

Myalgies, et dans les cas extrêmes, rhabdomyolyse (effet dose-dépendant).

Effets hépatotoxiques : élévation des transaminases (10 à 20 %). Lithiase biliaire.

Nausées, asthénie, céphalées, vertiges.

Impuissance.

Allergies cutanées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne pas associer avec les **statines** car risque de potentialisation des effets secondaires hépatiques et musculaires.

HYPERLIPIDÉMIES SECONDAIRES

CAUSES	TYPE	CARACTÈRES PARTICULIERS	TRAITEMENT
Syndrome néphrotique	IIa ou IIb (hypercholestérolémie +++)	Athérogène si syndrome néphrotique permanent parallèle à la protéinurie	Traitement de l'insuffisance rénale ± **statines**
Insuffisance rénale chronique + hémodialyse	Type IV (hypertriglycéridémie mineure, acquise)	Rôle athérogène non négligeable	Disparaît avec la transplantation rénale.
Alcoolisme chronique modéré	Taux élevé d'HDL et Apo AII	Probablement non athérogène	Arrêt de l'alcoolisme
Cholestase	Hypercholestérolémie avec importante élévation des phospholipides	La lipoprotéine en surcharge dans la cholestase est une lipoprotéine anormale, la LpX	Traitement étiologique
Diabète sucré	Hypertriglycéridémies endogènes glucido-dépendantes	Risque non négligeable de pancréatites et d'athérome	Traitement du diabète, en cas d'échec : **statines** ou **fibrates** ou huiles de poissons (surveillance de l'HbA1c)
	Hyperchylomicronémies majeures	Xanthomatoses éruptives	Traitement du diabète par l'insuline
Hypothyroïdie	Hypercholestérolémie de type IIb ou III	Athérome	Réversible sous traitement de l'hypothyroïdie
Lupus érythémateux, périartérite noueuse, sida	Hyperlipidémie mixte		Traitement étiologique
Œstroprogestatifs (OP)	Hypercholestérolémie pure ou de type Iib	Athérome, thromboses	Suppression des **OP** chez toute femme sensible

HYPOLIPÉMIANTS (6) - DIVERS

■ Triglycérides d'acides oméga-3

TRIGLISTAB					
3 caps./j	30 caps. à 1 010 mg	11,45		NR	0,38
YSOMEGA					
Idem ***TRIGLISTAB***	30 caps. à 1 g	11,37		NR	0,38
	60 caps. à 1 g	20,67		NR	0,34

PROPRIÉTÉS
Préparations à base d'huile de chair de poisson, riche en acides gras oméga-3 polyinsaturés (acides ecosapentaénoïque et docosahexaénoïque).

INDICATIONS
Hyperlipidémies avec hypertriglycéridémie isolée ou prédominante (type IIb, III et IV).
Prévention des accidents cardiovasculaires chez des sujets prédisposés ou ayant déjà eu un infarctus du myocarde.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Traitements anticoagulants : surveillance.

EFFETS SECONDAIRES
Nausées, éructations.

■ Acides oméga-3 + alpha-tocophérol

OMACOR					
1 à 4 caps./j	28 caps. à 1 g/4 mg	26,99		65 %	0,96

HYPOLIPÉMIANTS (7) - INHIBITEURS DE L'ABSORPTION INTESTINALE DU CHOLESTÉROL

■ Ézétimibe

EZETROL					
1 cp./j	28 cp. à 10 mg	45,02	I	65 %	1,61

■ Ézétimibe + simvastatine

INEGY					
1 cp./j 10/20 mg à 20/80 mg/j le soir	30 cp. 10 mg/20 mg 30 cp. 10 mg/40 mg	60,65 70,96	I I	65 % 65 %	2,02 2,37

PROPRIÉTÉS

L'**ézétimibe** est un hypolipémiant entraînant une inhibition sélective de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. Il diminue d'environ 20 % le LDL cholestérol.
La **simvastatine** diminue la synthèse hépatique du cholestérol (*cf.* **Statines**).
En association avec la **simvastatine**, diminution du cholestérol par deux mécanismes distincts.

INDICATIONS

Hypercholestérolémie primaire :
– en association avec une statine comme traitement adjuvant chez les patients répondant partiellement au traitement par **statine** seule ;
– en monothérapie en cas d'intolérance aux **statines**.
Hypercholestérolémie familiale homozygote : en association avec une **statine**.
Sitostérolémie homozygote : en traitement adjuvant au régime.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse, allaitement.
Hypersensibilité à l'**ézétimibe**, allaitement, galactosémie congénitale, syndrome de malabsorption en glucose ou galactose, déficit en lactate.
Déconseillé en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère, chez l'enfant de moins de 10 ans et pendant la grossesse.
Contre-indications de la **simvastatine** pour ***INEGY***.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Celles de la **simvastatine** pour ***INEGY***.

EFFETS SECONDAIRES

Céphalées, douleurs abdominales, diarrhée, constipation.
Pancréatite, hépatite, cholécystite.
Rash cutané, thrombopénie.
Myopathie, rhabdomyolyse, élévation des CPK.
Effets secondaires de la **simvastatine** pour ***INEGY***.

HYPOLIPÉMIANTS (8) - ACIDE NICOTINIQUE

Acide nicotinique

NIASPAN LP					
Posologie d'augmentation progressive : 1re sem. : 1 cp. 375 mg/j 2e sem. : 1 cp. à 500 mg/j 3e sem. : 1 cp. à 750 mg/j 4e sem. : 2 cp. à 500 mg/j (1 000mg/j) en une prise au coucher Poso. d'entretien : 1 000mg/j	7 cp. à 375 mg 7 cp. à 500 mg 56 cp. à 500 mg 7 cp. à 750 mg 56 cp. à 750 mg 56 cp. à 1 000 mg	2,89 3,57 24,74 5,33 37,90 46,49	I I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,41 0,51 0,44 0,76 0,68 0,83

PROPRIÉTÉS

L'**acide nicotinique** inhibe la libération des acides gras libres à partir du tissu adipeux, ce qui entraîne une diminution de l'apport d'acides gras au niveau du foie.
Il diminue de 20 % le LDL cholestérol et les triglycérides et augmente de 20 % le HDL cholestérol.
Il augmente la concentration plasmatique de l'apolipoprotéine A1 et diminue celle de l'apolipoprotéine B.

INDICATIONS

Dyslipidémies mixtes avec augmentation du LDL cholestérol et des triglycérides et diminution du HDL cholestérol.
Hypercholestérolémie primaire :
– en association avec une statine comme traitement adjuvant chez les patients répondant partiellement au traitement par statine seule ;
– en monothérapie en cas d'intolérance aux **statines**.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'**acide nicotinique**, insuffisance hépatique, ulcère gastro-duodénal, hémorragie artérielle, grossesse, allaitement.

EFFETS SECONDAIRES

Bouffées vasomotrices très fréquentes obligeant souvent à interrompre le traitement.
Anorexie, diarrhée, douleur abdominale, ulcère gastro-duodénal, ictère, prurit.
Céphalées, vertiges, migraines, paresthésies.
Œdème maculaire.
Tachycardie, palpitations, hypotension orthostatique, dyspnée, douleur thoracique.
Rash cutané, urticaire.
Élévation des transaminases, des phosphatases alcalines, hyperuricémie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance des transaminases avant et pendant le traitement.
Dosage des CPK avant le traitement en cas de situations à risque de rhabdomyolyse. Arrêt du traitement si CPK > 5N.

HYPOGLYCÉMIES (1)

Hypoglycémies du diabétique

Causes de l'hypoglycémie

► *Hypoglycémies par excès d'insuline circulante*

• Surdosage en insuline.
• Injection d'insuline dans une zone soumise à une activité physique importante.
• Bains chauds après l'injection d'insuline.
• Résorption trop rapide de l'insuline.

► *Prise d'un médicament hypoglycémiant insulinosécréteur (sulfamide hypoglycémiant)*

► *Facteurs hypoglycémiants*

• Erreur diététique : apport glucidique insuffisant, saut d'un repas.
• Repas trop tardif.
• Exercice physique intense ou inhabituel.
• Absorption d'alcool à jeun.

Traitement d'urgence de l'hypoglycémie

► *Si le sujet peut avaler*

Administration par voie orale de 15 à 20 g de sucre rapidement absorbable ; par exemple :
– 3 morceaux de sucre (mastication possible) ;
– un verre de *Coca-Cola* ;
– 25 mL de jus de fruit (1 verre).

► *Si le patient ne peut pas avaler*

• Injection IM de **glucagon** (***GLUCAGEN***) suivie d'un resucrage *per os*. Le glucagon est contre-indiqué en cas de prise de **sulfamide hypoglycémiant**.
• Injection IV de 2 ampoules de 20 mL de sérum glucosé à 30 %. Cette dose est en général suffisante pour réveiller le malade.
• La pose d'une perfusion de sérum glucosé à 10 % est néanmoins indispensable après la sortie du coma.

► *Dans tous les cas*

Le patient sera réalimenté dès son réveil. Il sera éduqué afin d'éviter une récidive. En cas d'hypoglycémie secondaire à une prise de **sulfamide hypoglycémiant**, il faut poser une perfusion de G10 % pour une durée supérieure à 2 à 3 fois la demi-vie du **sulfamide**.

Hypoglycémies médicamenteuses

En dehors des médicaments hypoglycémiants, de nombreux médicaments peuvent déclencher une hypoglycémie. Sont le plus souvent incriminés :

• *Anti-inflammatoires*
– **Salicylés** à forte dose (4 à 6 g/j).
– **AINS** (**indométacine**, **phénylbutazone**, ***ANTALVIC***).
– **Dextropropoxyphène**.
• *Neuroleptiques*
– **Chlorpromazine** (***LARGACTIL***).
– **Halopéridol** (***HALDOL***).
– **IMAO**.
• *Médicaments du système cardiovasculaire*
– **β-bloquants**.
– **Cibenzoline** (***CIPRALAN***).
– **Disopyramide** (***RYTHMODAN***).
• *Divers*
– **Pentamidine** (***PENTACARINAT***).
– **Pénicillamine** (***TROLOVOL***).
– **Quinine**.
– **Chloramphénicol**, **kétoconazole**.

Tous ces médicaments voient leurs effets hypoglycémiants favorisés par l'existence d'un facteur de risque associé : insuffisance rénale ou hépatique, dénutrition, infection sévère ou prise d'alcool.

HYPERGLYCÉMIANTS (1)

■ Diazoxide

PROGLICEM					
Dose moyenne de 5 à 10 mg/kg/j soit 350 à 500 mg pour l'adulte de poids moyen	200 gél. à 25 mg 100 gél. à 100 mg	HOP HOP	I I		

PROPRIÉTÉS

Médicament ayant une action hyperglycémiante essentiellement par inhibition de la libération pancréatique d'insuline et par action stimulante sur les catécholamines médullosurrénaliennes.. Le **diazoxide** a aussi une action antihypertensive et inhibitrice sur les fibres musculaires lisses.

INDICATIONS

Hypoglycémies tumorales pancréatiques.
Hypoglycémies leucine-sensibles de l'enfant.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mise en œuvre du traitement en milieu hospitalier.
Surveillance de la glycémie.

EFFETS SECONDAIRES

Rétention hydrosodée.
Hirsutisme souvent marqué aux fortes posologies, chez l'enfant.
Troubles digestifs.
Accidents allergiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Potentialisation de l'action hyperglycémiante par les **diurétiques**.
Augmentation des taux plasmatiques d'**AVK**.

HYPOGLYCÉMIES (2)

Hypoglycémies organiques

Ce sont des hypoglycémies sévères. En plus du traitement symptomatique, un traitement étiologique s'impose :

- Traitement chirurgical en cas d'insulinome (ou de carcinome hépatocellulaire ou de mésenchymome, si possible) ou prescription d'une substance hyperglycémiante **diazoxide** (***PROGLICEM***) par voie orale ou **streptozocine** par voie IV en cas d'insulinome malin ou inopérable.
- Traitement substitutif par **hydrocortisone** en cas d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire.

Hypoglycémies fonctionnelles

Les hypoglycémies fonctionnelles ou hypoglycémies réactives surviennent 2 à 3 h après un repas, sont peu sévères et ne sont pas toujours calmées par la prise de sucre.

Elles ne sont justiciables que de mesures diététiques (fractionnement des repas, suppression de sucres rapides, consommation de fibres).

HYPERGLYCÉMIANTS (2)

■ Glucagon

GLUCAGEN					
1 amp. injectable à diluer dans le solvant : injecter immédiatement en IM Chez l'enfant : 0,5 mg	1 amp. injectable à 1 mg (1 mL de solv.)	19,07		65 %	19,07
GLUCAGEN KIT					
Idem ***GLUCAGEN***	1 ser. préremplie 1 mg/mL	23,46		65 %	23,46

PROPRIÉTÉS

Hormone hyperglycémiante par mobilisation immédiate des réserves de glucose hépatique. La néoglucogenèse et la glycogénolyse sont également accélérées.

Le **glucagon** a également une action lipolytique et éventuellement, à doses élevées, des actions chronotrope et inotrope positives.

INDICATIONS

Hypoglycémies : action rapide (3 à 10 min) et brève (20 à 30 min).

CONTRE-INDICATIONS

Insuffisances hépatiques : le **glucagon** y est inactif.

Hypoglycémies alcooliques, insulinomes, glucagonomes.

EFFETS SECONDAIRES

À doses importantes (> 2 mg) : flush, nausées, vomissements. En cas de surdosage : risque d'hypokaliémie.

OBÉSITÉ (1)

La prise en charge du patient obèse est difficile et demande du temps.

Évaluation clinique

Avant toute intervention thérapeutique, il convient au minimum :
• de mesurer le poids et la taille et de calculer l'indice de masse corporelle : IMC = poids (kg)/taille (m^2) ;
• de mesurer le tour de taille.

Relation entre le poids et l'IMC

POIDS	IMC (kg/m^2)
Poids insuffisant	< 18
Poids normal	18-25
Surpoids	25-30
Obésité non morbide	30-40
Obésité morbide	> 40

• De reconstituer l'histoire du poids et les antécédents familiaux d'obésité et de pathologies métaboliques ou vasculaires.
• D'évaluer les dépenses énergétiques en calculant la dépense énergétique de repos à l'aide d'une formule comme celle de Harris et Benedict [pour l'homme = 13,7 x Poids (kg) + 500,3 x Taille (m) - 6,7 x Âge (ans) + 66,4 et pour la femme = 9,5 x Poids (kg) + 184,9 x Taille (m) - 4,6 x Âge (ans) + 655) ; la dépense totale s'obtient en la multipliant par 1,3 pour les sujets très sédentaires, par 1,5 pour une activité légère et jusqu'à 2,1 pour une activité très importante.
• De procéder à une enquête alimentaire qualitative et quantitative même succincte pour dépister un trouble du comportement alimentaire et évaluer les apports. La tenue d'un carnet alimentaire est utile et l'aide d'une diététicienne, si elle est possible, est souhaitable.
• De connaître la situation sociale et familiale et l'existence de conflits influant sur les possibilités d'action du patient.
• De rechercher un syndrome métabolique et les complications éventuelles de l'obésité :
– métaboliques : diabète de type 2, dyslipidémie,
– cardiovasculaires : HTA, coronaropathie, insuffisance veineuse,
– respiratoires : syndrome d'apnées du sommeil, hypoventilation alvéolaire,
– ostéoarticulaires : arthrose,
– digestives : hépatopathie dysmétabolique, lithiase vésiculaire,
– psychologiques : syndrome dépressif.

Enquête alimentaire

Elle a pour but d'évaluer la consommation calorique quotidienne (*cf.* Enquête alimentaire).

Examens biologiques

En l'absence de signes d'appel d'orientation, seuls les glycémies à jeun, le bilan lipidique, l'ECG (surtout à partir d'un âge moyen chez l'homme) et le dosage de TSH sont indispensables.

Syndrome métabolique - Syndrome d'insulinorésistance (IDF [1])

• Obésité tronculaire :
– Tour de taille ≥ 94 cm (homme) ou ≥ 80 cm (femme).
• Au moins 2 des paramètres suivants:
– Triglycérides ≥ 1,50 g/L (1,7 mmol/L) ou hypertriglycéridémie traitée.
– HDL-cholesterol < 0,40 g/L (1,0 mmol/L) (homme) ou < 0,50 g/L (1,3 mmol/l) (femme) ou hypercholestérolémie traitée.
– Pression artérielle systolique ≥ 130 mmHg ou diastolique ≥ 85 mmHg ou HTA traitée.
– Glycémie ≥ 1,0 g/L (5,6 mmol/L) ou diabète de type 2 traité.

ADJUVANTS DE LA SURCHARGE PONDÉRALE (1) INHIBITEUR DE LA RECAPTURE DE LA NORADRÉNALINE, DE LA SÉROTONINE ET DE LA DOPAMINE

■ Sibutramine

SIBUTRAL					
Dose initiale : 1 gél. de 10 mg/j le matin En cas de perte de poids insuffisante (< 2 kg après 4 sem. de traitement), à la posologie de 10 mg/j, on peut augmenter à 15 mg si la tolérance est bonne	28 gél. à 10 mg 28 gél. à 15 mg	101,33 115,25	I I	NR NR	3,62 4,12

PROPRIÉTÉS

Médicament contre l'obésité à action centrale, la **sibutramine** agit essentiellement par l'intermédiaire de ses métabolites actifs, qui inhibent la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine.
Ceci s'explique par son effet sur la prise alimentaire (c'est-à-dire un renforcement de la satiété) ; mais l'augmentation de la thermogenèse contribue également à la perte de poids.

INDICATIONS

La **sibutramine** est indiquée en association à un programme d'amaigrissement pour les patients souffrant d'obésité et ayant un indice de masse corporelle égal ou supérieur à 30 kg/m² ou pour les patients en surpoids avec un IMC supérieur ou égal à 27 kg/m² associé à d'autres facteurs de risque liés à l'obésité tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie. La **sibutramine** a été déconseillée en janvier 2010 par l'agence européenne des médicaments et l'agence française des produits de santé (AFSSAPS) car elle augmenterait le risque cardiovasculaire.

CONTRE-INDICATIONS

• **Hypersensibilité connue au chlorhydrate de sibutramine monohydraté ou à tout autre constituant du médicament**.
• **Obésité d'origine organique**.
• **Atteintes cardiovasculaires :**
– antécédents de pathologie coronarienne ;
– **insuffisance cardiaque congestive** ;
– **troubles du rythme cardiaque** ;
– **pathologie artérielle oblitérante périphérique, ou vasculaire cérébrale** ;
– **HTA insuffisamment contrôlée**.
• **Autres pathologies :**
– hyperthyroïdie ;
– insuffisance hépatique ou rénale sévère ;
– antécédents ou pathologie psychiatriques ;
– antécédents de troubles majeurs du comportement alimentaire ;
– antécédents de toxicomanie, de pharmacodépendance ou d'alcoolisme ;
– maladie de Gilles de la Tourette ;
– hyperplasie bénigne de la prostate avec rétention urinaire ;
– phéochromocytome ;
– glaucome à angle fermé.
• **Grossesse** (nécessité d'une contraception efficace) et **allaitement**.
• **Patients < 18 ans et > 65 ans.**

EFFETS SECONDAIRES

Système cardiovasculaire, fréquents : tachycardie, palpitations, augmentation de la pression artérielle/HTA, vasodilatation (bouffées de chaleur).
Système gastro-intestinal, très fréquents : perte d'appétit, nausées, constipation, *aggravation de la symptomatologie hémorroïdaire*.
Système nerveux central, très fréquents : sécheresse de la bouche, insomnie, sensation de tête vide, céphalées, paresthésies, anxiété, perturbation du goût.
Peau, fréquent : sueurs.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les inhibiteurs de la CYP3A4 comprennent notamment le **kétoconazole**, l'**itraconazole**, l'**érythromycine**, la **clarithromycine** et la **ciclosporine**.
Inducteurs de la CYP3A4 (**rifampicine**, **phénytoïne**, **carbamazépine**, **phénobarbital** et **dexaméthasone**pouvant accélérer le métabolisme de la **sibutramine**,.
Médicaments qui augmentent les taux cérébraux de sérotonine : grave syndrome sérotoninergique possible lors d'utilisation simultanée d'un **inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)** et de certains **antimigraineux** (**sumatriptan** ou **dihydroergotamine**) ou avec certains **opiacés** (**fentanyl**, **dextrométhorphane**) ou encore en cas d'utilisation simultanée de deux **ISRS**.

MISES EN GARDE

TA et fréquence cardiaque doivent être surveillées chez tous les patients en raison de la possibilité d'une élévation de la TA et de tachycardie.
Le traitement doit être arrêté en cas d'augmentation > 10 battements par minute de la fréquence cardiaque au repos ou d'une augmentation > 10 mmHg de la TA lors de deux examens consécutifs.

OBÉSITÉ (2)

Objectifs thérapeutiques

L'objectif du traitement doit être réaliste. Aussi souhaitable qu'elle soit, la perte de poids n'est pas l'objectif unique du traitement : chez les sujets en phase pondérale ascendante, la stabilité pondérale est le premier objectif à atteindre. Un objectif de perte de poids de l'ordre de 10 % du poids initial obtenu en 3 à 6 mois, bien qu'il paraisse modeste à de nombreux patients, est souvent réaliste et utile pour améliorer les comorbidités.

La prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires associés et le traitement des complications sont des priorités.

Moyens thérapeutiques

Activité physique

Une fois la prise de poids acquise, l'activité physique ne fait pas en soi perdre du poids, mais modifie la composition corporelle au profit de la masse maigre et permet de prévenir la reprise du poids. Il faut essayer d'obtenir l'équivalent de 30 minutes de marche rapide par jour. Prendre le temps de suggérer, en fonction des contraintes de chacun, différentes possibilités d'augmenter l'activité physique.

> Tous les exercices sont valables à condition d'être réguliers, progressifs, évalués. L'objectif est d'augmenter les dépenses caloriques et de remplacer la graisse par du muscle. Sports conseillés : la marche (30 min à 1 h/j) le vélo, la natation.

Prescription diététique

La prescription d'un « régime » ne peut être standardisée. Le but est d'obtenir une modification durable de l'alimentation, réduisant les apports caloriques d'environ 1/4 ou 1/3 les apports antérieurs de façon à le situer environ 600 kcal en dessous des dépenses énergétiques totales, sans descendre en dessous de 1 200-1 400 kcal/j. Il faut éviter les interdits, conseiller au moins 3 repas par jour avec des collations si besoin, en insistant sur la répartition des nutriments, c'est-à-dire privilégier les fruits et légumes, réduire les graisses (de structure et ajoutées), contrôler les féculents sans les exclure, inciter à développer certains modes de cuisson (vapeur, grill), choisir les menus adéquats en restauration collective, limiter les boissons sucrées et alcoolisées. Il est important de s'assurer que les apports protéiques, calciques, et en fer sont suffisants.

La pratique de régimes très restrictifs du type "régimes protéinés" (ou *very low calorie diet*), permettant des pertes de poids rapides et faciles, est à déconseiller : ils favorisent les rechutes et le syndrome yo-yo (reprise pondérale plus importante que la perte obtenue). Ils ne doivent être prescrits qu'en milieu spécialisé dans des indications particulières.

Enfin, Il faut expliquer au patient qu'après une phase de perte de poids, une nouvelle stabilité s'instaure, à un niveau pondéral souvent supérieur aux souhaits du patient, exigeant pourtant la poursuite d'une vigilance alimentaire plus ou moins contraignante.

Les cures (hospitalisation de courte durée en milieu hospitalier spécialisé pour faire maigrir) n'ont de sens que si elles s'accompagnent de modification durable du comportement alimentaire. Elles peuvent être une aide ponctuelle (pour initier une perte de poids et redonner confiance ou isoler transitoirement d'un milieu familial conflictuel, par exemple).

Accompagnement psychologique

Il peut être utile lorsqu'il existe des troubles du comportement alimentaire importants ou un syndrome dépressif associé.

Le recours au psychiatre est parfois nécessaire.

ADJUVANTS DE LA SURCHARGE PONDÉRALE (2)
INHIBITEUR DE L'ABSORPTION DES GRAISSES

■ Orlistat

XÉNICAL					
1 gél. avant, pendant ou jusqu'à 1 h après chacun des principaux repas Si un repas est sauté ou ne contient pas de graisses, la prise d'**orlistat** doit être supprimée Des posologies supérieures à 120 mg x 3/j n'apportent pas de bénéfice supplémentaire	84 gél. à 120 mg	89,94	I	NR	1,07
ALLI					
Disponible en pharmacie sans ordonnance 1 gél. avant, pendant ou jusqu'à 1 h après chacun des principaux repas Si un repas est sauté ou ne contient pas de graisses, la prise d'**orlistat** doit être supprimée	42 gél. à 60 mg 84 gél. à 60 mg	43,01 64,14		NR NR	1,02 0,76

OBÉSITÉ (3)

Médicaments

Un médicament "anti-obésité" peut être un complément : inhibiteur de l'absorption des graisses : l'**orlistat** (***XÉNICAL***) : 1 gél. à chaque repas. Le traitement par **orlistat** doit être entrepris uniquement si un régime seul a précédemment permis une perte de poids d'au moins 2,5 kg en 4 sem. consécutives. Le traitement par **orlistat** (***XÉNICAL***) doit être arrêté après 12 sem. si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % du poids initial mesuré au début du traitement médicamenteux.

La **sibutramine** (***SIBUTRAL***) a été déconseillée en janvier 2010 par l'agence européenne du médicament et l'agence française des produits de santé (AFSSAPS).

Le **rimonabant** (***ACOMPLIA***), inhibiteur spécifique des récepteurs carabinoïdes de type 1 a été retiré du commerce.

Aucun médicament n'a prouvé son efficacité de façon importante et durable.

Chirurgie bariatique

Elle est indiquée après échec d'une prise en charge médicalisée d'au moins un an :
– chez les patients avec IMC > 40 kg/m^2;
– chez les patients avec IMC > 35 kg/m^2 avec comorbidités (maladies cardiorespiratoires, ostéo-articulaires ou métaboliques).

Il en existe différents types :
– la gastroplastie par anneau vertical (réduction du volume gastrique);
– le court-circuit gastrique (réduction du volume gastrique et malabsorption);
– la gastroplastie verticale bandée (réduction du volume gastrique).

Elles nécessitent un suivi spécialisé.

Complications esthétiques

Les amaigrissements réussis s'accompagnent souvent de disgrâces esthétiques majeures (seins, ventres, cuisses) surtout lors des pertes de poids importantes après chirurgie de l'obésité.

Le recours à la chirurgie plastique est utile dans ces situations. Il doit être prévu **au début** du traitement.

CONSENSUS

[1] The IDF Consensus Worldwide Définition of the Metabolic Syndrome, *IDF*, 2006, www.idf.org

ADJUVANTS DE LA SURCHARGE PONDÉRALE (3) - INHIBITEUR DE L'ABSORPTION DES GRAISSES - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

L'**orlistat** est un inhibiteur puissant, spécifique et d'action prolongée des lipases gastro-intestinales. Il forme dans la lumière de l'estomac et de l'intestin grêle une liaison covalente avec le site sérine actif des lipases gastriques et pancréatiques. L'enzyme ainsi inactivée ne peut plus hydrolyser les triglycérides alimentaires en acides gras libres et monoglycérides absorbables.

INDICATIONS

XÉNICAL : traitement de l'obésité (indice de masse corporelle [IMC] ≥ 30 kg/m²) ou du surpoids (IMC ≥ 28 kg/m²) associé à des facteurs de risques.
ALLI : traitement du surpoids (IMC ≥ 28 kg/m²) en association à un régime modérement hypocalorique et pauvre en graisses.
Si un régime seul a précédemment permis une perte de poids d'au moins 2,5 kg en 4 sem. consécutives. Le traitement par **orlistat** doit être arrêté après 12 sem. si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % du poids initial.

CONTRE-INDICATIONS

Syndrome de malabsorption chronique.
Cholestase.
Allaitement (le passage dans le lait maternel n'est pas connu). Grossesse.
Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Diminution de l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K). Maintien d'une alimentation riche en fruits et en légumes.
Si besoin, supplémentation multivitaminique à distance (2 h) de la prise d'**orlistat**.

EFFETS SECONDAIRES

• Gastro-intestinaux (+++)
Ils sont liés à l'activité de l'orlistat et témoignent de son efficacité. Pendant la première année de traitement, les effets très fréquents sont des traces de graisses au niveau anal (27 %), des gaz avec suintement (24 %), des selles impérieuses (22 %), des selles grasses/huileuses (20 %), des émissions de graisses (12 %), des selles abondantes (11 %), des incontinences fécales (8 %).
L'incidence des effets indésirables diminue lors de l'utilisation prolongée d'**orlistat**.
Les autres événements (plus rares) sont : douleur/gêne abdominale, flatulence, selles liquides, selles molles, douleur/gêne rectale, problèmes dentaires, problèmes gingivaux.
• Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : infection respiratoire haute, infection respiratoire basse, grippe.
• Système nerveux : céphalées.
• Troubles des organes de reproduction et des seins : règles irrégulières.
• Troubles psychiques : anxiété.
• Troubles généraux et accidents liés au site d'administration : asthénie.
• Troubles rénaux et urinaires : infection urinaire.
• Allergies : prurit, rash cutané, urticaire, angiœdème et réaction anaphylactique, rares cas d'éruptions bulleuses.
De très rares cas d'augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines hépatiques, et d'exceptionnels cas d'hépatite potentiellement graves ont été rapportés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'association à l'**acarbose** est déconseillée.
Anorexigènes.
Anticoagulants : en traitement à long terme, une évaluation de l'INR doit être réalisée.
Vitamines et **bêta-carotène** : la diminution de l'absorption des vitamines **D**, E et du **bêta-carotène** doit être prise en compte.
Ciclosporine : diminution des taux plasmatiques.

OBÉSITÉ (4)

Enquête alimentaire*

Petit-déjeuner

PORTIONS	CALORIES						TOTAL
	50	100	150	200	250	>300	
Boissons							
Thé, café noir (1 bol)							
Thé, café noir + 2 sucres	×						
Thé, café + lait entier + 2 sucres		×					
Thé, café + lait écrémé + 2 sucres		×					
Chocolat au lait sucré				×			
Aliments							
Pain (1/4 baguette, 2 tranches) ou 5 biscottes			×				
Pain + beurre					×		
Pain + confiture ou miel					×		
Pain + beurre et confiture						×	
Pain + fromage					×		
Pain + beurre et fromage						×	
Laitages							
Yaourt nature ou fromage blanc		×					
Yaourt 0 % ou fromage blanc 0 %	×						
TOTAL CALORIES							

Collation

PORTIONS	CALORIES						TOTAL
	50	100	150	200	250	>300	
Boissons							
Jus de fruits (250 mL)			×				
Coca-limonade			×				
Aliments							
Chocolat à croquer (1 barre)	×						
Pain (1/4 baguette)			×				
+ beurre						×	
Pain au chocolat						×	
Croissant			×				
Confiture ou miel (1 cuil. à soupe)		×					
Biscottes (2)	×						
TOTAL CALORIES							

* L'enquête rapide consiste à pointer dans la colonne de droite (TOTAL) les aliments choisis. Le TOTAL est inscrit dans la dernière case en bas à droite.

OBÉSITÉ (5)

Déjeuner et dîner

PORTIONS	CALORIES						TOTAL
	50	100	150	200	250	> 300	
Entrées							
Crudités							
Crudités assaisonnées							
Huile : 1 cuil. à soupe		×					
Mayonnaise		×					
Pizza maigre					×		
Pizza grasse						×	
Quiche				×			
Charcuteries (30 g)			×				
Plats							
Viande grillée maigre (125 g)				×			
Viande grillée grasse						×	
Viande en sauce						×	
Poisson maigre (150 g)		×					
Poisson « gras »				×			
Poisson en sauce					×		
Poisson frit					×		
Crustacés			×				
Œufs (2)			×				
+ beurre				×			
Légumes							
Légumes verts (200 g cuits)		×					
Légumes secs (150 g cuits)			×				
Féculents (200 g cuits)				×			
+ beurre					×		
Laitages							
Fromage dir (30 g)		×					
Réduits en matières grasses	×						
Yaourt nature	×						
+ sucre		×					
+ sucre et fruits			×				
Desserts							
Fruits (100 g)	×						
Fruits secs			×				
Pâtisseries						×	
+ crème						×	
Glaces				×			
Sorbets		×					
Pain (1/4 baguette)			×				
Boissons							
Vin (2 verres)					×		
Bière (demi)		×					
Cidre (2 verres)			×				
Apéritif (50 mL)		×					
Alcool sec (50 mL)		×					
Liqueur (50 mL)		×					
TOTAL CALORIES							

Gastro-entérologie – Hépatologie

SOMMAIRE

MALADIES

Achalasie du sphincter inférieur de l'œsophage (mégacœsophage idiopathique) 502
Anomalies anatomiques de l'œsophage 503
Cancer de l'œsophage (1) 504
Cancer de l'œsophage (2) 505
Œsophagite caustique 506
Reflux gastro-œsophagien (1) 508
Reflux gastro-œsophagien (2) 510
Reflux gastro-œsophagien (3) - œsophagite par reflux (1) 512
Reflux gastro-œsophagien (4) - œsophagite par reflux (2) 513
Endobrachyœsophage - œsophage de Barrett (1) 514
Endobrachyœsophage - œsophage de Barrett (2) 515
Ulcère gastrique 516
Gastrinome (syndrome de Zollinger-Ellison) 516
Cancer de l'estomac (1) 517
Cancer de l'estomac (2) 518
Cancer de l'estomac (3) 519
Ulcère duodénal (1) 520
Ulcère duodénal (2) 522
Ulcère duodénal (3) 524
Ulcère duodénal (4) 526
Ulcère duodénal (5) 528

MÉDICAMENTS

Antireflux - antiémétiques 509
Gels antireflux 511

Inhibiteurs de la pompe à protons (1) ... 521
Inhibiteurs de la pompe à protons (2) ... 523
Topiques antiulcéreux 525
Prostaglandines antiulcéreuses 527
Antihistaminiques H_2 (1) 529
Antihistaminiques H_2 (2) - pharmacologie 530
Antihistaminiques H_2 (3) 531
Topiques antiacides 532
Topiques antiacides - pharmacologie 533

Diarrhée aiguë (1) 534
Diarrhée aiguë (2) 535
Diarrhée aiguë (3) - bactérienne 538
Diarrhée aiguë (4) - intoxications alimentaires (1) 540
Diarrhée aiguë (5) - intoxications alimentaires (2) 541
Diarrhée aiguë (6) - diarrhée des antibiotiques (1) 542
Diarrhée aiguë (7) - diarrhée des antibiotiques (2) 543
Diarrhée aiguë (8) - diarrhée des antibiotiques (3) 544
Diarrhée aiguë (9) - diarrhée du voyageur (turista) 546
Malabsorption (1) 548
Malabsorption (2) 549
Maladie cœliaque de l'adulte (1) 550
Maladie cœliaque de l'adulte (2) 552
Constipation (1) 554
Constipation (2) 556
Colopathie fonctionnelle - troubles fonctionnels intestinaux 558
Endoscopie digestive basse (1) 560
Endoscopie digestive basse (2) 561
Endoscopie digestive basse (3) 562
Maladie de Crohn (1) 566
Maladie de Crohn (2) 568
Maladie de Crohn (3) 570
Maladie de Crohn (4) 572
Maladie de Crohn (5) 574
Maladie de Crohn (6) 576
Maladie de Crohn (7) 577
Rectocolite hémorragique (1) 578
Rectocolite hémorragique (2) 579
Rectocolite hémorragique (3) 580
Rectocolite hémorragique (4) 581
Rectocolite hémorragique (5) 582
Rectocolite hémorragique (6) 583
Colite collagène – colite lymphocytaire 584
Tumeurs carcinoïdes 585
Cancer du côlon et du rectum (1) 586
Cancer du côlon et du rectum (2) 587
Cancer du côlon et du rectum (3) 588
Réhydratation orale 536
Antidiarrhéiques (1) - antisécrétoires intestinaux 536
Antidiarrhéiques (2) - ralentisseurs du transit 537
Antiseptiques intestinaux - nitrofuranes 539
Antidiarrhéiques (3) - produits d'origine microbienne 545
Purification de l'eau de boisson 547
Aliments sans gluten (1) 551
Aliments sans gluten (2) 553
Laxatifs (1) - laxatifs osmotiques 555
Laxatifs (2) - laxatifs lubrifiants 557
Pansements digestifs 559
Laxatifs (3) - laxatifs de lest 563
Laxatifs (4) - laxatifs stimulants 564
Laxatifs (5) - laxatifs par voie rectale 565
Anti-inflammatoires coliques (1) 567
Anti-inflammatoires coliques (2) - pharmacologie 569
Anti-inflammatoires coliques (3) 571
Anti-inflammatoires coliques (4) 573
Anticorps anti-TNF alpha 575

Cancer du côlon et du rectum (4) 589
Cancer du côlon et du rectum (5) 590
Cancer du côlon et du rectum (6) 591
Cancer du côlon et du rectum (7) 592
Cancer du côlon et du rectum (8) 593
Cancer du côlon et du rectum (9) 594
Diverticulose colique non compliquée .. 596
Diverticulose colique compliquée (1) 597
Diverticulose colique compliquée (2) 598
Diverticulose colique compliquée (3) 599
Hémorroïdes 600
Fissure anale 602
Pancréatite aiguë (1) 604
Pancréatite aiguë (2) 605
Pancréatite aiguë (3) 606
Pancréatite aiguë (4) 607
Pancréatite chronique (1) 608
Pancréatite chronique (2) 610
Cancer du pancréas (1) 612
Cancer du pancréas (2) 613
Colique hépatique 614

Lithiase vésiculaire 616

Cholécystite aiguë lithiasique 618
Angiocholite aiguë lithiasique 620
Hépatite virale aiguë (1) 622
Hépatite virale aiguë (2) 624

Hépatite virale aiguë (3) - hépatite fulminante 626
Hépatite virale chronique B (1) 628
Hépatite virale chronique B (2) 629
Hépatite virale chronique B (3) 630
Hépatite virale chronique B (4) 631
Hépatite virale chronique B (5) 632
Hépatite virale chronique B (6) 633
Hépatite virale chronique B (7) 634

Hépatite virale chronique C (1) 641
Hépatite virale chronique C (2) 642
Hépatite virale chronique C (3) 643
Hépatite virale chronique C (4) 644
Hépatite virale chronique C (5) 645
Hépatite virale chronique C (6) 646
Hépatite virale chronique C (7) 647
Hépatite virale chronique C (8) 648

Sang dans les selles (recherche de) 595

Antihémorroïdaires locaux 601
Sclérosants hémorroïdaires 603

Extraits pancréatiques 609
Triglycérides à chaîne moyenne 611

Antispasmodiques non anticholinergiques (1) 615
Antispasmodiques non anticholinergiques (2) 617

Antispasmodiques anticholinergiques ... 621
Vaccin anti-hépatite A (1) 623
Vaccin anti-hépatite A (2) - pharmacologie 625
Immunoglobulines spécifiques anti-hépatite A 627

Antiviraux - anti VHB (1) 635
Antiviraux - anti VHB (2) 636
Antiviraux - anti VHB (3) 637
Immunoglobulines spécifiques anti-hépatite B 638
Vaccin anti-hépatite B (1) 639
Vaccin anti-hépatite B (2) - pharmacologie 640

Interféron alpha (1) 649
Interféron alpha (2) 650

Hépatite auto-immune (1) 654
Hépatite auto-immune (2) 655
Hépatite auto-immune (3) 656
Hémochromatose 658
Cirrhose non compliquée (1) 660
Cirrhose non compliquée (2) 661
Cirrhose compliquée (1) 662
Cirrhose compliquée (2) 663
Cirrhose compliquée (3) 664
Cirrhose compliquée (4) 665
Hépatite alcoolique aiguë 666
Cancer du foie (1) 667
Cancer du foie (2) 668
Tumeurs bénignes du foie (1) 669
Tumeurs bénignes du foie (2) 670
Tumeurs bénignes du foie (3) 671
Cholangite sclérosante primitive cirrhose biliaire primitive (1) 672
Cholangite sclérosante primitive cirrhose biliaire primitive (2) 673

Transplantation hépatique (1) 676
Transplantation hépatique (2) 677
Transplantation hépatique (3) 678
Transplantation hépatique (4) 679
Transplantation hépatique (5) 680
Transplantation hépatique (6) 681
Hémorragie digestive haute (1) 682
Hémorragie digestive haute (2) 684
Hémorragie digestive haute (3) 686
Hémorragie digestive basse 687
Nausées - vomissements (1) 688
Nausées - vomissements (2) 690

Hoquet 692

Interféron alpha (3) - pharmacologie 651
Antiviraux - anti VHC (1) 652
Antiviraux - anti VHC (2) - pharmacologie 653

Chélateur du fer 659

Acides biliaires 674

Acides biliaires - pharmacologie 675

Analogues de la vasopressine 683
Analogues de la somatostatine 685

Antiémétiques (1) 689
Antiémétiques (2) - mal des transports (médicaments du) 691
Antiémétiques (3) - antireflux 693

NOTES

ACHALASIE DU SPHINCTER INFÉRIEUR DE L'ŒSOPHAGE (MÉGAŒSOPHAGE IDIOPATHIQUE)

L'**achalasie du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO)**, anciennement appelée mégaœsophage idiopathique, peut être considérée schématiquement comme l'opposé du reflux gastro-œsophagien. Il s'agit d'une absence de péristaltisme du corps de l'œsophage. Cet apéristaltisme est associé à une hypertonie de base du SIO et à une absence de relaxation ou une relaxation incomplète du SIO à la déglutition.

Traitement médical

Il n'est efficace qu'au début de la maladie et devient rapidement insuffisant. On utilise des médicaments qui réduisent le tonus du SIO :

– **dérivés nitrés**, **isosorbide dinitrate** (***RISORDAN 5 mg*** ou spray) : 1 à 2 cp. ou bouffées sublinguales avant chaque repas ;

– **inhibiteurs calciques**, **nifédipine** (***ADALATE***, 10 mg) : 1 à 2 caps. avant chaque repas.

Traitement endoscopique

Dilatation pneumatique au ballonnet

Cette méthode donne 75 % de bons résultats à long terme. Le risque est la perforation (3 à 5 %).

Infiltration du SIO par de la toxine botulique

Certaines équipes évaluent l'efficacité de l'infiltration du SIO avec de la toxine botulique au cours d'une endoscopie. Les résultats à court terme sont favorables mais sont encore inconnus à long terme.

Traitement chirurgical

C'est l'intervention de **Heller**. On pratique une **œso-cardio-myotomie extramuqueuse** sur les 8 derniers centimètres de l'œsophage. Cette intervention peut être réalisée par voie cœlioscopique ; elle doit être associée à la confection d'un dispositif antireflux (fundoplicature). Elle donne 85 % de résultats favorables à long terme. Le risque est le reflux et l'œsophagite peptique (3 à 5 %).

Dans tous les cas, la surveillance doit être régulière, rythmée par la clinique. Le risque est la survenue dans 4 % des cas d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage, même après traitement.

ANOMALIES ANATOMIQUES DE L'ŒSOPHAGE

Diverticule de Zenker

C'est un diverticule par pulsion développé aux dépens de la paroi pharyngée postérieure ; les symptômes sont dus à la stase alimentaire dans le diverticule : dysphagie intermittente, fétidité de l'haleine, pneumopathies d'inhalation, etc.

> Il faut être très prudent lors de la fibroscopie car il existe un risque de perforation du diverticule à l'introduction de l'endoscope.

Le traitement est chirurgical : il consiste en une diverticulectomie associée à une myotomie en dessous du diverticule (crico-pharyngien) pour éviter les récidives.
Un traitement endoscopique peut être proposé dans certains cas (diverticule de petite taille) : le geste consiste à sectionner le muscle cricopharyngien qui apparaît comme un septum entre la lumière œsophagienne et le diverticule.

Anneau de Schatzki

C'est un diaphragme muqueux œsogastrique, circulaire, toujours associé à une hernie hiatale. Il est responsable d'une dysphagie intermittente.
Si la dysphagie est sévère, on peut proposer une rupture endoscopique de l'anneau, des dilatations endoscopiques, un traitement laser, voire, si besoin, une intervention chirurgicale (intervention antireflux associée à un effondrement au doigt de l'anneau).

Syndrome de Mallory-Weiss

C'est une déchirure longitudinale de la jonction œsogastrique. Elle apparaît lors d'effort de vomissements et est responsable de 5 à 10 % des hématémèses. Le diagnostic est endoscopique.
Le traitement est le plus souvent symptomatique (*cf.* Hématémèse) : repos du tube digestif, **antiémétiques**, **antisécrétoires**.
Dans les formes graves, on peut proposer une coagulation perendoscopique ou une suture chirurgicale.

CANCER DE L'ŒSOPHAGE (1)

La stratégie thérapeutique doit être décidée en milieu spécialisé. Les facteurs influençant le choix du traitement sont :
– le niveau de la lésion (1/3 inférieur dont l'abord chirurgical est abdominal et 2/3 supérieurs dont l'abord nécessite une thoracotomie) ;
– le type histologique : 90 % de carcinomes épidermoïdes ; les adénocarcinomes sont situés sur l'extrémité inférieure et compliquent surtout un endobrachyœsophage ;
– l'extension de la tumeur ;
– le terrain.

Traitement curatif (cancer opérable) [1]

Il est chirurgical. C'est le traitement à proposer en première intention en l'absence de métastase à distance si le terrain le permet.
Les critères d'inopérabilité sont les suivants:
• contre-indications relatives :
– âge ≥ 75 ans,
– OMS = 2,
– perte de poids > 15 % du poids de base,
– artériopathie sévère.
• contre-indications absolues :
– insuffisance respiratoire (PaO_2 = 60 mmHg, $PaCO_2$ > 45 mmHg, VEMS = 1 000 mL/s) ,
– cirrhose décompensée (ascite, ictère, présence de varices œsophagiennes),
– insuffisance rénale (créatininémie > 1,25 x N),
– infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois ou cardiopathie évolutive.
Il faut toutefois noter que statistiquement, en traitement curatif, la chirurgie n'est pas supérieure à l'association radio-chimiothérapie pour l'amélioration de la survie.

Préparation du malade

• Bilan préanesthésique :
– état nutritionnel (pourcentage d'amaigrissement, protidémie, albuminémie) : renutrition si possible orale, sinon entérale ou parentérale en milieu spécialisé,
– examen respiratoire (EFR, gazométrie),
– examen cardiovasculaire (palpation des pouls et recherche de souffles, ECG),
– créatininémie et calcul de la clairance,
– recherche de signes de cirrhose et bilan biologique hépatique,
– recherche de signes de neuropathie,
– état général (classification OMS).
• Consultation d'aide au sevrage tabagique et alcoolique en préopératoire. pour arrêt de l'alcool et du tabac.
• Éradication des foyers infectieux ORL et stomatologiques.
• Antibiothérapie périopératoire.

Chimiothérapie néoadjuvante et radiothérapie

L'utilité de la radio-chimiothérapie néoadjuvante est de plus en plus établie : elle associe le **5-FU** et le **cisplatine**.
Une radiothérapie externe sur la lésion est parfois associée à la chimiothérapie, en particulier en cas de localisation haute.

Intervention chirurgicale

Elle a pour but d'enlever la lésion néoplasique en passant à distance (5 cm).
• Voie d'abord abdominale (et thoracique si lésion des 2/3 supérieurs).
• **Œsophagectomie totale** ou subtotale, débordant sur l'estomac si lésion inférieure.
• Cellulectomie péritumorale et curage lymphatique cœliaque et médiastinal. Au moins 6 ganglions (idéalement 12) doivent être examinés.
• Anastomose œsogastrique la plus haute possible en tubulisant la grande courbure gastrique (continuité rétablie avec le côlon si antécédent de gastrectomie).
• Fermeture plan par plan et examen de la pièce opératoire.

Complications : fistule anastomotique avec médiastinite, insuffisance respiratoire après thoracotomie, complications liées au terrain.
Mortalité : 15 à 30 %. **Séquelles** : reflux gastro-œsophagien, sténose de l'anastomose.

Radiothérapie

• Associée à la chimiothérapie préopératoire (*cf. supra*).
• Secondaire à la chirurgie si des adénopathies sont envahies.
• Exclusive mais ses résultats sont modestes.

CANCER DE L'ŒSOPHAGE (2)

Traitement palliatif (cancer inopérable)

Traitement de la dysphagie

Il existe plusieurs possibilités :
– association radio-chimiothérapie palliative ;
– dilatation endoscopique de l'œsophage souvent suivie de la mise en place d'une endoprothèse ;
– photocoagulation de la tumeur par laser ;
– gastrostomie d'alimentation mise en place par voie endoscopique ou chirurgicale ;
– en dernier recours, une sonde nasogastrique à demeure.

Mesures aspécifiques

- Arrêt de l'alcool et du tabac.
- Éradication des foyers infectieux.
- Alimentation hypercalorique avec supplémentation vitaminique.
- Traitement des douleurs : recours aux **morphiniques** si besoin, radiothérapie antalgique.
- Soutien psychologique.

Surveillance

Après traitement curatif

- Examen clinique tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans.
- Examens paracliniques : en fonction des symptômes (transit œsophagien, gastroscopie, radiographie thoracique, échographie et/ou scanner abdominal). Pour le diagnostic précoce de nouvelles localisations ORL ou bronchiques : examen ORL annuel, à la recherche d'un cancer métachrone, en cas de cancer épidermoïde. Fibroscopie bronchique non systématique.
- Surveillance du maintien du sevrage d'alcool et de tabac.

Après traitement palliatif

Examen clinique et examens complémentaires orientés par les symptômes.

Cancer superficiel

Il s'agit des cancers n'envahissant pas la muscularis mucosae. Une mucosectomie endoscopique peut être proposée. La photothérapie dynamique est en cours d'évaluation.

CONSENSUS

[1] Thésaurus de cancérologie digestive : cancer de l'œsophage, *FFCD et SNFGE*, 2007, www.ffcd.fr, www.snfge.asso.fr

ŒSOPHAGITE CAUSTIQUE

Circonstances de survenue

Elles sont de deux types :
– accidentelles : lésions peu sévères, essentiellement buccales car le produit est recraché ;
– volontaires (tentative de suicide) : lésions graves.

Produits en cause

Les acides provoquent des lésions étendues en surface mais peu profondes ; ils lèsent surtout l'estomac (*Harpic*).
Les bases provoquent des lésions profondes mais peu étendues en surface ; elles lèsent surtout l'œsophage car elles sont tamponnées par l'estomac (*Destop*, ammoniac).
Les oxydants dont seule la forme concentrée est toxique (eau de Javel).

Traitement

Le patient doit être rapidement transporté en milieu hospitalier spécialisé pour pratiquer le bilan lésionnel et la prise en charge.

En cas de lésions superficielles

Une surveillance de quelques jours en milieu hospitalier est souvent suffisante. La réalimentation orale peut être rapidement reprise. Le risque de sténose secondaire après quelques semaines impose la pratique régulière d'une endoscopie.

En cas de lésions profondes

En cas de perforation, l'intervention chirurgicale est indispensable : la suture est impossible et on est donc conduit à pratiquer une œsogastrectomie en urgence.
Une alimentation parentérale exclusive est débutée.

Une antibiothérapie à large spectre est débutée : ex. **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***) IV : 1 g x 3/j ou en cas d'allergie : **ofloxacine** (***OFLOCET***) IV : 200 mg x 2/j.
Des complications peuvent survenir pendant cette phase : hémorragies, perforation tardive, surinfection.
Après 3 sem., un bilan endoscopique et radiologique (transit à la *Gastrografine*) doit être pratiqué :
– si les lésions sont cicatrisées, on reprend l'alimentation orale ;
– si les lésions sont toujours évolutives, on poursuit la mise au repos du tube digestif et on refait un bilan après 3 mois de traitement.

Les séquelles et leur traitement :
– **sténose œsophagienne** : abstention, dilatation endoscopique, œsophagoplastie ;
– **sténose antrale** : gastrectomie ;
– **troubles digestifs** ;
– dégénérescence néoplasique.

Classification endoscopique des lésions caustiques de l'œsophage

Stade	Lésions muqueuses
I	Érythème ou pétéchies
IIa	Ulcérations linéaires ou rondes
IIb	Ulcérations circulaires ou circonférentielles
IIIa	Nécrose localisée
IIIb	Nécrose étendue
IV	Perforation

Gestes à faire et à ne pas faire devant une œsophagite caustique

Certains gestes doivent impérativement être évités :
– faire boire,
– faire vomir,
– faire absorber un antidote,
– tenter de neutraliser un acide par une base ou inversement,
– mettre une sonde nasogastrique avant le bilan endoscopique.

Les gestes à faire sont :
– mettre en place une voie veineuse périphérique,
– prélever un bilan préopératoire,
– faire des soins buccaux avec des compresses sèches.
Dans tous les cas, un bilan endoscopique s'impose, après avoir éliminé une perforation (radiographie).

NOTES

REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN (1)

Indications des explorations du RGO de l'adulte

CLASSIFICATION	SYMPTÔMES	EXPLORATIONS
Symptômes typiques	Pyrosis Régurgitations acides	Non indiquées
Symptômes typiques + symptômes d'alarme ou autres éléments décisionnels	Amaigrissement Dysphagie Hémorragie Anémie Âge > 50 ans Résistance au traitement Récidive précoce à l'arrêt du traitement	Endoscopie œsogastro-duodénale
Symptômes atypiques	Douleurs épigastriques Toux nocturne Asthme Douleurs pseudo-angineuses Enrouement Brûlures pharyngées Otalgies	Endoscopie œsogastro-duodénale pH-métrie œsophagienne si absence d'œsophagite

Ainsi, il n'y a pas lieu de pratiquer une endoscopie chez le sujet jeune pour un reflux gastro-œsophagien à symptomatologie typique, modérée, non compliquée sauf en cas d'échec du traitement symptomatique et de récidives fréquentes.

Règles hygiéno-diététiques

Repas

Ils doivent être pris : au calme, à heures fixes, en mâchant bien.
Il faut éviter les aliments qui diminuent la pression du sphincter inférieur de l'œsophage : repas gras, épices, café, thé, chocolat, boissons gazeuses, menthe, **alcool et tabac**.

Mesures posturales

Elles ont pour but de diminuer la pression intra-abdominale :
– pas de décubitus post-prandial ;
– surélévation nocturne de la tête du lit de 15° environ (cette mesure est la seule qui ait véritablement démontré son efficacité) ;
– pas d'antéflexion brutale et prolongée ;
– éviter gaines, corsets, lombostats, ceintures, vêtements serrés, chaussures à lacets.

Médicaments à éviter

• Les médicaments diminuant la pression du sphincter inférieur de l'œsophage : **inhibiteurs calciques**, **dérivés nitrés** (souvent au cours de l'angine de poitrine), **théophylline**, **β-stimulants** (souvent au cours de l'asthme), **anticholinergiques**, **benzodiazépines**, **barbituriques**, **morphiniques**, **estroprogestatifs**, **progestérone**.
• Les médicaments pouvant léser la muqueuse digestive : **AINS**, **aspirine**.

Traitement médicamenteux

ANTIREFLUX - ANTIÉMÉTIQUES

■ Dompéridone

MOTILIUM					
Reflux gastro-œsophagien et œsophagite, nausées, vomissements : 1 à 2 cp. (ou sach. ou c-mes. ou lyoph.) x 3/j	40 cp. 10 mg 30 sach. 10 mg 80 c-mes. (2,5 mL = 2,5 mg) susp. buv. 200 mL	3,57 5,06 2,83	II II II	35 % 35 % 35 %	0,09 0,17 0,04
PÉRIDYS					
Idem ***MOTILIUM***	40 cp. 10 mg 40 c-mes. à 5 mg (ou 160 c-mes. à 1,25 mg) (fl. 200 mL)	3,57 3,24	II II	35 % 35 %	0,09 0,08
OROPERIDYS					
Idem ***MOTILIUM***	30 cp. orodisp. 10 mg	3,07	II	35 %	0,10
BIPERIDYS					
Mêmes indications que ***MOTILIUM*** 1 cp. x 3/j Dose maximale : 80 mg/j	20 cp. 20 mg 40 cp. 20 mg	3,58 5,93	II II	35 % 35 %	0,18 0,15

PROPRIÉTÉS

Antiémétique neuroleptique (butyrophénone : antagoniste de la **dopamine**) sans effet anticholinergique passant très faiblement la barrière hémato-encéphalique. Il augmente la vitesse de vidange de l'estomac et s'oppose au reflux duodéno-œsophagien. Il renforce le péristaltisme du tube digestif supérieur :
– augmentation du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage ;
– inhibition de la relaxation du fundus gastrique et stimulation de l'activité motrice ;
– élargissement du pylore au moment de son ouverture ;
– augmentation de la fréquence, de l'amplitude et de la durée des contractions duodénales.
La **dompéridone** normalise les contractions anarchiques de la maladie des spasmes étagés de l'œsophage. Elle ne modifie pas les fonctions sécrétoires.

CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser si la stimulation de la motricité gastro-intestinale présente un danger : hémorragie gastro-intestinale, obstruction mécanique, perforation digestive.
Dyskinésies tardives iatrogènes (neuroleptiques).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale : diminuer les doses de 30 à 50 % en cas d'utilisation prolongée.
Grossesse : aucune malformation rapportée.
Allaitement : passage dans le lait.

EFFETS SECONDAIRES

Syndrome extrapyramidal exceptionnel (1,4 cas par million) presque toujours en rapport avec un surdosage ou une perméabilité anormale de la barrière hémato-encéphalique (immaturité, lésion).
Rarement, à posologie élevée et prolongée : gynécomastie, troubles des règles.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'association d'**anticholinergiques** est illogique car ils ont des effets opposés à la **dompéridone**.

Cf. aussi **Métoclopramide**.

REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN (2)

Reflux gastro-œsophagien typique

S'il n'existe pas de signes d'alarme (amaigrissement, dysphagie, hémorragie, anémie) et si l'âge du sujet est < 50 ans, on peut pratiquer un traitement d'épreuve sans fibroscopie.

► *Si les symptômes sont espacés (moins d'une fois par sem.), on propose la démarche suivante.*

• Traitement à la demande par alginates
Ex. : **alginate de sodium + bicarbonate de sodium** (***GAVISCON***) : 1 càc 30 min après chaque repas et au coucher.

• Renforcement de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage
Il est souvent utilisé mais n'a jamais prouvé son efficacité.
Ex. : **dompéridone** (***MOTILIUM***) : 1 cp. 15 min avant chaque repas et au coucher.
Durée du traitement : 6 sem.

► *Si les symptômes sont rapprochés (une fois par sem. ou plus), on peut proposer un traitement antisécrétoire à faible dose.*

• Inhibiteur de la pompe à protons :
MOPRAL (**oméprazole**), 1 gél. à 10 mg/j ou ***LANZOR***, 1 gél. à 15 mg/j.
La durée du traitement est de 4 sem. Au terme de ces 4 sem., si les symptômes disparaissent, il faut arrêter le traitement ; s'ils persistent ou récidivent de façon précoce, on doit pratique une endoscopie.

Reflux gastro-œsophagien avec signes d'alarme et/ou âge du sujet > 50 ans et/ou résistance au traitement symptomatique

L'endoscopie est indispensable pour fixer l'attitude thérapeutique ultérieure, qui est fonction de l'existence d'une œsophagite peptique et/ou d'une complication.
S'il n'y a pas d'œsophagite ou si l'œsophagite n'est pas sévère (perte de substance non circonférentielle), on propose un traitement antisécrétoire, de préférence par **IPP** à pleine dose (par exemple ***MOPRAL*** (**oméprazole**) 20 mg : 1 cp./j) pendant 4 sem. En fin de traitement, un contrôle endoscopique de cicatrisation n'est pas utile sauf en cas de persistance des symptômes.
S'il existe une œsophagite, *cf. Œsophagite par reflux*.

Récidive

La récidive est fréquente (> 75 %) à l'arrêt du traitement. On peut proposer un traitement d'entretien par un gel antireflux et/ou un stimulant de la motricité digestive. En cas d'échec, les **inhibiteurs de la pompe à protons** à faible dose peuvent être efficaces : ***MOPRAL*** (**oméprazole**), 1 gél. à 10 mg/j, ou ***LANZOR***, 1 gél. à 15 mg/j.

Complications

Œsophagite peptique et ses complications

• Dysphagie.
• Hémorragies : anémie ferriprive, hématémèse, méléna.
• Amaigrissement.
• Métaplasie (endobrachyœsophage), dysplasie, cancérisation.
• Ulcère, perforation, sténose.

Complications respiratoires

• Asthme.
• Toux quinteuse nocturne.
• Infections broncho-pulmonaires à répétition.

Complications ORL

• Pharyngite, paresthésies laryngées, dysphonie.
• Otalgies.

GELS ANTIREFLUX

■ Alginate de sodium + bicarbonate de sodium

GAVISCON					
1 à 2 sach. x 3/j après les repas et éventuellement au coucher	24 sach. à 500 mg	3,04		35 %	0,13
2 à 3 càc. x 3/j après les repas et éventuellement au coucher	50 càc (250 mg/càc ; fl. 250 mL)	2,29		35 %	0,05
TOPAAL					
(acide alginique)	42 cp. à 200 mg	3,39		35 %	0,08
Idem ***GAVISCON***	42 cp. à 200 mg	3,39		35 %	0,08

PROPRIÉTÉS

Formation d'un gel visqueux surnageant au-dessus du contenu gastrique. En cas de reflux, le gel régurgite en premier et forme une barrière évitant le contact entre la muqueuse œsophagienne et le liquide gastrique acide.

INDICATIONS

Pyrosis, reflux gastro-œsophagien, œsophagite par reflux.

EFFETS SECONDAIRES

Exceptionnels et liés à la présence d'aluminium : constipation, déplétion phosphorée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Rares et liées à la présence d'aluminium : retard et/ou diminution de l'absorption des médicaments suivants : **furosémide**, **indométacine**, **tétracyclines**, **digoxine**, **isoniazide**, **anticholinergiques**.

REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN (3) - ŒSOPHAGITE PAR REFLUX (1)

Classification de Savary-Miller

Stade 1. Lésions érythémateuses ou érosives superficielles non confluentes.
Stade 2. Lésions érosives et exsudatives sans atteinte circonférentielle.
Stade 3. Lésions érosives et exsudatives d'extension circulaire sans sténose.
Stade 4. Lésions chroniques : ulcère, sténose fibreuse, endobrachyœsophage.

Traitement d'attaque

RGO typique avec pyrosis et/ou régurgitations acides

• Si symptômes espacés (< 1/sem.) : traitement à la demande par alginates (***GAVISCON***) : 1 càs après chaque repas ou **anti-H_2** faiblement dosé.

• Si symptômes rapprochés (> 1/sem.) : **inhibiteur de la pompe à protons**, **oméprazole** (***MOPRAL***) à demi-dose : 10 mg/j pendant 4 sem.

Présence de signe d'alarme et/ou âge > 50 ans et/ou résistance au traitement

• Réalisation d'une gastroscopie.

• Si absence d'œsophagite ou œsophagite peu sévère :

– **inhibiteur de la pompe à protons**, **oméprazole** (***MOPRAL***) à pleine dose : 20 mg/j pendant 4 sem. ;

– pas de contrôle endoscopique de la cicatrisation [1].

• Si œsophagite sévère :

– **inhibiteur de la pompe à protons**, **oméprazole** (***MOPRAL***) à pleine dose : 20 mg/j pendant 8 sem. ;

– contrôle endoscopique de la cicatrisation [1].

– en fonction des lésions, augmentation éventuelle de la dose.

RGO atypique

Traitement à discuter en fonction des lésions endoscopiques.

REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN (4) - ŒSOPHAGITE PAR REFLUX (2)

Traitement chirurgical

Il doit être proposé aux sujets avec un risque opératoire faible, ayant un RGO typique, invalidant et qui ne peuvent être sevrés d'un traitement d'entretien. Dans les formes rebelles au traitement médical, l'indication du traitement chirurgical ne doit être posée que dans les cas de RGO dûment prouvés. Le choix éclairé du patient et le terrain sont les éléments qui doivent intervenir dans la décision.

• **Les principes de l'intervention sont :**
– le replacement du cardia dans l'abdomen ;
– la confection d'une valve antireflux ;
– la fixation du montage dans l'abdomen ;
– le rapprochement des piliers du diaphragme ;
– la réfection de l'angle de His.

Cette intervention peut se pratiquer par voie cœlioscopique.

• **Les deux techniques opératoires les plus fréquemment utilisées sont :**
– la fundoplicature complète ou intervention de Nissen. Elle consiste à pratiquer un manchonnage sur 360° de l'œsophage abdominal avec la grosse tubérosité gastrique. C'est l'intervention la plus efficace. Elle expose à certaines complications : dysphagie, difficulté ou impossibilité d'éructation (gas bloat syndrome) ;
– l'hémifundoplicature ou intervention de Toupet : c'est un manchonnage postérieur incomplet de l'œsophage réalisé sur 180° ou 270°.

Le traitement est efficace dans 90 % des cas pour l'intervention de Nissen, un peu moins pour l'intervention de Toupet et se dégrade un peu avec le temps.

Traitement endoscopique

Ces traitements sont en cours d'évaluation. Sans être exhaustif, plusieurs approches sont testées :
– une injection de produit sclérosant au niveau de la musculeuse au niveau du SIO ;
– une cardioplicature endoscopique à l'aide d'un système de suture placé à l'extrémité de l'endoscope ;
– une hyperthermie par radiofréquence au niveau du SIO.

CONSENSUS

[1] Reflux gastro-œsophagien de l'adulte : « diagnostic et traitement », *SNFGE*, 1999, www.snfge.asso.fr

ENDOBRACHYŒSOPHAGE - ŒSOPHAGE DE BARRETT (1)

Définition, physiopathologie et diagnostic

L'endobrachyœsophage ou œsophage de Barrett est une **métaplasie glandulaire** : la muqueuse malpighienne de l'œsophage est remplacée par une muqueuse de type glandulaire. Par définition, il s'agit d'une muqueuse spécialisée en métaplasie intestinale. Cette métaplasie est favorisée par le reflux gastro-œsophagien.

Fréquence de l'endobrachyœsophage : 10 % des patients ayant un reflux gastro-œsophagien.

Risque de cancer sur endobrachyœsophage : 1 % par an (risque x 30 à 125 par rapport à la population générale). Il s'agit d'un **adénocarcinome**.

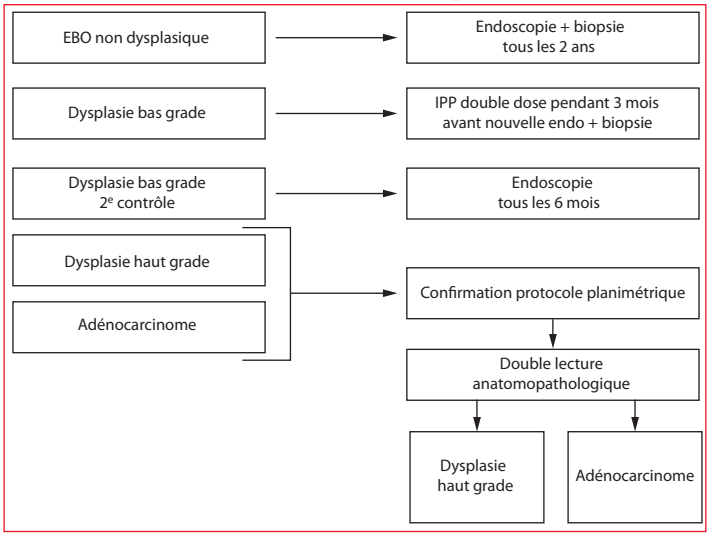
Traitement préventif

C'est le traitement au long cours du reflux gastro-œsophagien.

Surveillance [1]

Elle a pour but de diagnostiquer précocement une dysplasie de haut grade, voire un cancer de l'œsophage. Le rythme dépend du degré de dysplasie.

Protocole de surveillance recommandé par la SFED [1]



ENDOBRACHYŒSOPHAGE - ŒSOPHAGE DE BARRETT (2)

Traitement curatif

Aucun traitement médical ne permet de faire régresser les lésions d'endobrachyœsophage une fois qu'elles sont installées.

Le but du traitement est donc de prévenir l'apparition d'un adénocarcinome.

Chez un sujet jeune ayant une dysplasie de haut grave, le traitement de référence est l'**œsophagectomie**. Chez les sujets âgés avec un risque opératoire, on peut proposer une surveillance endoscopique trimestrielle ou bien une mucosectomie endoscopique.

La destruction par photocoagulation laser des zones de dysplasie associée à un traitement au long cours par **inhibiteurs de la pompe à protons** a permis de faire régresser ponctuellement quelques cas d'endobrachyœsophage.

Très récemment, il a été montré qu'une destruction endoscopique par radiofréquence était efficace sur les lésions dysplasiques et permettait d'éviter une œsophagectomie.

CONSENSUS

[1] Surveillance des endobrachyœsophages, *SFED*, 1999, www.sfed.org

ULCÈRE GASTRIQUE

Le traitement est le même que celui de l'ulcère duodénal. Les seules différences sont les suivantes :
– *Helicobacter pylori* est moins souvent en cause dans l'ulcère gastrique (70 % des cas) que dans l'ulcère duodénal (95 %). *Helicobacter pylori* doit néanmoins être recherché et éradiqué si la recherche est positive ;
– le traitement antisécrétoire doit durer 6 sem. et non pas quatre ;
– un contrôle endoscopique avec biopsies doit systématiquement être pratiqué au décours du traitement d'un ulcère gastrique afin d'éliminer un cancer de l'estomac.

GASTRINOME (SYNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON)

Le syndrome de Zollinger-Ellison ou gastrinome est dû à une tumeur sécrétante de la gastrine. Cette tumeur peut être bénigne ou maligne. 1 pour 1 000 des patients ayant un ulcère duodénal est atteint d'un gastrinome.

Traitement de l'hypersécrétion acide

On utilise un **inhibiteur de la pompe à protons** à forte dose ; par ex. **oméprazole** (***MOPRAL***) : 1 gél. à 20 mg x 3 à 4/j au long cours.
En cas d'hyperparathyroïdie associée (néoplasie endocrinienne multiple de type I ou syndrome de Wermer), on pratique une parathyroïdectomie sous **antisécrétoire**.

La place de l'**octréotide** (***SANDOSTATINE***) n'est pas codifiée.

Traitement du gastrinome

Le traitement idéal est l'exérèse chirurgicale du gastrinome dont le siège est le plus souvent pancréatique ou duodénal. Malheureusement, au moment du diagnostic, la tumeur est souvent multifocale ou compliquée de métastases hépatiques, ce qui rend le geste chirurgical inutile.
Une chimiothérapie peut être proposée dans les formes malignes. Les produits utilisés sont la **doxorubicine** (ou **adriamycine**), la **streptozocine** (***ZANOSAR***) et le **5-FU**.

CANCER DE L'ESTOMAC (1)

La stratégie thérapeutique doit être décidée en milieu spécialisé.

> Si le terrain le permet et en l'absence de métastases viscérales, le traitement chirurgical, c'est-à-dire curatif, doit être proposé en première intention.

Bilan d'opérabilié

Il doit comprendre une évaluation :
– cardiaque (ECG, échographie);
– pulmonaire (EFR);
– nutritionnelle (amaigrissement, protidémie, albuminémie).

Traitement curatif [1]

Il est chirurgical. L'intervention doit être très soigneuse pour ne laisser en place aucun résidu microscopique. La résection doit donc emporter à la fois l'estomac et les chaînes ganglionnaires de drainage.

Préparation du malade

- Arrêt de l'alcool et du tabac.
- Éradication des foyers infectieux ORL et stomatologiques.
- Renutrition si possible orale, sinon entérale ou parentérale en milieu spécialisé.
- Bilan d'opérabilité cardiorespiratoire ; kinésithérapie respiratoire.
- Antibiothérapie périopératoire.

Intervention chirurgicale

► *Gastrectomie*

L'étendue de la résection dépend du siège de la tumeur :
– **les cancers du corps de l'estomac (tiers proximal et moyen)** sont traités par gastrectomie totale emportant 2 cm de duodénum en aval du pylore. Le rétablissement de la continuité se fait par anastomose sur anse en Y : la 2e anse jéjunale est ascensionnée et remontée jusqu'à l'extrémité inférieure de l'œsophage à laquelle elle est anastomosée. En fonction de l'extension, on peut étendre l'intervention à des organes de voisinage : splénectomie, pancréatectomie caudale, colectomie segmentaire ;
– les **cancers de l'antre (tiers distal)** ne nécessitent pas une gastrectomie totale mais une gastrectomie distale passant à distance du pôle supérieur de la tumeur (4 à 8 cm). L'anastomose est gastrojéjunale, utilisant la première anse jéjunale placée en pré- ou en transmésocolique (anastomose type Finsterer ou Billroth II) ;
– les structures de voisinage envahies doivent être réséquées en monobloc, c'est-à-dire sans dissection ni rupture de la pièce (les biopsies sont prohibées).

► *Curage ganglionnaire*

Chez les sujets jeunes et/ou sans défaillance viscérale, le premier relais juxta-gastrique et coronaire, cœliaque, hépatique commun, pédicule hépatique, tronc de l'artère splénique doit être réséqué. Au moins 15 ganglions doivent être analysés. La splénectomie est indiquée en cas d'adénopathies de l'artère splénique ou de cancer de la grosse tubérosité atteignant la séreuse.

Chimiothérapie

La chimiothérapie périopératoire des formes résécables est systématique ; elle associe **épirubicine**, **cisplatine** et **5-FU** :
– elle est probablement utile en **néoadjuvant** pour augmenter les possibilités de résection ;
– la chimiothérapie **adjuvante** en cas de risque métastatique important peut être proposée.

Les protocoles utilisés sont :
– l'association **5-FU** - **cisplatine**
– le FAMTX (**5-FU**, **doxorubicine** (ou **adriamycine**), **méthotrexate**).

Radiothérapie

Son efficacité n'a pas été observée dans le traitement curatif.

Traitement palliatif

Traitement de l'obstruction gastrique (syndrome orificiel)

On réalise un court-circuit alimentaire en pratiquant une gastrectomie partielle ou une gastrojéjunostomie.
La jéjunostomie d'alimentation ne doit être utilisée qu'en dernier recours.

Mesures aspécifiques

- Plusieurs protocoles de chimiothérapie palliative peuvent être proposés.
- Arrêt de l'alcool et du tabac.
- Éradication des foyers infectieux.
- Alimentation hypercalorique avec supplémentation vitaminique.
- Traitement des douleurs : recours aux **morphiniques** si besoin, radiothérapie antalgique.
- Soutien psychologique.

CANCER DE L'ESTOMAC (2)

Facteurs de mauvais pronostic

Extension tumorale importante (en surface, en profondeur et à distance). Faible degré de différenciation. Aneuploïdie (cytométrie en flux). Survie globale à 5 ans : 10 %. Mortalité opératoire : 10 %.

Schéma thérapeutique du cancer de l'estomac

Tumeur non métastasée	Tumeur métastasée (ganglions à distance inclus)	Contre-indication opératoire (terrain)
Gastrectomie + curage ± splénectomie	Gastrectomie si syndrome orificiel, sans curage ±chimiothérapie	Chimiothérapie

CANCER DE L'ESTOMAC (3)

Complications de la gastrectomie

Complications fonctionnelles

Complications fonctionnelles d'une résection gastrique

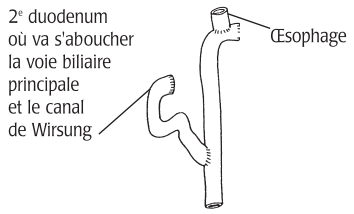
	SYNDROME DU PETIT ESTOMAC	DUMPING SYNDROME	HYPOGLYCÉMIE POST-PRANDIALE	SYNDROME DE L'ANSE AFFÉRENTE
Mécanisme	Exérèse gastrique large	Passage brutal dans le grêle d'aliments hyperosmolaires provoquant une hypersécrétion de sérotonine et des kinines circulantes	Hyperinsulinisme par arrivée massive d'aliments hyperosmolaires dans le grêle	Stase alimentaire et biliaire dans l'anse afférente entraînant une pullulation microbienne
Clinique	Satiété précoce, ballonnement amaigrissement	Signes précoces : asthénie, troubles vasomoteurs, sueurs, pâleur, tachycardie, flush	Signes tardifs cliniques semblables au *dumping syndrome*	Douleur de l'hypochondre droit calmée par des vomissements
Traitement	Fractionnement des repas	Fractionnement des repas Décubitus post-prandial Régime riche en protides et en fibres, pauvre en sucres rapides	*Cf. Dumping syndrome*	Régulateurs de la motricité (***MOTILIUM***, ***PRIMPÉRAN***) Antibiothérapie (***FLAGYL***)

Complications mécaniques

- Ulcère anastomotique, duodénite, stomite.
- Invagination jéjunogastrique.
- Gastrite biliaire elle-même pouvant se compliquer d'un cancer gastrique.
- Bézoard.
- Occlusion sur bride.
- Récidive néoplasique.
- Cancer sur moignon.

Complications carentielles

- Carence martiale par saignement occulte.
- Carence en **vitamine B12** par malabsorption (carence en facteur intrinsèque).



Gastrectomie totale. Anastomose sur anse en Y.



Gastrectomie polaire inférieure. Anastomose gastrojéjunale de type Finsterer (ou Billroth II).

CONSENSUS

[1] Thésaurus de cancérologie digestive : cancer de l'estomac, *FFCD et SNFGE*, 2007, www.ffcd.fr, www.snfge.asso.fr

ULCÈRE DUODÉNAL (1)

La prise en charge de l'ulcère hémorragique est traitée dans le chapitre Hémorragie digestive.

Nosologie

La physiopathologie et le traitement de l'ulcère duodénal ont été profondément modifiés dans les années 90 par la découverte d'*Helicobacter pylori*.

Helicobacter pylori

Caractéristiques

Bacille Gram négatif, spiralé, uréase positif (transforme l'urée en ammoniac).

Helicobacter pylori est retrouvé électivement dans l'estomac, principalement dans l'antre.

Il est à l'origine de plusieurs pathologies gastroduodénales, la principale étant l'ulcère duodénal.

Pathologies favorisées par *Helicobacter pylori*

- Ulcère duodénal (95 % des cas).
- Ulcère gastrique (70 % des cas).
- Gastrite chronique.
- Adénocarcinome gastrique.
- Lymphome gastrique de faible malignité (type MALT).
- Dyspepsie non ulcéreuse.

Méthodes diagnostiques

Diagnostic direct

- Analyse histologique d'une biopsie gastrique.
- Mise en culture d'une biopsie antrale.
- Recherche d'antigènes dans les selles.
- Recherche par biologie moléculaire : PCR (*Polymerase Chain Reaction*) dans une biopsie ; cette technique reste du domaine de la recherche.

Diagnostic indirect

- *Breath-test* ou test respiratoire à l'urée : le patient absorbe de l'urée marquée au carbone 13 (qui n'est pas radioactif) ; si *Helicobacter pylori* est présent dans l'estomac, le patient va expirer de l'air enrichi en $^{13}CO_2$ dont la quantité est mesurée. Il existe des kits qui permettent de pratiquer en ville cette technique (*HELI-KIT*). Ce test est le plus simple et le plus performant.
- Test à l'urée ou Clo-test : un prélèvement antral est pratiqué au cours d'une fibroscopie ; la biopsie est mise dans un réactif qui change de couleur en moins de 3 h si *Helicobacter pylori* est présent.
- Sérologie : elle ne permet pas de faire la différence entre une infection évolutive ou ancienne.
- *Breath-test* ou test respiratoire à l'urée : le patient absorbe de l'urée marquée au carbone 13 (qui n'est pas radioactif) ; si *Helicobacter pylori* est présent dans l'estomac, le patient va expirer de l'air enrichi en $^{13}CO_2$ dont la quantité est mesurée. Il existe des kits qui permettent de pratiquer en ville cette technique (*HELI-KIT*).

Helicobacter pylori : consensus européen (Maastricht) 2006 [1]

Quand rechercher *Helicobacter pylori* ?

À chaque fois que son éradication peut être bénéfique, c'est-à-dire :

- ulcère gastrique et duodénal ;
- lymphome MALT ;
- gastrite à gros plis ; gastrite érosive ;
- œsophagite traitée au long cours par **inhibiteurs de la pompe à protons** (favorisant la pullulation bactérienne)
- troubles dyspeptiques (gastroscopie non obligatoire ; une recherche par test respiratoire est suffisante).

Rq : Donc en pratique, à chaque fois qu'une gastroscopie est pratiquée !

INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS (1)

■ Oméprazole

MOPRAL					
Œsophagite évolutive, ulcère gastroduodénal évolutif : 1 gél. (20 mg)/j Éradication d'*Helicobacter pylori* : 1 gél. (20 mg) x 2/j pendant 7 j, en association avec des antibiotiques Traitement symptomatique du RGO (si échec des autres traitements) : 10 mg/j Traitement d'entretien des œsophagites grade III et IV : 1 gél. (10 ou 20 mg)/j Traitement préventif et curatif des lésions induites par les **AINS** : 1 gél. (20 mg)/j Syndrome de Zollinger-Ellison : jusqu'à 80 mg/j Voie IV si voie orale impossible : 40 à 80 mg/j en IV lente (5 min)	7 gél. 20 mg 14 gél. 20 mg 28 gél. 20 mg 14 gél. 10 mg 28 gél. 10 mg 5 lyoph. pour usage parentéral 40 mg	10,19 19,83 38,12 10,43 20,35 HOP	II II II II II II	65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	1,46 1,42 1,36 0,75 0,73

■ Lansoprazole

LANZOR					
Idem ***MOPRAL*** Pleine dose : 30 mg Demi-dose : 15 mg	30 gél. 15 mg 7 gél. 30 mg 14 gél. 30 mg	17,07 8,33 15,39	II II II	65 % 65 % 65 %	0,57 1,19 1,10
OGAST					
Idem ***MOPRAL***	15 gél. 15 mg 30 gél. 15 mg 7 gel. 30 mg 14 gél. 30 mg 28 gél. 30 mg	8,81 17,07 8,33 15,39 30,25	II II II II II	65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,59 0,57 1,19 1,10 1,08
OGASTORO					
Idem ***MOPRAL***	14 cp. orodisp. 15 mg 14 cp. orodisp. 30 mg	9,36 17,51	II II	65 % 65 %	0,67 1,25

■ Pantoprazole

INIPOMP					
Idem ***MOPRAL*** Pleine dose : 40 mg Demi-dose : 20 mg	14 cp. 20 mg 28 cp. 20 mg 7 cp. 40 mg 14 cp. 40 mg 28 cp. 40 mg 1 fl. 40 mg	9,44 18,36 9,25 17,97 34,95 8,87	II II II II II II	65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,67 0,66 1,32 1,28 1,25 8,87
EUPANTOL					
Idem ***MOPRAL***	14 cp. 20 mg 28 cp. 20 mg 50 cp. 20 mg 7 cp. 40 mg 14 cp. 40 mg 28 cp. 40 mg 1 fl. pdre 40 mg	9,44 18,36 HOP 9,25 17,97 34,95 8,87	II II II II II II II	65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,67 0,66 1,32 1,28 1,25 8,87

ULCÈRE DUODÉNAL (2)

Traitement d'attaque

Règles hygiéno-diététiques

Seul **l'arrêt du tabac** a montré son utilité. On peut toutefois conseiller d'autres règles hygiéno-diététiques de base bien qu'elles n'aient jamais montré leur efficacité au cours de l'ulcère duodénal :
– repas au calme, à heures fixes, en mâchant bien ;
– arrêt de l'alcool, du café, des boissons gazeuses ;
– arrêt des **anticoagulants** (sauf indication vitale).

Éviter les médicaments gastro-toxiques (*cf.* Œsophagite par reflux) : **anti-inflammatoires non stéroïdiens**, **aspirine**. Les **corticoïdes** ont longtemps été réputés gastro-toxiques ; en pratique, cette toxicité n'a jamais pu être démontrée ; ainsi, on ne doit plus considérer que les **corticoïdes** sont à l'origine d'ulcères gastroduodénaux ; il n'y a donc plus de contre-indication absolue à introduire des **corticoïdes** chez un patient ayant un antécédent d'ulcère.

Traitement médicamenteux

► *Éradication d'Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori est présent dans plus de 95 % des ulcères duodénaux. Son éradication est indiquée après avoir fait la preuve de sa présence. On associe un traitement antisécrétoire à une double antibiothérapie pendant 7 à 14 j (trithérapie) [1].

• **Inhibiteurs de la pompe à protons**, **oméprazole** (***MOPRAL***) : 1 gél. (20 mg) x 2/j.
• **β-lactamine**, **amoxicilline** (***CLAMOXYL***) (2 g/j) : 1 g x 2/j.
• **Macrolide**, **clarithromycine** (***ZECLAR***) (1 g/j) : 1 cp. à 500 mg x 2/j.

En cas d'allergie aux **β-lactamines**, on peut remplacer l'**amoxicilline** par du **métronidazole** (***FLAGYL***) (cp. à 500 mg) : 1 cp. x 2/j.

Du fait du développement de résistances, la vérification de l'éradication par un test respiratoire devrait être systématique ; les tests en vente sont : *.Helikit* et *Helicobacter Test INFAI*. 15 j. d'arrêt d'un traitement antisécrétoire sont recommandés avant de pratiquer un test respiratoire.

Dans les pays anglo-saxons, le bismuth est utilisé pour éradiquer *Helicobacter pylori*.

Résistance d'*Helicobacter* à l'antibiothérapie

• L'éradication est un échec en France dans environ 30 % des cas.
• En cas d'échec, on doit replacer la **clarithromycine** par le **métronidazole** (***FLAGYL***) pour une durée de traitement par trithérapie totale de 14 jours.
• En cas de nouvel échec, une mise en culture avec réalisation d'un antibiogramme est justifiée.
• En 3e intention, le traitement associe : un **inhibiteur de la pompe à protons**, de l'**amoxicilline** et une **fluoroquinolone**, **lévofloxacine** (***TAVANIC***) 500 mg x 2/j pendant 10 jours.
• En 4e intention, la **lévofloxacine** doit être remplacée par la **rifabutine** (***ANSATIPINE***, gél 150 mg) : 300 mg le matin pendant 10 jours ; le risque est l'émergence de mycobactéries résistantes.
• Une autre possibilité est l'utilisation de bismuth, en association avec une antibiothérapie et un **inhibiteur de la pompe à protons**. Ce produit a été retiré du marché en France du fait de la survenue d'encéphalopathie lorsqu'il est pris au long cours. Il est utilisé dans les pays anglo-saxons et dans certains pays d'Europe ; il peut être obtenu sous forme d'ATU.

INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS (2)

■ Rabéprazole

PARIET					
Idem ***MOPRAL***	14 cp. 10 mg	11,01	II	65 %	0,79
	28 cp. 10 mg	20,44	II	65 %	0,73
	50 cp. 10 mg	HOP	II		
	14 cp. 20 mg	20,57	II	65 %	1,47
	28 cp. 20 mg	37,68	II	65 %	1,35
	50 cp. 20 mg	HOP	II		

■ Ésoméprazole

INEXIUM					
Idem ***MOPRAL***	7 cp. 20 mg	5,86	II	65 %	0,84
Pleine dose : 40 mg	14 cp. 20 mg	11,18	II	65 %	0,80
Demi-dose : 20 mg	28 cp. 20 mg	21,82	II	65 %	0,78
	14 cp. 40 mg	15,56	II	65 %	1,11
	28 cp. 40 mg	30,57	II	65 %	1,09

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur extrêmement puissant de la sécrétion acide gastrique par inhibition de la pompe à protons H^+ K^+ ATPase de la cellule pariétale gastrique. Efficacité supérieure aux autres **antiulcéreux**.

INDICATIONS

Œsophagite par reflux gastro-œsophagien (prouvée par endoscopie) : traitement d'attaque ; traitement d'entretien si stade III ou IV.
Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien avec ou sans œsophagite, après échec du traitement de première intention (règles hygiéno-diététiques, alginates).
Ulcère gastrique et duodénal évolutif.
Éradication d'*Helicobacter pylori* en association avec des antibiotiques.
Traitement préventif et curatif des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Syndrome de Zollinger-Ellison.

CONTRE-INDICATIONS

Allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : l'utilisation de l'**oméprazole** au cours de la grossesse est autorisée. Toutefois la prescription de ce produit ne doit être envisagée que si nécessaire.
Ulcère gastrique : vérifier l'absence de malignité par biopsie avant de traiter.
Insuffisance hépatique : ne pas dépasser 20 mg/j d'**oméprazole**, 30 mg/j de **lansoprazole** et 40 mg/j de **pantoprazole**.

EFFETS SECONDAIRES

Rares (plus fréquents avec l'**oméprazole**) et réversibles à l'arrêt du traitement.
Digestifs : diarrhée, constipation, nausées, vomissements.
Cutanés : éruption, prurit, urticaire.
Neuropsychiques : céphalées, vertiges, confusion, agitation, hallucinations (sujets âgés).
Hématologiques : leucopénie, neutropénie, thrombopénie ; exceptionnellement anémie hémolytique et pancytopénie.
Hépatiques : élévation des transaminases.
Oculaires : quelques rares cas de cécité ont été rapportés avec l'**oméprazole** IV mais l'imputabilité du produit reste douteuse.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ces produits sont des inducteurs enzymatiques : ils peuvent en théorie diminuer l'efficacité de la **théophylline** et des **contraceptifs oraux** (mais en pratique courante, l'effet sur la contraception est négligeable).
Diminution de l'efficacité du **clopidogrel** en cas d'association aux **inhibiteurs de la pompe à protons**.

ULCÈRE DUODÉNAL (3)

► *Traitement de l'ulcère lui-même*
Après les 7 j de traitement antibiotique pour éradiquer *Helicobacter pylori*, il n'est pas obligatoire de poursuivre un traitement antisécrétoire. Ce traitement reste recommandé chez les malades ayant un ulcère compliqué ou une affection sévère concomitante, chez ceux prenant un traitement par **anticoagulants**, **AINS** ou **aspirine** ou chez ceux qui conservent des douleurs à la fin de la trithérapie : **inhibiteurs de la pompe à protons**, **oméprazole** (***MOPRAL***) : 1 gél. (20 mg)/j (matin ou soir) pendant 3 sem.

► *Dans les rares cas où Helicobacter pylori est absent (< 5 %)*
On traite l'ulcère par traitement antisécrétoire : **inhibiteurs de la pompe à protons**, **oméprazole** (***MOPRAL***) : 1 gél. (20 mg)/j (matin ou soir) pendant 4 sem. ou **antihistaminique H_2**, **ranitidine** (***RANIPLEX***) : 1 cp. à 300 mg le soir au coucher pendant 6 sem.

Indications d'un contrôle par gastroscopie en fin de traitement
– Tout ulcère gastrique.
– Avant un traitement chirurgical.
– En cas de nécessité de prescrire des médicaments gastrotoxiques (**aspirine**) ou des **anticoagulants**.
– Si les symptômes persistent malgré un traitement bien conduit.

Il est recommandé de vérifier l'éradication d'*Helicobacter pylori* au moins 4 sem. après le traitement par un test respiratoire à l'urée [1].

TOPIQUES ANTIULCÉREUX

■ Sucralfate

KÉAL					
Traitement curatif d'un ulcère : 2 g x 2/j ou 1 g x 4/j Traitement d'entretien : 1 g x 2/j ou 2 g au coucher	30 cp. séc. 1 g 30 sach. 1 g 15 sach. 2 g	5,21 5,21 6,53		35 % 35 % 35 %	0,17 0,17 0,44
ULCAR					
Idem ***KÉAL***	30 cp. séc. 1 g 30 sach. 1 g	8,99 8,99		NR NR	0,30 0,30

PROPRIÉTÉS

Le **sucralfate** est un **antiulcéreux** dépourvu d'activité antisécrétoire ou antiacide. Il s'agit d'un sel d'aluminium qui se fixe électivement sur les lésions des muqueuses œsophagienne, gastrique, duodénale et colique par une interaction entre les protéines de l'exsudat inflammatoire et le **sucralfate**. Cette interaction isole les lésions et favorise leur cicatrisation. De plus, le **sucralfate** inhibe les lésions induites par les **AINS** et l'**aspirine** sur la muqueuse gastro-duodénale.

INDICATIONS

Traitement d'attaque et d'entretien de l'ulcère gastrique et duodénal.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : autorisée.
Allaitement : autorisé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale chronique : risque d'accumulation tissulaire d'aluminium pouvant conduire à l'encéphalopathie en cas de traitement prolongé.
Hypophosphatémie (hyperparathyroïdie primitive, rachitisme dystrophique vitamino-résistant) : risque de déplétion phosphorée en cas de traitement prolongé.

EFFETS SECONDAIRES

Constipation liée à la présence d'aluminium.
Très rarement : nausées, vomissements, sécheresse buccale, vertiges, rashs cutanés.
Risque théorique de déplétion phosphorée par fixation d'aluminium sur les phosphates alimentaires en cas de traitement prolongé à forte dose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Prendre le **sucralfate** à distance (2 h) des autres médicaments, notamment la **digoxine** et les **antivitamines K**.

ULCÈRE DUODÉNAL (4)

En cas d'échec du traitement

• Vérifier l'observance hygiéno-diététique et médicamenteuse.
• Vérifier la cicatrisation de l'ulcère et l'éradication d'*H. pylori* en cas de persistance des symptômes, d'antécédents de complications d'ulcère, de facteurs de risque du fait d'une maladie concomitante, d'un traitement anticoagulant ou par **AINS**.

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques devrait être testée [1] :
– avant l'introduction de la **clarithromycine** si on suspecte un risque de résistance > 15-20 % ;
– après 2 échecs thérapeutiques avec 2 **antibiotiques** différents (Rq : en pratique **clarithromycine**, **métronidazole**).

Il faut éliminer :
• une résistance d'*Helicobacter pylori* aux **antibiotiques** : prélèvements antraux pour culture et antibiogramme ;
• un ulcère secondaire à :
– syndrome myéloprolifératif : examen clinique, NFS,
– insuffisance rénale : urémie, créatininémie,
– hypersécrétion acide : syndrome de Zollinger-Ellison : gastrinémie, mesure du débit acide basal, test de stimulation par pentagastrine,
– hyperparathyroïdie : bilan phosphocalcique.

Traitement d'entretien

Indications

Le traitement d'entretien est devenu obsolète depuis que l'on éradique *Helicobacter pylori* puisque le taux de récidive est passé de 75 % à moins de 5 %.
L'indication majeure est la nécessité de poursuivre un traitement gastrotoxique (**aspirine**).

Indications préférentielles des différents types d'antiulcéreux

On utilise un **inhibiteur de la pompe à protons** à demi-dose : **oméprazole** (***MOPRAL***) : 1 gél. (10 mg)/j ou **lansoprazole** (***LANZOR***) : 1 gél. (15 mg)/j.

Ulcère de stress (réanimation)

Les **topiques antiulcéreux** sont utilisés pour prévenir en réanimation les ulcères de stress : **sucralfate** (***ULCAR***) 1 sach. à 1 g x 2/j.

Prévention et traitement des lésions engendrées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les **inhibiteurs de la pompe à protons** peuvent être utilisés. Par ex. : **oméprazole** (***MOPRAL***) : 1 gél. (20 mg)/j. Le traitement préventif est surtout indiqué chez les patients à risque (âge > 65 ans, antécédent d'ulcère).
Les **prostaglandines antiulcéreuses** peuvent être utilisées en traitement préventif. Elles doivent être débutées en même temps que l'**AINS** ou l'**aspirine** et poursuivies pendant toute la durée du traitement anti-inflammatoire : **misoprostol** (***CYTOTEC***) : 1 cp. x 2/j ou 1/2 cp. x 4/j. L'effet secondaire principal de ce traitement est l'apparition d'une diarrhée.

Helicobacter pylori et AINS

L'éradication d'*Helicobacter pylori* est indiquée et prévient, de façon incomplète, le risque hémorragique. Le traitement par **inhibiteur de la pompe à protons** au long cours est toutefois également indiqué, car plus efficace que l'éradication, chez les patients traités au long cours par un gastrotoxique.

Traitement symptomatique : antiacides

Les **antiacides** tamponnent l'acidité gastrique et réduisent ainsi les douleurs mais ne permettent pas à un ulcère de cicatriser. De plus, leur effet est suivi d'un rebond de la sécrétion acide.
Ils peuvent être utilisés les tout premiers jours d'un traitement antiulcéreux antisécrétoire pour réduire l'intensité des douleurs ; toutefois, celles-ci cessent déjà très rapidement avec les **antisécrétoires**.
On peut également utiliser les **antiacides** pour les troubles dyspeptiques.

PROSTAGLANDINES ANTIULCÉREUSES

■ Misoprostol

CYTOTEC					
Prévention des lésions induites par les **AINS** : 1 cp. x 2/j ou 1/2 cp. x 4/j Ulcère gastrique ou duodénal : 1 cp. x 4/j	60 cp. séc. 200 µg	19,08	I	65 %	0,32

PROPRIÉTÉS

Antiulcéreux antisécrétoire (moins efficace que les **inhibiteurs de la pompe à protons**) et cytoprotecteur, analogue des prostaglandines naturelles. Protège la muqueuse gastrique contre les lésions induites par des facteurs agressifs (**aspirine**, **AINS**, alcool, tabac).

INDICATIONS

Traitement préventif et curatif des lésions gastroduodénales induites par les **AINS** chez les sujets à risque (âge > 65 ans, antécédent d'ulcère, intolérance) pour lesquels la poursuite des **AINS** est indispensable.
Traitement d'attaque et d'entretien de l'ulcère gastrique et duodénal.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux prostaglandines.
Grossesse : contre-indiquée (contraception nécessaire).
Allaitement : absence d'études.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Vérifier la bénignité d'un ulcère gastrique avant de débuter le traitement.

EFFETS SECONDAIRES

Diarrhée modérée et transitoire cédant à la poursuite du traitement. Moins de 1 % des malades doivent arrêter le traitement du fait de cette diarrhée.
Rarement : nausées, vertiges, céphalées, gêne abdominale.

ULCÈRE DUODÉNAL (5)

Traitement chirurgical

En dehors des complications aiguës, le traitement chirurgical d'un ulcère duodénal (ou gastrique) est devenu exceptionnel. La chirurgie ne se discute qu'en cas de non-cicatrisation ou de complications (hémorragie, perforation).

Indication à l'éradication d'*Helicobacter pylori* : consensus européen (Maastricht) 2006 [1]

- Ulcère gastrique
- Ulcère duodénal
- Gastrite atrophique
- Après résection d'un cancer gastrique
- Apparentés au 1er degré d'un patient ayant un cancer gastrique
- Dyspepsie non ulcéreuse, la recherche peut se faire par un test respiratoire ; la gastroscopie est indispensable
- Chez les patients au long cours sous **AINS** avec un antécédent d'ulcère, un traitement préventif par **inhibiteurs de la pompe à protons** au long cours est supérieur à l'éradication mais l'éradication peut prévenir la survenue d'un ulcère et/ou d'une hémorragie
- Rq : Donc en pratique à chaque fois que la bactérie est trouvée !

Prescription des anticulcéreux : recommandations 2001 de la SNFGE [2]

Deux **antiulcéreux** ne doivent pas être prescrits simultanément.
Une endoscopie est indispensable pour affirmer le diagnostic d'ulcère duodénal ou gastrique évolutif et d'œsophagite.
Les **inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)**, les **inhibiteurs des récepteurs H_2 de l'histamine (anti-H_2)**, le **sucralfate**, le **misoprostol** sont des traitements efficaces de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique évolutif.
Les **anti-H_2** et les **IPP** sont efficaces dans le traitement initial de l'œsophagite modérée (grades I-II).
Une œsophagite sévère (grades III-IV) doit être traitée en première intention par les **IPP**.
Le **sucralfate** est une bonne alternative aux **anti-H_2**, dans la prévention des ulcères et des hémorragies de stress, chez des patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque.
Les formes injectables des **antiulcéreux** ne sont utiles que lorsque la voie orale est impossible.
Il n'y a pas actuellement de données suffisantes permettant de valider l'intérêt des **antiulcéreux** dans les différentes situations recouvrant l'appellation dyspepsie.
Il n'y a aucune étude permettant de préciser la conduite thérapeutique dans la gastrite chronique. Le traitement de première intention de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique associés à la présence d'*Helicobacter pylori* est le traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori* d'une durée d'une semaine poursuivi par un traitement par un **antiulcéreux** pendant 3 à 5 sem.
En cas d'éradication d'*Helicobacter pylori*, il n'y a pas lieu de prescrire un traitement d'entretien par **antiulcéreux** à demi-dose dans l'ulcère duodénal. En cas d'absence d'éradication d'*Helicobacter pylori* ou dans les ulcères duodénaux sans présence d'*Helicobacter pylori*, on doit discuter la prescription d'un traitement d'entretien au long cours par **antiulcéreux** à demi-dose.

CONSENSUS

[1] The Maastricht 3 Consensus Report:Guidelines for the Management of Helicobacter Pylori Infection, *EHSG*, 2005, www.helicobacter.org
[2] Les antiulcéreux : indications chez l'adulte, *SNFGE*, 2001, www.snfge.asso.fr

ANTIHISTAMINIQUES H_2 (1)

■ Ranitidine

AZANTAC					
300 mg au coucher (posologie à augmenter en cas de gastrinome) Traitement d'entretien : 150 mg au coucher 1 à 4 amp./j en IV lente ou en perf.	30 cp. 150 mg 30 cp. efferv. 150 mg 14 cp. 300 mg 14 cp. efferv. 300 mg 5 amp. 50 mg	14,57 13,85 13,39 12,76 5,29	II II II II II	35 % 35 % 35 % 35 % 35 %	0,49 0,46 0,96 0,91 1,06
RANIPLEX					
300 mg au coucher (posologie à augmenter en cas de gastrinome) Traitement d'entretien : 150 mg au coucher 1 à 4 amp./j en IV lente ou en perf.	30 cp. efferv. 150 mg 14 cp. efferv. 300 mg 5 amp. 50 mg	11,85 10,93 6,14	II II II	35 % 35 % 65 %	0,40 0,78 1,23

■ Famotidine

PEPDINE					
40 mg au coucher (posologie à augmenter en cas de gastrinome) Traitement d'entretien : 20 mg au coucher	30 cp. 20 mg 15 cp. 40 mg	18,72 18,72	II II	35 % 35 %	0,62 1,25
PEPCIDAC					
Idem ***PEPDINE***	12 cp. 10 mg	5,76		NR	0,48

■ Nizatidine

NIZAXID					
300 mg au coucher (posologie à augmenter en cas de gastrinome) Traitement d'entretien : 150 mg au coucher Perf. continue : 10 mg/h ou, Perf. discontinue : 100 mg. x 3/j	15 gél. 300 mg 30 gél. 150 mg 5 amp. 100 mg	20,65 21,29 HOP	II II	35 % 35 %	1,38 0,71

ANTIHISTAMINIQUES H_2 (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Antiulcéreux majeurs réduisant la sécrétion acide gastrique par blocage des récepteurs H_2 à l'histamine de la cellule pariétale. Absence d'effet anti-androgénique et d'inhibition du métabolisme hépatique des autres médicaments (contrairement à la **cimétidine**). Efficacité inférieure aux **inhibiteurs de la pompe à protons** et équivalente à la **cimétidine**.

INDICATIONS

Ulcère duodénal, ulcère gastrique.
Syndrome de Zollinger-Ellison.
Œsophagite par reflux.
Éradication d'*Helicobacter pylori* (associé aux antibiotiques).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la **ranitidine**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : pas d'effet néfaste démontré.
Allaitement : déconseillé (passage dans le lait).
Ulcère gastrique : vérifier l'absence de malignité avant de traiter.
Ranitidine, diminuer la posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère :
– clairance créatinine > 50 mL/min : posologie normale ;
– clairance créatinine < 50 mL/min : 150 mg/24 h ;
– clairance créatinine < 20 mL/min : 150 mg/48 h.
Famotidine :
– clairance créatinine < 30 mL/min : 20 mg/24 h.

EFFETS SECONDAIRES

Rares : myalgies, céphalées, rashs cutanés, vertiges, diarrhées, constipation, asthénie, excitation, nausées, réactions anaphylactoïdes (parfois à la 1re administration), élévation transitoire et réversible des transaminases.
Exceptionnels et réversibles : hépatite cytolytique, confusion (sujet âgé, insuffisance rénale sévère), bradycardie sinusale, tension mammaire. Leucopénie, thrombopénie, agranulocytose, pancytopénie avec ou sans hypoplasie médullaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Prescrire les **antiacides** à distance (2 h) de la **ranitidine**.

ANTIHISTAMINIQUES H_2 (3)

■ Cimétidine

TAGAMET					
800 mg au coucher (posologie à augmenter en cas de gastrinome)	30 cp. 200 mg	9,94	II	35 %	0,33
	60 cp. efferv. 200 mg	19,54	II	35 %	0,33
	30 cp. 400 mg	20,75	II	35 %	0,69
	15 cp. séc. 800 mg	20,69	II	35 %	1,38
	15 cp. efferv. 800 mg	14,19	II	35 %	0,95
	10 amp. 200 mg (2 mL)	5,96	II	35 %	0,60

PROPRIÉTÉS

Antiulcéreux majeur réduisant la sécrétion acide gastrique par blocage des récepteurs H_2 à l'histamine de la cellule pariétale. Efficacité inférieure aux **inhibiteurs de la pompe à protons** mais équivalente à la **ranitidine**. Inhibition du métabolisme hépatique des autres médicaments (inhibition du cytochrome P450).

INDICATIONS

Ulcère duodénal, ulcère gastrique.
Syndrome de Zollinger-Ellison.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilié à la **cimétidine**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : pas d'effet néfaste démontré.
Allaitement : déconseillé (passage dans le lait).
Ulcère gastrique : vérifier l'absence de malignité par biopsie avant de traiter.
Insuffisance rénale : diminuer la posologie :
– clairance créatinine > 5 mL/min : posologie normale ;
– clairance créatinine < 50 mL/min : 200 mg/6 h ;
– clairance créatinine < 30 mL/min : 200 mg/8 h ;
– clairance créatinine < 15 mL/min : 200 mg/12 h.

EFFETS SECONDAIRES

Diarrhée, myalgies, étourdissements, éruption cutanée, fièvre, élévation transitoire et réversible des transaminases, augmentation légère de la créatininémie.
Rares et réversibles : gynécomastie, galactorrhée, confusion (sujet âgé, insuffisance rénale), bradycardie sinusale, tachycardie, bloc auriculo-ventriculaire, hépatite, néphrite interstitielle, pancréatite, leucopénies, agranulocytose (3 cas/million), thrombopénie, anémie aplastique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Mécanisme : inhibition du cytochrome P 450 hépatique. Risques de surdosage des produits suivants : **phénytoïne**, **antivitamines K**, **benzodiazépines** (**chlordiazépoxide**, **diazépam**), **β-bloquants** (**labétalol**, **métoprolol**, **propranolol**), **lidocaïne** (parentérale), **théophylline** et dérivés, **ciclosporine**, **carmustine**, **lidocaïne** (parentérale).
Incompatibilité physico-chimique avec le **phénobarbital**.
Antiacides à prescrire à distance (2 h) de la **ranitidine**.
La cimétidine est en vente libre depuis 1996.

TOPIQUES ANTIACIDES

Hydroxydes d'aluminium et de magnésium

MAALOX					
1 à 2 cp. après chaque repas	40 cp.	5,69		NR	0,14
1 càs après chaque repas	16 càs (fl. 250 mL)	4,70		NR	0,29
1 sach. après chaque repas	20 sach. 15 mL	5,98		NR	0,30
MAALOX sans sucre 1 à 2 cp. après chaque repas	40 cp. à croquer	5,98		NR	0,15
GELOX					
1 sach. après chaque repas	30 sach. 2,5 g	5,37		35 %	0,18
ROCGEL					
(sans magnésium) 1 sach. après chaque repas	24 sach.	4,36		35 %	0,18
POLYSILANE DELALANDE					
1 à 2 cp. après chaque repas	32 cp.	5,91		NR	0,18
POLYSILANE UPSA					
Idem ***MAALOX***	12 sach. 15 g	4,25		NR	0,35
PHOSPHALUGEL					
(phosphate d'aluminium)	36 cp. 540 mg	3,56		35 %	0,10
1 à 2 cp. après chaque repas	90 cp. 540 mg	7,51		35 %	0,08
1 à 2 càs après chaque repas	12 càs (fl. 250 mL)	2,31		35 %	0,19
1 à 2 sach. après chaque repas	26 sach. 12,38 g	4,00		35 %	0,15
GASTROPULGITE					
(+ attapulgite [silicate]) 1 sach. x 3/j	30 sach.	4,19		35 %	0,14
RIOPAN					
1 à 2 cp. après chaque repas	20 cp. à 800 mg	5,73		NR	0,29
1 à 2 sach.-dose après chaque repas	10 sach.-dose à 800 mg/10 mL	5,73		NR	0,57
XOLAAM					
1 à 2 cp. après chaque repas	40 cp.	2,46		35 %	0,06
	50 càc (fl. 250 mL)	1,83		35 %	0,04

TOPIQUES ANTIACIDES - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Antiacide : diminution de l'acidité gastrique par le pouvoir tampon et neutralisant.
Efficacité brève et suivie d'un rebond d'acidité ; absence d'action antisécrétoire.
Traitement uniquement symptomatique ne permettant pas aux ulcères de cicatriser.
Transparent aux rayons X.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections œsogastroduodénales.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement** autorisés.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Du fait de l'effet tampon propre des aliments, ne pas prendre les **antiacides** à proximité immédiate d'un repas.
Vérifier l'absence de lésion organique et de malignité avant de prescrire un traitement symptomatique.

EFFETS SECONDAIRES

Aluminium : risque d'encéphalopathie à l'aluminium en cas d'insuffisance rénale (à posologie élevée et prolongée) ; possibilité de déplétion phosphorée par captation des phosphates alimentaires (hydroxyde d'aluminium) ; effet constipant (phosphate d'aluminium).
Magnésium : effet laxatif.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Prendre les autres médicaments à distance (2 h) des **antiacides**.

DIARRHÉE AIGUË (1)

Intervention médicale

La première intervention médicale a habituellement lieu pendant les 3 premiers jours d'évolution. À ce stade, il est souvent difficile de rattacher la diarrhée à une étiologie.

Il faut noter qu'une diarrhée aiguë peut être révélatrice d'une diarrhée chronique (maladie cœliaque, colite inflammatoire, etc.).

Avant de débuter un traitement étiologique, il est indispensable :

– de rechercher une cause médicamenteuse ;

– de rechercher une toxi-infection alimentaire collective pour éviter de nouveaux cas de contamination ;

– de savoir quels examens complémentaires demander.

Le plus souvent, un traitement symptomatique suffit et le transit se normalise en 1 à 3 j.

Types de diarrhée

On reconnaît deux types de diarrhée qui dépendent des germes responsables :

– la diarrhée hydroélectrolytique faite de selles abondantes, sans glaire ni sang et sans fièvre ;

– la diarrhée invasive faite d'évacuations glairo-sanglantes, parfois en dehors des selles et associée à une fièvre souvent élevée. Toutefois, dans 25 % des cas, les germes invasifs ne donnent que des diarrhées hydroélectrolytiques.

Examens à demander devant une diarrhée aiguë

- Diarrhée hydroélectrolytique < 3 j : aucun.
- Diarrhée ≥ 3 j et/ou syndrome dysentérique :
  – coproculture ;
  – examen parasitologique des selles ;
  – NFS, ionogramme sanguin, hémocultures ;
  – les sérologies des salmonelloses et shigelloses sont inutiles pour le diagnostic initial.

Indications des examens des selles chez l'adulte [1]

Quand demander une coproculture ?

- Diarrhée hémorragique ou syndrome dysentérique
- Signes cliniques de gravité
- Terrain fragile (grand âge, insuffisance rénale, valve cardiaque, immunodépression)
- Diarrhée ≥ 3 j
- Forte probabilité d'avoir une diarrhée aiguë bactérienne
- Toxi-infection alimentaire collective

Quand demander un examen parasitologique des selles ?

- Diarrhée ≥ 3 j
- Douleurs abdominales
- Troubles digestfs divers : anorexie, boulimie, nausées, dyspepsie, ténesme, prurit anal
- Hyperéosinophilie

DIARRHÉE AIGUË (2)

Correction de la déshydratation

Voie orale

La réhydratation se fait par voie orale tant qu'elle est possible. Elle consiste en des apports hydriques associés à du glucose et des électrolytes. On peut utiliser par exemple la ***PRÉPARATION DE L'OMS*** ou plus simplement du ***COCA-COLA non light*** : la posologie est à adapter à l'état d'hydratation de chaque patient.

Voie intraveineuse

Indications à une hospitalisation pour réhydratation par voie intraveineuse :
- déshydratation 10 % poids du corps ;
- vomissements importants ;
- collapsus ;
- troubles de conscience.

On utilise du ***GLUCOSÉ*** à 5 % + NaCl 3 g/L + KCl 1,5 g/L + **gluconate de calcium** 1 g/L + **gluconate de magnésium** 0,5 g/L : 120 à 150 mL/kg/24 h dont la moitié dans les 6 premières heures puis le rythme de perfusion doit être adapté à l'état de chaque patient.

Limitation du retentissement fonctionnel

Réduction de la diarrhée

On peut utiliser :
– un **antisécrétoire** intestinal, **racécadotril** (***TIORFAN***) : 1 gél. avant chaque repas, sans dépasser 7 j de traitement ;
– un **ralentisseur du transit intestinal**, **lopéramide** (***IMODIUM***) : 2 gél. en 1 prise puis 1 gél. après chaque selle liquide sans dépasser 8/j. Ce traitement ne doit pas dépasser 48 h (risque d'iléus ou de colectasie) et est déconseillé dans les diarrhées invasives pour ne pas retarder l'élimination des agents infectieux ;
– un **pansement digestif** et un **antispasmodique** peuvent éventuellement être ajoutés : ***SMECTA*** : 1 sach. x 3/j ; ***SPASFON*** : 1 à 2 cp. x 3/j.

Traitement de l'infection

Les antiseptiques intestinaux peuvent être proposés dans les formes modérées. L'antibiothérapie n'est indiquée que dans les formes invasives.

CONSENSUS

[1] Indications des examens de selles chez l'adulte, *SNFGE*, 2003, www.snfge.asso.fr

RÉHYDRATATION ORALE

■ Solutions de réhydratation orale

COCA-COLA (non light)					
Glucides : 110 g/L Sodium : 147 mg/L (6,4 mmol/L) Potassium : 508,3 mg/L (13 mmol/L) Calories : 440 kcal/L	Bout. 19 et 25 cL Bout. 1,5 L et 1 L Canettes 33 cL				
PRÉPARATION DE L'OMS					
Glucides : 20 g/L Sodium : 2,07 mg/L (90 mmol/L) Potassium : 977,5 mg/L (25 mmol/L) Bicarbonates : 30 mmol/L Calories : 80 kcal/L	QSP. eau 1 L				

PROPRIÉTÉS

Solutés de réhydratation.

L'avantage du *Coca-Cola* est sa disponibilité partout dans le monde et son conditionnement qui assure sa stérilité.

Le soluté de l'OMS, très riche en sel, peut parfois provoquer une hypernatrémie.

INDICATIONS

Réhydratation des diarrhées.

Le *Coca-Cola* permet d'éviter de boire l'eau du robinet dans les pays à risque de diarrhée du voyageur.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le *Coca-Cola* non light, très riche en sucre, expose à des risques de déséquilibre d'un diabète sucré, mais le *Coca-Cola* light ne permet pas d'assurer une réhydratation correcte en cas de diarrhée.

ANTIDIARRHÉIQUES (1) - ANTISÉCRÉTOIRES INTESTINAUX

■ Racécadotril

TIORFAN					
1 gél. x 3/j avant chaque repas	20 gél. 100 mg	9,65	II	35 %	0,48
TIORFANOR					
1 gél. x 3/j avant chaque repas	12 cp. 175 mg	6,92	II	35 %	0,58
TIORFAST					
Idem ***TIORFAN***	10 gél. 100 mg	8,30		NR	0,83

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur de l'enképhalinase, enzyme responsable de la dégradation des enképhalines endogènes qui régulent les échanges hydroélectrolytiques transmembranaires et la motricité intestinale (mais dont les rôles précis sont mal connus).

Antisécrétoire intestinal pur : diminue l'hypersécrétion intestinale induite par l'inflammation et la toxine cholérique sans avoir d'effet sur la sécrétion basale.

Absence d'action sur le système nerveux central.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse, allaitement : absence d'étude chez l'homme.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas poursuivre le traitement plus de 7 j.

EFFETS SECONDAIRES

Rarement : somnolence.

ANTIDIARRHÉIQUES (2) - RALENTISSEURS DU TRANSIT

■ Lopéramide

IMODIUM					
Diarrhée aiguë : 2 gél. en 1 prise puis 1 gél. après chaque selle liquide sans dépasser 8/j	20 gél. 2 mg	3,26	II	35 %	0,16
Troubles fonctionnels intestinaux : posologie à adapter à chaque patient (20 gttes x 2/j au départ)	18 càc (mg/càc ; fl. 90 mL)	2,75	II	35 %	0,15
IMOSSELDUO					
Diarrhée aiguë : 2 cp. en 1 prise puis 1 cp. après chaque selle liquide sans dépasser 8/j	6 cp. 2 mg	5,26		NR	0,88
DIARETYL					
Idem ***IMOSSELDUO***	12 gél. 2 mg	3,57		NR	0,30

PROPRIÉTÉS

Antidiarrhéique opiacé.
Le **sulfate d'atropine** présent dans la préparation a pour but d'éviter un abus.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des diarrhées en association avec une réhydratation.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.
Liées au **sulfate d'atropine** : glaucome par fermeture de l'angle et obstacle urétro-prostatique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

À éviter dans les syndromes dysentériques et en cas de diarrhée post-antibiothérapie : risque de stase bactérienne intestinale.

EFFETS SECONDAIRES

Nausées, vomissements, ballonnement, céphalées, sécheresse buccale, somnolence.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Potentialise les effets des dépresseurs du système nerveux central (alcool, **benzodiazépines**, etc.).

DIARRHÉE AIGUË (3) - BACTÉRIENNE

Traitement symptomatique

Il est fondé sur les éléments suivants :
– correction de la déshydratation ;
– limitation du retentissement fonctionnel (réduction de la diarrhée ; **antispasmodique** ; **pansements digestifs**).

Traitement étiologique

Antibiothérapie

L'antibiothérapie n'est indiquée que dans les diarrhées bactériennes invasives, c'est-à-dire avec syndrome dysentérique. Elle ne doit pas être systématique mais réservée aux cas suivants :
– terrain fragile ;
– tableau sévère ;
– bactériémie (présumée ou confirmée) ;
– entérocolite endoscopique sévère ;
– complications extra-intestinales.

Le traitement antibiotique n'est indiqué que dans les diarrhées invasives :
– il diminue l'intensité de la diarrhée ;
– il évite la diffusion extra-intestinale du germe ;
– il réduit la contagiosité.

L'**antibiotique** à utiliser dépend du germe retrouvé. En attendant les résultats bactériologiques, on peut utiliser une **fluoroquinolone** par voie orale (ou à défaut IV), par exemple **ciprofloxacine** (***CIFLOX***) : 1 cp. à 500 mg matin et soir (ou à défaut 200 mg x 2/j en perfusion IV) qui est efficace sur la plupart des germes. La durée du traitement varie de 3 à 7 j.

Antiseptiques intestinaux

Les **antiseptiques intestinaux** peuvent être proposés dans les formes modérées. Leur efficacité, inconstante et discutée, est surtout nette lorsque le traitement est débuté précocement. On peut proposer des **nitrofuranes**, **nifuroxazide** (***ERCÉFURYL* 100 mg**) : 1 gél. x 4/j.

Micro-organismes et produits d'origine bactérienne

Leur efficacité dans cette indication n'a jamais été démontrée.

Antibiothérapie des diarrhées aiguës bactériennes

GERME	ANTIBIOTIQUE EN 1RE INTENTION	ANTIBIOTIQUES ALTERNATIFS
Salmonella non typhi, Shigella	**Fluoroquinolone** (***CIFLOX***) : 4-7 j	**Amoxicilline** (***CLAMOXYL***) : 7-10 j **Cotrimoxazole** (***BACTRIM***) : 7-10 j
Salmonella typhi	**Fluoroquinolone** (***CIFLOX***) : 10 j	**Amoxicilline** (***CLAMOXYL***) : 10 j **Cotrimoxazole** (***BACTRIM***) : 10 j **céphalosporine de 3e génération** IV (***ROCÉPHINE***) : 5-10 j
Campylobacter jejuni	**Macrolide** (***JOSACINE***) : 5-7 j	**Fluoroquinolone** (***CIFLOX***) : 5-7 j
Yersinia enterocolitica	**Cotrimoxazole** (***BACTRIM***) : 7-10 j **Tétracycline** (***VIBRAMYCINE N***) : 7-10 j	**Fluoroquinolone** (***CIFLOX***) : 7-10 j
Clostridium difficile	**Vancomycine** (***VANCOCINE***) : 10 j	**Métronidazole** (***FLAGYL***) : 10 j
Escherichia coli entéro-invasif	**Fluoroquinolone** (***CIFLOX***) : 4-7 j	**Amoxicilline** (***CLAMOXYL***) : 7-10 j **Cotrimoxazole** (***BACTRIM***) : 7-10 j
Vibrio cholerae	**Tétracycline** (***VIBRAMYCINE N***) : 2-3 j	**Fluoroquinolone** (***CIFLOX***) : 2-3 j **Amoxicilline** (***CLAMOXYL***) : 2-3 j **Cotrimoxazole** (***BACTRIM***) : 2-3 j

ANTISEPTIQUES INTESTINAUX - NITROFURANES

■ Nifuroxazide

ERCÉFURYL					
100 à 200 mg x 4/j	28 gél. 200 mg	3,76	II	NR	0,13
BACTERIX					
Idem ***ERCÉFURYL***	12 gél. 200 mg	4,56		NR	0,38
DIAFURYL					
Idem ***ERCÉFURYL***	12 gél. 200 mg	4,10	II	NR	0,34
IMOSEPTYL					
Idem ***ERCÉFURYL***	12 gél. 200 mg	4,65		NR	0,39
PERABACTICEL					
Idem ***ERCÉFURYL***	12 gél. 200 mg	4,15		NR	0,35

PROPRIÉTÉS

Anti-infectieux intestinal à action locale intraluminale actif sur la plupart des germes habituellement rencontrés dans les infections intestinales.
Spectre d'action : *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, streptocoques, entérocoques, *Bacteroides* ; à un moindre degré : *Klebsiella, Enterobacter, Serratia*.
Résistance fréquente de *Proteus*, *Providencia, Pseudomonas*, colibacilles entéropathogènes.

INDICATIONS

Diarrhée aiguë infectieuse non invasive en complément de la réhydratation.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux nitrofuranes.
Prématurité et nouveau-nés.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : absence de tératogénicité chez l'animal.

EFFETS SECONDAIRES

Réactions allergiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

En cas de suspicion de diarrhée invasive, une antibiothérapie par voie générale doit être envisagée.

DIARRHÉE AIGUË (4) - INTOXICATIONS ALIMENTAIRES (1)

En fait, il ne s'agit pas d'intoxications mais de toxi-infections alimentaires, essentiellement dues à des salmonelloses.

Le traitement est essentiellement symptomatique (*cf.* Diarrhée aiguë (1)). Il vise à lutter contre la déshydratation et les troubles fonctionnels (nausées, douleurs abdominales).

Les **antibiotiques**, souvent inutiles car l'évolution est spontanément favorable, doivent être réservés aux cas suivants :
- terrain fragile ;
- tableau sévère ;
- bactériémie (présumée ou confirmée) ;
- entérocolite endoscopique sévère ;
- complications extra-intestinales.

L'évolution est souvent favorable en moins de 24 h.

Nausées et vomissements au premier plan

Les germes responsables sont *Staphylococcus aureus* (le staphylocoque doré) et *Bacillus cereus*.

Diarrhée simple hydrorélectolytique

Il peut s'agir de *Clostridium perfringens* dont la toxicité est due à sa toxine ou d'un virus (virus *Norwalk* ou *Norwalk-like*).

L'évolution est spontanément favorable en 24-48 h.

Diarrhée invasive

Les germes responsables et le traitement antibiotique sont détaillés dans le tableau de la page « Diarrhée aiguë bactérienne ».

Toxi-infections alimentaires collectives (TIAC)

Les TIAC sont définies selon la Direction générale de la santé par « l'apparition d'au moins deux cas d'une symptomatologie en général digestive, dont on peut rapporter la cause à une même origine alimentaire ».

Une TIAC doit être suspectée si :
- un tableau clinique similaire apparaît chez au moins deux individus ;
- un même facteur alimentaire est retrouvé chez les patients atteints : unité de temps et unité de lieu.

Les TIAC sont de déclaration obligatoire à la Direction départementale de l'action sanitaire et sociale (DDASS) qui déclenchera éventuellement une enquête spécifique.

DIARRHÉE AIGUË (5) - INTOXICATIONS ALIMENTAIRES (2)

Principales caractéristiques des intoxications alimentaires d'origine infectieuse

GERME	SYMPTÔMES	MODE DE CONTAMINATION	FRÉQUENCE	ÉVOLUTION	ANTIBIOTHÉRAPIE
Staphylocoque doré	Délai < 6 h Vomissements +++ Douleurs abdominales + Diarrhée +	Charcuterie, pâtisserie, laitages contaminés lors de leur manipulation	+++	< 30 h	Non
Bacillus cereus	Délai < 6 h Vomissements +++ Diarrhée ±	Aliment non réfrigéré entre sa confection et sa consommation (riz du restaurant chinois +++)	+	10 h	Non
Clostridium perfringens	Délai : 6-24 h Diarrhée +++ Fièvre + Vomissements ±	Aliment non réfrigéré entre sa confection et sa consommation (collectivités)	++	24 h	Non
Virus (Norwalk et Norwalk-like)	Délai : 24-48 h Diarrhée+++ Vomissements ++ Malaise, céphalées	Fruits de mer +++	+	24-48 h	Non
Salmonella non typhi	Délai : 8-24 h Diarrhée +++ sanglante parfois Fièvre, frissons +++ Vomissements ++ Douleurs abdominales ++	Aliments d'origine animale (œufs +++ ; volailles +++)	+++	Fièvre < 48 h Diarrhée < 7 j	Si tableau sévère, terrain fragile, complications : **fluoroquinolone** (***CIFLOX***) : 4-7 j
Vibrio parahemolyticus	Délai : 6-20 h Diarrhée +++ sanglante parfois Fièvre, frissons +++ Vomissements ++ Douleurs abdominales ++	Poissons crus, fruits de mer	+	Fièvre < 48 h Diarrhée < 7 j	**Tétracycline** (***VIBRAMYCINE N***) : 2-3 j mais diagnostic souvent porté rétrospectivement

DIARRHÉE AIGUË (6) - DIARRHÉE DES ANTIBIOTIQUES (1)

Facteurs de risque

Antibiotiques en cause

Tous les **antibiotiques** peuvent être en cause (à l'exception des **aminosides** par voie injectable) mais on retrouve le plus souvent :
– l'**ampicilline** ;
– l'**amoxicilline** ;
– les **céphalosporines** ;
– les **lincosamides**, **clindamycine** (***DALACINE***) et **lincomycine** (***LINCOCINE***).

Terrain

Les sujets à risques sont les suivants :
– patients hospitalisés ;
– patients âgés ;
– patients atteints de maladie organique sous-jacente.
La conduite à tenir dépend de l'intensité de la diarrhée.

Diarrhée « simple »

Antibiothérapie non indispensable

Arrêt de l'**antibiotique** en cause.

Antibiothérapie indispensable

► *Antibiothérapie proche de son terme*
• Associer un traitement antidiarrhéique de type **antisécrétoire** intestinal, **racécadotril** (***TIORFAN***) : 1 gél. avant chaque repas, sans dépasser 7 j de traitement. Éviter les **ralentisseurs du transit intestinal** type ***IMODIUM*** qui favorisent la pullulation microbienne.
• Ajouter des produits d'origine bactérienne, **Saccharomyces boulardii** (***ULTRA-LEVURE***) : 2 gél. x 2/j.

► *Antibiothérapie loin de son terme*
• Changer si possible d'**antibiotique**.
• Rechercher *Clostridium difficile* dans les selles et traiter le cas échéant par **métronidazole** (***FLAGYL***) : 1 cp. (250 mg) x 4/j ou **vancomycine** (***VANCOCINE***) *per os* : 500 mg x 4/j pendant 10 j.

Diarrhée profuse, fébrile, avec syndrome dysentérique

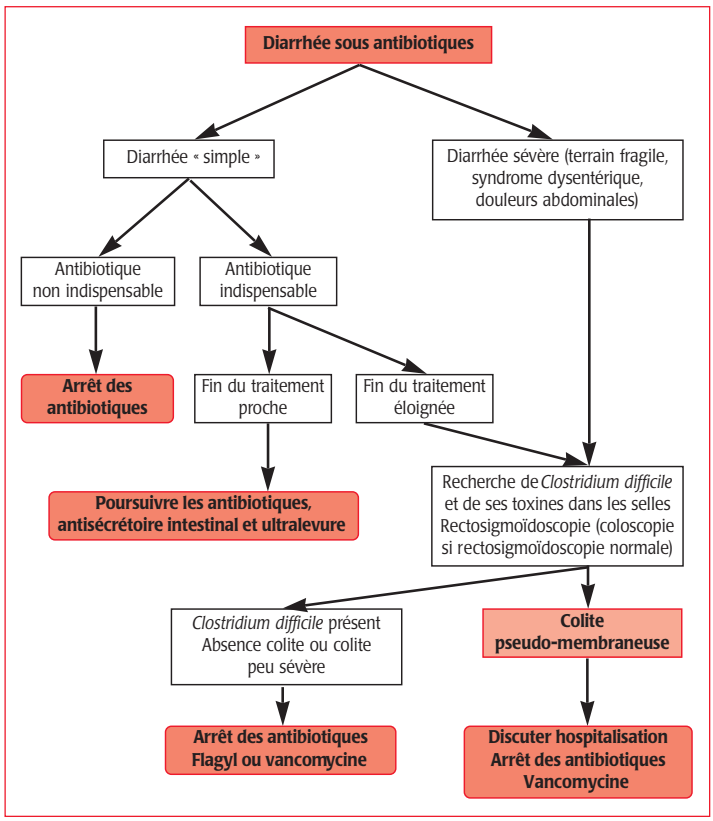
• Arrêter l'**antibiotique**.
• Rechercher *Clostridium difficile* et ses toxines dans les selles.
• Pratiquer une rectosigmoïdoscopie et si elle est normale une coloscopie totale.
• Traiter le *Clostridium difficile* : **métronidazole** (***FLAGYL***) : 1 cp. (250 mg) x 4/j ou **vancomycine** (***VANCOCINE***) *per os* : 500 mg x 4/j pendant 10 j (*cf.* Colite pseudo-membraneuse).

Colite pseudo-membraneuse

Forme peu sévère

Le traitement à domicile reste possible.
• Arrêt de l'**antibiotique** en cause.
• Hydratation orale abondante à adapter à l'intensité de la diarrhée (***COCA-COLA non light*** ou ***PRÉPARATION DE L'OMS***).
• Les **ralentisseur du transit** sont contre-indiqués (risque de colectasie) mais les **antisécrétoires** intestinaux sont autorisés, **racécadotril** (***TIORFAN***) : 1 gél. x 3/j.
• Traitement de *Clostridium difficile* : **métronidazole** (***FLAGYL***) : 1 cp. (250 mg) x 4/j ou **vancomycine** (***VANCOCINE***) *per os* : 500 mg x 4/j pendant 10-14 j.

DIARRHÉE AIGUË (7) - DIARRHÉE DES ANTIBIOTIQUES (2)



DIARRHÉE AIGUË (8) - DIARRHÉE DES ANTIBIOTIQUES (3)

Forme sévère

Lorsque existe un retentissement sur l'état général, un terrain fragile ou un doute sur une complication (perforation colique, colectasie), le pronostic vital peut être engagé.

► *Traitement général*

• Hospitalisation du patient en urgence en milieu spécialisé.
• Arrêt du(des) **antibiotique**(s) utilisé(s).
• Arrêt de l'alimentation orale.
• Les **ralentisseurs du transit** sont contre-indiqués (risque de colectasie).
• Mise en place d'une voie veineuse périphérique pour rééquilibration hydroélectrolytique : ***GLUCOSÉ*** à 5 % + NaCl 3 g/L + KCl 1,5 g/L + **gluconate de calcium** 1 g/L + **gluconate de magnésium** 0,5 g/L : 120 à 150 mL/kg/24 h dont la moitié dans les 6 premières heures puis le rythme de perfusion doit être adapté à l'état de chaque patient.
• Antalgique périphérique (***PERFALGAN***) IV : 1 à 2 g/8 h.
• **Antispasmodique** IV (***SPASFON***) : 1 à 2 amp./8 h.
• Traitement de *Clostridium difficile* par **antibiothérapie orale** : **vancomycine** (***VANCOCINE***) *per os* en première intention, 500 mg x 4/j pendant 10-14 j. Si l'antibiothérapie orale est impossible, mieux vaut utiliser des lavements de **vancomycine** plutôt qu'une antibiothérapie IV (germe intraluminal).
Remarque : la ***VANCOCINE*** n'est disponible qu'en milieu hospitalier.

► *Traitement des complications*

En cas de colectasie, une exsufflation colique avec mise en place d'un drainage aspiratif permet parfois d'éviter la colectomie.
En cas d'échec ou de perforation, une colectomie s'impose.

► *Prévention des rechutes*

Les produits d'origine bactérienne tels que **Saccharomyces boulardii** (***ULTRA-LEVURE***) à forte dose : 1 sach. (500 mg) x 2/j pendant 1 mois minimum après **la première rechute** (mais pas après la première poussée) à débuter en même temps que la **vancomycine** permettent de limiter les rechutes ultérieures.

Prévention

• N'utiliser les **antibiotiques** que s'ils sont indispensables.
• Ne pas utiliser des **antibiotiques** responsables de diarrhée antérieurement chez un même patient.
• En cas de terrain à risque (antécédent de diarrhée sous **antibiotiques**, patients âgés ou hospitalisés), on peut proposer des produits d'origine microbienne tels que **Saccharomyces boulardii** (***ULTRA-LEVURE***) à forte dose : 1 sach. (500 mg) x 2/j.

ANTIDIARRHÉIQUES (3) - PRODUITS D'ORIGINE MICROBIENNE

Saccharomyces boulardii

ULTRA-LEVURE					
1 à 4 gél./j	20 gél. 56,5 mg 50 gél. 56,5 mg	4,88 6,89		NR NR	0,24 0,14

Lactobacillus acidophilus

LACTEOL					
1 à 2 gél/j	10 gél. 340 mg	6,40		NR	0,64
BACILOR					
2 à 8 gél./j 1 à 4 sach./j	50 gél. 250 mg 10 sach. à 1,5 g	5,70 6,64		NR NR	0,11 0,66

Bacillus bifidus

LYO-BIFIDUS					
2 sach./j	6 sach.	4,30		NR	0,72

PROPRIÉTÉS

Flore lévurique (*Saccharomyces boulardii*) : flore non pathogène, inhibant la croissance de *Clostridium difficile* et de *Candida albicans* et stimulant le système immunitaire.
Flores bactériennes : proposées dans les diarrhées secondaires aux antibiotiques, liées à un déséquilibre de la flore intestinale ; favoriseraient la réimplantation de la flore saprophyte.
Fractions antigéniques : stimuleraient le système immunitaire.

INDICATIONS

Proposés dans la prévention des diarrhées secondaires aux antibiotiques.
Saccharomyces boulardii aurait une certaine efficacité à forte dose dans les colites pseudo-membraneuses en rechute.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ces produits contiennent des cellules vivantes et ne doivent pas être mélangés avec un liquide ou un aliment trop chaud ou trop froid, ou alcoolisé.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

ULTRA-LEVURE ne peut être prescrit avec des **antifongiques** oraux ou systémiques.

L'action de ces produits n'a jamais été clairement démontrée et leur association systématique aux **antibiotiques** n'est pas justifiée.

DIARRHÉE AIGUË (9) - DIARRHÉE DU VOYAGEUR (TURISTA)

Généralités

Destinations à risque

Il s'agit de l'Afrique, de l'Asie du Sud-Est, de l'Amérique centrale et du Sud.
Les germes en cause sont : ETEC 20-50 %, *Rotavirus* 0-30 %, *Campylobacter*, salmonelles, shigelle, vibrio 1-16 %.

Conditions de séjour

Le risque est d'autant plus important que le voyageur se rapproche des conditions de vie locale et que la durée du séjour est longue.
Le risque est de 50 % pour un voyage de plus de 2 sem. en pays tropical.

Tableau clinique

Le plus souvent, la diarrhée survient précocement (première semaine) et guérit spontanément en 5 j. Néanmoins, le retentissement fonctionnel peut facilement gâcher un séjour.

Conseils pratiques aux voyageurs

Mesures d'hygiène alimentaire

► *Eau et boissons*
• Éviter l'eau du robinet et les glaçons. Faire bouillir l'eau du robinet 3 à 5 min et la conserver dans un réservoir stérile. Une alternative est de filtrer l'eau (filtre à café) puis d'y ajouter un décontaminant type ***HYDROCLONAZONE*** ou ***MICROPUR*** : 1 cp. dans 1 L d'eau à laisser agir une heure avant consommation.
• Préférer les eaux minérales en veillant à ce qu'elles soient ouvertes en présence du voyageur.
• Prendre de préférence des boissons gazeuses (*Coca-Cola*) : le gaz carbonique inhibe la croissance d'*E. coli*.

► *Alimentation*
• Éviter les légumes crus et les fruits non épluchés ; laver les fruits avec de l'eau minérale ou décontaminée.
• Éviter les fruits de mer.
• Consommer des plats cuits servis immédiatement après la cuisson.
• Les produits laitiers doivent être pasteurisés.

Traitement médical préventif

► *Antibiotiques efficaces*
Les **fluoroquinolones** (***CIFLOX*** : 1 cp. 500 mg/j) sont les antibiotiques les plus efficaces. Le **cotrimoxazole** (***BACTRIM FORTE*** : 1cp./j) ou la **doxycycline** (***VIBRAMYCINE N*** 1 cp. 100 mg/j) sont des alternatives.

► *Indications*
Elles sont limitées aux voyages professionnels de durée brève et aux patients fragiles.
Le risque d'effets indésirables engendrés par les antibiotiques doit être pris en compte en période de voyage : nausées, photosensibilisation, allergie et même diarrhée. De plus, le traitement préventif par antibiotiques expose au risque de développer une infection plus grave à germes résistants. Il doit donc être réservé à des circonstances exceptionnelles.
Les **antiseptiques intestinaux** pourraient représenter une alternative : **nifuroxazide** (***ERCÉFURYL***), 1 x 2/j.

Traitement médical curatif

• Hydratation abondante : ***PRÉPARATION DE L'OMS*** ou ***COCA-COLA non light***.
• Si intolérance digestive : **antiémétiques**, **dompéridone** (***MOTILIUM***), 1 cp. x 3/j.
• Limiter le retentissement fonctionnel : *cf.* Diarrhée aiguë.
• L'antibiothérapie doit être réservée aux formes sévères : > 6 selles/j ; selles glairo-sanglantes ; fièvre, déshydratation ; terrain fragile. On peut proposer une **fluoroquinolone**, **ciprofloxacine** (***CIFLOX*** cp. 500 mg) : 1 cp. x 2/j pendant 5 j. L'alternative est l'association **cotrimoxazole** (***BACTRIM FORTE*** : 1 cp./j) + **doxycycline** (***VIBRAMYCINE N*** 1 à 2 cp. 100 mg/j).
• Chez la femme enceinte et l'enfant, on utilise l'association **érythromycine** + **cotrimoxazole**.
• L'association **lopéramide** + **antibiotiques** permet de limiter la durée de la diarrhée à moins de 10 h.

PURIFICATION DE L'EAU DE BOISSON

■ Tosylchloramide sodium

HYDROCLONAZONE					
1 cp. pour 1 L d'eau	180 cp. 12,2 mg 1000 cp. 12,2 mg	6,11 15,24		NR NR	0,03 0,02

■ Complexe de chlorure de sodium et d'argent

MICROPUR					
1 cp. pour 1 L d'eau 1 cp. pour 5 L d'eau 1 cp. pour 20 L d'eau	100 cp. pour 1 L (MT1) 50 cp. pour 5 L (MT5) 20 cp. pour 20 L (MT20)				

PROPRIÉTÉS
Antisepsie pour la désinfection de l'eau de boisson.

INDICATIONS
Cf. Propriétés.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Filtrer préalablement l'eau si besoin (filtre à café) ; mettre 1 cp. dans l'eau ; agiter et laisser agir 1 à 2 h avant de consommer.

MALABSORPTION (1)

La malabsorption est une maladie de la paroi de l'intestin grêle.

On l'oppose à la maldigestion qui est une insuffisance en sucs digestifs.

Principales étiologies des malabsorptions

MALADIES	DIAGNOSTIC
Atrophie villositaire :	
– Maladie cœliaque	– Gastroscopie + biopsies duodénales, test au D-xylose, IgA anti-endomysium et anti-transglutaminase (plus spécifiques que anti-gliadine), réponse au régime sans gluten
– Dermatite herpétiforme	– Idem + biopsie cutanée
Parasitoses	
– Lambliase	– Parasitologie selles, gastroscopie
– Cryptosporidiose, microsporidiose	– Sérologie VIH, parasitologie selles, biopsies (grêle ou côlon)
Envahissement de la lamina propria	
– Maladie de Whipple	– Gastroscopie + biopsies, transit du grêle, biopsies ganglionnaires
– Maladie des chaînes lourdes alpha	– Gastroscopie + biopsies + immunohistochimie, recherche de la protéine anormale (plasma)
– Amylose	– Gastroscopie + biopsies, biopsie rectale
– Sclérodermie	– Transit du grêle, biopsies cutanées
Obstacle lymphatique	Clairance (α1-antitrypsine ; gastroscopie + biopsies, scanner abdominal)
Résections du grêle	Anamnèse, transit du grêle, efficacité de la cholestyramine (résection $<$ 1 m) ou du régime hypolipidique (résection longue)
Fistules	TOGD, transit du grêle
Grêle radique	Anamnèse, transit du grêle
Maladie de Crohn	Iléocoloscopie + biopsies, gastroscopie + biopsies, transit du grêle, entéro-scanner
Pullulation microbienne Sprue tropicale	*Breath-test*, tubage bactériologique jéjunal, traitement antibiotique d'épreuve

MALABSORPTION (2)

Traitement symptomatique

Une hospitalisation peut être nécessaire pour le diagnostic et la mise en route du traitement.

Rééquilibration hydroélectrolytique

Par voie parentérale si besoin (potassium surtout) à adapter au bilan biologique.

Régime

Hypercalorique, hyperprotidique.
En cas de stéatorrhée majeure, une supplémentation en **triglycérides à chaîne moyenne** (***LIPROCIL***) peut être utile.
En cas de dénutrition sévère, on peut avoir recours à la nutrition entérale continue ou parentérale totale.

Traitement des carences

► *Carence en fer*
TARDYFERON : 1 cp. matin et soir ou ***VENOFER*** : posologie à adapter au taux d'hémoglobine.

► *Carence en folates*
Ex. ***SPECIAFOLDINE*** : 1 cp. matin et soir ou ***FOLINATE DE CALCIUM*** IM ou IV : 5 mg/j ou 50 mg/10 j.

► *Carence en calcium*
Ex. ***SANDOCAL*** : 1 sach. matin et soir.

► *Carence en vitamine D*
Ex. ***STÉROGYL*** : 10 à 30 gttes/j ou ***STÉROGYL 15 « H »*** et ***STÉROGYL 15 « A »*** : 1 amp./15 j.

► *Carence en vitamine K*
VITAMINE K1 Roche 10 mg/mL : 20 mg en perf. de 20 min.

► *Carence en vitamine A*
Rétinol (***VITAMINE A FAURE***ou ***VITAMINE A DULCIS***) 1 à 2 gttes/j (58#x205F;000 à 108#x205F;000 UI) pendant quelques semaines (surveillance biologique car toxicité si surdosage).

Traitement étiologique

Seules la maladie de Whipple et la pullulation microbienne sont traitées ici. Les autres maladies sont traitées dans des chapitres autonomes ou relèvent du domaine spécialisé.

Maladie de Whipple

La bactérie responsable de la maladie a été récemment identifiée : *Tropheryma whippelii*.

> La maladie est mortelle en l'absence de traitement (atteintes neurologiques sévères).

- Traitement débuté en hospitalisation.
- Double antibiothérapie par voie parentérale IV ou IM (**pénicilline G**) : 1,2 M UI/24 h en 2 ou 3 inj. associée à un **aminoside** (**streptomycine**) : 1 g/24 h en IM pendant 15 j.
- Relais pendant 1 an par **cotrimoxazole** (***BACTRIM FORTE***) : 1 cp. matin et soir.

Les signes cliniques digestifs régressent en quelques semaines mais l'amélioration histologique n'est que partielle. Les rechutes ont considérablement diminué depuis que le ***BACTRIM*** a remplacé les **tétracyclines** (meilleur passage hémoméningé).
En cas d'intolérance au ***BACTRIM***, on peut recourir au **thiamphénicol** (***THIOPHÉNICOL***) : 2 cp. x 3/j.
Le traitement des atteintes extradigestives est symptomatique.

Pullulation microbienne

Le traitement idéal est étiologique lorsqu'il est possible. Il est généralement chirurgical : suppression d'une fistule, d'une sténose, d'une anse borgne, etc.
Le traitement symptomatique repose sur une antibiothérapie dont l'efficacité est rapide. On peut proposer une antibiothérapie à large spectre : **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***), 500 mg x 3/j pendant 10 j.
Les **fluoroquinolones**, actives sur les bactéries aérobies, sont également efficaces : **norfloxacine** (***NOROXINE 400***), 1 cp. (400 mg) x 2/j pendant 10 j.
Les récidives sont fréquentes et un renouvellement de l'antibiothérapie peut s'avérer nécessaire.

MALADIE CŒLIAQUE DE L'ADULTE (1)

Mesures générales

Hospitalisation pour confirmation du diagnostic (biopsies du grêle), début du traitement et éducation.

Régime sans gluten

Principes

Ce régime est prescrit à vie. Il repose sur l'exclusion totale de 4 céréales : blé, orge, avoine et seigle.
Des études récentes ont montré que dans certains cas, l'avoine pouvait être autorisée. En effet, elle ne contient pas de gliadine qui est l'élément du gluten responsable de la maladie cœliaque (maladie immunologique).
Il est important d'expliquer aux patients que le régime doit être poursuivi à vie et que, malheureusement, aucun écart ne peut être toléré car :
– la reprise d'un régime normal conduit à des rechutes quasi-inéluctables ;
– après une rechute, une résistance au régime sans gluten risque d'apparaître ;
– le régime sans gluten diminue le risque de complications malignes.
Plusieurs consultations avec une diététicienne sont nécessaires.
Une liste exhaustive d'aliments interdits et autorisés doit être donnée au patient.

Le régime sans gluten est coûteux car le prix des aliments sans gluten est élevé ; ceux-ci ne sont pas pris en charge car ils ne sont pas considérés comme un traitement.

En pratique

► *Repas*
La ration calorique doit être normale.
Viandes, poissons et œufs peuvent être consommés en grande quantité.
Le nombre de repas peut être multiplié (collation dans la matinée – fromage – ou dans la soirée – fruit).
Les produits sans gluten peuvent remplacer les aliments interdits.

► *Conseils pour accommoder les aliments*
Tous les modes de cuisson sont autorisés.
Vinaigrette, mayonnaise sans moutarde, sauce tomate fraîche ne posent pas de problème.
Les légumes peuvent être servis au beurre, au fromage, au jus de viande ou à la sauce tomate.
Les sauces à base de roux doivent être préparées avec beurre et Maïzena et non pas avec de la farine.
Les pâtes sans gluten se préparent comme les pâtes habituelles.

► *Produits de l'industrie agroalimentaire*
D'une façon générale, il faut se méfier de tous les produits du commerce car la présence de gluten est souvent masquée :
– le terme « amidon » est ambigu ;
– les plats cuisinés du commerce doivent être évités ;
– tout repas pris à l'extérieur (restaurant, cantine, etc.) doit être entouré d'une certitude de l'absence de gluten.

L'adhésion à l'Association française des intolérants au gluten peut aider certains patients (*cf. infra*).

ALIMENTS SANS GLUTEN (1)

TYPES D'ALIMENTS	AUTORISÉS	INTERDITS
Céréales Féculents	Maïs, riz, soja, tapioca, millet, sarrazin et produits dérivés : farines sans gluten, pâtes sans gluten, semoule sans gluten, *Corn-Flakes*, *Rice Krispies*.	Blé, orge, avoine, seigle et dérivés : farines, semoule, pâtes, chapelure.
Viandes Charcuteries Œufs Poisson, crustacés	Viandes, volailles, abats, poissons, œufs frais, jambons (ces aliments doivent être frais ou congelés mais non cuisinés), poissons et œufs de poissons.	Viandes et poissons cuisinés (conserves, traiteur, surgelés), charcuterie, chair à saucisse, beurre de poissons et de crustacés.
Laitages	Lait entier, allégé, demi-écrémé, yaourts, fromage blanc, petits-suisses, fromages sans moisissures, crème fraîche.	Flancs, crèmes et laits gélifiés du commerce ; glaces et sorbets du commerce, fromages à moisissures (bleu, roquefort), crème de gruyère (*Vache qui rit*).
Graisses Sauces	Beurre, huile, margarine, saindoux, végétaline, mayonnaise *Bénédicta*.	Toutes les autres sauces du commerce.
Crudités Légumes	Légumes frais ou secs, surgelés ou en conserve, non cuisinés. Pomme de terre, chips, flocons de pomme de terre (*Mousline, Maggi, Nestlé*).	Légumes frais ou secs cuisinés du commerce, potages de légumes, sauce tomate du commerce, autres purées.
Fruits	Tous les fruits frais, au sirop et surgelés, châtaignes, marrons glacés.	Crème et purée de marrons du commerce, compotes de pommes du commerce, figues sèches.
Produits sucrés	Sucre, miel, confitures, gelées pur fruit-pur sucre, chocolat *Poulain*, levure alsacienne *Alsa*, entremets et pâtisseries maison avec farine autorisée, crème *Montblanc*.	Farines maltées type *Ovomaltine, Banania, Ricorée*, caramels, nougats, pâtes d'amande, pâtes de fruits, dragées, chewing-gum.
Condiments Apéritifs	Épices en grains, fines herbes, cornichons, câpres, sel, noix de Cajou, cacahuètes.	Épices en poudre, moutarde ordinaire du commerce.
Boissons	Thé, café, *Nescafé, Nesquick*, mélanges chicorée, café. Tous les sodas et eaux en bouteilles.	Bières, panachés, cidre.

MALADIE CŒLIAQUE DE L'ADULTE (2)

Correction des carences

Elle peut être utile au début du régime sans gluten mais elle devient rapidement inutile car l'amélioration clinique est rapide lorsque le régime est respecté. De plus, du fait de la malabsorption, le traitement des carences peut nécessiter la voie IM. Dans ce cas, les injections doivent être pratiquées **après la normalisation du taux de prothrombine, c'est-à-dire après le traitement de la carence en vitamine K.** La supplémentation doit cesser à la normalisation des paramètres biologiques.

Carence en fer

TARDYFERON : 1 cp. matin et soir ou ***VENOFER*** : posologie à adapter au taux d'hémoglobine.

Carence en folates

Ex. ***SPECIAFOLDINE*** : 1 cp. matin et soir ou ***FOLINATE DE CALCIUM*** IM ou IV : 5 mg/j ou 50 mg/10 j.

Carence en calcium

Ex. ***SANDOCAL*** : 1 sach. matin et soir.

Carence en vitamine D

Ex. ***STÉROGYL*** : 10 à 30 gttes/j ou ***STÉROGYL 15 « H »*** ou ***STÉROGYL 15 « A »*** : 1 amp. tous les 15 j.

Carence en vitamine K

VITAMINE K1 Roche 10 mg/mL : 20 mg en perf. de 20 min.

Régime sans lactose

Il peut être associé au régime sans gluten pendant les premiers jours de traitement car l'atrophie villositaire entraîne une carence en lactase (qui disparaît lorsque les villosités repoussent).
Il faut supprimer le lait en boisson (le lait sans lactose *AL 110* et le lait de soja sont autorisés). Pour les sujets les plus intolérants, on supprime le fromage blanc (pas les autres fromages), les petits-suisses, les quiches, glaces, crèmes, etc. Les yaourts sont autorisés.

En cas d'échec du régime sans gluten

L'échec ne peut être affirmé qu'après 6 mois de régime bien suivi. Il concerne 5 à 10 % des patients.
Les situations suivantes doivent être recherchées :
– non-observance du régime sans gluten, y compris les écarts inévitables au régime (restaurants, médicaments, etc.) ;
– intolérance à d'autres protéines (soja) ;
– carence en zinc ;
– erreur de diagnostic.

Le pronostic est mauvais.
On peut proposer :
– une corticothérapie par voie orale : **prednisone** (***CORTANCYL***) : 1 mg/kg/j puis à adapter à chaque patient ; la durée est indéterminée ;
– une nutrition parentérale.

En cas de rechute

La non-observance du régime sans gluten, y compris les écarts inévitables au régime (restaurants, médicaments, etc.) est la première cause de rechute.
Le traitement consiste à reprendre un régime sans gluten. En cas d'échec, le pronostic est mauvais. Une corticothérapie ou une nutrition parentérale peuvent être tentées.
La recherche d'une complication maligne est nécessaire.

Complications malignes de la maladie cœliaque (prévenues par le régime sans gluten) :
– Lymphome T du grêle.
– Carcinome épidermoïde (bouche, pharynx, œsophage).
– Adénocarcinome du grêle.

Médicaments autorisés et interdits

De nombreuses préparations pharmaceutiques sous forme de comprimés ou de gélules contiennent du gluten.
Il faut donc privilégier les formes galéniques telles que les gouttes, les sirops ou les injections SC, IM ou IV.

Association française des intolérants au gluten (AFDIAG) : 11, villa Thoréton - 75015 Paris - Tél : 01 45 54 71 23 - Fax : 01 45 54 71 43.

ALIMENTS SANS GLUTEN (2)

AGLUTELLA

Pâtes (spaghetti et tagliatelle)	Boîte de 500 g
Pâtes (fusilli, rigatoni)	Boîte de 250 g
Gaufrettes à la vanille	Boîte de 150 g
Semoule	Paquet de 150 g

APROTEN

Biscottes	Boîte de 240 g
Biscuits	Boîte de 180 g
Pâtes (annellini, rigatini, tagliatelle, penne, fusilli, spaghetti)	Boîte de 500 g
Farine pour gâteaux	Boîte de 300 g
Farine pour pâte à pain	Boîte de 250 g

DREI PAULY

Pâtes (spaghetti)	Sachet de 500 g
Pâtes (spirales)	Sachet de 250 g
Farine pour gâteaux et pour pâte à pain	Boîte de 400 g
Cookies aux noisettes	Boîte de 100 g
Biscuits au muesli	Boîte de 150 g
Pain précuit	500 g

RIESAL

Biscottes	Sachet de 200 g
Toasts	Sachet de 200 g
Coquillettes	Sachet de 250 g
Nouilles	Sachet de 200 g
Biscuits (vanille, chocolat ou citron)	Sachet de 200 g
Biscuits à la cuiller	Sachet de 150 g
Pain	Boîte de 350 g
Farine	Sachet de 500 g
Semoule	Sachet de 500 g

CONSTIPATION (1)

L'apparition récente d'une constipation doit faire rechercher l'apparition d'un obstacle organique avant de débuter un traitement symptomatique.

En dehors de ce cas, la constipation peut relever de 2 mécanismes :

– modification de la motricité colique (constipation simple) ;

– atteinte des phénomènes terminaux de la défécation (dyschésie).

Indications des examens biologiques [1]
Constipation persistante et ne répondant pas à un traitement adapté : NFS, CRP, glycémie, TSH, calcémie, créatininémie.

Indications de la coloscopie [1]
Âge > 50 ans ; suspicion de constipation organique, signes d'alarme (*cf.* Endoscopie digestive basse).

Constipation simple

Mesures d'hygiène

► *Repas*

Les repas doivent être pris lentement, au calme, à heures fixes, en mâchant bien.
Une eau riche en magnésium (*Hépar*) peut être conseillée.
La dentition doit être vérifiée et appareillée si besoin.

► *Défécation*

Les exonérations doivent avoir lieu à heures fixes, le matin, en prenant au besoin un grand verre d'eau froide quelques minutes avant (stimulation du réflexe gastrocolique).

► *Activité physique*

Elle doit être régulière.

Mesures diététiques

► *Augmentation du volume du bol fécal*

Le régime doit comporter des aliments « de ballast » : pain complet, légumes verts, fruits.
Au besoin, on peut s'aider de **fibres alimentaires**, **son de blé** (***ALL-BRAN de KELLOGG'S***) : 1 càs (5 g) tous les 2 j à augmenter très progressivement tous les 3-4 j pour atteindre 20 g/j ; un apport trop brutal risque de s'accompagner de ballonnements.

Boissons abondantes, au moins 2 L/j.

Toutes ces orientations vont souvent à l'encontre des habitudes des patients et il faut savoir varier les traitements pour éviter la lassitude.

► *Autres mesures*

Des **mucilages** peuvent être ajoutés (***SPAGULAX MUCILAGE PUR***) : 1 à 3 càc/repas ; la posologie doit être atteinte très progressivement pour éviter un météorisme.

Traitement médicamenteux

► *Laxatifs non irritants*

• En première intention [1] : laxatif osmotique, **lactulose** (***DUPHALAC***) : 1 à 3 càs/j en 1 prise (meilleure efficacité osmotique) le matin à dose progressive.
• En seconde intention [1] : laxatif lubrifiant, **huile de paraffine** (***LANSOÏL***) : 1 à 4 càs/j.

► *Laxatifs stimulants*

Ils doivent être évités sauf pour des courtes durées car ils risquent d'entraîner une colopathie aux laxatifs (diarrhée, troubles hydroélectrolytiques…). Dans certains cas particuliers (par exemple constipation post-chimiothérapie), on peut proposer un **laxatif anthraquinonique** (***PERISTALTINE***) : 1 cp. le soir pendant 3 j.

CONSENSUS

[1] Recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge et le traitement de la constipation chronique de l'adulte – Gastroenterol Clin Biol 2007; 31: 125-35, *SNFGE*, 2007, www.snfge.asso.fr

LAXATIFS (1) - LAXATIFS OSMOTIQUES

Lactulose

DUPHALAC					
Constipation : 1 à 3 càs ou sach./j Encéphalopathie hépatique : 6 à 10 càs ou sach./j	20 sach. 10 g 13 càs fl. 200 mL (133 g)	3,49 2,37		35 % 35 %	0,17 0,18

Lactitol

IMPORTAL					
Constipation : Idem ***DUPHALAC***	20 sach. 10 g	4,00		35 %	0,20

Sorbitol

SORBITOL DELALANDE					
Constipation : 1 à 3 sach./j	20 sach. 5 g	5,81		NR	0,29

Pentaérythritol

AUXITRANS					
Constipation : idem ***SORBITOL DELALANDE***	20 sach. 5 g	3,94		35 %	0,20

Macrogol

FORLAX					
A. : 1 à 2 sach./j en 1 prise le matin E. : 1 à 2 sach./j en 1 prise le matin	20 sach. 10 g 20 sach. 4 g	4,43 3,32		35 % 35 %	0,22 0,17
MOVICOL					
A. : 1 à 2 sach./j en 1 prise le matin	20 sach.	4,83		35 %	0,24
MOVICOL ENFANTS					
E. : 1 à 2 sach./j en 1 prise le matin	20 sach.	6,79		35 %	0,34
TRANSIPEG					
A. : 1 à 2 sach. à 5,9 g/j ou 2 à 4 sach. à 2,95 g/j en 1 prise le matin	20 sach. 5,9 g 30 sach. 2,95 g	4,42 5,72		35 % 35 %	0,22 0,19

PROPRIÉTÉS

Laxatifs osmotiques augmentant l'hydratation du bol fécal. Le **lactulose** et le **lactitol** sont hypoammoniémiants : ils abaissent le pH colique en étant hydrolysés et facilitent ainsi la diffusion de l'ammoniac sanguin dans la lumière intestinale.

Les **macrogols** sont des polymères linéaires sur lesquels sont retenues les molécules d'eau. Ils entraînent une augmentation du volume des liquides intestinaux.

INDICATIONS

Traitement symptomatique de la constipation.

Encéphalopathie hépatique pour le **lactulose** et le **lactitol**.

CONTRE-INDICATIONS

Colites inflammatoires : rectocolite hémorragique, maladie de Crohn ; syndrome occlusif (ou subocclusif) ; douleurs abdominales d'origine indéterminée.

Régime sans galactose pour les **laxatifs anti-hyperammoniémiques** (**lactulose** et **lactitol**).

Intolérance au fructose pour le **sorbitol**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Posologie à atteindre progressivement pour éviter un météorisme abdominal. L'efficacité est meilleure si le laxatif est pris en une seule prise (le matin ou le soir) car l'appel d'eau par effet osmotique est plus important. L'utilisation prolongée d'un laxatif est déconseillée et ne remplace pas les règles hygiéno-diététiques.

EFFETS SECONDAIRES

Météorisme abdominal, diarrhée (signe de surdosage).

CONSTIPATION (2)

Constipation terminale

Dyschésie rectale

► *Rééduquer le réflexe exonérateur*

• Horaire précis et régulier pour aller à la selle, de préférence au réveil, même en l'absence de besoin.

• Favoriser les facteurs péristaltogènes : ingestion au réveil d'un verre d'eau glacée ou d'un jus de fruit frais pour stimuler le réflexe gastrocolique.

► *Reconstituer l'appareil musculaire d'exonération*

• Exercices pour muscler la sangle abdominale.

• Traitement d'une hernie, d'une éventration.

► *Traitement local de la dyschésie*

On utilise des laxatifs par voie rectale : ***ÉDUCTYL*** : 1 sup./j ou ***MICROLAX*** : 1 lavement/j.

Fécalome

C'est l'accumulation d'un important volume de matières déshydratées dans le rectum, qui apparaît souvent chez le vieillard alité ou après un lavement baryté.

Il peut se traduire sous forme d'une fausse diarrhée.

► *Ramollissement des matières*

En fonction de l'importance du fécalome, on peut proposer des laxatifs par voie rectale (***MICROLAX*** : 4 à 5 lavements/j) ou bien un lavement plus important (***NORMACOL*** : 4 à 5 lavements/j).

Si ces traitements sont insuffisants, on utilise la préparation suivante : 10 amp. d'**huile de paraffine** dans 500 mL d'eau tiède.

► *Extraction du fécalome*

Lorsqu'elle est nécessaire, elle est réalisée par fragmentation mécanique au doigt ou instrumentale (sous anuscope ou rectoscope).

LAXATIFS (2) - LAXATIFS LUBRIFIANTS

■ Huile de paraffine (ou huile de vaseline)

LANSOÏL					
LANSOÏL FRAMBOISE gel oral 1 à 3 càs/j	15 càs de 15 g (pot 225 g)	6,29		NR	0,42
LANSOÏL FRAMBOISE gel oral 1 à 3 doses/j	9 unidoses de 15 g	5,36		NR	0,60
LANSOÏL ORANGE gel oral 1 à 3 CQS/j	15 càs de 15 g (pot 225 g)	6,47		NR	0,43
LANSOÏL sans sucre gel oral 1 à 3 càs/j	15 càs de 15 g (pot 215 g)	5,99		NR	0,40
LANSOÏL sans sucre gel oral 1 à 3 doses/j	220 unidoses de 15 g				
LUBENTYL					
2 càc/j	50 càc (pot 250 g)	2,72		35 %	0,05
TRANSITOL					
2 à 6 càc/j	1 pot 200 g	4,76		NR	4,76
HUILE DE PARAFFINE GILBERT					
1 à 3 càs/j	16 fl. 250 mL	4,78		NR	0,30
	33 fl. 500 mL	7,15		NR	0,22

PROPRIÉTÉS

L'huile de paraffine ou de vaseline est un laxatif à action mécanique qui agit en lubrifiant le contenu du tube digestif et en ramollissant les selles.
Elle n'est pas absorbée et son apport calorique est donc nul.

INDICATIONS

Traitement symptomatique de la constipation.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque de réduction de l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K) en cas d'utilisation prolongée.
Risque de pneumopathie d'inhalation en cas de fausse route ou de régurgitations (sujets âgés alités) : paraffinome.

EFFETS SECONDAIRES

Suintement anal assez fréquent.
Irritation périanale plus rarement.

COLOPATHIE FONCTIONNELLE - TROUBLES FONCTIONNELS INTESTINAUX

Il s'agit d'un diagnostic d'élimination qui ne peut être porté qu'après un bilan précis comportant obligatoirement une **coloscopie avec biopsies multiples et étagées (pour éliminer une colite collagène)**.
Le traitement est difficile, aux résultats incertains. L'instauration d'une bonne relation médecin-malade est indispensable.

Règles hygiéno-diététiques

Mesures d'hygiène

► *Repas*
Les repas doivent être pris lentement au calme, à heures fixes, en mâchant bien.
La dentition doit être vérifiée et appareillée si besoin.

► *Défécation*
Les exonérations doivent avoir lieu à heures fixes, le matin, en prenant au besoin un grand verre d'une boisson fraîche (eau, jus de fruit) quelques minutes avant (stimulation du réflexe gastrocolique).

► *Activité physique*
Elle doit être régulière.

Mesures diététiques

► *Suppression des aliments irritant la muqueuse digestive*
• Boissons alcoolisées et gazeuses, épices, thé et café.
• Aliments riches en cellulose, de digestion difficile : choux (verts, rouges et de Bruxelles), choux-fleurs, courges, citrouilles, épinards, oseille, rhubarbe, artichauts.
• Crudités : radis, concombres, céleris, carottes.
• Graisses cuites, fritures.
• Consommation de fruits très mûrs, en compote, gelée ou confiture.

► *Boissons abondantes*
Au moins 2 L par j. Une eau riche en magnésium (*Hépar*) peut être conseillée.

► *Modification du volume du bol fécal*
• Augmentation du volume du bol fécal (en cas de constipation) en consommant légumes verts, salades, carottes cuites, figues et pruneaux.
• Fibres alimentaires, **son de blé** (*ALL-BRAN de KELLOGG'S*) : 1 càs (5 g) tous les 2 j à augmenter très progressivement tous les 3-4 j pour atteindre 20 g/j.
• Diminution du volume du bol fécal (si diarrhée ou douleurs abdominales) : régime sans résidus.

Traitement médicamenteux

Douleurs

Utilisation « à la demande » d'**antispasmodiques** musculotropes (***SPASFON***) : 1 à 2 cp. x 3/j.

Troubles du transit

► *Constipation*
On utilise un laxatif non irritant :
– **laxatif osmotique**, **lactulose** (***DUPHALAC***) : 1 à 3 càs/j en 1 prise (meilleure efficacité osmotique) le matin à dose progressive ; un **macrogol** est également efficace : ***MOVICOL*** 1 à 2 sach. le matin en une prise ;
– **laxatif lubrifiant**, **huile de paraffine** (***LANSOÝL***) : 1 à 4 càs/j.

► *Diarrhée*
Un **ralentisseur du transit** peut être prescrit à la dose minimale efficace. Le **lopéramide** (***IMODIUM***) est surdosé dans les gélules pour les troubles fonctionnels et un recours à la forme en gouttes permet d'adapter la posologie à chaque patient : ***IMODIUM*** en solution buvable à 20 mg/100 mL : 20 gttes/j à adapter à chaque patient.

► *Ballonnements*
Pansement digestif (***SMECTA***) : 1 sach. x 3/j.
On peut adjoindre un **antiseptique intestinal**, **hydroxyquinoléine** (***INTÉTRIX***) : 2 gél. midi et soir en cures discontinues de 20 j/mois.

► *Antisepsie intestinale*
On peut adjoindre au traitement de fond un **antiseptique intestinal** (***INTÉTRIX***) par cure discontinue tous les mois : 2 gél. midi et soir pendant 10 j.

► *Anxiété*
Un sédatif type **benzodiazépine** (***LEXOMIL***), 1/4 cp. matin et midi et 1/2 cp. le soir, peut être utilisé.

Crénothérapie

Elle n'est pas recommandée dans le traitement de la constipation chronique.

PANSEMENTS DIGESTIFS

■ Silicates + silicones

SMECTA					
1 sach. x 3/j	30 sach. 60 sach.	5,00 8,82		35 % 35 %	0,17 0,15
GASTROPULGITE					
(+ hydroxyde d'aluminium) 1 sach. x 3/j	30 sach.	4,19		35 %	0,14
POLYSILANE DELALANDE					
(+ oxyde d'aluminium) 1 à 2 cp. x 3/j	32 cp.	5,91		NR	0,18
PEPSANE					
1 à 2 sach. x 2 à 3/j	30 caps. 30 sach.	6,00 7,20		NR NR	0,20 0,24
KARAYAL					
(+ oxyde de magnésium) 1 à 2 c-mes. x 2 à 3/j	100 c-mes. de 10 g (boîte 1 kg)	13,10		NR	0,13
BOLINAN					
2 cp. midi et soir	15 cp. 40 cp.	5,73 12,68		NR NR	0,38 0,32

PROPRIÉTÉS

Les silicates (argiles naturelles), les silicones et la gomme karaya ne sont pas absorbés. Ils tapissent la muqueuse digestive et la protègent des agressions.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections œsogastroduodénales et coliques.

CONTRE-INDICATIONS

Affections sténosantes du tube digestif.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Traitement symptomatique ne dispensant pas d'un traitement étiologique.

Insuffisance rénale : tenir compte de la présence d'aluminium : ***GASTROPULGITE***.

EFFETS SECONDAIRES

KARAYAL : diarrhée due à la présence de magnésium.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Prendre les autres médicaments à distance (2 h) des **pansements digestifs**.

ENDOSCOPIE DIGESTIVE BASSE (1)

Thème de la recommandation HAS [1] et population concernée

L'objectif de ces recommandations est de préciser la place de l'endoscopie digestive basse pour le diagnostic de lésions néoplasiques chez des sujets à risque élevé et très élevé de cancer colorectal (CCR) et dans des situations cliniques particulières pour les sujets à risque moyen de cancer colorectal.

Définition des populations à risque de cancer colorectal

Risque moyen	Risque moyen de la population générale
Risque élevé	– Patients ayant des antécédents personnels d'adénome ou de cancercolorectal – Sujets ayant un parent au 1er degré de moins de 60 ans ou plusieurs parents au 1er degré atteints d'un cancer colorectal ou d'un adénome avancé – Patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) et maladie de Crohn, en cas de pancolite d'évolution prolongée – Patients atteints d'acromégalie
Risque très élevé	Sujets appartenant à une famille atteinte de cancers à transmission héréditaire : – la polypose adénomateuse familiale (PAF), – les cancers héréditaires sans polypose (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer* [HNPCC]), et – autres polyposes avec risque de cancer colorectal (juvénile et Peutz-Jeghers)

ENDOSCOPIE DIGESTIVE BASSE (2)

Recommandations principales

Indications de l'endoscopie digestive basse chez les patients à risque moyen de CCR

► *En présence de symptômes digestifs isolés : douleurs abdominales et/ou diarrhée et/ou constipation*

Une coloscopie totale est recommandée en cas de survenue des symptômes :
– après 50 ans ;
– avant 50 ans, en l'absence de réponse à un traitement symptomatique.

► *En présence de rectorragies chroniques ou aiguës abondantes*

Une coloscopie totale est recommandée :
– en cas de rectorragie chronique (itérative, rouge foncé, quel que soit l'âge du patient) ;
– en cas de rectorragie chronique isolée rouge vif, après 50 ans ;
– en cas de rectorragie aiguë abondante, dès que l'état clinique du patient le permet.

Le choix entre une rectosigmoïdoscopie souple ou une coloscopie totale de première intention est possible : en cas de rectorragie chronique isolée rouge vif, avant 50 ans.

► *En cas d'endocardite*

Une coloscopie totale est recommandée : en cas d'endocardite à *Streptococcus bovis* ou du groupe D.

► *Avant ou après transplantation d'organe chez un patient asymptomatique*

Données insuffisantes pour proposer une recommandation.

► *En cas de diverticulose colique symptomatique*

Une coloscopie totale est contre-indiquée : lorsque le diagnostic d'une inflammation aiguë d'une diverticulose colique a pu être posé par d'autres moyens diagnostiques.
Une coloscopie totale est recommandée : à distance d'une complication aiguë, en cas d'indication opératoire ou de doute diagnostique avec une pathologie néoplasique.

Indications de l'endoscopie digestive basse chez les patients à risque élevé de CCR

Surveillance des MICI (maladie de Crohn et RCH)

Une coloscopie totale avec biopsies (tous les 10 cm, au minimum 30 prélèvements) est recommandée :
– en cas de pancolite, après 10 ans d'évolution, puis tous les 2-3 ans ;
– en cas de colite gauche, après 15 ans d'évolution, puis tous les 2-3 ans.

Si dysplasie incertaine : contrôle endoscopique et biopsies à 6 mois.
Si dysplasie de bas grade ou de haut grade (catégories 3 et 4 de la classification de Vienne) : prendre un deuxième avis anatomopathologique avant la décision thérapeutique.
Si dysplasie sur lésion en relief : biopsie de la lésion et de la muqueuse plane adjacente.

Indication des biopsies coliques et/ou iléales (aspect macroscopique normal)

En cas de diarrhée chronique à la recherche :
– d'une infection opportuniste chez les sujets immunodéprimés : biopsies iléocoliques ;
– d'une colite microscopique chez les sujets non immunodéprimés : biopsies rectales et sigmoïdiennes.

À la recherche de MICI (biopsies nombreuses, étagées et bien répertoriées).

CONSENSUS

[1] Endoscopie digestive basse : indications en dehors du dépistage en population, *HAS*, 2004, www.has-sante.fr

ENDOSCOPIE DIGESTIVE BASSE (3)

Endoscopie digestive basse : indications en dehors du dépistage en population [1]

Surveillance des sujets asymptomatiques à risque très élevé de CCR	**Début surveillance**	**Rythme de surveillance**	**Examen pratiqué**
PAF : *membres de la famille d'un patient atteint de PAF*	À partir de 10-12 ans	Tous les ans	Rectosigmoïdoscopie souple
PAF après colectomie - surveillance du rectum restant		Tous les ans	Rectosigmoïdoscopie souple
PAF atténuée - *membres de la famille d'un patient atteint de PAF atténuée*	À partir de 30 ans	Tous les ans	Coloscopie totale
Polypose colique familiale avec mutation gène MHY	À partir de 30 ans	Pas de recommandation	Coloscopie totale
HNPCC : *membres de la famille d'un patient atteint de HNPCC*	À partir de 20-25 ans	Tous les 2 ans	Coloscopie totale
HNPCC après traitement chirurgical		Tous les 2 ans	Coloscopie totale
Polypose juvénile : *membres de la famille d'un patient atteint et patient atteint*	À partir de 10-15 ans	Tous les 2-3 ans	Coloscopie totale
Syndrome de Peutz-Jeghers : *membres de la famille d'un patient atteint et patient atteint*	À partir de 18 ans	Tous les 2-3 ans	Coloscopie totale
Surveillance des sujets asymptomatiques à risque élevé de CCR			
ATCD familial de CCR * un cas au 1er degré avant 60 ans * plusieurs cas au 1er degré, quel que soit l'âge	À partir de 45 ans ou 5 ans avant l'âge du diagnostic du cas index	Contrôle à 5 ans puis* 2 coloscopies distantes de 5 ans, puis* espacer la surveillance	Coloscopie totale
ATCD familial de CCR au 1er degré et découverte d'un adénome non avancé		Coloscopie de contrôle à 3 ans	Coloscopie totale
ATCD familial d'adénome colique * au 1er degré avant 60 ans	À partir de 45 ans ou 5 ans avant l'âge du diagnostic du cas index	Selon résultat de la première coloscopie	Coloscopie totale
ATCD personnel de CCR après chirurgie : * si coloscopie préopératoire incomplète		Contrôle à 6 mois, puis* à 2-3 ans puis à 5 ans	Coloscopie totale
ATCD personnel de CCR après chirurgie : * si coloscopie préopératoire complète		Contrôle à 2-3 ans puis* à 5 ans	Coloscopie totale
Patient acromégale	Lors du diagnostic d'acromégalie		Coloscopie totale
Surveillance des patients à risque élevé de CCR, après exérèse de polypes colorectaux			
Polypes hyperplasiques			
Après exérèse de polype hyperplasique ≥ 1 cm et/ou multiple (n ≥ 5) de siège colique et/ou siégeant sur le côlon proximal dans un contexte d'ATCD familial de polypose hyperplasique		Contrôle à 5 ans puis* à 10 ans	Coloscopie totale
Adénomes en dysplasie de bas grade et avancés[1]			
Exérèse incomplète d'un adénome en dysplasie de bas grade (catégorie 3) ou avancé de catégorie 4.1 et 4.2		Contrôle à 3 mois	Coloscopie totale
Exérèse complète d'un adénome avancé, ou d'un nombre d'adénome ≥ 3, ou d'un adénome chez un patient ayant un ATCD familial de CCR		Contrôle à 3 ans, puis 2 coloscopies espacées de 5 ans puis à 10 ans	Coloscopie totale
Exérèse complète d'un adénome non avancé et d'un nombre d'adénomes < 3, et absence d'ATCD familial de CCR		Contrôle à 5 ans, puis* une coloscopie à 5 ans puis* à 10 ans	Coloscopie totale
Adénomes transformés			
Exérèse incomplète d'un adénome transformé de catégorie 4		Contrôle à 3 mois puis* à 3 ans	Coloscopie totale
Exérèse complète d'un adénome transformé de catégorie 4		Contrôle à 3 ans	Coloscopie totale
Exérèse d'un adénome transformé de catégorie 5 sans colectomie complémentaire		Contrôle à 3 mois puis* à 3 ans	Coloscopie totale

1 : un adénome avancé est défini par une taille ≥ 1 cm, ou la présence d'un contingent villeux (> 25 % de l'adénome), ou la présence de lésion de dysplasie de haut grade ou de carcinome *in situ* (catégorie 4.1 ou 4.2 de la classification de Vienne

* si coloscopie normale

LAXATIFS (3) - LAXATIFS DE LEST

Gomme de sterculia

NORMACOL					
1 à 3 c-mes. x 3/j 1 à 3 sach. x 3/j (1 sachet = 2 càc)	200 c-mes. (boîte 1 kg) 30 sach. 10 g	10,15 5,40		35 % 35 %	0,05 0,18

Hémicellulose de psyllium

TRANSILANE SANS SUCRE					
2 càc matin et soir	28 càc (boîte 140 g)	3,29		35 %	0,12
PSYLIA					
1 sach. x 1 à 3/j	20 sach. 3,6 g	3,29		35 %	0,16

Ispaghul

SPAGULAX MUCILAGE PUR					
3 càc après chaque repas	20 sach. 160 càc (boîte 700 g)	3,72 8,53		35 % 35 %	0,19 0,05
IMEGUL					
1 à 2 gél./j	20 gél. 100 mg	6,47		NR	0,32
ALL-BRAN de KELLOGG'S					
4 à 5 càs/j à dose progressive	1 paquet 500 g				
ACTISSON					
2 à 4 galettes/j à dose progressive	20 galettes 14 g				
WASA FIBRES					
3 tranches/j à dose progressive	25 tranches (paquet 250 g)				
RÉGISON					
3 à 6 càs/j 4 à 8 biscuits/j	1 boîte 150 g 24 biscuits				
TRANSILANE SANS SUCRE					
1 sach. dose matin et soir dans un grand verre d'eau avant les repas	20 sach.	3,29		35 %	0,16

PROPRIÉTÉS

Polysaccharides ou fibres non digérés ayant des propriétés hydrophiles et agissant en quelques jours en hydratant le bol fécal.

L'augmentation du volume du bol fécal stimule le péristaltisme.

INDICATIONS

Traitement symptomatique de la constipation.

CONTRE-INDICATIONS

Affections sténosantes du tube digestif.

Colites inflammatoires (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn).

Syndrome douloureux abdominal d'étiologie indéterminée ; fécalome.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Boire abondamment à chaque prise pour éviter une stagnation du produit dans le tube digestif.

Ne pas absorber en position allongée.

EFFETS SECONDAIRES

Météorisme abdominal.

Risque d'accidents obstructifs en cas de prise sans eau des mucilages.

LAXATIFS (4) - LAXATIFS STIMULANTS

■ Laxatifs anthraquinoniques (ou dérivés anthracéniques)

TAMARINE					
1 à 2 gél./j le soir	10 gél.	4,42		NR	0,44
MODANE					
1 à 2 cp./j le soir	20 cp.	4,52		NR	0,23

■ Laxatif salin : magnésie

LUBENTYL à la magnésie					
2 càc le matin à jeun ou à distance des repas	52 càc (pot 260 g)	4,43		NR	0,09

■ Docusate de sodium

JAMYLÈNE					
2 à 6 cp./j en 1 ou 2 prises	50 cp. 50 mg	4,80		NR	0,10

PROPRIÉTÉS

Laxatifs stimulants augmentant la motricité colique et la sécrétion intestinale d'eau, d'électrolytes et de protéines. Les laxatifs salins agissent par effet osmotique en entraînant une hyperhydratation du contenu intestinal.

INDICATIONS

Traitement symptomatique de courte durée de la constipation.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse ; **allaitement** ; âge < 15 ans.
Colite inflammatoire (rectocolite hémorragique et maladie de Crohn).
Syndrome occlusif ou subocclusif ; douleurs abdominales d'étiologie indéterminée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas utiliser de façon prolongée.
L'utilisation au long cours de dérivés anthracéniques expose à la **maladie des laxatifs**.

Tous ces laxatifs exposent à un risque de dépendance avec besoin régulier d'augmenter les doses, souvent à l'insu du médecin.

EFFETS SECONDAIRES

Douleurs abdominales, diarrhée (signe de surdosage).
Troubles hydroélectrolytiques : alcalose hypokaliémique.
Mélanose colique, hyperpigmentation de la marge anale.
Phénolphtaléine : hypersensibilité (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson), photosensibilisation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Contre-indiqué avec les médicaments hypokaliémiants :
– médicaments responsables de torsades de pointes : **amiodarone**, **sotalol**, **bépridil**, **disopyramide**, **érythromycine** IV, **sultopride**, **vincamine** ;
– **digitaliques** : toxicité favorisée par l'hypokaliémie ;
– autres **hypokaliémants** : **amphotéricine B** (IV), gluco- et **minérolocorticoïdes**, **diurétiques hypokaliémiants**.

LAXATIFS (5) - LAXATIFS PAR VOIE RECTALE

■ Bicarbonate de Na + tartrate acide de K

ÉDUCTYL					
1 sup./j	12 sup. adulte	2,17		35 %	0,18

■ Citrate et laurylsulfoacétate de sodium + sorbitol

MICROLAX					
1 microlavement/j	4 unidoses de gel rectal 12 unidoses de gel rectal 50 unidoses de gel rectal	4,51 8,61 HOP		NR NR	1,13 0,72
MICROLAX BÉBÉ					
1 microlavement/j	4 unidoses de gel rectal	4,34		NR	1,09

■ Glycérine

GLYCÉRINE GIFRER					
1 sup./j	10 sup. adulte	3,07		NR	0,31

■ Docusate sodique

NORGALAX					
1 microlavement/j	6 unidoses de gel rectal	5,19		NR	0,87

PROPRIÉTÉS

Produits utilisés par voie rectale, ramolissant les matières fécales et provoquant l'évacuation du rectosigmoïde en déclenchant le réflexe de la défécation.

INDICATIONS

Traitement symptomatique occasionnel des constipations basses par dyschésie.

CONTRE-INDICATIONS

Lésions locales : poussées hémorroïdaires, fissures anales, anites, rectites (rectocolite hémorragique et maladie de Crohn).

EFFETS SECONDAIRES

Un usage prolongé peut donner lieu à des sensations de brûlures anales et exceptionnellement à des rectites congestives.

Spécialités contenant des dérivés anthracéniques

- Dépuratif des Alpes
- Dépuratif Parnel
- Dépuratum
- Dragées Fuca
- Dragées végétales Rex
- Grains de Vals
- Herbesan tisane
- Ideolaxyl
- Médiflor tisane laxative n°7
- Mucinum et Mucinum à l'extrait de cascara
- Néo-Boldolaxine
- Normacol à la Bourdaine
- Opobyl
- Peristaltine
- Petites pilules Carters pour le foie
- Pilule Dupuis
- Pursennide
- Rhubarbe Larfan
- Sénokot
- Sirop Manceau
- Spark pilules
- Spévin
- Tamarine
- Tisane (T) : T abbé Hamon laxative, T Clairo, T des Familles, T Grandes Chartreuse, T Obéflorine, T Touraine
- Végélax
- Vulcase

Spécialités contenant de la phénolphtaléine

- Boldolaxine
- Mucinum
- Purganol Daguin

MALADIE DE CROHN (1)

La stratégie thérapeutique de la maladie de Crohn dépend de la gravité de la poussée de la maladie, c'est-à-dire de l'intensité des symptômes, de l'allure évolutive de la maladie, de l'aspect endoscopique et du retentissement sur la qualité de vie.
Le traitement développé ci-dessous repose sur le consensus européen de décembre 2005 [1].
L'indice de Best (ou CDAI pour *Crohn Disease Activity Index*) permet d'évaluer la sévérité d'une poussée et de suivre l'évolution.

Poussée minime ou modérée

Traitement symptomatique

► *Mesures générales*
Le tabac aggrave et favorise les poussées de la maladie et son arrêt doit être conseillé.
Un soutien psychologique voire un traitement psychotrope peut être utile, bien qu'il ne s'agisse pas d'une maladie psychosomatique.
Un arrêt de travail de quelques jours peut être prescrit.

► *Traitement antalgique*
Antispasmodique type ***SPASFON*** 1 à 2 cp. x 3/j et/ou **antalgique** type **paracétamol** (***DOLIPRANE***) 1 à 2 cp. à 500 mg x 3/j.

► *Traitement d'une carence martiale*
Fumarate ferreux (***FUMAFER***) : 1 cp. x 3/j voire en cas de malabsorption ***VENOFER*** : posologie à adapter au taux d'hémoglobine.

► *Traitement de la diarrhée*
Ralentisseur du transit en l'absence de forme sténosante, **lopéramide** (***IMODIUM***) : 1 à 3 gél./j à adapter à l'intensité de la diarrhée.

Mesures diététiques

Un régime sans résidus est nécessaire au début du traitement. Il sera progressivement élargi.

Traitement anti-inflammatoire

En l'absence de contre-indication, on utilise actuellement en première intention et en traitement d'attaque un **anti-inflammatoire colique** dans :
– localisation iléo-cæcale et colique droite, on utilise en première intention le **budésonide** (***ENTOCORT***) : 9 mg/j en 1 prise le matin pendant 8 sem. ; puis diminution progressive. Ce traitement semble supérieur à la **mésalazine** (***PENTASA***) : 1 g x 3 à 4/j ;
– localisation colique, on peut utiliser la **sulfasalazine** (***SALAZOPYRINE***) : 1 g x 3 à 4/j ; ce produit libère toutefois moins d'acide 5-aminosalicylique dans le côlon (à dose égale) et a plus d'effets secondaires que la **mésalazine**.
Dans les formes distales, on peut proposer des lavements anti-inflammatoires ; par exemple, ***PENTASA*** (suspension rectale) : 1 lavement/j.
Les antibiotiques ne sont pas recommandés.

ANTI-INFLAMMATOIRES COLIQUES (1)

■ Mésalazine (ou acide 5-aminosalicylique ou 5-ASA)

PENTASA					
RCH (attaque) : 2 à 4 g/j en 3-4 prises	100 cp. séc. 500 mg	48,22		65 %	0,48
Crohn (attaque) : 4 g/j en 4 prises	120 sach. dose 1 g	108,42		65 %	0,90
RCH (entretien) : 0,75 à 1,5 g/j en 3 prises	60 sach. dose 2 g	108,42		65 %	1,81
Crohn (entretien) : 2 g/j en 4 prises	15 sup. 1 g	36,10		65 %	2,41
1 sup. le soir au coucher	5 susp. rectale 1 g	25,58		65 %	5,12
1 lavement au coucher					
ROWASA					
Idem ***PENTASA***	90 cp. 250 mg	22,37		65 %	0,25
1 sup. x 2 à 3/j	90 cp. 500 mg	43,92		65 %	0,49
	15 sup. 500 mg	12,12		65 %	0,81
	30 sup. 500 mg	23,72		65 %	0,79
FIVASA					
RCH (attaque) : 4 à 8 cp./j en 3 à 4 prises	100 cp. 400 mg	39,94		65 %	0,40
RCH (entretien) : 2 à 4 cp./j ou 1 sup. le soir au coucher	30 sup. 500 mg	22,57		65 %	0,75

■ Olsalazine

DIPENTUM					
Idem ***FIVASA***	60 cp. 500 mg	48,21		65 %	0,80
	100 gél. 250 mg	41,04		65 %	0,41

MALADIE DE CROHN (2)

Poussée plus intense ou résistant au traitement précédent

Traitement symptomatique et diététique

Il est le même que pour les formes minimes et modérées.

Traitement anti-inflammatoire

Une corticothérapie orale est indiquée. On utilise de la **prednisone** (***CORTANCYL***) à la dose d'attaque de 1 mg/kg/j en une prise le matin.

Ce traitement est poursuivi jusqu'à l'obtention d'une rémission clinique (3 à 7 sem.). Il est ensuite progressivement diminué : 10 mg/sem. jusqu'à mi-dose puis 5 mg/sem. pour une durée totale de traitement d'environ 12 sem.

On adjoint habituellement à la corticothérapie un traitement préventif de l'ostéoporose (qui n'a jamais démontré son efficacité) ; par exemple **biphosphonate**, ***ACTONEL 5*** : 1 cp./j ou ***ACTONEL 35*** : 1 cp./sem. à associer à une supplémentation en **calcium et vitamine D** type ***CACIT VITAMINE D3*** 1 000 mg/880 UI 1 sach./j.

Si après 3-4 mois, l'arrêt de la corticothérapie est impossible, une modification de la stratégie thérapeutique doit être envisagée : ajout d'un **immunomodulateur**, **azathioprine** (***IMUREL***) et éventuellement d'un **anticorps anti-TNF-α**, **infliximab** (***REMICADE***) (*cf. infra* Formes corticodépendantes et corticorésistantes).

La prévention des thromboses veineuses par **héparine de bas poids moléculaire** type ***FRAGMINE*** : 2 500 UI en SC, doit être systématique car le risque est important.

ANTI-INFLAMMATOIRES COLIQUES (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

La **mésalazine** (**5-ASA**), fraction active de la **sulfasalazine** (responsable de l'activité thérapeutique) a des actions immunosuppressives et anti-inflammatoires.

La libération digestive de la molécule active (pour les formes orales) est fonction de la spécialité :

PENTASA : le **5-ASA**, encapsulé dans des microgranules enfermés dans un cp., diffuse à travers la membrane de ces granules sur toute la longueur de l'intestin, du duodénum au rectum ; 65 % de la dose est retrouvée dans le côlon.

ROWASA et ***FIVASA*** : cp. gastrorésistants libérant le **5-ASA** dans l'iléon terminal et le côlon ascendant.

DIPENTUM : deux molécules de **5-ASA** sont reliées entre elles par un pont azoïque (comme dans la ***SALAZOPYRINE***). Sous l'action des bactéries coliques, le pont azoïque est rompu et le **5-ASA** libéré : 95 % du produit arrive au niveau colique.

INDICATIONS

– Voie orale

Rectocolite hémorragique : traitement d'attaque des poussées légères ou modérées ; traitement d'entretien.

Maladie de Crohn : traitement des poussées légères ou modérées ; prévention des poussées aiguës, pour les formes fréquemment récidivantes.

– Voie rectale

Localisations rectales ou rectosigmoïdiennes des poussées légères ou modérées de rectocolite hémorragique.

CONTRE-INDICATIONS

Allaitement.

Hypersensibilité à l'**aspirine** et aux salicylés.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la **mésalazine** et un effet malformatif chez l'homme n'est pas attendu ; il n'existe pas actuellement de données suffisantes pour évaluer un effet malformatif ou fœtotoxique de la **mésalazine** lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. Le traitement par **mésalazine** sera poursuivi aux doses efficaces les plus faibles possibles, en évitant de dépasser 2 g/j.

Le métabolisme hépatique et l'élimination rénale imposent la prudence en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Une intolérance à la **sulfasalazine** ne contre-indique pas l'emploi du **5-ASA** (en l'absence d'hypersensibilité aux salicylés) car elle traduit vraisemblablement une intolérance à la **sulfapyridine**, partie inactive de la molécule.

Des néphropathies (néphrite tubulo-interstitielles ou syndromes néphrotiques) ont été rapportées (exceptionnellement avec la forme rectale). L'hypovolémie serait favorisante et la réversibilité dépend de la durée du traitement.

Un calcul de la clairance de la créatinine et une recherche de protéinurie doivent être pratiqués tous les 6 mois.

EFFETS SECONDAIRES

– Néphropathies (*cf.* Précautions d'emploi).

– Pneumopathies interstitielles (toux fébrile) régressent à l'arrêt du traitement.

Exceptionnellement : fibrose pulmonaire.

Voie orale : **olsalazine** (***DIPENTUM***) : diarrhée (25 %), prévenue par une augmentation progressive des doses, pouvant conduire à diminuer la posologie voire à arrêter le traitement.

Rarement et en début de traitement : céphalées, nausées, vomissements, vertiges ; exceptionnellement : pancréatite aiguë, péricardite, myocardite, leucopénie, alopécie.

Voie rectale : intolérance, douleurs abdominales.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Absence de données.

MALADIE DE CROHN (3)

Poussée sévère

Le traitement doit être fait en milieu spécialisé.

Traitement symptomatique

Des **antalgiques** périphériques, des **antispasmodiques** et des **ralentisseurs du transit intestinal** peuvent être prescrits (*cf. supra*).
Le patient doit rester à jeun jusqu'à l'amélioration des symptômes. La nutrition artificielle pendant plusieurs semaines, par voie parentérale ou entérale, est aussi efficace que la corticothérapie pour obtenir une rémission. Elle nécessite toutefois des hospitalisations de longue durée et est réservée à des cas particuliers (enfants, complications, etc.).

La prévention des thromboses veineuses par **héparine de bas poids moléculaire** type ***FRAGMINE*** : 2 500 UI en SC, doit être systématique car le risque est important.

Traitement anti-inflammatoire

Une corticothérapie parentérale intraveineuse est indiquée. On utilise la **méthylprednisolone** (***SOLUMÉDROL***) à la dose de 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone (soit 0,8 mg/kg/j) en une injection le matin.
Le relais par voie orale se fait après 5 j de traitement IV.
Dans les formes modérées à sévères, en cas d'échec de la corticothérapie et pour certains en première intention, on peut utiliser des **anticorps anti-TNF** α, **infliximab** (***REMICADE***) (*cf. infra*, Formes corticorésistantes). Les **anti-TNF** α doivent être associés à de l'**azathioprine** (***IMUREL***) pour éviter la formation d'anticorps anti-TNF α.

Formes corticodépendantes

C'est une rechute de la colite à la décroissance de la corticothérapie.

Le maintien d'une corticothérapie à long terme est impossible en raison des effets secondaires.
On introduit un **immunosuppresseur** : **azathioprine** (***IMUREL***) à la dose de 2 à 2,5 mg/kg/j en 1 ou 2 prises. L'effet bénéfique apparaît après au minimum 3 mois de traitement et un arrêt progressif de la corticothérapie devient possible. On ne peut conclure à un échec de l'azathioprine qu'après 1 an de traitement bien conduit.

Prévention de la toxicité hématologique de l'***IMUREL*** :
Le risque de l'***IMUREL*** est la toxicité hématologique. Elle est liée à des polymorphismes de la TMPT (thiopurine méthyltransférase) qui est une enzyme clé du métabolisme des purines. Dans la population, il existe 11 % d'hétérozygotes et 0,3 % d'homozygotes mutants pour la TMPT. La posologie doit être réduite de 50 % chez les hétérozygotes et le traitement ne doit pas être administré chez les homozygotes. Un phénotypage de la TMPT peut être recommandé avant l'introduction de l'***IMUREL***.

Les **anticorps anti-TNF** α associés à l'***IMUREL*** doivent être tentés.
Une intervention chirurgicale peut être envisagée en cas de lésions limitées mais le risque est la récidive à très court terme.

ANTI-INFLAMMATOIRES COLIQUES (3)

■ Budésonide

ENTOCORT					
Maladie de Crohn Traitement d'attaque : 9 mg en 1 prise le matin avant le petit-déjeuner pendant 8 sem., puis arrêt progressif du traitement Traitement d'entretien : en attente de l'efficacité du traitement immunosupresseur : substitution de la **prednisolone** à une dose < 30 mg/j	45 gél. 3 mg	56,32	I	65 %	1,25
RAFTON					
Maladie de Crohn Traitement d'attaque : 1 gél x 3/j Colite collagène : traitement de la diarrhée	50 gél. 3 mg	56,32	I	65 %	1,13

PROPRIÉTÉS

Glucocorticoïde dont les particularités sont :
– une résorption digestive au niveau de l'iléon et du côlon ascendant ;
– des métabolites hépatiques avec peu d'effet glucocorticoïde. Ainsi, le **budésonide** entraîne peu d'effet sur la cortisolémie (donc faible freinage surrénalien). Globalement, par rapport à la **prednisone**, les effets secondaires sont franchement diminués ;
– une efficacité sur l'inflammation colique à peine inférieure à celle de la prednisone.

INDICATIONS

Traitement d'attaque de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant.

CONTRE-INDICATIONS

Bien qu'il n'existe aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie vitale, le **budésonide** est contre-indiqué dans les situations suivantes :
– tout état infectieux, certaines viroses évolutives (herpès, varicelle, zona) ;
– vaccins vivants ;
– états psychotiques non contrôlés par un traitement ;
– hypersensibilité aux différents constituants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement** : pas d'effet tératogène des **corticoïdes** connu chez l'homme. Surveillance néonatale du nouveau-né rapprochée (poids, diurèse, glycémie).

EFFETS SECONDAIRES

Rares (< 5 %) : aggravation d'une diarrhée ou de rectorragies.
Non différents du placebo : nausées, dyspepsie.
Peuvent aussi être observés : crampes, tremblements, palpitations, nervosité, vision floue, réactions cutanées (éruption, prurit), troubles menstruels.
Les effets secondaires inhérents à toute corticothérapie peuvent être observés mais sont beaucoup plus rares (5 à 15 %).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Éviter l'association avec des médicaments donnant des torsades de pointe : **suinidiniques**, **disopyramide**, **sotalol**, **amiodarone**, **bépridil**, **antidépresseurs tricycliques**, **sultopride**, **cisapride**, **érythromycine** IV, **sparfloxacine**, **halofantrine**, et en général tous les médicaments pouvant provoquer une hypokaliémie.

MALADIE DE CROHN (4)

Formes corticorésistantes

C'est une réponse clinique incomplète après 7 sem. de traitement par prednisone à la dose de 1 mg/kg/j.

Le traitement par **anticorps anti-TNF alpha**, **infliximab** (***REMICADE***) 5 mg/kg en une injection associée à l'**azathioprine** (***IMUREL***) par voie orale à la dose de 2 mg/kg/j est devenu la référence.

Traitement d'entretien

Il doit être envisagé dès la première poussée.

On utilise la **mésalazine** (***PENTASA***) : 2 à 4 g/j répartis sur le nycthémère bien que les études ne confirment pas son efficacité.

En cas de corticothérapie préalable, le ***PENTASA*** est introduit lorsque la dose de **prednisone** atteint 10 mg.

En cas d'échec, la mise sous immunosuppresseur, **azathioprine** (***IMUREL***) 2 mg/kg/j, doit être discutée.

Dans les formes distales rechutant malgré le traitement oral, on peut utiliser un traitement topique anti-inflammatoire d'entretien ; par exemple : ***PENTASA*** (suspension rectale) : 1 lavement tous les 1 à 3 j.

Chez les pateints aux formes graves, un traitement d'entretien par **anticorps anti-TNF alpha**, **infliximab** (***REMICADE***) doit être proposé : 5 à 10 mg/kg toutes les 8 semaines.

Formes particulières

Formes ano-périnéales

Ulcérations et fissures répondent au traitement général et ne nécessitent pas de chirurgie.

Abcès et fistules imposent un traitement chirurgical (drainage, mise à plat) en respectant à tout prix le sphincter anal.

En général, les lésions anopérinéales répondent au **métronidazole** (***FLAGYL***) : 1 cp. à 500 mg x 3/j ou à la **ciprofloxacine** (***CIFLOX***) : 1 cp. à 500 mg x 2/j.

Dans les formes difficiles à cicatriser, l'**infliximab** (***REMICADE***) 5 mg/kg répété 3 fois à 8 sem. d'intervalle est particulièrement efficace.

Formes avec manifestations extradigestives

Les manifestations extradigestives répondent en général à la corticothérapie.

Si les atteintes articulaires sont prédominantes, la **sulfasalazine** (***SALAZOPYRINE***) doit être utilisée car la **sulfapyridine** est active sur les atteintes articulaires : 1 g x 2 à 3/j.

On peut également proposer les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** malgré leur toxicité intestinale.

ANTI-INFLAMMATOIRES COLIQUES (4)

■ Sulfasalazine

SALAZOPYRINE					
Traitement d'attaque : 4 à 6 g/j en 3 à 6 prises Traitement d'entretien : 1 g x 2/j	100 cp. 500 mg	14,40	I	65 %	0,14

PROPRIÉTÉS

Molécule unissant par un pont azoïque une molécule d'acide 5-aminosalicylique (partie active) et une molécule d'un **sulfamide** (**sulfapyridine**) qui sert de transporteur.
Après ingestion, la **sulfasalazine** est scindée par les bactéries de la flore colique en acide 5-aminosalicylique (absorbé à 30 %) et en **sulfapyridine** (absorbée presque totalement et métabolisée au niveau du foie).
L'acide 5-aminosalicylique a des actions immunosuppressives et anti-inflammatoires.

INDICATIONS

Rectocolite hémorragique (traitement d'attaque et d'entretien).
Maladie de Crohn colique (traitement d'attaque et d'entretien).
Polyarthrite rhumatoïde.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux **sulfamides** ou aux salycilés.
Déficit en G6PD.
Prématurés et nouveau-nés.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : réduire les doses mais ne pas arrêter le traitement du fait du risque de poussée de la maladie.
Assurer une hydratation abondante.
Surveiller régulièrement la NFS et les urines (diurèse).
Réduire les doses en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs : nausées, anorexie (cédant avec la diminution des doses).
Troubles hématologiques : anémies hémolytiques immunoallergiques, neutropénies, thrombopénie, aplasie médullaire ; ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.
Réactions d'hypersensibilité : éruption cutanée (rash, urticaire), syndrome de Lyell, fièvre, anaphylaxie, éosinophilie ; ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.
Coloration possible des urines en brun pendant le traitement.
Rares : oligospermie chez l'homme, lentement réversible.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Potentialisation des **antivitamines K** et des **sulfamides hypoglycémiants**.
Absorption du produit augmentée en cas d'utilisation de **ralentisseur du transit**.
Diminution de l'absorption d'**acide folique**.
Diminution de la digoxinémie.

MALADIE DE CROHN (5)

Forme de la femme enceinte

Le risque d'une maladie active est bien supérieur à celui des médicaments. C'est la maladie de Crohn elle-même et non la grossesse qui doit guider le traitement.

Toute poussée survenant en cours de grossesse doit être traitée immédiatement.

► *Médicaments autorisés*

La ***SALAZOPYRINE***, le ***PENTASA*** et la corticothérapie peuvent être utilisés en cours de grossesse.

Une supplémentation en folates est nécessaire en cas de traitement par ***SALAZOPYRINE*** (diminution de l'absorption de l'acide folique indispensable au développement fœtal) : ***SPECIAFOLDINE***, 1 cp. (5 mg) x 3/j à débuter avant la conception.

► *Médicaments probablement inoffensifs*

L'**azathioprine** (***IMUREL***) est tératogène chez l'animal. Toutefois, un nombre important de grossesses a été rapporté chez des femmes traitées par **azathioprine** sans qu'il n'y ait de problème particulier. Les attitudes suivantes peuvent être conseillées :

– contraception lors de la mise sous ***IMUREL*** ;

– tentative d'arrêt de 3 à 6 mois de l'azathioprine avant une grossesse si le traitement a été poursuivi pendant 2 ans ;

– discuter l'attitude avec la patiente si une grossesse a été débutée sous ***IMUREL***.

L'***IMODIUM***, la **ciclosporine** et le ***FLAGYL*** devraient être évités (données insuffisantes pour les prescrire sans réserve).

Plusieurs cas de grossesse ont été rapportés sous **anticorps anti-TNF alpha**, **infliximab** (***REMICADE***) sans effet délétère pour le fœtus.

► *Médicaments contre-indiqués*

Le **méthotrexate** est contre-indiqué.

Maladie de Crohn et contraception

Le risque thromboembolique est augmenté au cours de la maladie de Crohn. Il faut donc préférer les estro-progestatifs faiblement dosés ou les progestatifs purs. L'utilisation d'un stérilet est possible.

Forme de l'enfant

L'arsenal thérapeutique est le même que chez l'adulte.

La corticothérapie devra être si possible évitée ; des administrations discontinues (1 j sur 2) sont possibles lors de la décroissance. La dose d'attaque est la même que chez l'adulte (1 mg/kg/j) sans dépasser 60 mg/j.

Les techniques nutritionnelles (nutrition entérale ou parentérale exclusive) sont utiles dans les formes avec retard statural pour permettre le sevrage en **corticoïdes**.

Maladie de Crohn et cancer

Le risque de cancer rectocolique compliquant une maladie de Crohn semble d'autant plus élevé que la maladie a débuté à un âge jeune et que la durée d'évolution est importante. Les modalités de surveillance par coloscopie font l'objet de recommandations de l'HAS [2]. Une coloscopie totale avec biopsies (tous les 10 cm, au minimum 30 prélèvements) est recommandée :

– en cas de pancolite, après 10 ans d'évolution puis tous les 2-3 ans ;

– en cas de colite gauche, après 15 ans d'évolution, puis tous les 2-3 ans.

L'association des patients atteints d'une maladie de Crohn est l'Association François Aupetit — Hôpital Saint-Antoine — Bât. Jacques Caroli — 9e étage — 184, rue du Faubourg Saint-Antoine — 75571 Paris Cedex 12 — Tél. : 01 43 07 00 49 — Courriel : info-accueil@afa.asso.fr — Site Internet : www.afa.asso.fr

ANTICORPS ANTI-TNF ALPHA

■ Infliximab

REMICADE					
Maladie de Crohn sévère : 5 mg/kg en 2 h suivis de la même perfusion après 2 et 6 sem. Maladie de Crohn fistulisée : 5 mg/kg en 2 h suivis de la même perfusion après 2 et 6 sem. Retraitement : possible dans les 14 sem. suivant la dernière perfusion Polyarthrite rhumatoïde : 3 mg/kg en 2 h suivis par des perf. supplémenatires	1 fl. 100 mg	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Anticorps monoclonal chimérique humain/souris inhibant l'activité fonctionnelle du TNF (*Tumor Necrosis Factor*) alpha humain.

INDICATIONS

Maladie de Crohn active, sévère ou fistulisée chez des patients n'ayant pas répondu à un traitement corticoïde ou immunosuppresseur bien conduit.
Maladie de Crohn fistulisée ne répondant pas aux autres traitements.
Polyarthrite rhumatoïde lorsque la réponse au traitement de fond est inappropriée.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : nécessité d'une contraception efficace.
Allaitement.
Sepsis, infection évolutive.
Hypersensibilité à l'**infliximab**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réaction aiguë à la perfusion : elle survient au cours de la première ou seconde perfusion ou dans les 2 h qui les suivent. Dans ce cas, ralentir voire interrompre la perfusion jusqu'à régression des symptômes et reprendre à une vitesse plus faible. Une prémédication par **paracétamol** ou **antihistaminique H_1** peut être pratiquée. Risque de réaction allergique sévère en cas d'apparition d'anticorps anti-infliximab.
Hypersensibilité retardée : elle s'observe en cas de retraitement après une période sans traitement de 2 à 4 ans.
Prédisposition aux infections opportunistes par diminution de l'immunité à médiation cellulaire (tuberculose principalement) : traiter toute infection avant l'administration d'**infliximab** et durant les 4 mois qui suivent son arrêt.

EFFETS SECONDAIRES

cf. Précautions d'emploi.
Réaction aiguë à la perfusion : fièvre, frissons, urticaire, douleurs thoraciques, hypo- ou hypertension.
Hypersensibilité retardée : myalgies, arthralgies, fièvre, rash, prurit, œdème facial pouvant être associé à une dysphagie, céphalées.
Infections opportunistes : tuberculose, pneumocystose, histoplasmose ; coccidioïdomycose, aspergillose, candidose.
Apparition d'anticorps antichimériques humains (AACH) : risque augmenté d'effets secondaires.
Troubles lymphoprolifératifs : des lymphomes et des myélomes ont été rapportés sous **infliximab** sans que la responsabilité de ce produit soit certaine.
Anticorps anti-ADN natif (double brin), rarement lupus.
De nombreux autres effets ont été rapportés avec une fréquence rare de l'ordre de 1 pour 1000 ; sans être exhaustif :
– anémie, leucopénie, thrombopénie ;
– aggravation de maladies démyélinisantes ;
– bradycardie, palpitations ;
– myalgies, arthralgies.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'**infliximab** ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

MALADIE DE CROHN (6)

Indications des différents traitements de la maladie de Crohn en fonction de la gravité

Poussée minime ou modérée	**Budésonide** (9 mg/j) si forme iléo-colique droite **Mésalazine** (4 g/j) ou **sulfasalazine** (4 g/j) si forme exclusivement colique
Poussée plus intense ou résistante au traitement précédent	**Prednisone** (1 mg/kg/j) **Méthylprednisolone** (***SOLUMÉDROL***) : 0,8 mg/kg/j puis **prednisone** (***CORTANCYL***) : 1 mg/kg/j
Poussée sévère	**Méthylprednisolone** (***SOLUMÉDROL***) : 0,8 mg/kg/j puis **prednisone** (***CORTANCYL***) : 1 mg/kg/j **Infliximab** (***REMICADE***) : 5 mg/kg **Ciclosporine** Chirurgie Nutrition parentérale totale
Traitement d'entretien	**Mésalazine** (2 à 4 g/j) **Azathioprine** (***IMUREL***) : 2 mg/kg/j **Infliximab** (***REMICADE***) : 5 à 10 mg/kg/ 8 sem.
Corticodépendance	Chirurgie **Azathioprine** (2 mg/kg/j) **Méthotrexate** (25 mg/sem. en IM) **Infliximab** (***REMICADE***)
Corticorésistance	**Azathioprine** (***IMUREL***) **Infliximab** (***REMICADE***)

MALADIE DE CROHN (7)

INDICE DE BEST (CDAI)

Les données sont recueillies sur une semaine, jusqu'à la veille de l'examen clinique, directement par le malade, sur une carte préétablie.

J 1 2 3 4 5 6 7 somme 1 à 7

1. Nombre de selles liquides ou très molles — X 2 =

2. Douleurs abdominales (absence = 0, légères = 1, moyennes = 2, intenses = 3) — X 5 =

3. Bien-être général (bon = 0, moyen = 1, médiocre = 2, mauvais = 3, très mauvais = 4) — X 7 =

4. Autres manifestations
- arthrites ou arthralgies
- iritis ou uvéite
- érythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux
- frissures, fistules, abcès anal ou périrectal
- autre fistule intestinale
- fièvre (> 38° C durant la semaine)

X 20 =

5. Traitement antidiarrhéique
par *LOPÉRAMIDE* ou opiacés (non = 0, oui = 1) — X 30 =

6. Masse abdominale
(absente = 0, douteuse = 1, certaine = 5) — X 10 =

7. Hématocrite
- Homme : 47 – hématocrite =
- Femme : 42 – hématocrite =

X 6 = *

8. Poids

$$100 \times \left(1 - \frac{\text{poids actuel}}{\text{poids avant la maladie (sinon poids théorique)}}\right) = \ *$$

TOTAL =

(* Ajouter ou soustraire selon le signe)

Interprétation :
Indice < 150 : maladie quiescente.
Indice = 150 à 450 : maladie active.
Indice > 450 : maladie sévère.

RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE (1)

Contrairement à la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique a une allure ascendante, du rectum au cæcum, mais n'atteint jamais les autres segments de l'intestin.

Poussée minime ou modérée

Traitement symptomatique

► *Mesures générales*

L'arrêt du tabac favorise et aggrave les poussées de la maladie ; le sevrage ne peut donc être conseillé en pleine poussée.

Un soutien psychologique voire un traitement psychotrope peuvent être utiles, bien qu'il ne s'agisse pas d'une maladie psychosomatique.

Un arrêt de travail de quelques jours est utile.

► *Traitement antalgique*

Antispasmodique type ***SPASFON*** 1 à 2 cp. x 3/j et/ou **antalgique** type **paracétamol** (***DOLIPRANE***) 1 à 2 cp. à 500 mg x 3/j.

► *Traitement d'une carence martiale*

Fumarate ferreux (***FUMAFER***) : 1 cp. x 3/j voire en cas de malabsorption ***VENOFER*** : posologie à adapter au taux d'hémoglobine.

► *Traitement de la diarrhée*

Ralentisseur du transit, **lopéramide** (***IMODIUM***) : 1 à 3 gél./j à adapter à l'intensité de la diarrhée. Une posologie trop importante peut favoriser l'apparition d'une colectasie.

Mesures diététiques

Un régime sans résidus est nécessaire au début du traitement. Il sera progressivement élargi.

Traitement anti-inflammatoire

En l'absence de contre-indication, on utilise actuellement en première intention et en traitement d'attaque un **anti-inflammatoire colique** de type **mésalazine** (***PENTASA***) : 1 g x 3 à 4/j.

Ce traitement doit être préféré à la **sulfasalazine** 1 g x 3 à 4/j qui libère moins d'acide 5-aminosalicylique dans le côlon (à dose égale) et a plus d'effets secondaires.

Dans les formes distales ne dépassant pas l'angle colique gauche, un traitement local anti-inflammatoire peut être suffisant. On peut utiliser de la **mésalazine** en suppositoires pour les formes les plus basses : ***ROWASA*** : 1 sup. x 3/j pendant 3 à 4 sem. Si la forme est plus étendue, on préférera les lavements de ***PENTASA*** : 1 lavement au coucher, ou de **corticoïdes** : ***SOLUPRED*** 40 à 60 mg dissous dans 100 mL de sérum physiologique, 1 lavement/j pendant 3 à 4 sem. à espacer progressivement ou ***COLOFOAM*** 1 lavement/j pendant 1 mois puis à espacer progressivement.

Éléments permettant de distinguer une maladie de Crohn d'une rectocolite hémorragique

MALADIE DE CROHN	RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE
Atteinte discontinue, plurisegmentaire Présence d'intervalles de muqueuse saine Tube digestif éventuellement touché dans son ensemble Ulcérations transmurales profondes et aphtoïdes superficielles Granulome tuberculoïde caractéristique	Atteinte continue, d'aval en amont Absence d'intervalle de muqueuse saine Atteinte exclusivement rectocolique Pas d'ulcération mais muqueuse congestionnée et fragile, « pleurant » le sang Absence de granulome tuberculoïde

RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE (2)

Poussée plus intense ou résistant au traitement précédent

Traitement symptomatique et diététique

Il est le même que pour les formes minimes et modérées.

> Les **ralentisseurs du transit** doivent être évités du fait du risque de colectasie.

Traitement anti-inflammatoire

Une corticothérapie orale est indiquée. On utilise de la **prednisone** (***CORTANCYL***) à la dose d'attaque de 1 mg/kg/j en une prise le matin.
Ce traitement est poursuivi jusqu'à l'obtention d'une rémission clinique (3 à 7 sem.). Il est ensuite progressivement diminué : 10 mg/sem. jusqu'à mi-dose puis 5 mg/sem. pour une durée totale de traitement d'environ 12 sem.
La prévention des thromboses veineuses par **héparine de bas poids moléculaire** type ***FRAGMINE*** : 2 500 UI en SC doit être systématique car le risque est important.
On adjoint habituellement à la corticothérapie un traitement préventif de l'ostéoporose (qui n'a jamais démontré son efficacité) ; par exemple ***SANDOCAL*** : 1 sach. x 2/j et ***STÉROGYL*** : 1 gtte x 2/j.

Poussée sévère - mégacôlon toxique

Le traitement doit être fait en milieu spécialisé car il existe un risque vital (perforation colique, hémorragie massive).

Traitement symptomatique

Des **antalgiques périphériques** et des **antispasmodiques** peuvent être prescrits (*cf. supra*). Les **ralentisseurs du transit** sont contre-indiqués.
Le patient doit rester à jeun jusqu'à l'amélioration des symptômes.
On effectue une rééquilibtation hydro-électrolytique et on introduit une nutrition parentérale.
Si besoin : transfusion, antibiothérapie.

RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE (3)

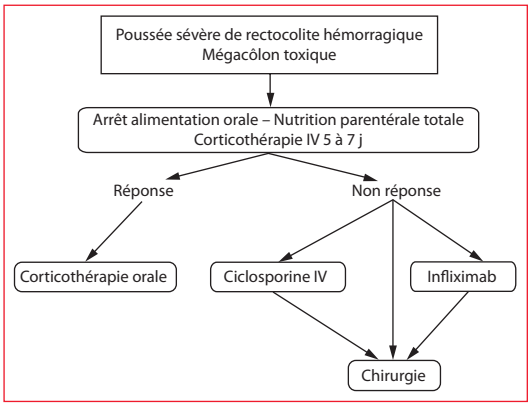
Traitement anti-inflammatoire

Une corticothérapie parentérale intraveineuse est indiquée. On utilise la **méthylprednisolone** (***SOLUMÉDROL***) à la dose de 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone (soit 0,8 mg/kg/j) en une injection le matin. La poursuite du traitement dépend de l'évolution.

La prévention des thromboses veineuses par **héparine de bas poids moléculaire** type ***FRAGMINE*** : 2 500 UI en SC doit être systématique car le risque est important.

En l'absence d'amélioration après 5 à 7 j de **corticoïdes**, on peut introduire de la **ciclosporine** par voie IV à la posologie de 2 à 4 mg/kg/j.

L'**infliximab** (***REMICADE***) à la posologie de 5 mg/kg est également utilisable dans ce type de poussée. Les injections suivantes doivent être pratiquées aux sem. 2 et 6 puis toutes les 8 sem.



RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE (4)

► *Amélioration après 5 j de corticothérapie*
La corticothérapie par **prednisone** (***CORTANCYL***) à la dose de 1 mg/kg/j en une prise le matin assure le relais. Ce traitement est poursuivi jusqu'à l'obtention d'une rémission clinique (3 à 7 sem.). Il est ensuite progressivement diminué : 10 mg/sem. jusqu'à mi-dose puis 5 mg/sem. pour une durée totale de traitement d'environ 12 sem.
On adjoint habituellement à la corticothérapie un traitement préventif de l'ostéoporose ; par exemple **biphosphonate** ***ACTONEL*** 5 : 1 cp./j ou ***ACTONEL*** 35 : 1 cp./sem. à associer à une supplémentation en **calcium et vitamine D** type ***CACIT VITAMINE D3*** 1 000 mg/880 UI 1 sach./j.
► *Absence d'amélioration après 5 j de corticothérapie*
On peut proposer pour éviter la colectomie*cf.* arbre de diagnostique) :
– **ciclosporine** IV (***SANDIMMUN***) 2 mg/kg/j puis orale (***NÉORAL***) ;
– **infliximab** (***REMICADE***).

Traitement d'entretien

Il doit être envisagé dès la première poussée.
On utilise la **mésalazine** (***PENTASA***) : 2 à 4 g/j répartis sur le nycthémère.
En cas de corticothérapie préalable, le ***PENTASA*** est introduit lorsque la dose de **prednisone** atteint 10 mg.
En cas d'échec, la mise sous immunosuppresseur, **azathioprine** (***IMUREL***) doit être discutée (*cf.* Formes corticodépendantes).
Dans les formes distales rechutant malgré le traitement oral, on peut utiliser un traitement topique d'entretien anti-inflammatoire ; par exemple ***PENTASA*** (suspension rectale) : 1 dose tous les 1 à 3 j.

RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE (5)

Traitement chirurgical

► *Indications*

• Colite sévère après 5 à 7 j ou traitement inefficace.
• Mégacôlon toxique après 48-72 h de traitement inefficace.
• Perforation.
• Hémorragie massive.

► *Méthode*

La chirurgie a pour but d'enlever le côlon et le rectum afin de supprimer la maladie. L'intervention de base consiste en une anastomose iléo-anale avec confection d'un réservoir iléal. On pratique une colo-proctectomie : l'iléon est sectionné au ras de la valvule de Bauhin ; la proctectomie est associée à une mucosectomie sur les 3 derniers cm du rectum ; le réservoir est confectionné avec les 20 à 30 cm d'iléon distal.

Certains préfèrent pratiquer une anastomose iléo-rectale. La conservation du rectum permet d'améliorer la continence mais expose au risque de récidive et/ou de cancer sur le rectum restant.

Cette intervention nécessite d'avoir formellement éliminé une maladie de Crohn.

► *Résultats*

Le nombre de selles est en moyenne de 5 le jour et 1 la nuit. Il peut être diminué en utilisant des **ralentisseurs du transit**.

La continence est parfaite dans 75 % des cas le jour et 50 % la nuit ; chez 2 % des malades, l'incontinence impose une iléostomie ; dans les autres cas, il s'agit de fuites intermittentes.

La pouchite est une inflammation du réservoir qui survient chez 20 % des patients. Elle se traduit par une fébricule, une diarrhée parfois sanglante et un malaise général. Le ***FLAGYL***, 500 mg x 2 à 3/j, est efficace en 10 j ; la **mésalazine** en suppositoires est une alternative.

Rectocolite hémorragique et grossesse

Le risque d'une maladie active est bien supérieur à celui des médicaments. C'est la maladie de Crohn elle-même et non la grossesse qui doit guider le traitement.

Les médicaments autorisés sont les mêmes que pour la maladie de Crohn : ***SALAZOPYRINE***, ***PENTASA***, corticothérapie, ***IMUREL*** à discuter.

Rectocolite hémorragique et contraception

Le risque thromboembolique est augmenté au cours de la rectocolite hémorragique. Il faut donc préférer les estro-progestatifs faiblement dosés ou les progestatifs purs.

L'utilisation d'un stérilet est possible.

Rectocolite hémorragique et cancer

Le risque de cancer rectocolique compliquant une rectocolite hémorragique est d'autant plus élevé que la maladie a débuté à un âge jeune et que la durée d'évolution est importante. Les modalités de surveillance restent à préciser. On peut proposer une coloscopie régulière à partir de 15 ans d'évolution, la fréquence devant être adaptée aux lésions retrouvées.

RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE (6)

Anastomose iléo-anale

L'intervention chirurgicale la plus utilisée pour traiter une rectocolite hémorragique est la proctocolectomie avec mucosectomie distale, réservoir iléal et anastomose iléo-anale.

La colectomie enlève le côlon et le rectum au-dessus du plancher pelvien (voie d'abord abdominale) ; elle laisse donc en place un moignon rectal.

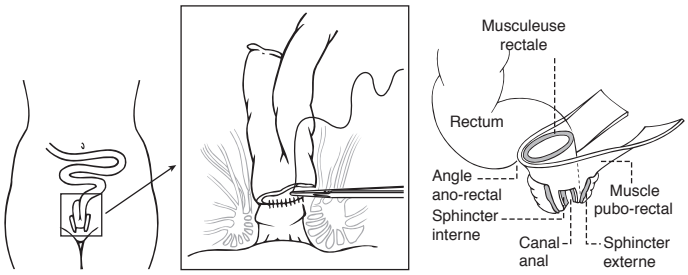
La proctectomie enlève par voie périnéale toute la muqueuse digestive restante jusqu'à la musculeuse ; elle n'est donc pas traditionnelle puisqu'elle se résume à l'ablation de la muqueuse et pas à la résection large du rectum et de l'anus.

L'anastomose iléo-anale consiste à suturer l'extrémité inférieure du grêle à la ligne pectinée dans le canal anal pour garder une défécation « physiologique ».

Le réservoir consiste à agrandir l'iléon terminal pour qu'il remplace le rectum dans le stockage des matières entre les selles ; il peut être en « J », en « W » ou en « S ».

Cette intervention nécessite un appareil sphinctérien en excellent état et des sanitaires toujours présents. Le nombre de selles est de 6 par j en moyenne. Le sujet idéal est le patient de moins de 50 ans.

Cette intervention nécessite une iléostomie transitoire d'environ 6 sem. pour dériver les matières afin de laisser le temps à la poche iléale de cicatriser.



D'après : R. Dozois, Le traitement chirurgical de la rectocolite ulcéro-hémorragique. Ellipses.

Score de Truelove - indice de gravité d'une rectocolite hémorragique

Gravité sévère
Température > 37,5°C le soir ou > 38°C 2 jours sur 4.
Au moins 6 selles sanglantes par 24 h.
Fréquence cardiaque > 90/min.
Hb < 10,5 g/100 mL.
VS > 30 à la première heure.

Gravité mineure
Au plus 4 selles par 24 h.
Pas de fièvre, pas d'anémie, pas de tachycardie.
VS < 30 à la première heure.

Gravité moyenne
Entre les deux.

COLITE COLLAGÈNE – COLITE LYMPHOCYTAIRE

Diagnostic

Clinique

Souvent asymptomatiques, ces maladies sont diagnostiquées lors des biopsies systématiques réalisées au cours d'une coloscopie pour « colopathie fonctionnelle ».
Les autres modes de révélation sont une diarrhée chronique aqueuse non sanglante avec quelques douleurs abdominales. L'état général est conservé.

Examens complémentaires

La coloscopie est macroscopiquement normale.
L'histologie montre un infiltrat lymphocytaire de l'épithélium (colite lymphocytaire) ou bien une bande collagène sous-épithéliale anormalement épaisse (colite collagène).

Traitement

L'évolution peut être spontanément favorable.
On utilise les mêmes médicaments que pour la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique :
– **anti-inflammatoire colique** , **sulfasalazine** (***SALAZOPYRINE***) : 1 g x 4/j,
– ou bien la **mésalazine** (***PENTASA***) : 1 g x 2 à 4/j,
– ou encore la corticothérapie (***CORTANCYL***) : 1 mg/kg/j en dose d'attaque pendant 4 sem. environ, à diminuer ensuite progressivement.

TUMEURS CARCINOÏDES

Définitions et diagnostic

• Tumeur maligne sécrétant de la sérotonine d'évolution très lente.
• Localisations : appendice (44 %), grêle (22 %), rectale (19 %), gastrique (2,5 %), colique (2,5 %), extradigestive (10 %).
• Diagnostic : élévation du 5-HIAA (acide 5-hydroxy-indole-acétique) urinaire (métabolite de la sérotonine très spécifique) et de la sérotonine sanguine (dosage après un flush).

Traitements

Traitement symptomatique

Traitement des flushs, des dyspnées asthmatiformes et de la diarrhée.
On utilise des **dérivés de la somatostatine**, hormone inhibant la sécrétion de la sérotonine. C'est le traitement symptomatique le plus efficace et le plus coûteux (l'alternative est l'**interféron** α, 3 à 5 MUI x 3/sem.) :
– **octréotide** (***SANDOSTATINE***) : 100 à 800 µg x 2/j en SC ;
– **lanréotide** (***SOMATULINE LP***) : 1 inj. IM (30 mg) tous les 14 j ; la posologie sera adaptée à la réponse. L'absence de réponse doit remettre en cause l'intérêt du traitement.

Traitement étiologique

► *Traitement chirurgical*
Il repose sur :
– l'ablation de la tumeur primitive en passant largement à distance ;
– l'ablation des ganglions et des chaînes lymphatiques satellites ;
– l'ablation des métastases hépatiques éventuelles. **Le traitement des métastases doit être agressif**. Une tumorectomie unique ou multiple voire une hépatectomie partielle doivent être systématiquement envisagées. Lorsque le sujet est jeune et les métastases non résécables, une hépatectomie totale associée à une **transplantation** doit être discutée.
Quel que soit le type d'intervention, l'anesthésie et la mobilisation de la tumeur exposent à un flush peropératoire avec bronchospasme et hypotension. Il peut être prévenu par des perfusions périopératoires de **somatostatine** (***MODUSTATINE***).

► *Traitement médical (chimiothérapie)*
Il est indiqué lorsque la tumeur et/ou les métastases ne sont pas résécables.
Trois produits sont utilisés : le **fluorouracile (ou 5-FU)**, la **streptozocine** (***ZANOSAR***) et la **doxorubicine (ou adriamycine)**.
Le traitement peut être administré par voie IV ou bien directement par voie intra-artérielle hépatique (chimio-embolisation).
L'efficacité de la chimiothérapie reste modeste.
L'**interféron alpha** a été proposé mais son efficacité est faible.

En cas de découverte fortuite d'une tumeur carcinoïde appendiculaire lors d'une appendicectomie, l'attitude à adopter est la suivante :
– bilan d'extension systématique ;
– lésion < 2 cm et méso sain : appendicectomie simple ;
– autres cas : hémicolectomie droite ± curage ± iléectomie.

CANCER DU CÔLON ET DU RECTUM (1)

L'ensemble de ce chapitre reprend les recommandations de la FFCD [1] [2] [3] et intègre également les recommandations de la Société française de chirurgie dans le cadre d'un partenariat avec l'HAS*.

Épidémiologie

Le cancer colorectal est le premier cancer en fréquence en France les deux sexes confondus ; son augmentation est constante : 35 000 nouveaux cas/an et 16 000 décès/an.

Facteurs histo-pronostiques déterminants

Ce sont :

– le niveau d'invasion de la tumeur dans la paroi ;

– l'extension ganglionnaire ;

– le caractère complet ou non de l'exérèse.

La connaissance de l'atteinte ganglionnaire est fondamentale car elle conditionne la mise en place d'une chimiothérapie adjuvante. Le nombre minimum de ganglions à réséquer et examiner est de 8 et le nombre recommandé est de 23 ; celui-ci doit être mentionné sur le compte-rendu anatomopathologique.

Classifications

Les classifications TNM et UICC doivent être utilisées, celle de Dukes doit être abandonnée.

Classifications des cancers colorectaux

STADE UICC	TNM	EXTENSION TUMORALE
0	Tis N0 M0	Carcinome *in situ* (atteinte muqueuse sans extension à la sous-muqueuse à travers la *muscularis mucosæ*)
I	T1 N0 M0	Atteinte sous-muqueuse
I	T2 N0 M0	Atteinte musculeuse
IIA	T3 N0 M0	Atteinte sous-séreuse
IIB	T4 N0 M0	Atteinte séreuse (péritoine) et/ou envahissement des organes de voisinage sans métastases ganglionnaires
IIIA (T1, T2) ou B (T3, T4)	Tout T N1 M0	Atteinte de 1 à 3 ganglions régionaux
IIIC	Tout T N2 M0	Atteinte d'au moins 4 ganglions
IV	Tout T Tout N M1	Métastases (y compris atteinte ganglionnaire iliaque)

* *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 1S9-1S22

CANCER DU CÔLON ET DU RECTUM (2)

Cancers non métastatiques

Bilan d'extension

► *Cancer du côlon*

– Examen clinique.
– Échographie abdominale + radiographie pulmonaire ou scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste).
– Coloscopie (si incomplète en préopératoire, la refaire dans les 3 à 9 mois postopératoires).
– Opacification radiologique seulement si occlusion aiguë, coloscopie incomplète ou problème de repérage.
– Coloscanner (avec évenutellement coloscopie virtuelle en cas de coloscopie incomplète ou problème de repérage).
– Si doute sur une lésion métastatique en TDM, une IRM (foie) et/ou un PET-scan peuvent être nécessaires.
– Dosage de l'ACE ou antigène carcino-embryonnaire (accord d'experts mais non recommandé dans le consensus).

► *Cancer du rectum*

En plus du blian précécent, il faut ajouter ;
• le toucher rectal qui est le temps primordial de l'examen clinique. Il est réalisé sur un rectum vide, en décubitus dorsal, cuisses fléchies ou en décubitus latéral gauche ou en position genu-pectorale. Il évalue :
– la distance de la tumeur par rapport à la marge anale et à la sangle puborectale,
– la taille en cm,
– la mobilité de la tumeur par rapport aux plans pariétaux profonds,
– l'extension circonférencielle;
• une écho-endoscopie rectale et si la tumeur est de grande taille, une IRM pelvienne.

Le traitement repose sur la chirurgie. En cas d'atteinte ganglionnaire, une chimiothérapie adjuvante est nécessaire.

Traitement chirurgical

C'est la base du traitement. Tout cancer résécable doit être réséqué.

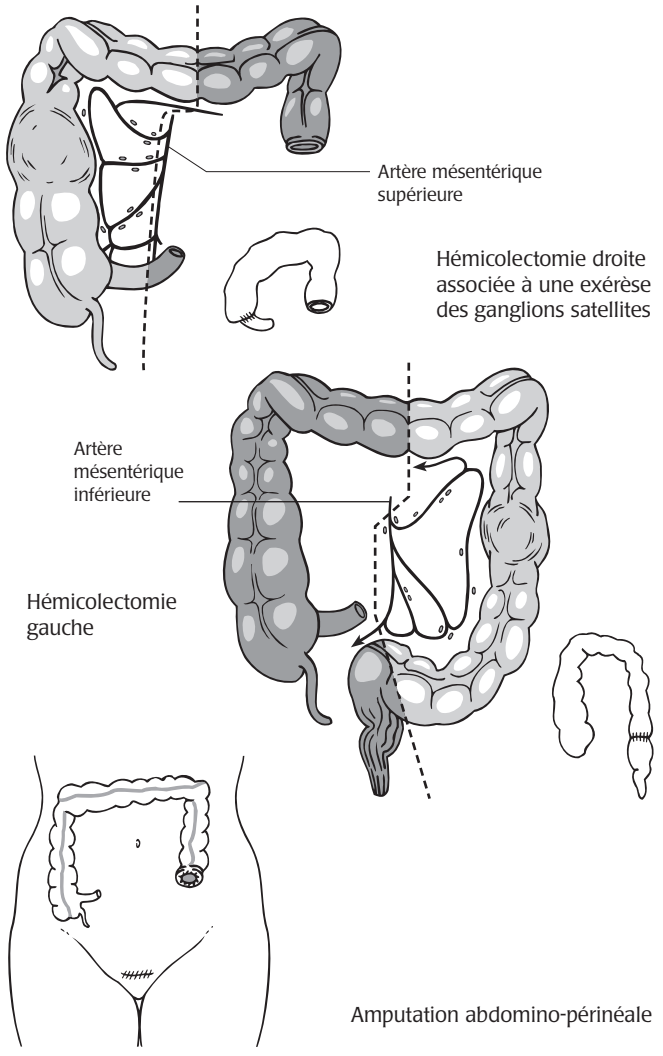
► *Préparation à l'intervention chirurgicale*

• Préparation colique soigneuse pour avoir un côlon parfaitement vide de matières lors de l'intervention : ***COLOPEG*** 2 fois 2 L la veille de l'intervention.
• Patient systématiquement prévenu de la possibilité éventuelle d'une stomie.
• Antibiothérapie périopératoire.

► *Cancer du cæcum, du côlon droit, et de la partie droite du côlon transverse*

Principe : exérèse du cancer avec une marge distale et proximale d'au minimum 5 cm, une marge circonférentielle saine et une exérèse en bloc du mésocôlon attenant avec repérage du pédicule vasculaire.
L'abord peut se faire par laparotomie ou par voie cœlioscopique.
• Exploration loco-régionale à la recherche d'une extension tumorale (foie et péritoine) avec si besoin examens extemporanés.
• Technique *no-touch* : ligature des pédicules artériels à leur origine au niveau des vaisseaux mésentériques supérieurs.
• Hémicolectomie droite associée à une exérèse des ganglions satellites.
• La marge de sécurité doit être de 5 cm minimum.
• Rétablissement de la continuité en 1 temps par anastomose iléo-transverse.
• Fermeture et examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

CANCER DU CÔLON ET DU RECTUM (3)



CANCER DU CÔLON ET DU RECTUM (4)

► *Cancer du transverse gauche et du côlon gauche*

• L'abord peut se faire par laparotomie ou par voie cœlioscopique.

• Exploration loco-régionale à la recherche d'une extension tumorale (foie et péritoine). Si besoin examens extemporanés.

• On peut envisager plusieurs types de résection colique gauche :

– **hémicolectomie gauche** : on pratique alors une ligature de l'artère mésentérique inférieure à son origine et le rétablissement de la continuité se fait par anastomose transverso-rectale en 1 temps ;

– **colectomie segmentaire** (sigmoïdectomie, colectomie gauche haute ou basse) systématiquement précédée d'une ligature du pédicule vasculaire correspondant. Anastomose colo-colique en 1 temps.

• Dans tous les cas, la marge de sécurité doit être de 5 cm minimum.

• Les ganglions satellites sont systématiquement réséqués.

• Fermeture et examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

Le nombre minimum de ganglions à examiner est de 8 à 12 pour évaluer l'extension ganglionnaire.

► *Cancer du rectum*

Une radio-chiomiothérapie préopératoire est indiquée.

Le type d'intervention dépend de la localisation tumorale : il est impératif de laisser au moins 2 cm entre le pôle inférieur de la tumeur et la limite de la résection.

Les temps opératoires sont les suivants :

– laparotomie médiane sous-ombilicale,

– exploration locorégionale à la recherche d'une extension tumorale (foie et péritoine) avec si besoin biopsies de toute zone suspecte et examens extemporanés,

– ligature première des pédicules artériels (artère mésentérique inférieure à 1 cm de l'aorte).

Cancer du tiers supérieur

• **Résection du rectum**, du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la lésion, et des chaînes ganglionnaires satellites.

• **Anastomose colorectale** en 1 temps. Pour les anastomoses les plus basses, une colostomie de protection est parfois nécessaire, le rétablissement de la continuité se faisant dans un second temps.

Cancer du tiers moyen

• **Résection du rectum**, du mésorectum en totalité et des chaînes ganglionnaires satellites.

• **Rétablissement de la continuité** par par anastomose colorectale ou colo-anale protégée. Adjonction d'un réservoir colique en J de 5 à 6 cm de long lorsque la résection ne préserve pas au moins 3 cm de moignon rectal au-dessus du plan des releveurs.

Cancer du tiers inférieur

La **préservation du sphincter anal** est envisageable quand on peut obtenir sur pièce fraîche une marge distale d'au moins 1 cm sous le pôle inférieur de la tumeur. Dans ce cas, l'intervention est similaire à celle des cancers du moyen rectum après dissection intersphinctérienne ; une anastomose colo-anale avec réservoir colique est pratiquée.

L'**amputation abdomino-périnéale** est inévitable si la marge distale est < 1 cm : le patient doit être prévenu de la nécessité d'une colostomie définitive.

Temps abdominal

• Laparotomie médiane sous-ombilicale.

• Exploration loco-régionale à la recherche d'une extension tumorale (foie et péritoine) avec si besoin examens extemporanés.

• Ligature de l'artère mésentérique inférieure ; résection du bas sigmoïde, de l'ampoule rectale et de leurs dépendances cellulo-ganglionnaires.

Temps périnéal

• Résection large de la zone sphinctérienne et du bas rectum.

• Colostomie iliaque gauche définitive.

CANCER DU CÔLON ET DU RECTUM (5)

► *Cancers compliqués*

Cancer en occlusion

Une colostomie temporaire est nécessaire.

En fonction de l'état du patient et des équipes, l'exérèse de la tumeur peut être faite au moment de la colostomie ou lors du rétablissement de la continuité.

Cancer avec perforation

On pratique une résection du côlon tumoral et de la zone perforée ; une colostomie temporaire est nécessaire.

Chimiothérapie adjuvante

► *Stade I = T1-T2-N0 = sous-séreuse intacte*

Pas de traitement adjuvant.

► *Stade II = T3-T4-N0 = sous-séreuse atteinte (T3) ou dépassée (T4)*

Absence de consensus.

À discuter au cas par cas en fonction des risques de récidives qui sont les emboles veineux, périnerveux et lymphatiques, une perforation, une tumeur peu différentiée.

► *Stade III = tous pT-N1 ou N2 = envahissement ganglionnaire*

Il est clairement démontré que la chimiothérapie adjuvante améliore la survie chez les patients classés N+. Elle doit être pratiquée le plus précocement possible après la chirurgie (avant le 42e jour suivant l'intervention). On utilise le protocole FOLFOX 4 associant le **5-FU**, le **folinate de calcium** (***LEDERFOLINE***) et l'**oxaliplatine** (***ELOXATINE***) pendant 6 mois.

CANCER DU CÔLON ET DU RECTUM (6)

Cancers métastatiques

Les décisions thérapeutiques doivent toujours être discutées en réunion pluridisciplinaire comprenant un chirugien et un radiologue expérimenté en pathologie hépatique.

Bilan d'extension

• Examen clinique complet comportant toucher rectal, palpation des aires ganglionnaires et évaluation de l'état général.
• TDM thoraco-abdomino-pelvienne avec injection, si possible hélicoïdale ou multibarettes (mieux que échographie).
• IRM hépatique si TDM contre-indiquée ou insuffisance rénale.
• PET-scan si une exérèse des métastases est envisagée.
• Coloscopie si la précédente date de plus de 3 ans et si une exérèse des métastases est envisagée.
• Biologie : NFS, plaquettes, phosphatases alcalines, LDH, ACE et CA19-9 (optionnel) surtout si maladie non mesurable.
• Volumétrie hépatique et tumorale par TDM si doute sur le pourcentage de foie sain restant après hépatectomie.
• Ponction biopsie percutanée si abstention chirurgicale et doute diagnostique.

► *Métastases résecables*

Chimiothérapie périopératoire.

Métastases hépatiques

Lorsqu'elles sont uniques ou peu nombreuses ou localisées à un hémi-foie, elles doivent être réséquées. La marge de sécurité idéale est d'au moins 5 mm, en respectant au maximum le parenchyme sain. Lorsque l'intervention est simple, elle se fait dans le même temps que l'intervention digestive. Dans les autres cas, un délai de 2 à 3 mois est nécessaire.

Métastases pulmonaires

Elles doivent être réséquées 2 à 3 mois après les métastases hépatiques.

Carcinose péritonéale

Lorsqu'elle est limitée, elle doit être réséquée dans le cadre d'un protocole associant une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP).

► *Métastases non résécables*

• Si la tumeur primitive est symptomatique : chirugie ou prothèse endoscopique. Cette attitude doit être discutée au cas par cas, en cas de tumeur asymptomatique.
• Chimiothérapie adjuvante: on propose une chimiothérapie de type FOLFOX 4 (*cf. supra*) ou IRI-FU2 (ou FOLFIRI) associant du **5-FU** et de l'**irinotécan** (***CAMPTO***).

► *Cancer inextirpable et carcinose péritonéale*

On pratique une intervention palliative :
– dérivation interne pour contourner l'obstacle ;
– colostomie en cas d'occlusion imminente si la dérivation interne est impossible.

Chimiothérapie palliative et thérapie ciblée

► *Chimiothérapie*

> Très important : la chimiothérapie peut rendre résécable une tumeur qui ne l'était pas avant.

On utilise le protocole **Folfox** 4 ou **Folfiri**. On ajoute un anticorps monoclonal en 1re ligne.

► *Thérapie ciblée*

Il faut déterminer le statut KRAS pour choisir le traitement :
– KRAS non muté : **anticorps anti-EGFR**, **cétuximab** (***ERBITUX***) ;
– KRAS muté : **anticorps anti-VEGF** : **bévacizumab** (***AVASTIN***).

On utilise ces anticorps chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique en association avec une chimiothérapie IV **5-FU - acide folinique** ± **irinotécan** ou **oxaliplatine**.

► *Autres molécules*

On peut également utiliser le **raltitrexed** (***TOMUDEX***), en cas de contre-indication au **5-FU**. On peut également proposer le **5-FU** par voie orale (***XELODA***) avec ou sans **acide folinique**.

CANCER DU CÔLON ET DU RECTUM (7)

Place de la radiothérapie

► *Radiothérapie préopératoire*

Elle est indiquée dans les cancers du rectum envahissant toute la paroi (T3, T4 ou B), et/ou s'accompagnant de métastases ganglionnaires (N+ ou C). Son indication est donc portée en fonction des résultats de l'écho-endoscopie. Si au cours de l'intervention chirurgicale on découvre une tumeur plus importante que prévue, la radiothérapie se fera en postopératoire.

Elle facilite l'intervention chirurgicale en diminuant le volume tumoral, diminue les récidives locales mais n'améliore pas la survie. Les doses sont comprises entre 25 et 45 Gy.

► *Radiothérapie palliative*

Ses indications ne sont pas spécifiques aux cancers colorectaux. Elle vise principalement à traiter les douleurs.

Surveillance des cancers colorectaux réséqués

Elle n'est indiquée que chez les patients capables de supporter une éventuelle réintervention.
La surveillance est d'abord rapprochée, tous les 3 mois pendant 3 ans puis progressivement espacée, tous les 6 mois pendant 2 ans, puis tous les ans, à vie.
Les éléments de surveillance sont :
– cliniques : état général, état nutritionnel, poids, transit digestif, état de la cicatrice, **toucher rectal** (toucher de stomie si amputation), aires ganglionnaires ;
– radiologiques : échographie abdominale, radiographie thoracique ou scanner thoraco-abdominal, tous les 3 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans, radiographie pulmonaire ou scanner thoracique annuel pendant 5 ans ;
– endoscopiques : la **coloscopie + biopsies (zone d'anastomose)** sera effectuée 2-3 ans après l'intervention chirurgicale puis tous les 5 ans si elle est normale ; si des polypes apparaissent, la fréquence sera augmentée ;
– biologiques : le dosage des marqueurs ACE et CA19-9 est réalisé en pratique courante mais n'a jamais démontré son utilité.
L'ACE, d'intérêt non complètement démontré, peut être dosé tous les 3 mois les 3 premières années avec bilan en cas d'élévation (accord d'experts).
PET scan : la TEP-FDG est indiquée pour la localisation des récidives en cas d'élévation confirmée de l'ACE.

En cas de récidive

La prise en charge est la même qu'au moment du diagnostic initial. Les patients doivent être réopérés tant que c'est possible.

Complications de la chirurgie

Anastomose colorectale

• Augmentation de la fréquence des selles s'atténuant avec le temps ; la prise de **ralentisseurs du transit**, **lopéramide** (***IMODIUM***) peut être utile.

• Il existe un risque d'impuissance ou d'éjaculation rétrograde.

Amputation abdomino-périnéale

• Colostomie définitive, souvent assez bien acceptée ; une consultation spécialisée avec un stomathérapeute est souhaitable.

Fédération des stomisés de France
76, rue Balard - 75015 Paris
Tél : 01 45 57 41 27
Fax : 01 45 57 29 26
www.fsf.asso.fr

• Impuissance > 30 % des cas et anéjaculation.

CANCER DU CÔLON ET DU RECTUM (8)

Dépistage

Sujets à risque très élevé

► *Types de patients*

• Apparentés au premier degré d'un malade atteint de cancer avant 60 ans ou de 2 personnes atteintes quel que soit leur âge.

• Famille atteinte de polypose adénomateuse familiale (PAF). Elle est liée à une mutation du gène APC.

• Famille atteinte de cancer colorectal sans polypose (HNPCC : *Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*).

Caractéristiques des cancers coliques héréditaires sans polypose (HNPCC)

Critères diagnostiques (dits critères d'Amsterdam) :
Transmission autosomique dominante.
– au moins 3 sujets atteints de cancers dans la famille (côlon-rectum, ovaire, grêle, uretère ou cavités excrétrices rénales) ;
– au moins 2 générations successives concernées ;
– au moins 1 cancer diagnostiqué avant l'âge de 50 ans.
Les formes incomplètes sont fréquentes et doivent faire entreprendre une enquête à la recherche d'un syndrome HNPCC.
Le syndrome est lié à des anomalies des gènes de réparation de l'ADN (phénotype RER+).
Adénocarcinomes coliques, endomètre, ovaires, seins, estomac, appareil urinaire associés.
Pas de polypes intestinaux mais présence d'adénomes plans.
Prédominance dans le côlon droit.
Fréquence des cancers synchrones.
Âge précoce de survenue (45 ans en moyenne).
Début du dépistage à 25 ans, voire avant (coloscopie) si cancer rectocolique avant 30 ans dans la famille.
Meilleur pronostic que les autres cancers coliques.

Indication d'une consultation d'oncogénétique

• Personnes ayant deux parents au lieu de trois atteints par un cancer du spectre dont un avant l'âge de 50 ans.
• Malades ayant un antécédent personnel de cancer du spectre HNPCC.
• Malades de moins de 40 ans.
• Présence d'une instabilité microsatellitaire chez un patient de moins de 60 ans ou quel que soit l'âge en cas d'antécédent au 1er degré d'un cancer du spectre HNPCC.

► *Dépistage*

La prise en charge des patients doit être faite en milieu spécialisé. Elle est fondée sur le consensus d'experts qui recommandent une consultation de génétique oncologique avec recherche de la mutation chez le sujet atteint et la famille. *Cf.* Endoscopie digestive basse.

– PAF : membres de la famille d'un patient atteint de PAF : à partir de 10-12 ans puis tous les ans : duodénoscopie avec biopsie de la papille annuelle si adénome (tous les 2 ans si normale).
– PAF après colectomie : tous les ans.
– PAF atténuée : membres de la famille d'un patient atteint de PAF atténuée : à partir de 30 ans puis tous les ans.
– Polypose colique familiale avec mutation gène MHY : à partir de 30 ans.
– HNPCC : membres de la famille d'un patient atteint de HNPCC : à partir de 20-25 ans puis tous les 2 ans ; gastroscopie tous les 1 à 2 ans si cancer gastrique dans les antécédents. Examen gynécologique annuel après 30 ans avec échographie endovaginale et frottis.
– HNPCC après traitement chirurgical : tous les 2 ans.
– Polypose juvénile : membres de la famille d'un patient atteint et patient atteint : à partir de 10-15 ans puis tous les 2-3 ans.
– Syndrome de Peutz-Jeghers : membres de la famille d'un patient atteint et patient atteint : à partir de 18 ans puis tous les 2-3 ans.

CANCER DU CÔLON ET DU RECTUM (9)

Sujets à risque élevé

► *Types de patients*

• Patients ayant un parent au premier degré atteint (père, mère, frère, sœur, enfant). Le risque est d'autant plus élevé que l'apparenté a été atteint jeune.

• Patients ayant un antécédent personnel d'adénome ou de cancer colorectal. Il n'existe pas de consensus sur la stratégie à adopter vis-à-vis des patients ayant des apparentés atteints d'adénomes.

• Patients ayant des antécédents personnels de maladie inflammatoire intestinale (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique).

► *Dépistage*

Chez tout patient ayant un apparenté atteint avant l'âge de 60 ans, une coloscopie de dépistage doit être conseillée à partir de 45 ans ou bien 5 ans avant l'âge d'apparition du cancer chez le parent atteint. Si l'examen est normal, une surveillance tous les 5 ans est suffisante.

Si l'apparenté a été atteint après l'âge de 60 ans, il n'existe pas de consensus sur l'attitude à adopter.

En cas d'antécédent de cancer colorectal, d'adénome supérieur à 1 cm ou avec un contingent villeux, une coloscopie doit être pratiquée à 3 ans puis, si elle est normale, tous les 5 ans.

En cas de pancolite, une coloscopie est conseillée tous les 2 ans après 15 à 20 ans d'évolution.

Dépistage dans la population générale

La recherche d'un saignement occulte dans les selles peut être faite par le test ***HÉMOCCULT II*** à partir de 45 ans. Il permet de dépister 50 % des cancers et 30 % des adénomes supérieurs à 1 cm.

Conduite à tenir après l'exérèse endoscopique d'un adénome transformé

• En cas d'adénocarcinome intramuqueux, la polypectomie est suffisante si l'exérèse est complète.

• En cas d'adénocarcinome invasif, la polypectomie est suffisante si tous les critères suivants sont réunis :

– exérèse et examen histologique complets ;
– cancer bien ou moyennement différencié (grade I ou II) ;
– absence d'embols lymphatiques ;
– marges de sécurité supérieures à 1 mm.

Dans ce cas, une coloscopie à 3 mois est nécessaire pour vérifier la valeur de l'exérèse. Si un seul de ces facteurs est absent ou en cas d'adénome plan, il faut pratiquer une colectomie segmentaire à visée carcinologique.

SANG DANS LES SELLES (RECHERCHE DE)

■ Réaction peroxydasique de l'hémoglobine

HÉMOCCULT II					
Mise en évidence de sang dans les selles	30 plaquettes 100 plaquettes				
HÉMOCCULT II unitaire Mise en évidence de sang dans les selles	3 plaquettes				

PROPRIÉTÉS

Recherche d'hémoglobine dans les selles par une réaction peroxydasique de l'hémoglobine.

INDICATIONS

Dépistage des polypes et cancers colorectaux chez les patients asymptomatiques de plus de 40 ans.

Les patients ayant des facteurs de risque importants (antécédents familiaux, symptômes évocateurs) doivent être explorés par des techniques endoscopiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éviter de consommer de la viande, des betteraves, des navets, des médicaments contenant du fer, de l'**acide ascorbique**, de l'**aspirine** ou des **AINS** afin de réduire le risque de fausse positivité du test.

Éviter de pratiquer le test en période menstruelle.

Il s'agit d'un test qui doit être utilisé dans des campagnes de dépistage de masse. Il ne doit pas être proposé à titre individuel par un médecin à son patient en dehors de ces campagnes. En effet, le test est :
– peu sensible : 50 % des cancers ne sont pas dépistés (nombre élevé de faux négatifs) ;
– peu spécifique : environ 50 % de tests faussement positifs.
Néanmoins, il est socioéconomiquement satisfaisant dans le cadre de campagnes de dépistage de masse.

DIVERTICULOSE COLIQUE NON COMPLIQUÉE

Le but du traitement est d'éviter les complications par la **lutte contre la constipation**.

Régularisation du transit

Mesures diététiques

- Éviter fruits et légumes à pépins et à grosses fibres : choux, choux-fleurs, oseille, rhubarbe, tomates, citrouille, raisins, groseilles, fraises, figues.
- Le régime doit comporter des aliments « de ballast » : pain complet, légumes verts, fruits.
- Consommer des fibres diététiques alimentaires : le son de blé peut aider à régulariser le transit (*ALL-BRAN de KELLOGG'S*) : 1 càs (5 g) tous les 2 j à augmenter très progressivement tous les 3-4 j pour atteindre 20 g/j ; un apport trop brutal risque de s'accompagner de ballonnements.
- Boissons abondantes, au moins 2 L/j.

Traitement médicamenteux

Lorsque les mesures précédentes sont insuffisantes, on peut proposer :
– des **mucilages** (***SPAGULAX***) : 1 à 3 càc/repas ; la posologie doit être atteinte très progressivement pour éviter un météorisme ;
– des **laxatifs lubrifiants**, **huile de paraffine** (***LANSOÏL***) : 1 à 4 càs/j.

Lutte contre les douleurs

On peut proposer :
– un **antispasmodique** musculotrope, par exemple ***SPASFON*** : 2 cp. x 3/j ou ***DÉBRIDAT*** : 1 cp. x 3/j ;
– un **pansement intestinal** (***SMECTA***) : 1 sach. x 3/j.

Le traitement chirurgical n'est pas indiqué en l'absence de complication.

DIVERTICULOSE COLIQUE COMPLIQUÉE (1)

Diverticulite - Sigmoïdite diverticulaire [1]

C'est la complication la plus fréquente.

Traitement médical

► *Mise en condition du malade*

• Hospitalisation en milieu médico-chirurgical.

• Pose d'une voie veineuse périphérique et rééquilibration hydroélectrolytique.

• En cas de signes subocclusifs : mise en place d'une sonde nasogastrique en aspiration douce.

► *Mise au repos du tube digestif*

• Arrêt de l'alimentation orale.

• Diète hydrique voire alimentation parentérale.

► *Antibiothérapie*

Double, par voie parentérale intraveineuse, active sur les bacilles anaérobies à Gram- et anaérobies stricts, par exemple :

– en l'absence d'allergie, **céphalosporine de 3e génération**, **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) : 2 g/j en 1 inj. ; en alternative : **fluoroquinolone**, **ciprofloxacine** (***CIFLOX***) : 200 mg IV x 2/j ;

– à laquelle on associe un **nitro-imidazolé**, **métronidazole** (***FLAGYL***) : 500 mg IV x 3/j.

– alternative : association **amoxicilline-acide clavulanique** (***AUGMENTIN***) : 1 g x 3/j.

Durée du traitement : 7 à 10 jours.

► *Traitement des douleurs*

• Vessie de glace sur le ventre.

• **Antalgique périphérique** IV, **paracétamol** (***PERFALGAN***) : 1 g x 3/j.

• **Antispasmodique** musculotrope IV (***SPASFON***) : 2 amp. x 3/j.

Évolution

► *Évolution favorable*

La reprise alimentaire se fait vers le 5e ou 6e j par un **régime sans résidus**. Arrêt du traitement IV et relais *per os* après 48 h d'apyrexie, par un traitement du même type, pour 15 j.

Une coloscopie devra être pratiquée à distance pour éliminer un cancer.

Le risque de récidive de la diverticulite après une première poussée est de 29 % à 5 ans. Le risque de chirurgie en urgence pour une deuxième poussée est faible après un traitement médical d'une première poussée

> On recommande une sigmoïdectomie prophylactique après une poussée de diverticulite avec signes de gravité scanographique : abcès, fuite d'air et/ou de produit de contraste en extra-digestif.
> Chez le sujet de moins de 50 ans, après une première poussée même sans signe de gravité, la chirurgie prophylactique peut être proposée du fait d'un risque plus élevé de récidive.

► *Évolution défavorable*

• Elle est rare : persistance de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation, voire défense ou contracture.

• Intervention chirurgicale en urgence. La chirurgie se fait en 2 temps (intervention de Hartmann) : sigmoïdectomie avec colostomie d'amont et fermeture du moignon rectal, toilette péritonéale ; rétablissement à froid de la continuité (après 2 à 3 mois).

Abcès péridiverticulaire [1]

Traitement médical

Il est le même que celui de la sigmoïdite diverticulaire.

Drainage de l'abcès

Un geste de drainage doit toujours être associé au traitement médical.

► *Drainage chirurgical*

• Intervention de Hartmann : résection de l'abcès et du sigmoïde sans rétablissement immédiat de la continuité (colostomie d'amont et fermeture du moignon rectal).

• Rétablissement « à froid » (2 à 3 mois après) de la continuité.

► *Drainage transpariétal*

• Il s'effectue sous guidage échographique ou scannographique.

• Sigmoïdectomie « à froid » en 1 temps, après quelques semaines, sur un côlon parfaitement propre.

DIVERTICULOSE COLIQUE COMPLIQUÉE (2)

Perforation diverticulaire - Péritonite [1]

C'est une urgence chirurgicale majeure : le pronostic vital est en jeu.
Le patient doit être hospitalisé en réanimation chirurgicale.
Le traitement médical est le même que celui de la sigmoïdite diverticulaire.
L'intervention chirurgicale doit être pratiquée en urgence :
– laparotomie médiane sous-ombilicale ;
– nettoyage abondant de la cavité péritonéale avec du sérum physiologique ;
– intervention chirurgicale en urgence. La chirurgie se fait en 2 temps (intervention de Hartmann) : sigmoïdectomie avec colostomie d'amont et fermeture du moignon rectal, toilette péritonéale ; rétablissement à froid de la continuité (après 3 à 4 mois).
La suture de la perforation sans sigmoïdectomie en urgence risque de laisser évoluer à bas bruit une infection locale.

Occlusion intestinale [1]

Circonstances de survenue

Elle peut :
– survenir à la phase aiguë d'une diverticulite sigmoïdienne ;
– être le résultat d'une longue évolution avec plusieurs poussées de diverticulites refroidies par un traitement antibiotique ; elle réalise alors un tableau pseudo-tumoral. La coloscopie ne permet pas toujours d'éliminer une tumeur et ce n'est que l'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse qui permettra de trancher.

Conduite à tenir

► *Mise en condition du patient*
• Hospitalisation en urgence en milieu chirurgical.
• Repos au lit.
• Mise en place d'une voie veineuse périphérique et d'une sonde gastrique pour aspiration digestive douce et continue.
• Arrêt de l'alimentation orale.

► *Antalgiques et antispasmodiques*
Ex. **paracétamol** (***PERFALGAN***) : 1 g x 3/j en IV et ***SPASFON*** : 2 amp. x 3/j IV.

► *Antibiothérapie*
Par voie parentérale intraveineuse, débutée après les prélèvements bactériologiques habituels et adaptée secondairement à l'antibiogramme ; en l'absence de contre-indication, on peut proposer :
– **β-lactamine** : **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***) : 1g x 3/j IV ;
– et/ou **fluoroquinolone**, **ofloxacine** (***OFLOCET***) : 200 mg x 2/j IV.

Évolution

► *La levée de l'occlusion est obtenue rapidement*
Une intervention chirurgicale peut être réalisée à froid, en 1 temps, après préparation colique : sigmoïdectomie avec anastomose colorectale.

► *L'occlusion ne cède pas*
Une intervention chirurgicale sera pratiquée en urgence. L'intervention est la même que pour la péritonite ou la perforation (intervention de Hartmann) : sigmoïdectomie avec colostomie d'amont et fermeture du moignon rectal, toilette péritonéale ; rétablissement à froid de la continuité (après 3 à 4 mois).

DIVERTICULOSE COLIQUE COMPLIQUÉE (3)

Hémorragie diverticulaire [1]

Il peut s'agir de rectorragies, voire d'un méléna. L'hémorragie s'arrête spontanément dans 75 à 95 % des cas. On ne peut cliniquement la différencier de l'hémorragie du cancer, d'une angiodysplasie ou d'une colite ulcéreuse. Les facteurs de risque sont la prise d'**aspirine**, d'**AINS** et d'alcool.
Le risque de récidive est faible après un premier épisode (15 %) mais passe à 50 % après un second épisode.

Mise en condition du malade

C'est une urgence médico-chirurgicale car l'hémorragie peut récidiver ou s'aggraver à tout moment : hospitalisation en réanimation chirurgicale.

• Éliminer une hémorragie digestive haute non extériorisée par la bouche. Pose d'une sonde nasogastrique voire fibroscopie.

• Éliminer une autre cause d'hémorragie digestive basse par une recto-sigmoïdoscopie. Idéalement, une coloscopie totale sur un côlon préparé doit être pratiquée pour préciser le siège et la cause de l'hémorragie ; un geste thérapeutique endoscopique peut être pratiqué dans le même temps.

Hémorragie de faible abondance

Faire une coloscopie en urgence qui permettra de porter le diagnostic dans 50 % des cas.
Au cours de la coloscopie, on peut dans certains cas pratiquer une injection hémostatique d'adrénaline. Toutefois, les récidives sont fréquentes. Refaire la coloscopie si le diagnostic n'a pas pu être porté.

Hémorragie importante

► *Scanner avec injection d'iode - Artériographie mésentérique supérieure et inférieure*
Le scanner tend à remplacer l'artériographie. Si le débit de l'hémorragie est supérieur à 0,5 mL/min (débit de transfusion nécessaire pour maintenir une hémodynamique stable), il permet de localiser le diverticule qui saigne en montrant une extravasation du produit de contraste.
L'injection *in situ* de **oxytocine** peut être tentée mais les récidives sont fréquentes à l'arrêt de la perfusion. Elle permet toutefois de préparer le patient à l'intervention chirurgicale.

► *Scintigraphie aux hématies marquées*
Elle permet aussi de visualiser l'hémorragie.

► *Coloscopie*
Elle est essentielle lorsqu'elle est possible car elle permet de localiser l'hémorragie. La préparation est difficile.

► *Intervention chirurgicale*
Elle est indiquée en cas d'hémorragie récidivante ou grave, ne cédant pas sous traitement.

• Le siège du saignement a été localisé avant l'intervention.
L'intervention de choix est la résection colique partielle avec anastomose immédiate ; le côlon doit être parfaitement propre et l'intervention se fait sous couvert d'une antibiothérapie.

• Le siège du saignement n'a pas été localisé avant l'intervention.
On doit tenter de pratiquer une coloscopie sur table après avoir évacué le côlon avec un tube de Faucher monté par l'anus.
Si l'origine du saignement n'est pas retrouvée, le traitement est difficile. Une colectomie totale peut être pratiquée avec anastomose iléo-rectale. Certains préfèrent pratiquer une hémicolectomie droite car la fréquence des hémorragies diverticulaires est plus importante à droite.

CONSENSUS

[1] Complications de la diverticulose sigmoïdienne, *SNFGE*, 2007, www.snfge.asso.fr

HÉMORROÏDES

Rappels

La seule pathologie du plexus hémorroïdaire externe est la thrombose.
Trois types de pathologies peuvent toucher les hémorroïdes internes : l'hémorragie, le prolapsus et la thrombose.

Le traitement développé repose sur les recommandations de la SNFCP [1].

Traitement des complications aiguës : la thrombose hémorroïdaire externe

Traitement médical

Il est utile dans tous les cas.

► *Mesures hygiéno-diététiques*
- Suppression des épices, des condiments et de la caféine.
- Éviter la sédentarité.
- Lutte contre la constipation : régime riche en fibres, laxatifs doux, mucilages.
- Bains de siège tièdes en cas de poussée.

► *Traitement médicamenteux local*
Lubrification terminale antalgique : par exemple ***TITANORÉINE*** : 2 à 3 sup./j.
De nombreux topiques sont proposés sous forme de pommade ou de suppositoires à action antalgique et anti-inflammatoire. Leur efficacité est certaine en cas de crise mais douteuse à long terme. Ex. : topique contenant de la **prednisone** (***DELIPROCT***) : 1 sup. ou 1 application (pommade) x 2 à 3/j en cas de poussée aiguë.

► *Traitement médicamenteux par voie générale*
Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** sont utiles en cas de poussée ; ex. ***VOLTARÈNE*** : 1 cp. (50 mg) x 2 à 3/j.
Les **veinotoniques** à forte dose peuvent être utiles : ***DAFLON*** 500 : 2 cp. x 3/j.

Traitement instrumental

Il peut être fait par tout praticien.

- Anesthésie locale à la ***XYLOCAÏNE*** 1 % dans et en périphérie de la thrombose.
- Incision verticale de la thrombose dans le sens des plis radiés de l'anus.
- Évacuation du caillot.
- Pansement compressif à base de pommade (***MITOSYL*** pommade) pendant 48 h.

La survenue d'une thrombose hémorroïdaire externe interdit pendant au moins 15 j un autre traitement instrumental.

Traitement préventif

Les mesures médicales sont les mêmes que celles de la thrombose hémorroïdaire. Elles ne permettent pas de supprimer les hémorroïdes. Lorsque les manifestations deviennent gênantes et répétées, mieux vaut prendre les mesures suivantes.

Traitement ambulatoire instrumental

Il vise à fixer le tissu hémorroïdaire dans le canal anal et est indiqué en cas de **manifestations fonctionnelles fréquentes et gênantes**.
Il existe de nombreuses techniques dont l'efficacité est globalement comparable. Les indications dépendent de l'habitude du prescripteur.

► *Injection sclérosante*
Sclérose sous-muqueuse sus-hémorroïdaire ; une douleur retardée de 15 à 30 min est possible ; risque minime de rectorragie à 15 j (chute d'escarre) ; 2 à 3 séances à 15 j d'intervalle sont nécessaires.

► *Photocoagulation à l'infrarouge*
Équivalent « moderne » de la sclérose ; 2 à 3 séances à 15 j d'intervalle sont nécessaires.

► *Ligature élastique*
Mise en place d'un élastique au sommet des paquets hémorroïdaires pour les nécroser.

Traitement chirurgical

Il est indiqué en cas :
– d'échec des traitement précédents ;
– de thrombose d'un prolapsus hémorroïdaire ;
– de polythrombose circulaire ;
– d'hémorragie abondante et répétée.
L'intervention de base du « Saint-Mark's hospital » est une hémorroïdectomie ouverte. Elle consiste à séparer les hémorroïdes en 3 paquets dont on pratique l'exérèse. La cicatrisation dure 3 à 4 sem. L'intervention est un peu douloureuse mais se complique rarement.

ANTIHÉMORROÏDAIRES LOCAUX

■ Trimébutine + ruscogénines

PROCTOLOG					
1 à 2 sup./j après les selles	10 sup.	3,44	II	35 %	0,34
1 à 2 applications/j après les selles	1 pommade 20 g	3,44	II	35 %	3,44

■ Oxyde de zinc + bismuth

ANUSOL					
1 à 2 sup./j après les selles	24 sup.	5,78		NR	0,24
1 à 2 applications/j après les selles	1 pommade 33 g	7,24		NR	7,24

■ Oxyde de zinc

TITANORÉÏNE					
1 à 2 sup./j après les selles	12 sup.	2,92		35 %	0,24

■ Oxyde de zinc + lidocaïne

TITANORÉÏNE					
1 à 2 applications/j après les selles	1 pommade 20 g	4,60		NR	4,60

■ Quinisocaïne + cétrimide

RECTOQUOTANE					
1 à 2 applications/j après les selles	1 pommade 20 g	4,75		NR	4,75

■ Prednisolone + cinchocaïne

DELIPROCT					
1 à 2 sup./j après les selles	6 sup.	6,02	I	NR	1,00
1 à 2 applications/j après les selles	1 pommade 10 g	7,91	I	NR	7,91

PROPRIÉTÉS

Topiques antihémorroïdaires à action anti-inflammatoire (**corticoïdes**), antalgique et anti-prurigineuse (anesthésiques) et veinotonique (**ruscogénines**).

CONTRE-INDICATIONS

Allergie à l'un des constituants (**lidocaïne** surtout).

INDICATIONS

Traitement symptomatique des manifestations douloureuses et prurigineuses anales, en particulier dans la crise hémorroïdaire et les fissures.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Traitement de courte durée ne dispensant pas d'un traitement spécifique (mesures hygiéno-diététiques, traitement instrumental ou chirurgical).

Ne pas appliquer de **corticoïdes** en cas de lésion infectieuse locale (syphilis, tuberculose, etc.).

EFFETS SECONDAIRES

Réactions allergiques locales (anesthésiques surtout).

CONSENSUS

[1] Recommandations pour la pratique clinique sur le traitement des hémorroïdes, *SNFCP*, www.snfcp.org

FISSURE ANALE

Certaines étiologies doivent être éliminées devant une fissure anale :
– cancer du canal anal ;
– maladie de Crohn ;
– ulcération anale d'une hémopathie ou d'un cancer ;
– infection : VIH, CMV, HSV, syphilis, tuberculose ;
– affections dermatologiques prurigineuses (lésions de grattage) : eczéma, psoriasis.

Traitement médical

Il est indiqué dans tous les cas.

Traitement général

Son but est de supprimer la douleur.

► *Régularisation du transit intestinal*
Lutte contre la constipation : **laxatifs lubrifiants**, **mucilages**. Par exemple : ***SPAGULAX*** : 2 càc après les principaux repas, et ***LANSOÏL GELÉE*** : 2 càs le soir.

► *Antalgiques et anti-inflammatoires*
• **Paracétamol** (***DOLIPRANE***) : 500 mg x 3 à 6/j ou **dextropropoxyphène** (***DI-ANTALVIC***) : 1 gél. x 3 à 6/j.
• ***VOLTARÈNE*** (cp. à 50 mg) : 1 cp. x 3/j.

► *Myorelaxants*
Ils peuvent être utiles pour diminuer la contracture : ***COLTRAMYL*** : 1 à 2 cp. x 2 à 3/j.

Traitement local

• Toilette locale au ***MERCRYL*** dilué de moitié dans de l'eau tiède.
• Application locale par toucher rectal par le patient de pommade ***MITOSYL*** x 2/j.

Injections sous-fissuraires

Elles sont indiquées dans les fissures typiques, jeunes, très douloureuses, avec hypertonie.
Anesthésie locale sphinctérienne par injection de 15 à 20 mL de **lidocaïne** 1 % ; puis injection sous-fissuraire d'une solution sclérosante de **quinine-urée** (***KINURÉA H***) : 1 à 5 mL par injection.
Ce traitement peut être répété 1 ou 2 fois à 1 sem. d'intervalle.
La complication est la formation locale d'un abcès.

Traitement chirurgical

Il est indiqué en cas de douleurs importantes et prolongées.

► *Sphinctérotomie*
La sphinctérotomie est le traitement le plus répandu. Elle consiste, après une incision cutanée, à sectionner partiellement le sphincter interne pour diminuer l'hypertonie.

► *Fissurectomie*
L'ablation de la fissure (fissurectomie) peut également être pratiqué ; elle peut être associée à un abaissement de la muqueuse rectale pour recouvrir la plaie (anuloplastie muqueuse).

► *Soins postopératoires*
Des soins réguliers postopératoires sont nécessaires :
– ***MITOSYL*** : 1 application matin et soir et si possible, après les selles ;
– dilatations rectales au doigt un j sur deux pendant 1 sem.
La cicatrisation est obtenue en 3 sem. environ.

SCLÉROSANTS HÉMORROÏDAIRES

■ Quinine-urée

KINURÉA H					
Hémorroïdes : injection sous-muqueuse de 1 à 5 mL tous les 15 j, 2 à 3 fois Fissure : inj. sous-fissuraire de quelques gttes	6 amp. 5 mL	10,96	I	35 %	1,83

PROPRIÉTÉS

Produit sclérosant utilisé pour la sclérose des hémorroïdes en ambulatoire.

INDICATIONS

Saignement d'origine hémorroïdaire.
Fissure anale jeune.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse.
Intolérance à la **quinine**.
Anus douloureux.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hémorroïdes : traitement réservé aux hémorroïdes internes.
Traitement réservé aux fissures jeunes non infectées ; 2 à 3 gttes de produit suffisent.
Une anesthésie locale avec au moins 6 à 8 mL de **lidocaïne** à 1 % doit toujours précéder l'injection.
Éviter les scléroses chez les patients sous **anticoagulants**.
Éviter la répétition des séances de sclérose qui témoignent d'une inefficacité de la technique.

EFFETS SECONDAIRES

Douleur au point d'injection.
Sensation de corps étranger intra-rectal.
Rectorragies.
Atteinte cochléovestibulaire avec bourdonnement d'oreille, hypoacousie, vertiges.

PANCRÉATITE AIGUË (1)

La prise en charge correspond aux recommandations de la conférence de consensus de la SNFGE [1].

Les deux principales causes de pancréatite aiguë sont :
– la lithiase vésiculaire (60 %) ;
– la consommation excessive d'alcool (40 %).
Le diagnostic repose sur la présence :
– d'une douleur abdominale ;
– d'une élévation de la lipasémie > 3N (il n'y a plus d'indication à doser l'amylase).

C'est une urgence médico-chirurgicale : le pronostic vital est en jeu.

Traitement symptomatique

Mise en condition du malade

Toute pancréatite aiguë doit être hospitalisée du fait du risque d'évolution vers une forme grave.

• Hospitalisation en urgence, en unité de soins intensifs s'il s'agit d'une forme grave.
• Repos absolu au lit.
• Mise en place :
– d'une voie veineuse périphérique voire centrale (en fonction de la gravité) pour mesure de la pression veineuse centrale ;
– d'une oxygénothérapie nasale ;
– d'un scope cardiaque, d'un dynamap ;
– d'un dispositif de recueil des urines (sonde le cas échéant) ;
– d'une sonde gastrique pour aspiration douce et continue si iléus.

Correction du choc

• Expansion volémique rapide par sérum physiologique, guidée éventuellement par la pression veineuse centrale : 500 mL en 20 min à renouveler si besoin.
• Si nécessaire : transfusion de concentrés globulaires.

Rééquilibration hydroélectrolytique

Perfusion de glucosé à 5 % : 4 L/j avec 4 g/L de NaCl, 2 g/L de KCl, 1 amp./L de **gluconate de calcium** et **vitamine B1-vitamine B6** : 1 g et 500 mg/j dans les perfusions (posologie indicative à adapter à chaque patient).

Lutte contre la douleur

• **Antispasmodique** : ***SPASFON***, 1 amp. x 3/j.
• **Antalgique** : **paracétamol** (***PERFALGAN***) 1 g/8 h. Les **antalgiques morphiniques** sont utilisés en cas de douleur importante : **chlorhydrate de morphine** : 5 à 10 mg en SC toutes les 4 h.

PANCRÉATITE AIGUË (2)

Nutrition artificielle

La mise en route d'une nutrition artificielle est inutile si la reprise de l'alimentation se fait avant le 7e j.
L'alimentation peut être reprise après 48 h sans douleur.
S'il s'agit d'une pancréatite aiguë sévère, elle se fait par voie entérale, le plus précocement possible, idéalement en site jéjunal (à l'aide d'une sonde naso-jéjunale) ou à défaut en site gastrique. La nutrition doit être hypercalorique, hyperprotidique.
La réalimentation orale se fait à la disparition des douleurs et à la diminution de la lipase.

Évaluation de la gravité

Terrain : âge > 80 ans ; obésité, insuffisances organiques préexistantes.

Score de Ranson

À l'admission en réanimation :
– glycémie supérieure à 2 g/L (ou 11 mmol/L) ;
– âge supérieur à 55 ans ;
– leucocytes supérieurs à 16 000/mm³ ;
– LDH supérieurs à 350 UI/L (ou 1,5 fois la normale) ;
– ASAT supérieur à 250 UI/L (ou 6 fois la normale).
Après 48 h de réanimation :
– chute des bicarbonates de plus de 4 mmol/L ;
– pression partielle en oxygène (PaO_2) inférieure à 60 mmHg ;
– élévation de l'urée sanguine de plus de 1,8 mmol/L ;
– calcémie inférieure à 2 mmol/L ;
– chute de l'hématocrite de plus de 10 % ;
– séquestration liquidienne supérieure à 6 L.
Chaque facteur est affecté d'un point. Le nombre de points est corrélé à la gravité de la pancréatite. Pancréatite aiguë modérée : moins de 3 points. Pancréatite aiguë sévère : au moins 3 points.

Index de sévérité TDM à J3

Quantification de l'inflammation et de la nécrose pancréatique.

Prévention de la surinfection

L'antibiothérapie systématique précoce n'est pas recommandée. En cas de suspicion de surinfection de la nécrose, on doit réaliser une ponction (le plus souvent sous TDM) pour étude bactériologique.
Les antibiotiques doivent être actifs sur les bactéries à Gram négatif et les germes anaérobies ; l'antibiothérapie doit être adaptée secondairement à l'antibiogramme. On utilise en première intention les **fluoroquinolones**, par exemple la **ciprofloxacine** (***CIFLOX***) : 200 mg x 2 à 3/24 h en perf. de 30 min, à adapter à la sévérité de l'infection et aux fonctions rénale et hépatique. Elle doit être associée à un second antibiotique, par exemple une **céphalosporine de 3e génération**, **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) : 2 g/j à perfuser en 15 min une fois par j ou un **aminoside** : **gentamicine** (***GENTALLINE***) : 3 mg/kg/j en 1 ou 2 inj. (à adapter à la fonction rénale). L'**imipénème** (***TIENAM***) peut également être proposé.

Prévention des complications de la réanimation

Nursing soigneux ; changements fréquents de position ; mobilisation passive et active ; prévention des thromboses veineuses par **héparine de bas poids moléculaire** (***LOVENOX***) : 0,2 mL/j en SC.

Le traitement décrit correspond aux formes sévères. Dans les formes moins graves, le traitement comporte :
– une mise au repos du tube digestif ;
– une aspiration digestive douce et continue ;
– une hydratation intraveineuse ;
– des antalgiques périphériques ;
– une réalimentation rapide dès la disparition des douleurs.

PANCRÉATITE AIGUË (3)

Traitement étiologique

Pancréatite aiguë biliaire

► *Sphinctérotomie endoscopique (SE)*

Deux situations font l'objet d'un consensus [1] :

– en cas d'angiocholite et/ou d'ictère obstructif, la SE est indiquée quels que soient la durée d'évolution et le degré de gravité ;

– dans les pancréatites aiguës bénignes d'évolution favorable, il n'y a pas d'indication à réaliser une SE en urgence.

Deux situations ne font pas l'objet d'un consensus :

– dans les pancréatites aiguës graves, la SE peut être réalisée en urgence par une équipe disposant d'un plateau technique adapté. Elle n'est indiquée qu'au cours des 72 premières heures d'évolution ;

– dans les pancréatites aiguës vues à un stade précoce (12 premières heures), il est difficile de prédire la gravité de l'évolution et aucune recommandation ne peut être faite.

► *Cholécystectomie*

Dans les formes de pancréatite aiguë non compliquées, le pronostic est dominé par le risque de récidive. Une cholécystectomie doit être réalisée, et la voie laparoscopique, au cours de la même hospitalisation, est le traitement de référence de la lithiase vésiculaire.

Dans les pancréatites aiguës graves, le pronostic est dominé par les complications générales et locorégionales. La cholécystectomie laparoscopique peut être réalisée à distance des phénomènes aigus mais s'accompagne d'un taux de conversion élevé. Chez les malades à très haut risque opératoire, une SE sans cholécystectomie associée est préconisée.

Pancréatite aiguë alcoolique

Elle nécessite un arrêt total et définitif de toute boisson alcoolisée.

PANCRÉATITE AIGUË (4)

Surveillance

Elle doit être stricte, rapprochée et répétée.

Clinique

- État de conscience, fréquences cardiaque et respiratoire, tension artérielle, température, diurèse, pression veineuse centrale.
- Glycémie capillaire, glycosurie et cétonurie à la bandelette.
- Examen abdominal avec toucher rectal, examen cardio-pulmonaire.
- Liquide gastrique aspiré : aspect, quantité, couleur.
- Scope, électrocardiogramme, pression veineuse centrale.

Biologie

- NFS, plaquettes, hémostase complète à la recherche d'une coagulation intravasculaire disséminée.
- Ionogrammes sanguin et urinaire, glycémie, calcémie, urémie, créatininémie.
- Amylasémie, lipasémie.
- Gazométrie artérielle.

Imagerie

- Radiographie thoracique au lit tous les jours.
- Échographie et tomodensitométrie abdominale à répéter régulièrement.

CONSENSUS

[1] Pancréatite aiguë, *SNFGE*, 2001, www.snfge.asso.fr

PANCRÉATITE CHRONIQUE (1)

L'alcoolisme chronique est responsable de 90 % des pancréatites chroniques. La consommation moyenne quotidienne est de 150 g d'alcool.

Le traitement est ambulatoire mais peut être débuté par une hospitalisation brève, notamment pour le sevrage.
Le traitement doit être poursuivi toute la vie.

Arrêt de l'absorption de toute boisson alcoolisée

Le sevrage doit être complet et définitif.
C'est à la fois le traitement étiologique et le meilleur traitement contre la douleur.
Il justifie une prise en charge spécialisée (*cf.* Sevrage alcoolique).
Il est nécessaire de prévenir le delirium tremens et l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke.

Traitement des douleurs

Traitement médical

L'**acétylsalicylate de lysine** (***ASPÉGIC 500***) : 1 sach. x 3/j est classiquement bien efficace sur les douleurs pancréatiques. En cas d'intolérance, on peut utiliser le **paracétamol** (***DOLIPRANE***) 1 cp. à 500 mg x 3/j.
Les **antispasmodiques** type ***SPASFON*** : 1 à 2 cp. x 3/j sont également efficaces.
Le recours à des **morphiniques** au long cours (***EFFERALGAN CODÉINÉ***) est possible mais expose au risque d'accoutumance.

En cas d'échec du traitement médical :
– s'assurer que le sevrage est respecté ;
– éliminer un pseudo-kyste (échographie) ;
– éliminer un ulcère gastroduodénal (fibroscopie).

Après avoir éliminé ces causes, on peut proposer les traitements suivants.

Sympatholyse chimique du plexus cœliaque

L'infiltration percutanée sous repérage échographique ou tomodensitométrique du plexus cœliaque par de la **lidocaïne** ou de l'alcool absolu peut donner de bons résultats.

Traitement chirurgical

Il est exceptionnellement indiqué pour le traitement des douleurs. On pratiquerait des dérivations canalaires, kystiques ou biliaires voire une chirurgie d'exérèse.

Traitement de la maldigestion

Régime alimentaire

Le régime doit être adapté à chaque patient.
Il doit être :
– hypercalorique : 2 000 à 3 000 kcal/j ;
– hyperprotidique : 100 à 150 g/j ;
– hypolipidique : < 60 g/j en évitant les graisses cuites et en privilégiant les **triglycérides à chaîne moyenne** (***LIPROCIL***) ;
– normoglucidique : 300 à 400 g/j en évitant les hydrates de carbone à index glycémique élevé.

Enzymes pancréatiques

Les **enzymes pancréatiques** sont à prendre au début des repas (***CRÉON***) : 2 à 3 gél. x 3/j.

Traitement du diabète

L'insuline est le meilleur traitement car les réserves insuliniques endogènes sont faibles. De petites doses sont souvent suffisantes pour équilibrer le diabète.
Lorsque les injections d'insuline sont refusées, l'alternative est représentée par les **sulfamides hypoglycémiants** (***DAONIL*** par exemple) à faible dose. Il existe alors un risque d'hypoglycémie chez ces patients indisciplinés dont le foie n'a que peu de réserves en glycogène. De plus, ce traitement oral épuise les faibles réserves en insuline du pancréas, le diabète devenant alors plus difficile à équilibrer.

EXTRAITS PANCRÉATIQUES

■ Poudre de pancréas

CRÉON					
2 à 3 gél. au cours des repas À adapter au degré de malabsorption	60 gél. 12 000 U de lipase	13,79		65 %	0,23
	100 gél. 12 000 U de lipase	HOP			
	120 gél. 12 000 U de lipase	24,65		65 %	0,21
	60 gél. 25 000 U de lipase	24,72		NR	0,41
EUROBIOL					
2 gél. au cours des repas À adapter au degré de malabsorption	90 gél. 25 000 U de lipase	33,66		65 %	0,37
	105 c-mes. 12 500 U/dose (fl. 20 g)	19,99		65 %	0,19

PROPRIÉTÉS

Extraits de pancréas apportant les activités enzymatiques pancréatiques nécessaires à la digestion (activités lipolytique, amylolytique et protéolytique). Les spécialités en gélules sont gastrorésistantes, évitant une destruction des enzymes par l'acidité gastrique.

INDICATIONS

Insuffisance pancréatique exocrine : pancréatite chronique, mucoviscidose, séquelles de gastrectomie et de pancréatectomie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque de troubles digestifs chez les sujets ayant une hypersensibilité aux extraits pancréatiques.

Ouvrir les gélules en cas de gastrectomie.

Deux à trois mois de traitement sont nécessaires pour obtenir l'efficacité optimale. La posologie peut être exceptionnellement augmentée en cas de stéatorrhée rebelle ; un traitement antisécrétoire complémentaire peut être utile.

PANCRÉATITE CHRONIQUE (2)

Traitement des complications

Pseudo-kystes

Le traitement doit être fait à distance d'une poussée de pancréatite aiguë.
Seuls les pseudo-kystes symptomatiques doivent être traités s'ils ne régressent pas spontanément après environ deux mois d'évolution.

► *Traitement chirurgical*
On peut proposer :
– une intervention de drainage (anastomose kysto-duodénale, kysto-gastrique ou kysto-jéjunale) ;
– ou plus rarement une intervention d'exérèse (pseudo-kystes de la queue ou hémorragiques) : spléno-pancréatectomie gauche.

► *Traitement endoscopique*
Il peut être pratiqué lorsque le pseudo-kyste bombe dans la paroi gastrique ou duodénale. Une fistule kysto-duodénale ou gastrique est alors créée par voie endoscopique.

► *Ponction-drainage*
Une ponction échoguidée peut être faite, en particulier si les patients sont inopérables ou le traitement endoscopique impossible. Les récidives sont fréquentes.

Sténose de la voie biliaire principale

On fait une dérivation bilio-digestive par anastomose cholédoco-duodénale ou jéjunale s'il existe une cholestase avec dilatation de la voie biliaire principale pendant plus de 4 sem.

Épanchements

Le traitement est difficile. Il faut traiter le pseudo-kyste fissuré pour que l'épanchement se tarisse.

Hémorragies digestives

► *Rupture de varices œsophagiennes*
Le traitement repose sur la prévention de récidives (*cf.* Cirrhose).

► *Artère érodée au contact d'un foyer de nécrose ou d'un pseudo-kyste*
Le traitement est chirurgical. On peut parfois proposer une embolisation artérielle.

Diabète

Il doit être traité de préférence par insuline.

Complications des pseudo-kystes du pancréas

Compressions :
– gastroduodénale : vomissements ;
– des voies biliaires : ictère ;
– du côlon : occlusion ;
– de la veine splénique : hypertension portale segmentaire.
Hémorragie intrakystique.
Abcédation.
Rupture intrapéritonéale ou dans un organe voisin.
Érosion artérielle : hémopéritoine, hémorragie digestive, wirsungorragie.
Épanchement des séreuses : péritoine, plèvre, péricarde.

TRIGLYCÉRIDES À CHAÎNE MOYENNE

■ Triglycérides à chaîne moyenne (TCM)

LIPROCIL					
1,2 g/kg de poids/j à inclure dans la quantité de lipides prévue dans le régime	1 fl. 1 L				

Participation TIPS pour la mucoviscidose : 17,6 €/boîte

PROPRIÉTÉS

Triglycérides à chaîne moyenne. Ils sont absorbés directement par l'intestin sans nécessiter une hydrolyse par les enzymes pancréatiques.

INDICATIONS

Apport lipidique :
– troubles de l'absorption des graisses : mucoviscidose, insuffisance pancréatique exocrine ;
– exceptionnelles hyperlipidémies de type I.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas chauffer à plus de 130 °C.

Fractionner les doses.

Ne pas dépasser 40 % de l'apport énergétique total du régime.

CANCER DU PANCRÉAS (1)

Le traitement reprend les recommandation de la FFCD, du GERCOR, de la FNCLCC et de la SNFGE [1].

> Le cancer du pancréas est le plus grave de tous les cancers digestifs. 15 % seulement des tumeurs peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical curatif. La survie globale à 5 ans est inférieure à 5 %.

La stratégie thérapeutique doit être décidée en milieu spécialisé.

Traitement curatif

Il est exclusivement chirurgical. C'est le traitement à proposer en première intention en l'absence de métastases à distance si le terrain le permet.

Préparation du malade

- Arrêt de l'alcool et du tabac.
- Éradication des foyers infectieux ORL et stomatologiques.
- Renutrition si possible orale, sinon entérale ou parentérale en milieu spécialisé.
- Bilan d'opérabilité cardiorespiratoire ; kinésithérapie respiratoire.
- Antibiothérapie périopératoire.

Le bilan d'extension est négatif.

Intervention chirurgicale

- Laparotomie médiane sus-ombilicale.
- Exploration loco-régionale soigneuse avec examens extemporanés du péritoine et des ganglions : s'il existe un envahissement, l'intervention curatrice doit être annulée.

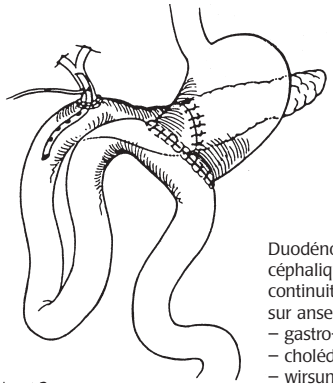
► *Localisation tumorale de la tête*

- Duodéno-pancréatectomie céphalique : exérèse de la tête du pancréas, de la totalité du cadre duodénal et de la première anse jéjunale.
- Rétablissement des continuités par anastomoses gastro-jéjunale, cholédoco-jéjunale et wirsungo-jéjunale sur anse en oméga.
- Fermeture plan par plan et examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

La mortalité opératoire est < 2 % dans les centres spécialisés.

► *Localisation tumorale corporéo-caudale*

On pratique une splénopancréatectomie gauche.



Duodéno-pancréatectomie céphalique. Rétablissements des continuités par anastomoses sur anse en oméga :
– gastro-jéjunale
– cholédoco-jéjunale
– wirsungo-jéjunale

Chimiothérapie adjuvante

On utilise le **5-FU** et l'**acide folinique** ou la **gemcitabine** (***GEMZAR***).

CANCER DU PANCRÉAS (2)

Traitement palliatif

Il est pratiqué dans plus de 85 % des cas. Ses indications sont une tumeur inextirpable en totalité, une contre-indication opératoire et les récidives.

Traitement médical

► *Traitement de la douleur*

On débute par des **antalgiques** mineurs type **paracétamol** (***DOLIPRANE 500***) ou **dextropropoxyphène** (***DI-ANTALVIC***) : 2 gél. x 3/j. Le passage à des **morphiniques** est souvent nécessaire (***MOSCONTIN***).

La radiothérapie externe peut également être utilisée.

La sympatholyse chimique du plexus cœliaque sous repérage tomodensitométrique par de la **lidocaïne** ou de l'alcool absolu peut donner de bons résultats.

► *Lutte contre le prurit*

Les **chélateurs des sels biliaires**, **colestyramine** (***QUESTRAN***) : 1 sach. x 3/j, sont peu efficaces, de même que les **antihistaminiques H$_1$** (***POLARAMINE***) : 1 à 2 cp. x 2 à 3/j.

La dérivation biliaire (*cf. infra*) donne de meilleurs résultats.

► *Un soutien psychologique, des anxiolytiques et antidépresseurs peuvent être utiles.*

► *Traitement de la maldigestion*

Le régime doit être hypercalorique et hyperprotidique, en utilisant des mélanges nutritifs (ex. : *NUTRIDORAL*, *FORTIMEL*).

Des **extraits pancréatiques** (***CRÉON***) : 2 à 3 gél. avant chaque repas, peuvent être prescrits.

Dérivation biliaire : traitement de la cholestase

Elle permet de faire régresser l'ictère, la maldigestion et le prurit, et de prévenir l'angiocholite.

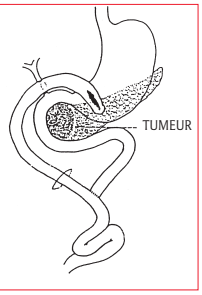
► *Traitement endoscopique*

Dans les localisations tumorales céphaliques, on peut mettre en place une prothèse biliaire par voie endoscopique au cours d'une cholangiographie-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE). Les complications sont la migration et l'obstruction de la prothèse ainsi que des épisodes d'angiocholite.

► *Dérivation chirurgicale*

Sa morbidité et sa mortalité sont plus élevées que pour le traitement endoscopique. Elle consiste à pratiquer une double dérivation cholédoco-jéjunale et gastro-jéjunale sur anse en Y ; elle peut être associée à une splanchnectomie chimique ou chirurgicale pour traiter les douleurs.

La **gemcitabine** (***GEMZAR***), peu efficace sur la survie, est devenue la molécule de référence. Le **5-FU** et l'**oxaliplatine** sont parfois utilisés.



Double dérivation sur anse en Y cholédoco-jéjunale et gastro-jéjunale

CONSENSUS

[1] Thésaurus de cancérologie digestive : cancer du pancréas, *FFCD et SFNGE*, 2008, www.ffcd.fr

COLIQUE HÉPATIQUE

La colique hépatique ou douleur biliaire aiguë est le seul symptôme attribuable à la lithiase biliaire. Elle correspond à la mise sous tension des voies biliaires du fait d'un obstacle, le plus souvent un calcul. Les troubles dyspeptiques, « intolérance » aux graisses, migraines, etc., ne sont pas dus à une lithiase biliaire.

Traitement symptomatique

Règles hygiéno-diététiques

- Diète hydrique d'abord.
- Puis reprise progressive d'une alimentation légère : jambon, pâtes, purée, confitures, yaourts.

Antispasmodiques et antalgiques

On utilise souvent le **phloroglucinol**, **triméthylphloroglucinol** (***SPASFON***) : 1 à 3 amp./j en IM ou IV lente.

Dans les formes rebelles, on peut être conduit à prescrire des **morphiniques**, malgré le spasme qu'ils entraînent sur les voie biliaires : **chlorhydrate de morphine**, 10 mg en SC à renouveler si besoin. Dans ce cas, les **antispasmodiques** perdent leur efficacité.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Ils sont particulièrement actifs. Par exemple **diclofénac** (***VOLTARÈNE***) : 1 amp. (75 mg)/j en IM. Le relais peut se faire en suppositoire : 1 sup. (100 mg), le soir, ou en cp. (***VOLTARÈNE LP***) : 1 cp. (100 mg)/j.

Évolution

Le plus souvent, le calcul se débloque et retourne dans la vésicule ou migre spontanément dans le duodénum. La douleur cède en quelques heures mais une gêne de l'hypochondre droit peut persister plus longtemps.

Des complications peuvent survenir :
– cholécystite aiguë ;
– angiocholite ;
– pancréatite aiguë.

Traitement étiologique

C'est celui de la lithiase vésiculaire ou de la lithiase de la voie biliaire principale.

ANTISPASMODIQUES NON ANTICHOLINERGIQUES (1)

■ Phloroglucinol + triméthylphloroglucinol

SPASFON					
2 cp. x 3/j	30 cp. 80 mg	2,81		35 %	0,09
Traitement d'attaque : 2 lyoph. x 3/j	10 lyoph. oraux 80 mg	2,12		35 %	0,21
1 sup. x 2 à 3/j	10 sup. 150 mg	2,86		35 %	0,29
1 à 3 amp./j en IM ou IV lente	6 amp. 40 mg	3,56		35 %	0,59
PHLOROGLUCINOL BIOGARAN					
2 cp. x 3/j	10 cp. 80 mg	2,12		NR	0,21
SPASSIREX GÉ					
2 cp. x 3/j	10 cp. 80 mg	2,12		35 %	0,21

■ Trimébutine

DÉBRIDAT					
1 cp. x 3/j	30 cp. 100 mg	4,58	II	35 %	0,15
1 sach. x 3/j	30 sach. 74,4 mg	6,65	II	35 %	0,22
1 sup. x 2 à 3/j	10 sup. 100 mg	2,19	II	35 %	0,22
1 càs x 3/j	16 càs à 72 mg (fl. 250 mL)	3,96	II	35 %	0,25
1 à 3 amp./j en IM ou IV lente	25 amp. 50 mg	HOP	I		
DÉBRIDAT enfant et nourisson 4,8 mg/mL 1 mL/kg/j, soit 1 graduation/kg/j en 3 prises	375 graduations (fl. 125 mL)	2,67	II	35 %	0,01
MODULON GÉ					
1 cp. x 3/j	30 cp. 100 mg	4,21	II	35 %	0,14
TRIMÉBUTINE RPG					
1 cp. x 3/j	30 cp. 100 mg	4,21	II	35 %	0,14

■ Mébévérine

DUSPATALIN					
1 gél. x 2 à 3/j	30 gél. 200 mg	4,43	II	NR	0,15

LITHIASE VÉSICULAIRE

Une lithiase vésiculaire ne doit être traitée que lorsqu'elle est symptomatique. Une lithiase asymptomatique ne doit être ni traitée, ni surveillée.

Traitement chirurgical

C'est le traitement de choix.

Cholécystectomie par laparoscopie

C'est actuellement l'intervention de référence (95 % des interventions). Elle a relégué au second plan les autres traitements. Certaines équipes la pratiquent en hôpital de jour.

L'intervention devrait pour certains être systématiquement associée à une cholangiographie peropératoire. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire est systématique.

Avant l'intervention le patient doit être prévenu de la possibilité d'une conversion (en laparotomie).

Contre-indications à la laparoscopie

Insuffisance respiratoire.
Antécédents chirurgicaux sur le même site.

Cholécystectomie par laparotomie

- Voie sous-costale droite ou rarement sus-ombilicale.
- Abord et canulation du cystique pour cholangiographie peropératoire.
- Cholécystectomie.
- Examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

Traitement médical

Il n'est plus utilisé depuis le développement de la chirurgie par laparoscopie.

ANTISPASMODIQUES NON ANTICHOLINERGIQUES (2)

■ Pinavérium bromure

DICETEL					
1 cp. x 3 à 4/j	20 cp. 50 mg	3,90	II	35 %	0,20
1 cp. x 2/j	30 cp. 100 mg	8,24	II	35 %	0,27

■ Alvérine

MÉTÉOSPASMYL					
1 caps. x 2 à 3/j	20 caps. 60 mg	3,61		35 %	0,18

■ Mébevérine chlorhydrate

SPASMOPRIV GÉ					
1 à 2 gél. x 3/j	30 gél. 100 mg	2,47	II	35 %	0,08

PROPRIÉTÉS

Antispasmodiques non atropiniques (sans effet anticholinergique) agissant directement au niveau des fibres musculaires lisses du tube digestif, des voies biliaires et urinaires et du muscle utérin.

INDICATIONS

Colique hépatique ou néphrétique (**phloroglucinol** et **alvérine**).
Colopathie fonctionnelle ; traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal.
Phloroglucinol, **alvérine** et **mébevérine chlorhydrate** : manifestations spasmodiques ou douloureuses d'origine utérine telles que dysménorrhées, tranchées du post-partum, menaces d'avortement, dystocies dynamiques.

CONTRE-INDICATIONS

Exceptionnelle allergie à l'un de ces produits.
Suppositoires de ***SPASMAVÉRINE*** : allergie à la **benzocaïne**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement** : le **phloroglucinol** a été bien étudié et est autorisé. Les données sont insuffisantes pour les autres produits.
Pinavérium : prendre les comprimés en position debout, avec un verre d'eau sans les sucer ni les croquer.

EFFETS SECONDAIRES

Ils sont très rares.
Troubles digestifs mineurs.
Réactions cutanées allergiques (**phloroglucinol** et **trimébutine**).
Trimébutine : risque de lipothymies en cas d'injection IV trop rapide.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Phloroglucinol et **morphiniques** : annulation de l'effet antispasmodique.
Phloroglucinol : incompatibilité avec la **noramidopyrine**.
Trimébutine : incompatibilité physico-chimique en solution injectable avec **dihydrostreptomycine**, **bipénicilline**, **pentobarbital sodique** injectable, **gamma-OH**, **oxyferriscorbine sodique**.

CHOLÉCYSTITE AIGUË LITHIASIQUE

C'est une urgence chirurgicale. L'intervention est rarement pratiquée en extrême urgence mais le patient doit être hospitalisé immédiatement pour débuter le traitement antibiotique par voie parentérale.

Mise en condition du malade

- Hospitalisation en milieu chirurgical.
- Voie veineuse périphérique.
- Hydratation : ***GLUCOSÉ*** à 5 % : 2 L/24 h + NaCl 4 g/L + KCl 2 g/L (à adapter à chaque patient).
- Si vomissements : sonde gastrique en aspiration douce et continue.
- Patient à jeun.

Antalgiques

- Vessie de glace sur l'hypocondre droit.
- **Antispasmodique musculotrope** (***SPASFON***) 2 amp. x 3/j.
- **Antalgique périphérique**, **paracétamol** (***PERFALGAN***) : 1 g x 3/24 h (risque de masquer une fièvre).

Antibiothérapie

Après 3 hémocultures, double antibiothérapie à bonne diffusion biliaire dirigée contre les germes habituellement en cause (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, anaérobies) à adapter secondairement à l'antibiogramme : **amoxicilline + acide clavulanique** ou **céphalosporine de 3e génération** + **aminoside** ou **fluoroquinolone** ± **imidazolé**.

Exemples :

– ***AUGMENTIN*** IV 1 g/8 h + ***CIFLOX*** IV 200 mg/12 h.

– ***ROCÉPHINE*** IV 2 g/24 h + ***FLAGYL*** IV 500 mg/8 h.

– En cas d'allergie aux **pénicillines** : ***CIFLOX*** IV 200 mg/12 h + ***FLAGYL*** IV 500 mg/8 h.

Surveillance

Clinique

- Fréquence cardiaque, tension artérielle, température, diurèse.
- Ictère, douleur et palpation abdominale.

Biologie

- Ionogrammes sanguin et urinaire, fonction rénale, NFS, bilan hépatique (bilirubine, phosphatases alcalines).
- Bilan préopératoire.

Intervention chirurgicale

Elle est pratiquée après refroidissement par 48 h de traitement médical, ou plus rapidement s'il y a persistance des signes infectieux.

Cholécystectomie, idéalement par voie cœlioscopique (*cf.* Lithiase biliaire).

NOTES

ANGIOCHOLITE AIGUË LITHIASIQUE

C'est une urgence chirurgicale. Le pronostic vital peut être rapidement menacé : il s'agit d'une septicémie avec rétention d'une bile infectée.
Le diagnostic est évoqué devant la triade : douleur, fièvre, ictère, se succédant dans cet ordre.

Mise en condition du malade, antalgiques, antibiotiques

L'attitude est identique à celle adoptée au cours de la cholécystite aiguë lithiasique (*cf.* Cholécystite aiguë lithiasique).
Le traitement chirurgical est parfois différent.

Traitement de la lithiase

Sphinctérotomie endoscopique associée à un traitement chirurgical

Cette attitude est recommandée en cas d'angiocholite et/ou d'ictère obstructif.

► *Sphinctérotomie endoscopique*
Après correction des troubles de l'hémostase par perfusion de 20 à 40 mg de ***VITAMINE K1***, et opacification rétrograde du cholédoque, on sectionne le sphincter d'Oddi.
La CPRE (cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique) permet de pratiquer un prélèvement bactériologique de bile, l'extraction des calculs (soit spontanément, soit par l'intermédiaire d'une sonde) et le drainage biliaire (interne ou externe avec mise en place d'un drain nasobiliaire).

► *Cholécystectomie*
Elle est effectuée à froid, 4 à 6 sem. après l'épisode aigu, idéalement par voie cœlioscopique (*cf.* Lithiase vésiculaire).

Traitement chirurgical seul

Cette attitude est préconisée lorsque le calcul a franchi le sphincter d'Oddi et qu'il n'y a plus d'obstacle. L'intervention se fait habituellement par laparotomie mais la cœlioscopie tend à se développer.
L'intervention est pratiquée dans les 48 h qui suivent l'instauration du traitement médical, idéalement par voie cœlioscopique :
– exploration régionale première ;
– cholécystectomie ;
– cholangiographie peropératoire ;
– cholédocotomie et extraction instrumentale des calculs ;
– prélèvement bactériologique de bile ;
– cholédocoscopie de contrôle pour vérifier la vacuité de la voie biliaire principale ;
– lavage abondant ;
– fermeture de la cholédocotomie sur un drain de Kehr permettant un drainage biliaire externe ;
– fermeture plan par plan ;
– ablation du drain au 10e j postopératoire après contrôle par cholangiographie (par le drain) de la vacuité de la voie biliaire principale.

Conduite à tenir devant une lithiase de la voie biliaire principale non compliquée

Deux attitudes sont possibles :
– sphinctérotomie endoscopique, puis cholécystectomie secondaire sous laparoscopie ;
– ou intervention chirurgicale d'emblée sous laparoscopie ou laparotomie.

Certaines équipes évitent la première attitude chez le sujet jeune compte tenu du devenir mal connu à long terme des sphinctérotomies.

ANTISPASMODIQUES ANTICHOLINERGIQUES

■ Tiémonium

VISCÉRALGINE					
1 à 2 cp. x 3/j	30 cp. 50 mg	2,43	II	35 %	0,08

■ Dihexyvérine

SPASMODEX					
1 à 5 cp./j	30 cp. 10 mg	1,73	II	NR	0,06
1 à 3 sup./j	6 sup. 50 mg	1,52	II	NR	0,25
1 à 2 amp./j en IM	6 amp. 10 mg	2,06	II	NR	0,34

■ Atropine

ATROPINE SULFATE LAVOISIER					
0,25 à 0,50 mg x 2 à 3/j sans dépasser 2 mg/j	10 amp. de 1 mL à 0,25 mg	3,14	I	NR	0,31
	10 amp. de 1 mL à 0,5 mg	3,19	I	NR	0,32

PROPRIÉTÉS

Antispasmodiques anticholinergiques agissant au niveau des fibres musculaires lisses du tube digestif, des voies biliaires et urinaires.

INDICATIONS

Coliques hépatiques et néphrétiques (formes injectables).
Colopathie fonctionnelle ; traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal.
Manifestations spasmodiques ou douloureuses d'origine utérine : dysménorrhées, tranchées du post-partum.

CONTRE-INDICATIONS

Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
Risque de rétention urinaire par obstacle urétro-prostatique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : éviter par prudence, bien qu'aucun effet tératogène n'ait été rapporté.
Allaitement : déconseillé (passage dans le lait).
Utiliser avec prudence en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, d'insuffisance coronarienne, de troubles du rythme, d'hyperthyroïdie, de bronchite chronique, d'hypertrophie prostatique et chez la personne âgée ou alitée (risque d'iléus paralytique).
Risque de troubles de l'accommodation pouvant perturber la vigilance et la conduite.

EFFETS SECONDAIRES

Ce sont principalement les effets atropiniques qui sont dose-dépendants : sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, épaississement des sécrétions bronchiques, diminution des sécrétions lacrymales, constipation, rétention d'urine, tachycardie, palpitations, irritabilité et confusion mentale (personnes âgées).
Bromure de N-butylhyoscine : en raison de la présence de bromures, possibilité d'accidents cutanés de type bromide et d'acné pustuleuse et inflammatoire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Addition des effets anticholinergiques en cas d'administration concomitante d'autres substances atropiniques : **antiparkinsoniens anticholinergiques**, **antidépresseurs imipraminiques**, **neuroleptiques phénothiaziniques**, certains **antihistaminiques H_1** , **disopyramide**.

HÉPATITE VIRALE AIGUË (1)

Virus responsables

Les virus des hépatites A, B, C, E et plus rarement D sont responsables de la majorité des hépatites aiguës en France. Les autres virus sont le CMV (cytomégalovirus), l'EBV (virus d'Ebstein-Barr) et l'HSV (virus herpès).

Diagnostic

- Infection asymptomatique : 90 % des cas.
- Clinique : ictère.
- Biologie : transaminases (surtout ALAT) entre 10 et 100 fois la normale.

Recherches sérologiques systématiques

– Hépatite A : IgM anti-VHA.
– Hépatite B : Ag HBs et IgM anti-HBc.
– Hépatite C : Ac anti-VHC (négatif en phase aiguë dans 50 % des cas).

Recherches sérologiques en fonction des données épidémiologiques

– Hépatite D : Ac anti-D (négatif en phase aiguë dans 50 % des cas).
– Hépatite E : Ac anti-VHE (IgM et IgG), PCR VHE.
– Hépatites à CMV, EBV ou HSV : recherche d'IgM anti-CMV, anti-HSV et anti-VCA (pour le virus EBV).

Conduite pratique

Mesure hygiéno-diététique

L'hépatite virale aiguë est le plus souvent bénigne et il n'y a pas de traitement spécifique.
L'hospitalisation n'est pas indispensable dans les formes non compliquées. Un arrêt de travail peut suffire.

Arrêt de toute boisson alcoolisée.

Le reste du régime est normal ; il est classique de limiter l'apport en graisses.

Aucun traitement médicament n'est nécessaire dans les hépatites virales aiguës, sauf pour l'hépatite C.

Arrêt des médicaments

Tous les médicaments non indispensables doivent être arrêtés, notamment les contraceptifs oraux.
Dans les rares cas où un médicament vital doit être poursuivi, la posologie doit être adaptée à l'importance de l'insuffisance hépatique.
En cas de prurit, on utilisera un chélateur des sels biliaires, **colestyramine** (***QUESTRAN***) : 1 sach. x 3/j.

VACCIN ANTI-HÉPATITE A (1)

■ Vaccin anti-hépatite A

VACCIN HAVRIX					
VACCIN HAVRIX adulte 1440 U 1 inj. suivie d'un rappel à 6 mois puis tous les 10 ans	1 ser. 1 mL	42,27		NR	42,27
VACCIN HAVRIX 720 U 2 inj. à 1 mois d'intervalle ; rappel à 6 ou 12 mois puis tous les 10 ans	1 ser. 1 mL	27,06		NR	27,06
VACCIN AVAXIM adulte					
1 inj. suivie d'un rappel à 6 mois puis tous les 10 ans	1 ser. 0,5 mL + 2 aig.	40,37		NR	40,37

■ Vaccin anti-hépatite A + vaccin anti-hépatite B

VACCIN TWINRIX adulte					
1 inj. suivie d'un rappel à 1 mois et à 6 mois	1 ser. 1 mL 720 U VHA + 20 µg Ac HBs	62,59	I	NR	62,59

HÉPATITE VIRALE AIGUË (2)

Surveillance

La mesure régulière du taux de prothrombine doit être systématique : **un taux inférieur à 50 % nécessite une hospitalisation en urgence en milieu spécialisé du fait du risque d'hépatite fulminante ou subfulminante.**

Les transaminases doivent être dosées tous les mois.

Hépatite C aiguë :
– En cas de primo-infection asymtomatique (accident d'exposition au sang), certains proposent de débuter un traitement par interféron si ARN+ à 2 reprises, alors que d'autres préfèrent attendre une élévation des transaminases.
– En cas d'hépatite C aiguë ictérique, compte tenu de la possibilité de guérison spontanée dans 50 % des cas, la recherche de l'ARN doit être effectuée 12 sem. après le début de l'ictère ; si elle est +, un traitement doit être débuté. La conférence de consensus 2001 est obsolète et on doit maintenant proposer de l'**interféron pégylé** : ***PEGASYS*** 180 µg/sem. ou ***VIRAFERON-PEG*** 1,5 µg/kg/sem. pendant 6 mois.
– L'intérêt d'ajouter de la **ribavirine** n'a pas été établi dans cette indication.
Un traitement précoce permet d'éliminer le VHC dans plus de 90 % des cas.

Détermination de la source de contamination

► *Hépatites A et E*

Aliments (fruits de mer) ou eau. L'hépatite E peut être secondaire à la consommation de saucisses contenant du foie de porc cru (figatelli corses).

► *Hépatites B, C et D*

Sujet porteur, toxicomanie.

Une enquête familiale doit être systématiquement pratiquée : interrogatoire, dosage des transaminases et des marqueurs viraux.

Prophylaxie

► *Mesures générales*

• Hépatite A : pas d'isolement ; précautions vis-à-vis des selles.

Déclaration obligatoire à la Ddass depuis janvier 2006 de l'hépatite A aiguë.

• Hépatite B : brosse à dents, rasoir, couverts personnels ; isolement et précautions lors des prélèvements (si hospitalisation) ; rapports protégés.

► *Immunoprophylaxie*

Elle doit être débutée précocement sans attendre les résultats sérologiques si l'entourage n'est pas vacciné.

• Hépatite A : il est conseillé de vacciner les personnes qui sont à la fois : nées après 1945, sans antécédent connu d'ictère et n'ayant pas séjourné plus d'un an dans un pays de forte endémicité.

Si l'une au moins des conditions précédentes n'est pas remplie et si la vaccination est compatible avec un délai de 14 j après le contage, une sérologie préalable, à la recherche d'anticorps totaux anti-VHA, est fortement recommandée : seules les personnes ayant une sérologie négative seront vaccinées. Si l'hépatite est survenue dans une structure collective, il est nécessaire de faire par interrogatoire une recherche rétrospective et prospective d'autres cas.

• Hépatites B et D : **immunoglobulines spécifiques anti-hépatite B** : 500 U en IM (contact sexuel) à 5 000 U en IV (contact sanguin) couplées à un début de vaccination.

VACCIN ANTI-HÉPATITE A (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Vaccin préparé à partir du virus de l'hépatite A, purifié et inactivé. L'immunité apparaît chez plus de 99 % des sujets immunocompétents.

INDICATIONS

Prévention de l'hépatite A.

Cette vaccination est recommandée :

– chez les voyageurs se rendant en zone endémique (régions tropicales et subtropicales d'Afrique, d'Asie (Moyen et Extrême-Orient), d'Amérique (Centrale et du Sud) ;

– chez les sujets exposés professionnellement : employés de crèches et d'institutions d'enfants ou d'adolescents, assistantes maternelles, personnel médical et paramédical ; employés du secteur alimentaire, agents des cuisines, professions d'entretien d'eaux usées ;

– chez les sujets à risque particulier de contamination : homosexuels (rapports oraux-anaux), toxicomanes ;

– chez les sujets au contact de personnes infectées car l'excrétion du virus peut se prolonger après la maladie ;

– chez les personnels militaires.

Il est possible que l'infection soit méconnue au moment de la vaccination. Dans ce cas, la vaccination ne modifie pas le cours de la maladie. La vaccination est recommandée systématiquement en cas de contage si les conditions suivantes sont réunies : naissance après 1945, absence d'antécédent connu d'ictère et absence de séjour de plus d'un an dans un pays de forte endémicité. Dans les autres cas, une sérologie préalable est préférable.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants du vaccin (albumine).

Infection fébrile.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : effet non évalué mais le risque sur le fœtus devrait être négligeable (comme avec tous les vaccins viraux inactivés).

Allaitement : effet non évalué.

Ne pas injecter par voie IV : vérifier avant l'injection que l'aiguille n'est pas dans une veine ; préférer l'injection dans le deltoïde plutôt que dans le muscle fessier ; exceptionnellement, le vaccin pourra être administré par voie SC en cas de risque hémorragique grave.

La réponse immunitaire est moins bonne chez les patients immuno-déprimés ; une administration répétée du vaccin peut être nécessaire.

Bien agiter le vaccin avant l'injection.

EFFETS SECONDAIRES

Réaction locale transitoire cédant en 48 h.

Rarement, réactions générales : fièvre, céphalées, nausées, vertiges, fatigue.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Injecter en un site différent avec une aiguille différente les **immunoglobulines anti-hépatite A**.

Le contrôle des taux sériques d'anticorps anti-VHA est inutile avant (il n'y a pas de risque à vacciner un sujet ayant déjà contracté la maladie) et après la vaccination chez les sujets immunocompétents.

HÉPATITE VIRALE AIGUË (3) - HÉPATITE FULMINANTE

Définition

Il existe deux types de définition :

1. Apparition d'une encéphalopathie hépatique au cours d'une maladie hépatique aiguë sur un foie antérieurement sain. Si le délai entre l'ictère et l'encéphalopathie hépatique est < 15 j, c'est une hépatite fulminante ; s'il est > 15 j, c'est une hépatite subfulminante.
2. Chute du taux de prothrombine ou du facteur V en dessous de 50 % au cours d'une maladie hépatique aiguë sur un foie antérieurement sain. (On se réfère à la biologie et non pas à l'encéphalopathie hépatique.)

Encéphalopathie hépatique : stade I : astérixis ; stade II : confusion mentale ; stade III : coma.

Conduite à tenir

L'hépatite fulminante est une urgence vitale : le pronostic vital est en jeu à très court terme.

- Arrêt de tous les traitements médicamenteux.
- Transfert en extrême urgence en réanimation hépatologique.

Prévention des aggravations évitables

Mise en place d'une voie veineuse périphérique avec du glucosé à 10 % : 1 à 2 L/24 h + NaCl + KCl (quantités à adapter à la biologie) + vitamines **B1** et **B6** (1 amp./j).

Sonde nasale pour oxygénothérapie voire intubation avec ventilation assistée.

Une administration IV de **N-acétylcystéine** est parfois effectuée car la consommation récente de **paracétamol** est fréquente.

L'administration de plama frais congelé « pour améliorer la coagulation » est contre-indiquée car elle empêche la surveillance sans améliorer la survie.

Contrôle des complications de la maladie

Surélévation du tronc de 30° pour limiter l'œdème cérébral ; si besoin, on peut utiliser du **mannitol** IV.

En cas d'insuffisance rénale, une hémofiltration est pratiquée.

Transplantation hépatique en urgence

L'indication doit être prise en milieu spécialisé.

Schématiquement, elle est prise lorsqu'il existe une confusion ou un coma avec un facteur V < 20 ou 30 % (respectivement si âge < ou > 30 ans) car dans ce cas, la mortalité spontanée atteint 85 à 90 %.

La survie à un an est environ de 70 %.

Diagnostic biologique des hépatites [1]

Il n'y a pas lieu, devant une hépatite aiguë (cytolyse aiguë), d'origine probablement virale, de prescrire ou de pratiquer d'autres examens sérologiques que l'IgM VHA, l'Ag HBs et les IgM anti-HBc, les Ac anti-VHC.

Il n'y a pas lieu, pour suivre une hépatite A dont la surveillance s'appuie sur les seules transaminases, de prescrire ou de pratiquer des examens sérologiques sauf fait clinique particulier (hépatite prolongée ou à rechute...).

Il n'y a pas lieu, pour suivre une hépatite aiguë B, mise à part la surveillance des transaminases et du taux de prothrombine en fonction du tableau clinique, de prescrire ou de pratiquer d'autres examens sérologiques qu'une recherche de l'Ag HBs et de l'Ac anti-HBs, entre 3 et 6 mois après l'épisode aigu.

Il n'y a pas lieu de rechercher des marqueurs de l'infection par le virus de l'hépatite Delta, sauf chez les sujets Ag HBs positifs.

CONSENSUS

[1] Diagnostic biologique, *SNFGE*, 2001, www.snfge.asso.fr

IMMUNOGLOBULINES SPÉCIFIQUES ANTI-HÉPATITE A

■ Immunoglobulines G contenant des anticorps anti-VHA

IMMUNOGLOBULINES anti-VHA					
Inj. IM Protection de l'adulte : 1 dose unique de 5 mL Protection de l'enfant : 1 dose unique de 2 mL	1 ser. 5 mL 1 ser. 2 mL				

Ces immunoglobulines ne sont pas disponibles en France. On peut les obtenir en Autriche, en Belgique, en Allemagne ou en Suisse.

PROPRIÉTÉS

Gammaglobulines spécifiques anti-hépatite A assurant une immunoprotection contre cette maladie pendant les 2 mois qui suivent l'injection. Le mode d'obtention de ces immunoglobulines exclut le risque de transmission du VIH et des hépatites virales.

INDICATIONS

Prévention de l'hépatite A en cas d'épidémie ou de contage en milieu hospitalier, en crèche et en général dans toutes les collectivités de sujets fragiles. Les indications sont limitées depuis le développement de la vaccination.

CONTRE-INDICATIONS

Déficit complet en IgA.
Immunisation anti-IgA.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas d'association au vaccin anti-hépatite A, pratiquer les 2 inj. à des sites différents avec des aiguilles différentes.
Ne pas utiliser de vaccins à virus vivants atténués dans les 15 j qui précèdent et les 2 mois qui suivent l'injection des **gammaglobulines** (risque d'échec de la vaccination).

EFFETS SECONDAIRES

Exceptionnellement, sensation de malaise ou rash cutané cédant spontanément ou après injection d'**antihistaminiques H_1** ou de **corticoïdes**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Cf. Précautions d'emploi.

HÉPATITE VIRALE CHRONIQUE B (1)

La prise en charge de l'hépatite chronique B a beaucoup évolué avec le développement de virus mutants et l'arrivée des nouveaux antiviraux.
Ce chapitre reprend les recommandations de l'AASLD et de l'EASL [1] [2].
Les hépatites chroniques virales sont le plus souvent asymptomatiques et découvertes de façon fortuite ou lors d'un dépistage.
En France, les porteurs chroniques de l'antigène HBs représentent 0,2 à 0,5 % de la population. La transmission se fait par voie sanguine ou sexuelle.

Groupes à risque pour l'infection par le VHB nécessitant un dépistage

- Toxicomanes IV.
- Sujets originaires d'une zone d'endémie : Asie du Sud-Est, Afrique noire.
- Homosexuels masculins et hétérosexuels à partenaires multiples.
- Entourage familial d'un porteur chronique de l'Ag HBs.
- Enfants nés de mère Ag HBs+ n'ayant pas été vaccinés.
- Personnel de santé non vacciné.
- Transfusés (transfusion très ancienne).

Histoire naturelle

L'infection par le VHB est asymptomatique dans 90 % des cas. Qu'elle soit symptomatique ou non, elle aboutit dans 90 % des cas à la guérison. La gravité est due au fait que les 10 % restants développent des lésions d'hépatite chronique pouvant aboutir, après 10 ans à 30 ans d'évolution, à une cirrhose et/ou à un carcinome hépatocellulaire.
L'infection chronique par le VHB évolue en 3 phases détaillées dans le tableau suivant.

Histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB*

	PREMIÈRE PHASE	DEUXIÈME PHASE	TROISIÈME PHASE
Réplication virale	Intense	Faible	Nulle
Ag HBe	+	±	-
Ac anti-HBe	-	±	+
ADN VHB	Élevé	Faible	Absent
Transaminases	Peu élevées	Très élevées	Normales
Activité	Modérée Hépatite chronique peu active (appelée aussi persistante)	Intense Hépatite chronique active	Faible ou nulle Hépatite chronique peu active ou cirrhose ou carcinome hépatocellulaire

* L'activité est reflétée par l'inflammation et la nécrose qui précèdent la fibrose.
Le passage de la 2e à la 3e phase correspond à la séroconversion dans le système et ce taux est de 15 % par an.
Pendant la 3e phase peut survenir une séroconversion dans le système s qui correspond à un arrêt complet de l'activité histologique et de la réplication virale (moins de 5 % par an).
Le risque d'évolution vers la cirrhose est de 30 % après 20 à 30 ans d'évolution.
Le risque de carcinome hépatocellulaire est de 4 % par an (soit 20 % à 5 ans) chez un patient cirrhotique.

HÉPATITE VIRALE CHRONIQUE B (2)

Diagnostic sérologique

Les marqueurs sériques utilisés pour le diagnostic ou la surveillance des infections par le VHB sont l'Ag HBs, l'Ac anti-HBs, l'Ac anti-HBe (dont on peut caractériser les IgM), l'Ag HBe et l'Ac anti-HBe et l'ADN sérique du VHB.

Ag HBs et Ac anti-HBs

L'Ag HBs témoigne d'une infection virale et l'Ac anti-HBs d'une protection (guérison ou vaccination). Il existe un intervalle libre qui peut durer quelques semaines entre la disparition de l'Ag HBs et l'apparition de l'Ac anti-HBs.

Ac anti-HBc

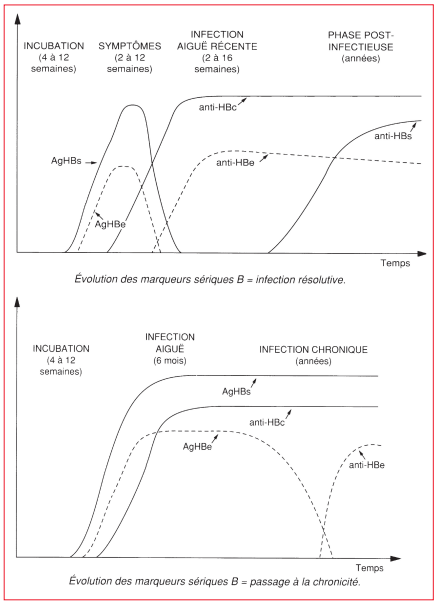
L'Ac anti-HBc témoigne d'un contact avec le virus, qu'il soit récent ou ancien.

Ag HBe et Ac anti-HBe

L'Ag HBe témoigne d'une réplication virale (et donc d'un risque de transmission virale). La présence de l'Ac anti-HBe témoigne, si l'ADN du VHB est négatif, d'un virus sauvage, et si l'ADN du VHB est positif, d'un virus mutant (50 % des cas envrion).

ADN VHB

La présence dans le sérum d'ADN du VHB témoigne d'une réplication virale (et donc d'un risque de contagion). La quantification de la vérimie participe à la décision d'introduire on non un traitement antiviral. La surveillance du taux d'ADN du VHB permet d'évaluer l'efficacité du traitement.



Évolution des marqueurs sériques B = infection résolutive.

Évolution des marqueurs sériques B = passage à la chronicité.

Extrait de C. Buffet, G. Pelletier, Hépatologie. Paris : Masson, 1994.

HÉPATITE VIRALE CHRONIQUE B (3)

Diagnostic sérologique d'une infection par le VHB

MARQUEURS	SIGNIFICATION
Ag HBs+ ; Ac anti-HBs- ; IgM anti-HBc+	Hépatite virale B aiguë (ou dans certains cas particuliers réactivation virale B)
Ag HBs- ; Ac anti-HBs- ; IgM anti-HBc+	Hépatite virale B aiguë en voie de guérison (avant l'apparition des Ac anti-HBs)
Ag HBs- ; Ac anti-HBs+ ; Ac anti-HBc+	Hépatite virale B ancienne et guérie
Ag HBs- ; Ac anti-HBs+ ; Ac anti-HBc-	Sujet vacciné contre l'hépatite B (ou hépatite B guérie très ancienne)
Ag HBs+ ; Ag HBe+ ; Ac anti-HBe- ; IgM anti-HBc- ; ADN VHB+ > 2 000 UI/mL	Hépatite chronique B en phase de réplication
Ag HBs+ ; Ag HBe- ; Ac anti-HBe+ ; IgM anti-HBc- ; ADN VHB- (ou < 2 000 UI/mL)	Porteur inactif de l'antigène HBs
Ag HBs+ ; Ag HBe- ; Ac anti-HBe+ ; IgM anti-HBc- ; ADN VHB+	Hépatite chronique B en phase de réplication à virus mutant
NB : Il est important de déterminer s'il existe une surinfection par le virus Delta ; l'Ag Delta est rarement retrouvé et l'infection est donc affirmée par la présence d'Ac anti-Delta.	
Ag Delta+ ou Ac anti-Delta+ ; IgM anti-HBc+	Co-infection VHB et virus Delta
Ag Delta+ ou Ac anti-Delta+ ; IgM anti-HBc-	Surinfection à virus Delta chez un porteur chronique du VHB

HÉPATITE VIRALE CHRONIQUE B (4)

Évaluation de l'atteinte hépatique – décision de traitement

L'évaluation de l'atteinte hépatique repose sur la ponction biopsie hépatique. Elle doit être pratiquée chez les patients qui ont une élévation des ALAT.

L'atteinte du foie pourrait également être évaluée par des méthodes non invasives : l'*Actitest*/*Fibrotest* et l'élastométrie impulsionnelle (*Fibroscan*) mais ces méthodes n'ont été validées que dans l'hépatite C et pas dans l'hépatite B (*cf.* Hépatite C).

En fonction de l'activité, de la fibrose et du terrain, on décide de la mise en route ou non du traitement.

Indications thérapeutiques

Cas général

Les patients doivent être traités si ADN VHB > 2 000 UI/mL et/ou ALAT > N et/ou lésions nécrotico-inflammatoires et/ou fibrose modérée à sévère (A2F2).

Doivent être également pris en compte l'âge et l'état général.

Indications particulières

- Patients immunotolérants : ALAT normales, ADN VHB > 10^7 UI/mL en l'absence de cirrhose ou d'antécédent familial de carcinome hépatocellulaire : surveillance.
- Patient ayant une hépatite chronique B peu sévère : ALAT < 2N et lésions histologiques < A2F2 : surveillance.
- Patients ayant une cirrhose compensée et un ADN viral détectable : traitement, quelle que soit la virémie (même < 2 000 UI/mL).
- Patients ayant une cirrhose décompensée : traitement urgent.

HÉPATITE VIRALE CHRONIQUE B (5)

Traitement

Objectifs du traitement

Le but du traitement est d'obtenir un arrêt de la multiplication virale avec une séroconversion dans le système e (pour les virus sauvages) voire dans le système s. L'arrêt de la réplication virale permet de limiter l'évolution des lésions hépatiques vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Prise en charge à 100 %.

Bilan préthérapeutique

Cf. **Médicament interféron alpha**.

Traitement

On dispose de 2 types de traitements : l'**interféron** et les **analogues nucléosidiques** ou **nucléotidiques**.

– On a tendance à utiliser en première intention l'**interféron** dans les hépatites B chroniques avec Ag HBe+. En effet, sous **interféron**, les Ac anti-HBe apparaissent dans 30 à 40 % des cas et la durée du traitement est codifiée (1 an). À long terme, l'Ag HBs peut se négativer pour laisser place à des Ac anti-HBs.

– Les **analogues nucléosi(ti)diques** sont bien tolérés, efficaces aussi bien chez les patients Ag HBe+ que AgHBe-. Leur limite est le risque d'émergence de mutants résistants ; avec les nouvelles molécules, le risque à 5 ans est très faible. De plus, la durée du traitement n'est pas codifiée ; un traitement à vie est envisageable.

Arrêt de l'alcool et de tout médicament hépatotoxique (le paracétamol n'est pas contre-indiqué).

Il n'y a aucun régime particulier à suivre (le régime pauvre en graisses est inutile) mis à part l'arrêt de l'alcool ;

Plusieurs médicaments ont l'AMM pour le traitement de l'hépatite chronique B :

– **Interféron alpha pégylé**

PÉGASYS : 180 µg/sem. pendant 1 an.

Le bilan préthérapeutique est développé dans la fiche pharmacologique.

Prévention du syndrome pseudo-grippal : **paracétamol** (***DOLIPRANE***) : 1 g avant l'injection à renouveler éventuellement si besoin.

– Analogues nucléosidiques et nucléotidiques

On utilise deux types de molécules qui ont un profil de résistance très faible : analogue nucléosidique, **entécavir** (***BARACLUDE***) 1 cp. à 0,5 mg/j ou **analogue nucléotidique**, **ténofovir** (***VIRÉAD***) : 1 cp. à 245 mg/j.

– **Ténofovir**

Le ***VIRÉAD***, utilisé dans l'infection par le VIH, est également efficace sur le VHB. Il aurait une efficacité semblable à l'**adéfovir**.

La **lamivudine** (***ZEFFIX***) et l'**adéfovir** (***HEPSERA***) ne doivent plus être utilisés en première intention.

Facteurs de bonne réponse au traitement pour une hépatite virale chronique B :

Traitement par **interféron** :
- Infection récente.
- Absence de déficit immunitaire.
- Transaminases élevées.
- Activité histologique marquée.
- Charge virale faible $< 10^7$ UI/mL.
- Génotype A.

Traitement par **analogue nucléosi(ti)dique** :
- Charge virale faible $< 10^7$ UI/mL.
- Négativation rapide de la virémie.

Surveillance

– Virémie (ADN VHB) : tous les 3 mois.

– Si AgHBe+, contrôle tous les 3 mois.

– Surveillance des effets indésirables de l'**interféron**.

– Surveillance de la fonction rénale régulière.

– Dépistage du carcinome hépatocellulaire tous les 6 mois.

HÉPATITE VIRALE CHRONIQUE B (6)

Prévention

Vaccination

Des recommandations ont été faites en 2003 [3].

C'est la meilleure prévention.

La vaccination universelle de tous les nourrissons est à recommander fortement en raison du bénéfice individuel et collectif et de l'absence de complication rapportée lors de la vaccination à cet âge.

Un programme de rattrapage de la vaccination à destination des enfants et des adolescents est fortement recommandé.

La vaccination doit également être systématique chez les groupes à risque en particulier chez les personnels de santé (médecins, infirmière, étudiants en médecine et paramédicaux, personnels de laboratoire et des centre d'hémodialyse, etc.), les insuffisants rénaux, les cirrhotiques (pour une autre étiologie que l'hépatite B, etc.).

La vaccination comporte 3 inj. IM à un mois d'intervalle, un rappel à 1 ans puis tous les 5 ans. On peut aussi proposer 2 inj. à 1 mois d'intervalle puis un rappel à 6 mois et tous les 5 ans.

Le taux d'anticorps protecteur est obtenu 2 à 3 mois après la vaccination dans 95 % des cas ; il n'est pas nécessaire de vérifier le taux d'Ac anti-HBs chez les sujets immunocompétents. Dans les autres cas, si le taux est < 10 mUI/L, des injections supplémentaires de vaccin sont indiquées. Si celles-ci restaient inefficaces, il a été suggéré que les patients non-répondeurs à la vaccination pourraient néanmoins ne pas développer d'hépatite B.

Il a été suggéré que le vaccin contre le VHB pourrait être à l'origine de maladies démyélinisantes (sclérose en plaques). L'association française pour l'étude du foie et l'ANAES ont souligné que les études épidémiologiques n'ont pas montré d'association convaincante mais ne permettent pas d'exclure une association de faible ampleur. De plus, le risque de sclérose en plaques n'existe pas chez l'enfant. En pratique, il est simplement déconseillé de vacciner les patients atteints de sclérose en plaques.

Séroprévention

Elle est indiquée en cas de risque de contamination chez un sujet non vacciné ou en particulier chez le nouveau-né d'une mère ayant une hépatite B aiguë ou porteuse chronique de l'Ag HBs. On utilise des **immunoglobulines anti-hépatite B** :

– contact sexuel : 500 UI en IM ;
– contact sanguin : 500 UI dans les 24 h ou 10 000 UI si délai de 48 h ;
– nouveau-né : 8 UI/kg sans dépasser 500 UI.

Une vaccination doit systématiquement être associée, mais dans un point d'injection différent.

HÉPATITE VIRALE CHRONIQUE B (7)

Hépatite chronique Delta

L'**interféron** est le seul traitement à avoir montré une certaine efficacité. On peut proposer ***PÉGASYS*** : 180 µg/sem. pendant 1 an.

Cirrhose post-hépatitique B

Les complications et les traitements sont les mêmes que pour la cirrhose alcoolique (*Cf.* Cirrhose non complquée) (sauf bien sûr l'hépatite alcoolique aiguë).
La transplantation est indiquée en cas de cirrhose sévère, c'est-à-dire avec un taux de prothrombine < 50 % et/ou compliquée d'ascite.
L'infection sur le greffon peut entraîner une hépatite aiguë parfois sévère voire fulminante ; le risque est l'hépatite chronique sur le greffon qui se complique souvent de cirrhose. On utilise les **analogues nucléosi(ti)diques** et les **immunoglobulines anti-HBs** pour prévenir les récidives.

Cirrhose post-hépatitique Delta

Le risque de récidive sur le greffon est faible si une immunoprophylaxie anti-HBs est instituée.

On parle de portage inactif de l'antigène HBs à deux conditions :
– transaminases strictement normales à plusieurs dosages successifs ;
– ADN VHB - < 2 000 UI/mL.
Une surveillance régulière est utile du fait du risque de réactivation virale.

CONSENSUS
[1] Chronic hepatitis B : an update — Hepatology 2009 ; 50 : 1, *AASLD*, 2009, www.aasld.org
[2] EASL Clinical Practice Guidelines : management of chronic hepatitis B — J Hepatol 2009 ; 50 : 227-42, *EASL*, 2009, www.easl.eu
[3] Vaccination contre le virus de l'hépatite B, *Anaes*, 2003, www.has-sante.fr

ANTIVIRAUX - ANTI VHB (1)

■ Entécavir

BARACLUDE					
Patient n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique : 0,5 mg x 1/j Patient résistant à la **lamivudine** : 1 mg x 1/j, prise à jeun (plus de 2 h avant ou plus de 2 h après un repas)	30 cp. 0,5 mg 30 cp. 1 mg c-mes. 0,05 mg/mL	528,91 528,91 612,79	I I I	65 % 65 % 65 %	17,63 17,63

PROPRIÉTÉS

Analogue nucléosidique de la guanosine phosphorylé en forme triphosphate active. Par compétition avec le substrat naturel, le désoxyguanosine triphosphate, l'entécavir triphosphate inhibe les 3 fonctions de la polymérase virale : l'amorce des polymérases du VHB, la transcription inverse du brin négatif d'ADN à partir de l'ARN messager prégénomique, et la synthèse du brin positif d'ADN du VHB.

INDICATIONS

Hépatite chronique virale B en phase de réplication et active histologiquement ou fibrose. Cirrhose virale B.

ONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active.
Grossesse, allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale : adapter la posologie (*cf.* tableau *infra*).

Cl. créatinine (mL/min)	Dosege de ***BARACLUDE***	
	Patients naïfs de nucléosides	Patients résistants à la **lamivudine**
≥ 50	0,5 mg x1 /j	1 mg x 1/j
30-49	0,25 mg x 1/j* ou 0,5 mg/48 h	0,5 mg x 1/j
10-29	0,15 mg x 1/j ou 0,5 mg/72 h	0,3 mg x 1/j ou 0,5 mg/48 h
< 10 Hémodlialyse ou DPAC**	0,05 mg x1/j ou 0,5 mg/5-7 j	0,1 mg x 1/j ou 0,5 mg/72 h

Exacerbations de l'hépatite : augmentation transitoire des transaminases.

L'**entécavir** ne doit pas être utilisé chez les patients co-infectés VIH/VHB ne recevant pas de traitement antirétroviral hautement actif (HAART).

EFFETS SECONDAIRES

Céphalée, sensation vertigineuse, somnolence. Vomissements, diarrhée, nausée, dyspepsie. Fatigue, insomnie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Augmentation de la concentration sérique de l'**entécavir** en cas de prise simultanée d'une molécule altérant la fonction rénale.

* Pour les doses < 0,5 mg, ***BARACLUDE*** solution buvable est recommandée
** Les jours d'hémodialyse, administrer l'**entécavir** après l'hémodialyse

ANTIVIRAUX - ANTI VHB (2)

■ Lamivudine

ZEFFIX					
Hépatite chronique B : 100 mg/j Choisir la suspension buvable si des doses < 100 mg/j sont utilisées (insuffisance rénale)	28 cp. 100 mg 1 fl. 240 mL (5 mg/mL) + pipette doseuse	90,44 41,75	I I	65 % 65 %	3,23 41,75

PROPRIÉTÉS

Antiviral très actif contre le virus VHB. La **lamivudine** est transformée en lamivudine triphosphate dans les hépatocytes, s'intègre dans le génome viral et inhibe la transcriptase inverse et l'ADN polymérase virale. Elle n'interfère pas avec le métabolisme cellulaire normal.

INDICATIONS

Hépatite B chronique de l'adulte avec réplication virale et :
– inflammation hépatique active histologiquement documentée et/ou fibrose ;
– ou atteinte hépatique décompensée.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse au 1er trimestre.
Allaitement.
Hypersensibilité à la **lamivudine**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Expérience clinique
Le traitement doit être administré jusqu'à la séroconversion dans le système e (ou dans le système s) avec VHB DNA négatif. L'arrêt du traitement peut aussi être envisagé en cas de retour à des valeurs sériques d'ALAT préthérapeutiques ou à une détérioration histologique.
La **lamivudine** entraîne des mutations virales, notamment la mutation YMDD : 20 % à 1 an et 53 % à 3 ans de traitement. La poursuite du traitement malgré ces mutations permettrait toutefois de maintenir un certain bénéfice. Les implications à long terme de ces mutations sont inconnues. 53 % des patients reviennent au virus sauvage après arrêt de la **lamivudine**. Il existe ainsi un risque d'exacerbation de la maladie à l'arrêt du traitement. En pratique, la présence d'une mutation YMDD implique de ne pas arrêter le traitement.

Insuffisance rénale
Adapter la posologie (*cf.* tableau *infra*).

Cl. créatinine (mL/min)	Posologie initiale	Dose d'entretien
30 à 50	20 mL (100 mg)	10 mL (50 mg)
15 à 30	20 mL (100 mg)	5 mL (25 mg)
5 à 15	7 mL (35 mg)	3 mL (15 mg)
< 5	7 mL (35 mg)	2 mL (10 mg)

EFFETS SECONDAIRES

La **lamivudine** est très bien tolérée chez les patients infectés par le VHB. Les effets indésirables les plus fréquents sont : malaise, asthénie, infections respiratoires, gêne au niveau de la gorge et des amygdales, céphalées, douleur ou gêne abdominale, nausée, vomissements, diarrhées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

BACTRIM : augmentation de 40 % de l'exposition à la **lamivudine** mais en l'absence d'insuffisance rénale, ne pas modifier la posologie de la **lamivudine**.

ANTIVIRAUX - ANTI VHB (3)

■ Adéfovir dipivoxil

HEPSERA					
1 cp. x 1/j, à prendre au moment ou en dehors des repas	30 cp. 10 mg	512,68	I	65 %	17,09

PROPRIÉTÉS

L'**adéfovir dipivoxil** est une prodrogue orale de l'adéfovir, analogue nucléotidique phosphonate acyclique de l'adénosine monophosphate, qui est converti en adéfovir diphosphate. L'adéfovir diphosphate inhibe les polymérases virales par compétition directe de liaison avec le substrat naturel (désoxyadénosine triphosphate) et, après incorporation dans l'ADN viral, il provoque la terminaison de la chaîne d'ADN. L'adéfovir diphosphate inhibe de manière sélective les polymérases de l'ADN du VHB à des concentrations 12, 700 et 10 fois plus faibles que celles nécessaires pour inhiber respectivement les polymérases α, β et γ de l'ADN humain. L'adéfovir diphosphate a une demi-vie intracellulaire comprise entre 12 et 36 h dans les lymphocytes activés et au repos.

L'adéfovir est actif *in vitro* vis-à-vis de toutes les formes courantes de VHB résistantes à la lamivudine.

Aucune mutation de l'ADN polymérase du VHB associée à une résistance à l'adéfovir n'a été identifiée *in vitro*.

INDICATIONS

Hépatite B chronique avec réplication virale active, élévation persistante des ALAT, inflammation hépatique active et fibrose histologiquement prouvées.

Hépatite B décompensée.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Adapter la posologie à la clairance de la créatinine :

– 20 à 49 mL/min : 1 cp./48 h ;
– 10 à 19 mL/min : 1 cp./72 h ;
– hémodialyse : 1 cp./7 h après la dialyse.

EFFETS SECONDAIRES

Très fréquent : asthénie.

Fréquents : nausées, flatulences, diarrhées, dyspepsie, douleurs abdominales, céphalées.

Apparition fréquente d'une insuffisance rénale (néphropathie tubulaire).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Adapter la posologie des médicaments associés en cas d'élévation de la créatininémie.

IMMUNOGLOBULINES SPÉCIFIQUES ANTI-HÉPATITE B

■ Immunoglobulines G contenant des anticorps anti-HBs

IMMUNOGLOBULINES ANTI-HBs					
Inj. IV ou IM Prévention après contact sexuel : 500 UI Sérovaccination des nouveau-nés de mère HBs- : 30 UI/kg à la naissance, à répéter jusqu'à ce que la protection soit assurée par des anticorps produits activement Prévention d'une contamination accidentelle par voie IV : 5 000 UI si le traitement est débuté dans les 24 h ; cette dose doit être doublée si le délai dépasse 24 h ou si l'Ag HBs est présent dans le produit contaminant Prévention de la réinfection du greffon lors de transplantations hépatiques : 10 000 UI/j le jour de la greffe et les 6 j qui suivent puis traitement d'entretien à renouveler en fonction du taux d'Ac anti-HBs qui doit rester > 100 UI/L	1 ser. 100 UI (1 mL) 1 ser. 500 UI (5 mL)		I I		

PROPRIÉTÉS

Gammaglobulines spécifiques anti-HBs assurant une immunoprotection contre l'hépatite B ; demi-vie de 21 jours. Le mode d'obtention de ces immunoglobulines exclut le risque de transmission du VIH et des hépatites virales.

INDICATIONS

Prévention de l'hépatite B :
– chez les nouveau-nés de mère HBs+ (à associer à la vaccination) ;
– chez un sujet en cours de vaccination ou dont la sérologie vis-à-vis du VHB est inconnue ou négative, après contamination accidentelle (produit sanguin HBs+, contact sexuel, toxicomanie, etc.) ;
– chez les sujets à risque lorsque la vaccination est inefficace (insuffisants rénaux, immunodéprimés).

Prévention de la réinfection du greffon par le VHB lors des transplantations hépatiques chez les patients porteurs du VHB.

CONTRE-INDICATIONS

Déficit complet en IgA.
Immunisation anti-IgA.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de contage, pratiquer la recherche des marqueurs du VHB avant l'injection des gammaglobulines.
En cas d'association au vaccin anti-hépatite B, pratiquer les 2 inj. à des sites différents avec des aiguilles différentes.
Ne pas utiliser de vaccins à virus vivants atténués (rougeole, oreillons, rubéole, poliomyélite buvable, etc.) dans les 15 j qui précèdent et les 2 mois qui suivent l'injection des gammaglobulines (risque d'échec de la vaccination).
L'injection IV doit se faire en une seule fois, immédiatement après la reconstitution du produit, à l'aide d'un filtre, sans dépasser un débit de 0,01 mL/kg/min pendant la première demi-heure puis en augmentant progressivement en fonction de la tolérance.

EFFETS SECONDAIRES

Exceptionnellement, sensation de malaise ou rash cutané cédant spontanément ou après injection d'**antihistaminiques H_1** ou de **corticoïdes**.
Voie IV : réactions d'intolérance en cas de débit trop rapide (fièvre, frissons, modifications hémodynamiques) ; dans ce cas, arrêter transitoirement la perfusion et injecter en IV des **corticoïdes** ou des **antihistaminiques H_1** ; de telles réactions impliquent la recherche d'anticorps anti-IgA.
Rarement, réactions d'intolérance chez les transplantés hépatiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Cf. Précautions d'emploi.

VACCIN ANTI-HÉPATITE B (1)

■ Vaccin anti-hépatite B

VACCIN GenHevac B PASTEUR					
Primovaccination : 3 inj. IM à 1 mois d'intervalle ; rappel : 1 inj. à 1 an puis tous les 5 ans En cas d'insuffisance rénale faire une 4e inj. 2 mois après la 3e Autre schéma possible : 2 inj. à 1 mois d'intervalle ; rappel à 6 mois puis tous les 5 ans Chez les nouveau-nés de mère HBs+, administrer simultanément la 1re dose de vaccin et les immunoglobulines spécifiques	1 ser. 0,5 mL	18,56		65 %	18,56
VACCIN ENGERIX B					
VACCIN ENGERIX B adulte 20 µg Idem ***VACCIN GenHevac B PASTEUR***	1 ser. 1 mL	18,56		65 %	18,56
VACCIN ENGERIX B enfant et nourrisson 10 µg Même schéma vaccinal que ***VACCIN GenHevac B PASTEUR*** mais forme réservée à l'enfant	1 ser. 0,5 mL	10,67		65 %	10,67
VACCIN HB-VAX					
VACCIN HB-VAX 10 µg Idem ***VACCIN GenHevac B PASTEUR***	1 ser. 1 mL	17,65	I	65 %	17,65
VACCIN HB-VAX 5 µg Même schéma vaccinal que ***VACCIN GenHevac B PASTEUR*** mais forme réservée à l'insuffisant rénal	1 ser. 1 mL	10,15	I	65 %	10,15

VACCIN ANTI-HÉPATITE B (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Vaccin préparé à partir d'une fraction antigénique virale non infectante (Ag HBs). L'immunité apparaît dans presque 100 % des cas après la troisième injection.
Le vaccin protège également de l'hépatite Delta puisque ce virus ne peut se répliquer chez les patients infectés par le virus de l'hépatite B.
Durée de la protection : 5 ans minimum.

INDICATIONS

Prévention de l'hépatite B.
La vaccination devrait être systématique dans l'enfance.
Chez l'adulte, elle concerne tous les sujets exposés à un risque de contamination, en particulier les professions médicales et paramédicales ; les patients insuffisants rénaux et polytransfusés ; les militaires, pompiers, grands voyageurs, toxicomanes prostitués, homosexuels, etc.
La sérovaccination est indiquée chez les nouveau-nés de mère HBs+ et chez les sujets non vaccinés pour prévenir une infection accidentelle.

CONTRE-INDICATIONS

Aucune.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas congeler ; conserver au frais (4 à 8 °C) ; agiter le vaccin avant l'injection.
L'injection doit être faite de préférence chez l'adulte dans le deltoïde et chez le nouveau-né et l'enfant dans la partie antéro-latérale de la cuisse. Exceptionnellement, en cas de risque hémorragique (hémophiles), le vaccin pourra être injecté par voie sous-cutanée.
Faire une 4e injection en cas d'insuffisance rénale.
Étant donné la longue période d'incubation de l'hépatite B, il est possible que l'infection, non reconnue, soit présente au moment de la vaccination. Dans de tels cas, il se peut que la vaccination soit sans effet sur le développement de l'hépatite B.

EFFETS SECONDAIRES

Douleur locale transitoire cédant en 48 h, voire induration.
Très rarement, syndrome pseudo-grippal, vertiges, rash, prurit, urticaire.
D'autres syndromes ont été décrits mais la relation avec la vaccination est douteuse : anaphylaxie, hypotension, syndrome de Guillain-Barré, névrite optique, sclérose en plaques.

> Bien que les études soient contradictoires, la vaccination contre l'hépatite B semble favoriser les poussées chez les patients ayant une sclérose en plaques avérée et doit donc être évitée chez ces patients. En revanche, elle n'est pas contre-indiquée chez les autres membres de la famille. Les autres vaccinations sont autorisées en dehors des poussées chez une patiente atteinte de sclérose en plaques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Diminution de l'efficacité du vaccin chez les patients immunodéprimés (cirrhotiques, insuffisants rénaux, transplantés, sujets infectés par le VIH, etc.).
Injecter en un site différent avec une aiguille différente les immunoglobulines anti-HBs.
Le contrôle des taux sériques d'anticorps anti-HBs est inutile :
– avant la vaccination (il n'y a pas de risque de vacciner un sujet HBs+) ;
– après la vaccination chez les sujets immunocompétents.
Un taux 10 UI/L est considéré comme protecteur.

HÉPATITE VIRALE CHRONIQUE C (1)

La conférence de consensus de 2002 est obsolète compte tenu des avancées dans les méthodes non invasives pour explorer l'atteinte hépatique et dans l'efficacité des traitements.

Ce chapitre va donc plus loin que la conférence de consensus.

Les hépatites chroniques virales sont le plus souvent asymptomatiques et découvertes de façon fortuite ou lors d'un dépistage.

La prévalence de l'anticorps anti-VHC en France est de 1 à 1,5 % de la population, soit 500 000 à 600 000 personnes. Plus de 70 % des sujets infectés par le VHC vont développer une hépatite chronique.

L'arbre suivant résume l'attitude à adopter devant la découverte d'une sérologie VHC positive.

Groupes à risque pour l'infection par le VHC nécessitant un dépistage

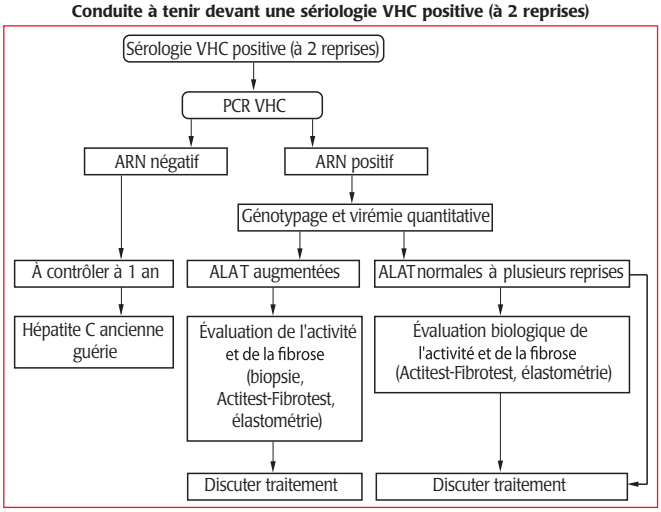
Groupe à fort risque :
– sujet ayant reçu du sang ou des dérivés de sang avant mars 1990 ;
– hémophiles ;
– hémodialysés et transplantés ;
– toxicomanes IV.

Groupe à faible risque :
– entourage familial d'un sujet infecté par le VHC ;
– antécédent d'acte invasif diagnostique ou thérapeutique (chirurgie, endoscopie avec biopsie, exploration endocavitaire).

Et dépister toute personne ayant des ALAT augmentées.

HÉPATITE VIRALE CHRONIQUE C (2)

Conduite à tenir devant une sériologie VHC positive (à 2 reprises)



Évaluation de l'atteinte hépatique

La méthode de référence est la ponction biopsie hépatique.
Les tests non invasifs sont maintenant recommandés par l'HAS pour l'évaluation de l'atteinte hépatique. Ils permettent d'éviter la biopsie mais ne sont pas remboursés.

Ponction biopsie hépatique

C'est la méthode de référence.

Fibrostest/Actitest

Les dosages des paramètres suivants permettent d'évaluer la fibrose hépatique : alpha2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, la bilirubine totale et la gamma-GT, paramètres ajustés sur l'âge et le sexe du patient.
L'ajout de l'ALAT aux dosages précédents permet d'évaluer l'activité.
Pour prescrire le *Fibrotest/Actitest*, il faut mentionner sur l'ordonnance le dosage des paramètres précédents et demander en plus le calcul de l'*Actitest* et du *Fibrotest*.
Le coût est de 50 euros, non remboursés.
Limites de ce test : il ne donne qu'un risque d'activité et de fibrose. Il n'est pas interprétable en cas d'hémolyse ou d'un syndrome de Gilbert (élévation de la bilirubine).

Élastographie impulsionnelle ultrasonore (*fibroscan*)

Cette méthode permet de mesurer l'élasticité du foie et de quantifier la fibrose en kPa. Cet examen n'est pas réalisable en cas d'obésité (paroi abdominale trop épaisse). Cet examen n'est pas remboursé.

HÉPATITE VIRALE CHRONIQUE C (3)

Traitement

Objectifs du traitement

Le but du traitement est d'obtenir une inhibition de la réplication virale afin de réduire l'activité de l'hépatite chronique et de prévenir l'évolution vers une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire.
Au stade tardif (cirrhose), le but du traitement est plutôt de limiter le risque d'évolution vers le carcinome hépatocellulaire.

La réponse au traitement s'évalue à court et à long terme.

► *À court et moyen terme*

Réponse virologique : négativer la recherche de l'ARN viral par PCR.

Réponse histologique : améliorer les lésions hépatiques.

Réponse biochimique : normaliser l'activité sérique des transaminases (ALAT).

► *À long terme*

Éviter l'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

L'évolution naturelle de l'hépatite C est assez lente :
– 20 % des patients développent une cirrhose après 20 ans d'évolution (parfois plus rapidement) ;
– une fois la cirrhose présente, l'incidence du carcinome hépatocellulaire est de 3 à 5 %.

HÉPATITE VIRALE CHRONIQUE C (4)

Traitement

• Bilan préthérapeutique (*cf.* ci-dessous).
• Prise en charge à 100 %.
• Hospitalisation brève pour éducation et début du traitement.
• Arrêt de l'alcool et de tout médicament hépatotoxique (le **paracétamol** n'est pas contre-indiqué).
Il n'y a aucun régime particulier à suivre (il n'est notamment pas utile de prescrire un régime pauvre en graisses) mis à part l'arrêt de l'alcool.
En 2002, le traitement de référence est la bithérapie associant :
• **Interféron alpha pégylé** (***VIRAFÉRON-PEG***, ***PÉGASYS***). Le ***VIRAFÉRON-PEG*** est prescrit à la posologie de 1,5 µg/kg x 1/sem. en SC. Le ***PÉGASYS*** est prescrit à la dose de 180 µg x 1/sem. en SC quel que soit le poids.
• **Ribavirine** (***RÉBÉTOL*** ou ***COPEGUS***), la posologie est adaptée au poids :
Avec le ***VIRAFÉRON-PEG*** :
– < 65 kg 2 gél. 200 mg x 2/j ;
– 65-85 kg 2 gél. 200 mg le matin + 3 gél. 200 mg le soir ;
– > 85 kg 3 gél. 300 mg x 2/j.
Avec le ***PÉGASYS*** :
– génotype 1 ou 4 : < 75 kg, 1 000 mg ; ≥ 75 kg : 1 200 mg ;
– génotype 2 ou 3 : 800 mg.
(la dose minimale de **ribavirine** est 10,6 mg/kg/j). La posologie peut également être adaptée au génotype viral (génotype 3 : 800 mg/j).
• Prévention du syndrome pseudo-grippal : **paracétamol** (***DOLIPRANE***) : 1 g avant l'inj. à renouveler éventuellement si besoin.
La prescription initiale doit être hospitalière, établie par un hépato-gastroentérologue ou un interniste ; le renouvellement peut être fait en ville par tout médecin généraliste.
• La durée du traitement est de 6 mois pour les virus de génotype 2 et 3 et de 1 an pour les virus de génotype 1, 4 et 5. Si la charge virale n'a pas diminué d'un facteur 100 (2 log) après 3 mois de traitement pour les virus de génotype 1, il n'est pas nécessaire de le poursuivre si le but est l'éradication virale. Pour les génotypes 1 avec une charge virale faible et une réponse précoce, la durée du traitement peut être ramenée à 6 mois.
• Les données les plus récentes montrent que :
– en cas de réponse ultraprécoce (ARN négatif après 1 mois de traitement), on pourrait ne traiter que pendant 3 mois les génotypes 2 ou 3 et 6 mois les génotypes 1 ;
– en cas de réponse lente (négativation de l'ARN en 6 mois), la poursuite du traitement pendant 18 mois au total augmente la probabilité de réponse prolongée.
• Une contraception doit être prescrite du fait de l'effet tératogène de la **ribavirine** :
– chez la femme : pendant le traitement et les 4 mois qui suivent son arrêt ;
– chez l'homme : les rapports sexuels non protégés doivent être évités avec une femme enceinte ; l'homme ne doit pas entraîner de grossesse pendant le traitement et les 7 mois (2 cycles de spermatogenèse) qui suivent son arrêt.
Au stade de cirrhose, si le but devient la prévention du carcinome hépatocelluaire, le traitement repose sur l'interféron et il n'est pas indispensable d'associer la **ribavirine**.

HÉPATITE VIRALE CHRONIQUE C (5)

Évaluation de la réponse au traitement

Les meilleurs facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement sont : l'infection par un virus de génotype 2 ou 3, une virémie faible et une fibrose peu avancée.
Les facteurs de mauvaise réponse sont : une co-infection par le VIH, une consommation d'alcool et la présence d'une fibrose avancée ou d'une cirrhose.

► *Réponse virologique*
C'est la plus importante. C'est la négativation de l'ARN du VHC dans le sérum. Elle est obtenue chez environ 45 % des patients infectés par un virus de génotype 1 ; ce chiffre dépasse 80 % pour les virus de génotype 2 ou 3. La réponse virologique est corrélée à la réponse biochimique.

► *Réponse biochimique*
• Réponse complète : en moyenne, 50 % des patients ont une normalisation des ALAT après 1 an de traitement mais la moitié rechute dans les 6 mois.
• Absence de réponse (pas de modification des transaminases) : 35 % des patients ; il est inutile de prolonger l'interféron plus de 3 mois.

► *Réponse histologique*
L'amélioration histologique est retrouvée à la fois chez les répondeurs complets et partiels.

Examens biologiques préthérapeutiques d'une hépatite C

– Anticorps anti-VHC ; virémie et génotypage viral ; Ag HBs ; sérologie VIH (avec numération des CD4 si +).
– NFS, plaquettes, glycémie, créatininémie, protéinurie ; électrocardiogramm
– ALAT, gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubinémie, albuminémie, taux de prothrombine ; α-fœto-protéine.
– Fer sérique, coefficient de saturation de la transferrine, ferritinémie.
– Anticorps : antimuscle lisse, antinucléaires, anti-LKM1, antimitochondries.
– TSH, anticorps antithyroperoxydase.
– β-hCG (chez la femme en âge de procréer sans contraception).
– En fonction du contexte : cryoglobulinémie, cuprémie, cupriurie, céruléoplasmine, α_1-antitrypsine.

HÉPATITE VIRALE CHRONIQUE C (6)

Surveillance d'un patient sous interféron

Bilan à pratiquer

Il est détaillé dans le tableau suivant.

	MOIS DE TRAITEMENT																
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M14	M16	M18	M21	M24
EFFICACITÉ																	
Examen clinique	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ALAT ASAT	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
PCR	+		+			+						+			+		
TOLÉRANCE																	
NFS plaquettes	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				
TSH		+		+		+		+		+		+			+		

Les tableaux suivants reprennent les recommandations d'adaptation des doses.
Néanmoins, lorsqu'on diminue les doses d'**interféron** et/ou de **ribavirine**, on diminue la probabilité de réponse au traitement.
On peut donc proposer comme alternative :

– en cas d'anémie : ajout d'**érythropoïétine** type ***ARANESP*** 500 µg/3 sem. ou ***EPREX*** 10 000 UI/sem. ;
– en cas de leuconeutropénie, on peut ajouter un facteur de croissance granulocytaire type **pegfilgrastim** ***NEULASTA*** 6 mg : 1 inj. SC.

Adaptation de la posologie de l'interféron pégylé (*VIRAFÉRON-PEG*) et de la ribavirine

Test	Diminuer la **ribavirine** à 600 mg/j (1 gél. le matin et 2 le soir) si :	Diminuer ***VIRAFÉRON-PEG*** de moitié si :	Interrompre le traitement si :
Hémoglobine	< 10 g/dL		< 8,5 g/dL
Hémoglobine avec antécédents cardiaques	chute ≥ 2 g/dL sur 1 mois de traitement		< 12 g/dL après 1 mois de traitement à dose réduite
Leucocytes		< 1 500/mm³	< 1 000/mm³
Neutrophiles		< 750/mm³	< 500/mm³
Plaquettes		< 50 000/mm³	< 25 000/mm³
Bilirubine conjuguée			2,5 x limite supérieure de la normale
Bilirubine non conjuguée	> 8,5 µmol/L		> 68,4 µmol/L pendant plus de 4 sem.
Créatininémie			> 177 µmol/L
ALAT/ASAT			2 x valeurs initiales et > 10 x limite supérieure de la normale

HÉPATITE VIRALE CHRONIQUE C (7)

Adaptation de la posologie de l'interféron pégylé (*PÉGASYS*) et de la ribavirine

Test	Posologie de ***PÉGASYS***	Posologie de la **ribavirine**
Neutropénie		
< 750/mm³	135 µg	Pas de modification
< 500/mm³	Arrêt	Pas de modification
Thrombopénie		
< 50 000/mm³	90 µg	Pas de modification
< 25 000/mm³	Arrêt	Pas de modification
Élévation des ALAT		
1er temps	90 µg	Pas de modification
2e temps si persistance	Arrêt	Pas de modification
Variation de l'hémoglobine		
Pas d'antecédent cardiovasculaire		
Hb < 12 g/dL	Pas de modification	Pas de modification
8,5 < Hb < 10,5 g/dL	Pas de modification	Arrêt
Hb < 8,5 g/dL	Pas de modification	600 mg/j
Antecédent cardiovasculaire		
Hb < 12 g/dL	Pas de modification	600 mg/j
Chute Hb > 2 g/dL dans les 4 premières semaines	Pas de modification	Arrêt
Hb < 12 g/dL après 4 sem. de **ribavirine** à 600 mg/j	Pas de modification	Arrêt

HÉPATITE VIRALE CHRONIQUE C (8)

En cas de rechute

Un nouveau traitement en augmentant la posologie de l'**interféron** peut être proposé.

Cirrhose post-hépatitique C

Les complications et les traitements sont les mêmes que pour la cirrhose alcoolique (sauf bien sûr l'hépatite alcoolique aiguë). La transplantation est indiquée en cas de cirrhose sévère, c'est-à-dire avec un taux de prothrombine < 50 % et/ou compliquée d'ascite.
L'infection récidive constamment sur le greffon ; elle peut entraîner une hépatite aiguë ou chronique. Elle évolue lentement vers la cirrhose. Le traitement par **interféron** est difficile car il peut favoriser le rejet.

Précautions à prendre en cas d'hépatite C

Vis-à-vis de l'entourage

► *Vie sexuelle*
Le risque de transmission du VHC par voie sexuelle est très faible, inférieur à 5 %.
• En cas de vie sexuelle stable : dépister le partenaire ; s'il est négatif, on conseille pendant les règles ou en cas de lésion génitale d'éviter les rapports ou d'utiliser un préservatif. En dehors de ces situations, l'utilisation d'un préservatif ne s'impose pas.
• En cas de partenaires multiples, conseiller le préservatif qui protégera également contre les autres maladies sexuellement transmissibles.

► *Entourage familial*
• Éviter le contact potentiel sang à sang en ayant des objets de toilette personnels : rasoirs, brosse à dents et autre matériel dentaire, coupe-ongles, matériel d'épilation.
• Nettoyer et désinfecter immédiatement une plaie puis mettre un pansement.
Pas de précaution particulière pour la vaisselle.
Le virus n'est pas transmissible par le simple baiser.

► *Vie sociale*
Il n'y a aucune indication à isoler dans sa vie sociale une personne infectée par le VHC, qu'il s'agisse d'un adulte ou d'un enfant à la crèche ou à l'école.
Les activités sportives sont autorisées ; en cas de plaie ou coupure, effectuer immédiatement une désinfection et un pansement.

Pour la personne infectée elle-même

• Pas de régime alimentaire particulier mis à part l'arrêt définitif de la consommation de boissons alcoolisées. Une consommation même modérée favorise la réplication virale et aggrave les lésions hépatiques.
• Vaccination anti-hépatitique B.

Transmission de la mère à l'enfant

► *Grossesse*
Elle est autorisée, même en cas de réplication virale. Le risque de transmission est faible ; il augmente avec la charge virale.
Le traitement est contre-indiqué pendant la grossesse.
L'accouchement par voie basse est autorisé.

► *Allaitement*
Il est autorisé.

Chez le nouveau-né de mère ayant une hépatite chronique C, la recherche de l'ARN viral doit être pratiquée 6 mois à 1 an après la naissance ; la recherche d'anticorps n'est utile qu'après 1 an (temps nécessaire à l'élimination des anticorps maternels).

Sérologie VHC

Il n'y a pas lieu de répéter la recherche des Ac anti-VHC pour surveiller l'évolution d'une hépatite chronique C diagnostiquée.

Il n'y a pas lieu de rechercher à la naissance et pendant la première année de la vie les Ac anti-VHC chez un enfant né de mère positive pour le VHC.

INTERFÉRON ALPHA (1)

■ Peginterféron alfa-2b recombinant

VIRAFÉRON-PEG					
Hépatite chronique C : 1,5 µg/kg/sem. SC	1 fl. 50 µg stylo prérempli	95,83	I	65 %	95,83
	4 fl. 50 µg stylo prérempli	354,90	I	65 %	88,73
	1 fl. 80 µg stylo prérempli	150,19	I	65 %	150,19
	4 fl. 80 µg stylo prérempli	555,54	I	65 %	138,89
	1 fl. 100 µg stylo prérempli	186,19	I	65 %	186,19
	4 fl. 100 µg stylo prérempli	688,01	I	65 %	172,00
	1 fl. 120 µg stylo prérempli	219,93	I	65 %	219,93
	4 fl. 120 µg stylo prérempli	820,49	I	65 %	205,12
	1 fl. 150 µg stylo prérempli	1019,2	I	65 %	1019,20

■ Peginterféron alfa-2a recombinant

PÉGASYS					
Hépatite chronique C : 180 µg/sem. SC	1 fl. 135 µg	173,65	I	65 %	173,65
	4 fl. 135 µg	641,26	I	65 %	160,32
	1 fl. 180 µg	198,10	I	65 %	198,10
	4 fl. 180 µg	734,77	I	65 %	183,69

INTERFÉRON ALPHA (2)

Interféron alfa-2b recombinant

INTRONA					
Hépatite chronique C : 3 M UI x 3/sem. Hépatite chronique B : 5 M UI/m² x 3/sem. Leucémie à tricholeucocytes : 3 M UI x 3/sem. Sarcome de Kaposi : jusqu'à 36 M UI/j Leucémie myéloïde chronique : 9 M UI/j Lymphome cutané à cellules T : 18 M UI/j Mélanome malin, cancer du rein : 10 M UI/m²/j	1 fl. 10 M UI/1 mL 1 stylo 18 M UI/1,2 mL 1 fl. 18 M UI/3 mL 1 stylo 30 M UI/1,2 mL 1 stylo 60 M UI/1,2 mL	79,12 138,24 138,24 223,90 430,32	I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	79,12 138,24 138,24 223,90 430,32

Interféron alfa-2a recombinant

ROFÉRON-A					
Idem ***INTRONA***	1 fl. 3 MUI 12 fl. 3 MUI 1 fl. 4,5 MUI 12 fl. 4,5 MUI 1 fl. 6 MUI 12 fl. 6 MUI 1 fl. 9 MUI 12 fl. 9 MUI	26,54 265,18 38,48 389,03 49,57 511,91 71,75 755	I I I I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	26,54 22,10 38,48 32,42 49,57 42,66 71,75 62,92

INTERFÉRON ALPHA (3) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Interféron alpha 2a ou 2b produit par génie génétique. Propriétés multiples dont les mécanismes restent imparfaitement compris :
– activité antivirale : inhibition de la réplication en modulant le métabolisme de la cellule hôte ;
– activité immunomodulatrice : augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages ;
– activité antiproliférative sur certaines tumeurs.
L'**interféron pégylé** a une demi-vie prolongée et permet de ne pratiquer qu'une seule injection par sem. au lieu de 3. L'efficacité est supérieure et la tolérance identique à l'**interféron** non pégylé.

INDICATIONS

Hépatite chronique virale C histologiquement prouvée chez des patients n'ayant jamais été traités par **interféron alpha** et présentant des transaminases élevées, en l'absence de cirrhose décompensée.
Hépatite chronique active virale B de l'adulte histologiquement prouvée avec réplication virale persistante prouvée par le taux d'ADN sérique du VHB à 2 examens au moins, réalisés à environ 2 mois de distance dont 1 dans le mois précédant la mise sous traitement.
Leucémie à tricholeucocytes ; leucémie myéloïde chronique ; sarcome de Kaposi associé au sida ; lymphome cutané à cellules T.
Mélanome malin disséminé ; cancer du rein métastatique ou récidivant.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie à l'interféron ou à l'excipient.
Affection cardiaque préexistante (la fièvre et les frissons peuvent décompenser une insuffisance cardiaque).
Insuffisance rénale, hépatique ou médullaire sévère ; cirrhose du foie décompensée.
Antécédent d'épilepsie et/ou atteinte du système nerveux central ; antécédents psychiatriques graves.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : nécessité d'évaluer le bénéfice d'un traitement par rapport au risque pour le fœtus ; pas d'effet tératogène rapporté.
Allaitement : absence de données sur le passage dans le lait ; évaluation du bénéfice par rapport au risque nécessaire.
Chez des patients transplantés, l'effet du traitement immunosuppresseur peut être diminué du fait de l'activité immunomodulatrice de l'**interféron**.
Le développement de manifestations auto-immunes est favorisé par l'**interféron** chez des patients prédisposés.

EFFETS SECONDAIRES

Généraux : syndrome pseudo-grippal quasi constant, fatigue, fièvre, myalgies, lassitude ; ces effets peuvent être atténués par la prise de **paracétamol** (1 g avant l'inj. d'**interféron**) et l'injection de l'**interféron** au coucher.
Digestifs : anorexie, nausées, vomissements, troubles du transit.
Hépatiques : élévation des transaminases.
Neurologiques : vertiges, troubles mnésiques et du sommeil ; somnolence ; paresthésies.
Cardio-pulmonaires : variations tensionnelles, palpitations.
Cutanés : alopécie réversible, sécheresse cutanéo-muqueuse, psoriasis.
Rénaux : rarement insuffisance rénale.
Hématologiques : leucopénie fréquente, anémie et thrombopénie plus rarement.
Endocriniens : dysthyroïdies, hyperglycémie, hypocalcémie.
Réaction au point d'injection ; apparition d'anticorps anti-interféron.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Salicylés et **corticoïdes** inhibent l'action de l'interféron.
Toxicité digestive du **5-FU** augmentée.
Théophylline : contrôler les taux sériques.
Éviter les sédatifs.

Conditions de délivrance de l'interféron et de la ribavirine pour l'hépatite chronique C

– Prescription initiale hospitalière (privée ou publique), réservée aux spécialistes ou services spécialisés en gastro-entérologie, hépatologie, maladies de l'appareil digestif, médecine interne. Délivrance en officine sur présentation de l'ordonnance initiale.
– Renouvellement de la prescription : non restreint. Délivrance en officine sur présentation de l'ordonnance de renouvellement et de l'ordonnance initiale.
– La délivrance est uniquement hospitalière dans les autres indications.

ANTIVIRAUX - ANTI VHC (1)

Ribavirine

RÉBÉTOL					
Hépatite chronique C : < 65 kg 2 gél. x 2/j 65-85 kg 2 gél. matin + 3 gél. le soir > 85 kg 3 gél. x 3/j en association avec l'**interféron**	84 gél. 200 mg 140 gél. 200 mg 168 gél. 200 mg	370,49 603,13 718,63	I I I	65 % 65 % 65 %	4,41 4,31 4,28
RÉBÉTOL aérosol Infection à virus respiratoire syncitial	1 aérosol 20 mg/mL				
COPEGUS					
Hépatite chronique C : < 75 kg 2 cp. matin + 3 cp. le soir ≥ 75 kg 3 cp. x 2/j en association avec l'**interféron**	28 cp. à 200 mg 42 cp. à 200 mg 112 cp. à 200 mg 168 cp. à 200 mg	121,30 179,33 449,73 662,04	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	4,33 4,27 4,02 3,94

Prescription initiale par un médecin habitué à prendre en charge les hépatites C

ANTIVIRAUX - ANTI VHC (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Antiviral à large spectre actif sur les virus à ADN et ARN : virus de l'hépatite C (VHC), *influenza A et B, parainfluenza*, virus respiratoire syncitial (VRS), virus de la fièvre de Lassa.
La **ribavirine** pénètre dans les cellules et est convertie en dérivés mono-, di- et triphosphates. Son mécanisme d'action reste mal connu. Elle pourrait entraîner la synthèse d'un ARN viral anormal ou empêcher la réplication du génome viral. Seule, elle n'a pas prouvé son effet sur le VHC. En revanche, son association à l'interféron montre une action synergique entre les 2 molécules.

INDICATIONS

Hépatite chronique à virus C. La décision de traitement dépend du résultat de la biopsie hépatique et doit être discutée au cas par cas. Toutefois, en cas de génotype 2 ou 3, c'est-à-dire avec un taux de réponse au traitement élevé, il n'est pas toujours nécessaire de pratiquer la biopsie hépatique.
Infection à VRS.
Fièvre de Lassa.

CONTRE-INDICATIONS

Absolues

Grossesse : tératogène et clastogène chez l'animal.
Allaitement.
Les contre-indications absolues à la **ribavirine** sont :
– insuffisance rénale terminale ;
– anémie, hémoglobinopathie ;
– cardiopathie sévère ;
– absence de contraception.

Grossesse : tératogène et clastogène chez l'animal.
Allaitement.
Les contre-indications absolues à la **ribavirine** sont :
– insuffisance rénale terminale ;
– anémie, hémoglobinopathie ;
– cardiopathie sévère ;
– absence de contraception.

Relatives

Hypertension artérielle.
Âge avancé.
À ces contre-indications s'ajoutent celles de l'interféron lorsque ces deux molécules sont associées.

Hypertension artérielle;
Âge avancé.
À ces contre-indications s'ajoutent celles de l'**interféron** lorsque ces deux molécules sont associées.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prévention de la grossesse.
Homme traité : utilisation par le malade et sa partenaire, d'une contraception efficace pendant le traitement et les 7 mois qui suivent son arrêt ; la femme partenaire doit effectuer un test de grossesse tous les mois pendant le traitement et les 7 mois qui suivent son arrêt. L'homme dont la partenaire est enceinte doit porter des préservatifs pour éviter que la **ribavirine** n'entre en contact avec le vagin.
Femme traitée : une grossesse doit être évitée ; la femme traitée et son partenaire doivent utiliser, chacun, une méthode de contraception efficace pendant le traitement et les 4 mois qui suivent son arrêt. Un test de grossesse doit être réalisé avant de démarrer le traitement puis tous les mois pendant les traitements et les 4 mois qui suivent son arrêt.
Insuffisance cardiaque, angor, antécédent d'infarctus : surveillance rapprochée.
L'adaptation de la posologie en fonction des effets secondaires est rapportée dans le tableau ci-contre.

EFFETS SECONDAIRES

Anémie hémolytique pouvant nécessiter une adaptation de la posologie.
Dépression.
Bronchospasme : favorisé par un asthme préexistant, une bronchopneumopathie préexistante et la prise en aérosol du produit.
Conjonctivite.
Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La **ribavirine** inhibe la phosphorylation de la **zidovudine** et de la **stavudine** *in vitro*. En cas d'association à ces médicaments, surveiller la virémie du VIH. Si elle augmente, arrêter la **ribavirine**. Ce risque d'interaction peut persister 2 mois après l'arrêt de la **ribavirine**.

HÉPATITE AUTO-IMMUNE (1)

Définition

L'hépatite auto-immune (HCAI) est caractérisée par une agression des hépatocytes associée à la présence dans le sérum d'auto-anticorps. On distingue 2 types d'hépatite auto-immune en fonction du type d'anticorps retrouvé :
– type I : anticorps anti-muscle lisse : les plus spécifiques sont ceux avec une spécificité anti-actine ;
– type II : anticorps anti-LKM1 (*Liver Kidney Microsomal*).
La maladie touche dans 80 % des cas la femme entre 10 et 40 ans.
Le risque est l'évolution vers la cirrhose (le carcinome hépatocellulaire est rare).

Diagnostic

• Ponction-biopsie hépatique pour le diagnostic d'hépatite chronique.
• Recherche d'auto-anticorps pour le diagnostic d'auto-immunité.
Un score d'hépatite auto-immune a été proposé pour pouvoir faire facilement le diagnostic (*cf.* tableau Score diagnostique d'HCAI).
• Préthérapeutique : diagnostic d'HCAI certain si total > 15 et probable si total entre 10 et 15.
• Post-thérapeutique : diagnostic d'HCAI certain si total > 17 et probable si total entre 12 et 17.

HÉPATITE AUTO-IMMUNE (2)

Traitement

Corticothérapie et immunosuppresseur

► *Traitement d'attaque*

La **prednisone** (***CORTANCYL***) à la dose de 1 mg/kg/j est utilisée.

La posologie est rapidement diminuée à partir de la rémission biologique (qui doit intervenir entre 7 à 15 j) définie par des transaminases inférieures à 2 fois la normale.

En cas d'échec après 15 j de corticothérapie, on augmente la posologie à 2 mg/kg/j.

On peu adjoindre d'emblée de l'**azathioprine** (***IMUREL***) 1 à 2 mg/kg/j pour diminuer la posologie de la corticothérapie et limiter les effets secondaires.

Semaine	**Prednisone** seule (mg)	Traitement combiné	
		Prednisone (mg)	**Azathioprine** (mg)
1	60	30	50
2	40	20	50
3	30	15	50
4	30	15	50
5	20	10	50

On peut proposer de ne diminuer la corticothérapie que lorsque les transaminases deviennent < 2N.

► *Traitement d'entretien*

Il a pour but l'obtention d'une rémission histologique, qui apparaît après 6 mois à 2 ans de traitement.

On utilise l'**azathioprine** (***IMUREL***) à la posologie de 1 à 2 mg/kg/j. Le ***CORTANCYL*** est parfois poursuivi à faible dose : 5 à 15 mg/j.

La durée totale du traitement est de 18 mois au minimum.

L'arrêt de l'**azathioprine** (***IMUREL***) peut être envisagé après 5 ans. Une ponction-biopsie hépatique de contrôle est nécessaire avant l'arrêt du traitement.

► *Mesures associées*

Le sevrage de la corticothérapie devant être rapide, on propose transitoirement, si besoin, une supplémentation potassique.

Si la corticothérapie se prolonge, on ajoute un traitement préventif de l'ostéoporose ; par exemple **biphosphonate**, ***ACTONEL 5*** : 1 cp./j ou ***ACTONEL 35*** : 1 cp./sem. à associer à une supplémentation en **calcium** et **vitamine D** type ***CACIT VITAMINE D3*** 1 000 mg/880 UI 1 sach./j.

La rémission est définie par :
– l'absence de signe clinique ;
– la diminution des transaminases à moins de 2 fois la normale ;
– la normalisation des gammaglobulines et de la bilirubine ;
– la disparition des signes histologiques d'activité.

En cas d'échec, certains utilisent la **ciclosporine** (***SANDIMMUN***).

Formes particulières

En cas de récidive

50 % des patients récidivent, souvent dans les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Un traitement identique au précédent doit alors être repris.

En cas de cirrhose

La survie n'est que de 50 % à 5 ans.

La transplantation hépatique peut être indiquée. Les récidives sur le greffon sont exceptionnels (en l'absence d'infection par le virus de l'hépatite C).

En cas d'hépatite chronique C associée

Le traitement par **interféron** doit être discuté au cas par cas car il risque d'entraîner une poussée d'hépatite auto-immune (*cf.* Hépatite chronique C).

HÉPATITE AUTO-IMMUNE (3)

Score diagnostique d'HCAI (hépatite chronique auto-immune)

1	Sexe féminin	+ 2
2	Rapport phosphatases alcalines/ALAT :	
	– < 1,5N	+ 2
	– compris entre 1,5 et 3N	0
	– > 3N	- 2
3	Gammaglobulines ou IgG :	
	– > 2N	+ 3
	– comprises entre 1,5 et 2N	+ 2
	– comprises entre 1 et 1,5N	+ 1
	– < 1N	0
4	Anticorps antinucléaires, anti-muscles lisses, anti-LKM1 :	
	– > 1/80	+ 3
	– = 1/80	+ 2
	– = 1/40	+ 1
	– < 1/40	0
5	Anticorps anti-mitochondries positifs	- 4
6	Marqueurs viraux :	
	– positifs	- 3
	– négatifs	+ 3
7	Prise de médicaments hépatotoxiques :	
	– oui	- 4
	– non	+ 1
8	Consommation alcoolique :	
	– < 25 g/j	+ 2
	– > 60 g/j	- 2
9	Histologie hépatique :	
	– hépatite d'interface	+ 3
	– infiltrat lymphoplasmocytaire prédominant	+ 1
	– présence de rosettes	+ 1
	– aucune de ces lésions	- 5
	– lésions biliaires	- 3
	– autres lésions	- 3
10	Maladies auto-immunes associées	+ 2
11	Séropositivité pour d'autres autoanticorps	+ 2
12	HLA-DR3 ou DR4	+ 1
13	Réponse au traitement :	
	– complète	+ 2
	– rechute	+ 3

• En préthérapeutique, le diagnostic d'hépatite auto-immune est certain si le total est > 15 et probable s'il se situe entre 10 et 15.
• En post-thérapeutique, le diagnostic d'hépatite auto-immune est certain si le total est > 17 et probable s'il se situe entre 12 et 17.

NOTES

HÉMOCHROMATOSE

Hémochromatose génétique

Un consensus a été proposé par l'HAS pour la prise en charge de l'hémochromatose [1]. L'hémochromatose génétique est une maladie autosomique récessive caractérisée par une augmentation de l'absorption intestinale du fer qui conduit donc à une surcharge de l'organisme en fer. Les anomalies biologiques du bilan martial sont précoces alors que les signes cliniques sont tardifs.

La prise en charge de l'hémochromatose génétique a été profondément modifiée par la découverte du gène de l'hémochromatose (gène HFE) et de la mutation responsable de la maladie : mutation C282Y (remplacement d'une cystéine en tyrosine en position 282).

Diagnostic

Le diagnostic reposait classiquement sur le dosage pondéral du fer intrahépatique après réalisation d'une ponction-biopsie du foie. En 2000, le diagnostic repose sur la recherche de la mutation C282Y qui doit être retrouvée à l'état homozygote pour que le patient soit malade. Chez les patients hétérozygotes pour la mutation C282Y, une autre mutation associée, appelée H63D (remplacement d'une histidine par un acide aspartique) à l'état hétérozygote peut être associée à une surcharge en fer. Il s'agit alors d'hétérozygotes composites. Les hétérozygotes composites peuvent avoir une surcharge en fer mais il ne s'agit pas *strcto sensu* d'une hémochromatose.

La biopsie du foie, dont le but est de rechercher une fibrose, voire une cirrhose mais pas de porter le diagnostic d'hémochromatose, est réservée aux patients ayant au moins un des critères suivants :
- transaminases > 2 N ;
- ferritine > 1000 µg/L ;
- hépatomégalie.

Traitement

Il repose sur les saignées.

► *Enlever l'excès de fer*

Phlébotomie de 500 mL de sang 1 à 2 fois par sem. :
- = 25 à 50 litres de sang/an ;
- = 12 à 35 g de fer enlevé.

Surveillance de la protidémie, du fer sérique, de la transferrine et de la ferritine tous les 2 à 3 mois.

► *Prévenir la réaccumulation du fer*

Phlébotomie de 500 mL de sang tous les 1 à 3 mois.

Surveillance annuelle du fer sérique, de la transferrine et de la ferritine tous les 2 à 3 mois.

Lorsque les saignées sont provisoirement contre-indiquées, la **déféroxamine** (***DESFÉRAL***) peut être utilisée.

Dépistage

Il concerne d'abord les apparentés au probant au 1er degré : frères, sœurs, enfants. Il sera ensuite étendu à la descendance des homozygotes et hétérozygotes dépistés. Le dépistage est fondé sur la recherche de la mutation du gène. Les parents sont souvent âgés et s'ils sont porteurs de la mutation, déjà malades. Sinon, le dépistage repose sur le bilan martial et seulement s'il est anormal, sur la recherche d'une mutation.

Hémochromatose secondaire

L'hémochromatose secondaire est une surcharge en fer secondaire à une autre maladie : thalassémie, drépanocytose, anémie réfractaire, myélodysplasie. L'hémodialysé chronique peut également avoir une surcharge ferrique. On la traite éventuellement par **déféroxamine** (***DESFÉRAL***) pendant la dialyse.

Causes d'élévation de la ferritine
- Hémochromatose génétique.
- Hémochromatose secondaire.
- Alcoolisme.
- Cytolyse hépatique.
- Cancers.
- Hypothyroïdie.

CONSENSUS

[1] Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1), *HAS*, 2005, www.has-sante.fr

CHÉLATEUR DU FER

■ Déféroxamine

DESFÉRAL					
20 à 60 mg/kg/j, la voie d'administration est à adapter à chaque patient Idéalement, voie SC lente continue sur 8 à 12 h par pompe miniaturisée Voie IM seulement si voie SC impossible Voie IV pendant une transfusion	1 fl. + solv.	6,78	I	100 %	6,78

PROPRIÉTÉS

Agent chélateur des anions trivalents : ion ferrique et ion aluminium trivalents.
La **déféroxamine** est capable de fixer le fer libre du plasma ou des cellules pour former le complexe ferrioxamine qui est éliminé dans les urines et les fécès. La **déféroxamine** réduit ainsi les dépôts pathologiques de fer dans les organes.
La **déféroxamine** est rapidement absorbée après administration par bolus intramusculaire ou perfusion lente sous-cutanée, mais son absorption gastro-intestinale est médiocre.

INDICATIONS

Hémochromatose primitive non curable par saignées.
Hémosidérose secondaire.
Intoxications martiales aiguës.
Intoxication aluminique chez l'insuffisant rénal dialysé.
Test au ***DESFÉRAL*** : diagnostic de l'intoxication aluminique.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et allaitement.
Hypersensibilité à la **déféroxamine**.
Insuffisance rénale sévère non dialysée.
Infection bactérienne évolutive.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier mais à n'utiliser qu'en cas de nécessité absolue : en cas d'intoxication maternelle sévère au fer, on ne retrouve pas d'augmentation parallèle des concentrations du fer sérique chez l'enfant ; de plus, le traitement de la mère par la **déféroxamine** semble sans retentissement sur les concentrations en fer de l'enfant.
Allaitement : absence d'information sur le passage de la substance active dans le lait.
En cas de perfusion trop rapide : risque de réaction vasomotrice (hypotension, collapsus, tachycardie, érythème).

EFFETS SECONDAIRES

Douleurs, tuméfaction, érythème, prurit au point d'injection.
Fréquemment myalgies et arthralgies.
Nausées, vomissements, fièvre, urticaire, asthme, douleurs abdominales.
Troubles visuels et auditifs, surtout en cas de ferritine basse, nécessitant l'interruption immédiate de la **déféroxamine**.
Majoration de l'encéphalopathie des dialysés.
Retards de croissance, notamment chez l'enfant.
Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte.
Infections à *Yersinia enterocolitica* et *pseudotuberculosis* en cas de surcharge en fer : interrompre le traitement, pratiquer les tests bactériologiques et une antibiothérapie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Solution injectable d'**héparine**.
Vitamine C : la prise concomitante de **vitamine C** augmente l'excrétion du fer ; il existe un risque d'insuffisance cardiaque en début de traitement.
Cesser l'administration de **déféroxamine** 48 h avant une scintigraphie.

CIRRHOSE NON COMPLIQUÉE (1)

La cirrhose alcoolique représente 90 % des cirrhoses en France. L'examen histologique apporte la preuve du diagnostic en montrant l'association d'une fibrose extensive et de nodules de régénération. La ponction-biopsie hépatique n'est pas forcément indiquée chez tous les patients.
Le risque de décompensation est de 10 % par an.
La complication la plus fréquente est l'ascite.
20 % des patients développent un carcinome hépatocellulaire.

Classification pronostique de Child-Pugh*

	1 POINT	2 POINTS	3 POINTS
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Contrôlable par le traitement médical	Réfractaire
Bilirubine	< 35 µmol/L	35 à 50 µmol/L	> 50 µmol/L
Albumine	> 35 g/L	28 à 35 g/L	< 28 g/L
Taux de prothrombine	> 50 %	40 à 50 %	< 40 %

Principales causes des cirrhoses

– Alcool.
– Virus : VHB et VHC.
– Surpoids, syndrome métabolique.
– Cirrhose biliaire primitive et secondaire à une cholestase chronique (lithiase, sténose, cholangite sclérosante primitive, pancréatite chronique, etc.).
– Hépatite auto-immune.
– Hémochromatose, maladie de Wilson, déficit en alpha-1-antitrypsine.
– Gène au retour veineux : syndrome de Budd-Chiari, maladie veino-occlusive, insuffisance cardiaque.
– Causes médicamenteuses.

* Le score est établi en additionnant les points de chaque item :
- score de 5 ou 6 : classe A ;
- score de 7 à 9 : classe B ;
- score de 10 à 15 : classe C.

CIRRHOSE NON COMPLIQUÉE (2)

Traitement étiologique

• En cas de cirrhose alcoolique l'arrêt de l'alcool total et définitif (*cf.* Sevrage alcoolique) permet de stabiliser les lésions et d'améliorer la fonction hépatocellulaire.

• Le traitement étiologique est beaucoup mois efficace dans les autres causes.

Les neurosédatifs doivent être évités en raison de l'insuffisance hépatocellulaire.

• En cas d'intoxication alcoolo-tabagique, dépister les cancers ORL, stomatologiques, broncho-pulmonaires et œsophagiens.

Traitement des complications

Cf. Chapitres spécifiques.

Elles sont les mêmes pour toutes les cirrhoses quelle que soit leur étiologie.

Certaines particularités doivent être soulignées :

– la cirrhose biliaire primitive se complique très rarement de carcinome hépatocellulaire ;

– l'hépatite alcoolique aiguë est évidemment une complication spécifique de la cirrhose alcoolique.

Transplantation hépatique

Cf. Chapitre spécifique.

Les indications sont schématiquement :

– une cirrhose sévère (Child C) ;

– une cirrhose Child B grave, c'est-à-dire compliquée d'une ascite réfractaire ou d'hémorragies digestives à répétition ou d'une encéphalopathie hépatique invalidante ne s'améliorant pas après plusieurs semaines de traitement symptomatique ;

– un carcinome hépatocellulaire si tumeur unique < 5 cm ou 2 à 3 nodules < 3 cm.

Le score MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) est utilisé pour discuter de l'inscription d'un patient sur liste. Ce score (de 6 à 40) permet d'évaluer le risque de mourir du foie à 3 mois. Un score > 17 est en faveur de la transplantation et < 15 en défaveur.

MELD score : 3,8 x ln (bilirubine mg/dL) + 11,2 x ln (INR) + 9,6 x ln (créatinine mg/dL).

CIRRHOSE COMPLIQUÉE (1)

Hémorragie digestive par hypertension portale

La prise en charge repose sur la conférence de consensus de l'EASL [1].

L'hypertension portale est responsable de 75 % des hémorragies digestives chez le cirrhotique. Le mécanisme est la rupture de varices œsophagiennes ou cardiotubérositaires. Les autres causes sont principalement les ulcères et ulcérations digestives dont la fréquence est augmentée.

Traitement curatif

Le traitement est décrit dans le chapitre Hémorragie digestive.
La prévention des infections (péritonite bactérienne spontannée) est systématique : ***NOROXINE*** 400 mg/12 h ou ***OFLOCET*** 200 mg/12 h.

Traitement préventif

► *Prévention secondaire*
Deux types de traitement peuvent être proposés :
– la ligature élastique des varices par voie endoscopique jusqu'à éradication : en général on pratique 4 à 6 séances espacées de 2 à 3 sem. ;
– un traitement médical par **bêta-bloquants non cardiosélectifs sans ASI** type **propranolol** (***AVLOCARDYL***) 1 cp. (40 mg) x 3 à 4/j ou ***AVLOCARDYL LP*** (cp. 160 mg) 1 cp./j le matin ou **nadolol** (***CORGARD***) 1 cp. (80 mg) le matin.
La posologie doit être adaptée à chaque patient, le but étant de faire diminuer la fréquence cardiaque de 25 % par rapport à la fréquence avant traitement.
En pratique, on associe souvent la ligature aux **β-bloquants**.
En cas d'échec, on peut proposer une dérivation porto-cave chirurgicale ou percutanée (TIPS) (*cf.* Ascite), voire une transplantation hépatique.

► *Prévention primaire*
Une gastroscopie annuelle est indiquée chez tout patient cirrhotique n'ayant pas de varices œsophagiennes ou cardiotubérositaires.
La prévention primaire de la rupture de varices est indiquée chez les patients ayant des **varices de grade II ou III**. Le traitement médical par **β-bloquants non cardiosélectifs** doit être proposé en première intention du fait de son faible coût et de sa simplicité. L'interruption du traitement est délétère ; il doit donc être poursuivi à vie. En cas de contre-indication aux **β-bloquants** ou de présence de grosses varices ou de signes rouges sur des petites varices, une ligature élastique est préférable.
Les mécanismes d'action sont une diminution du débit cardiaque, une diminution du débit portal et une diminution de la pression portale.
On utilise le **propranolol** (***AVLOCARDYL***) : 1 cp. (40 mg) x 3 à 4/j ou ***AVLOCARDYL LP*** (cp. 160 mg) : 1 cp./j le matin ou le **nadolol** (***CORGARD***) : 1 cp. (80 mg) le matin.
La posologie doit être adaptée à chaque patient, le but étant de faire diminuer la fréquence cardiaque de 25 % par rapport à la fréquence avant traitement.
En cas de contre-indication aux **β-bloquants** et/ou en cas de signes rouges à la gastroscopie, on propose un traitement endoscopique par ligature élastique.

CIRRHOSE COMPLIQUÉE (2)

Ascite non infectée

Traitement curatif [1]

► *Règles hygiéno-diététiques*

Le traitement peut être fait en ambulatoire si l'ascite n'est pas trop importante, c'est-à-dire si elle ne nécessite pas de ponction évacuatrice.

Régime désodé peu restrictif (2 à 3 g de sel/24 h), souvent hypercalorique et normoprotidique du fait de la dénutrition ; les sels de régime de type **sel de potassium** (***XAL***) sont autorisés sous couvert d'un contrôle régulier de la kaliémie ; en cas d'hyponatrémie, on associe une restriction hydrique. Ce traitement peut être suffisant.

► *Traitement diurétique*

Il permet d'accroître la natriurèse. Le but est l'obtention d'une perte de poids de 500 g/j.

• Traitement salidiurétique *per os*, le plus souvent **inhibiteurs de l'aldostérone**, **spironolactone** (***ALDACTONE***) : 100 à 400 mg/j (cp. à 50 et 75 mg) sous contrôle clinique et biologique régulier. L'efficacité de ce type de **diurétique** est retardée de 48 à 72 h.

• On peut également utiliser un **diurétique de l'anse** type **furosémide** (***LASILIX***) : 20 à 160 mg/j sous contrôle clinique et biologique régulier, voire une association de plusieurs **diurétiques** (hypo- et hyperkaliémiants) : ***MODURETIC*** ou ***ALDACTAZINE*** : 1 à 2 cp./j.

Contre-indications aux **diurétiques** :
– natrémie < 130 mmol/L ;
– créatininémie > 100-120 µmol/L ;
– kaliémie < 3,5 mmol/L si **diurétique hypokaliémiant** ou > 5,5 si **diurétique hyperkaliémiant**.

► *Ponctions d'ascite évacuatrices*

Elles sont indiquées si le traitement diurétique est inefficace ou contre-indiqué ou bien lorsqu'il existe une gêne fonctionnelle.

Plusieurs litres d'ascite peuvent être évacués à chaque séance. Une compensation volémique par des solutés macromoléculaires, par exemple : **albumine humaine 20 %** (***ALBUMINE HUMAINE BAXTER***) : 1 fl. de 100 mL (20 g) pour 2 L d'ascite évacués à partir du 5e litre.

Ascite réfractaire : inefficacité de toutes les mesures médicales y compris (en l'absence de contre-indication) ***ALDACTONE*** : 400 mg/j et ***LASILIX*** 160 mg/j.

Surveillance du traitement d'une ascite

• Efficacité
– Clinique : perte de 500 g/j sous **diurétiques** ; diurèse > 1 L/j ; périmètre ombilical.
– Biologie : natriurèse > 25 mmol/j (1,5 g/j).
• Tolérance
– Clinique : T°, TA, fréquence cardiaque, examen cutané, recherche d'une encéphalopathie.
– Biologie : natrémie, kaliémie, urémie, créatininémie x 1 à 2/sem. ; bilan hépatique x 1/sem.

La présence d'une diurèse sodée sans perte de poids témoigne d'un non-respect du régime désodé.

► *Autres traitements*

On les utilise lorsque l'ascite devient difficilement ponctionnable ou lorsque les hospitalisations se répètent souvent.

• Shunt porto-sus-hépatique par voie transjugulaire ou TIPS (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*) : c'est la mise en place par voie transjugulaire d'une prothèse expansible intrahépatique après dilatation d'un trajet entre les veines sus-hépatiques et intrahépatiques ; c'est donc l'équivalent d'une anastomose porto-cave par voie percutanée. On utilise cette méthode en cas d'ascite réfractaire, dans l'attente d'une transplantation hépatiqe, si le délai d'attente prévisible est > 6 mois.

• Shunt péritonéo-jugulaire (valve de Le Veen) ; il n'est plus utilisé en raison de ses nombreuses complications : infection, obturation du shunt.

• Anastomose porto-cave : elle n'est plus utilisée du fait de la mortalité et de la morbidité.

CONSENSUS

[1] Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension, *EASL*, 2005, www.easl.ch

CIRRHOSE COMPLIQUÉE (3)

Infection spontanée du liquide d'ascite [1]

C'est une des principales causes de mortalité. Le risque de récidive est de 40 à 70 % à 1 an. La translocation bactériennne est à l'origine d'infections à germes digestifs qui sont les plus fréquentes.

L'infection spontanée du liquide d'ascite est définie par un nombre de polynucléaires neutrophiles altérés dans l'ascite > 250/mm³ ; la présence de germes n'est pas indispensable pour affirmer l'infection.

Mise en condition du patient

C'est une urgence médicale, le pronostic vital est en jeu.

- Hospitalisation en médecine.
- Mesures hygiéno-diététiques identiques à celles de l'ascite non infectée.

Antibiothérapie

En urgence, dès les prélèvements bactériologiques effectués (ascite, sang, urine), sans en attendre les résultats mais à adapter secondairement à l'antibiogramme ; **antibiotiques** à bonne diffusion dans le liquide d'ascite, si possible non métabolisés par le foie, actifs sur les germes rencontrés : bacilles Gram- (*Escherichia coli*, *Klebsiella*) et cocci Gram+, par exemple :

– en l'absence d'allergie : **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***) IV : 1g/8 h ;

– ou **céphalosporine de 3e génération**, **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) : 2 g IV/24 h en 1 inj. ;

– et/ou association à une **fluoroquinolone**, **ofloxacine** (***OFLOCET***) IV : 200 mg/12 h.

Un contrôle bactériologique du liquide d'ascite est nécessaire après 48 h de traitement.

Les **aminosides** sont contre-indiqués chez le cirrhotique.

Le relais peut se faire par voie orale après 48 h d'apyrexie. La durée totale de l'antibiothérapie est de 5 à 7 j.

Le pronostic est sévère : 50 % de décès à 1 mois et 75 % à 1 an ; le décès n'est pas dû à l'infection elle-même mais à la gravité de l'insuffisance hépatique.

Apport d'albumine

L'apport d'**albumine humaine** 20 % (***ALBUMINE HUMAINE BAXTER***) réduit significativement l'incidence de l'insuffisance rénale et la mortalité : J1 : 1,5 g/kg et J3 : 1 g/kg.

Prévention

► *Prévention secondaire*

La prévention des récidives par de la **norfloxacine** (***NOROXINE 400***) : 1 cp. (400 mg) en 1 prise/j, permet de limiter les récidives.

► *Prévention primaire*

Elle est discutée. On peut proposer de la **norfloxacine** (***NOROXINE 400***) : 1 cp. (400 mg) en 1 prise/j chez les patients ayant moins de 10 g/L de protides dans le liquide d'ascite car le risque d'infection est alors élevé.

Syndrome hépato-rénal

C'est l'appartition d'une insuffisance rénale fonctionnelle mais qui a la particularité de ne pas répondre au remplissage vasculaire.

On distingue :

– le syndrome hépato-rénal de type 1 : insuffisance rénale aiguë rapidement évolutive en moins de 15 j (survie < 15 j) ;

– le syndrome hépato-rénal de type 2 : insuffisance rénale moins sévère et d'évolution plus lente.

Le traitement curatif est la transplantation hépatique. Dans l'attente, on peut proposer :

– un traitement vasoactif, **terlipressine** (***GLYPRESSINE***) : 1 mg x 2 à 4 /j en IV associé à une expansion volémique par **albumine humaine** 20 % ;

– un TIPS.

CONSENSUS

[1] Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension, *EASL*, 2005, www.easl.ch

CIRRHOSE COMPLIQUÉE (4)

Complications pleuro-pulmonaires

Hydrothorax hépatique

C'est une pleurésie chez un cirrhotique en l'absence de toute pathologie cardiaque ou pulmonaire. Elle se traite comme une ascite. En cas de récidive, on peut proposer un TIPS avant une transplantation ou bien, à défaut, une pleurodèse chimique sous thracoscopie.

Syndrome hépato-pulmonaire (5 % des cirrhotiques)

Il est défini par une hypoxémie (PaO_2 < 70 mmHg), une élévation du gradient alvéolo-artériel en O_2 > 20 mmHg et une vasodilatation pulmonaire. L'hypoxémie est majorée par l'orthostatisme. Le traitement repose sur la transplantation. En attendant, on propose une une oxygénothérapie.

Hypertension portopulmonaire (2 à 5 % des cirrhotiques)

Elle est définie par une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm > 25 mmHg). Les **β-bloquants** deviennent contre-indiqués. Le traitement repose sur la transplantation hépatique.

Encéphalopathie hépatique

Elle reflète la gravité de l'insuffisance hépatique. Sa survenue doit faire rechercher une cause de décompensation.

Facteurs déclenchants d'une encéphalopathie hépatique

- Infection : ascite, sang, urine.
- Hémorragie digestive.
- Troubles hydroélectrolytiques et insuffisance rénale.
- Hépatite (alcoolique, virale, médicamenteuse).
- Prise de toxiques : médicaments sédatifs ; intoxication alcoolique aiguë.
- Constipation.
- Régime trop riche en protides.
- Anastomose porto-cave (chirurgicale, percutanée ou shunts spontanés).
- Carcinome hépatocellulaire.

Traitement curatif

- Prise en charge en milieu médical.
- Arrêt de tous les médicaments sédatifs.
- Réduction de la production d'ammoniac : régime pauvre en protides (< 20 g/j) pendant 48 h puis augmentation progressive jusqu'à 1 g/j. Si la tolérance est médiocre, on peut remplacer les protéines animales par des protéines végétales.
- Limitation de l'absorption d'ammoniac, **lactulose** (***DUPHALAC***) 2 càs ou sach. x 3/j (20 à 60 g/j) *per os* ou en lavement. En traitement d'attaque on peut augmenter la posologie jusqu'à 90 g/j. Le **lactitol** (***IMPORTAL***) peut être utilisé à la même posologie.
- Antibiothérapie orale visant à réduire la flore colique productrice d'urée : aminoside par voie orale, **néomycine** (***NÉOMYCINE DIAMANT***) : jusqu'à 6 g/j (cp. 250 mg). Un faible pourcentage du médicament est absorbé, d'où la nécessité de surveiller de façon rapprochée la fonction rénale.
- D'autres traitements ont été essayés, par exemple le **flumazénil** (***ANEXATE***) mais leur efficacité n'a pas été confirmée.

L'efficacité de ces traitements est limitée et c'est plutôt le traitement du facteur déclenchant qui permettra de sauver le patient.

- La transplantation hépatique peut être indiquée en cas d'encéphalopathie invalidante, chez un patient sevré et ayant moins de 65 ans.

Traitement préventif

Interdiction de tout médicament sédatif chez un cirrhotique. L'insomnie (inversion du rythme nycthéméral) du cirrhotique est un des premiers signes d'encéphalopathie ; la prescription de **somnifères** ne peut qu'aggraver la maladie du foie.

- Régime limité en protides à 1 g/kg/j.
- **Lactulose** (***DUPHALAC***) : 1 à 2 sach. x 2 à 3/j ; la posologie idéale est celle qui permet d'obtenir 2 selles/j.

Carcinome hépatocellulaire

Cf. Chapitre Cancer du foie.

La chirurgie d'exérèse est le seul traitement curatif.

En cas de contre-indication, on peut proposer une chimio-embolisation ou une alcoolisation de la tumeur.

Les **anticœstrogènes** de type **tamoxifène** (***NOLVADEX***) ont également été proposés.

Hépatite alcoolique aiguë

Cf. Chapitre suivant.

L'arrêt définitif de l'absorption de toute boisson alcoolisée est indispensable.

Dans les formes sévères, une corticothérapie orale par **prednisolone** (***SOLUPRED***) : 40 mg/j pendant 1 mois, améliore le pronostic.

HÉPATITE ALCOOLIQUE AIGUË

Diagnostic

Le diagnostic, évoqué sur la clinique et la biologie, est prouvé par l'étude histologique du foie. L'hépatite alcoolique est souvent associée à une cirrhose mais peut également survenir sur un foie sain.

Clinique

Les signes sont aspécifiques : hépatomégalie, fièvre, ictère, douleur de l'hypocondre droit.

Biologie

Les anomalies sont caractéristiques : transaminases augmentées à 10 N environ avec ASAT > ALAT ; hyperbilirubinémie à prédominance conjuguée, hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

Ponction-biopsie hépatique

Elle est indispensable en cas de forme sévère (c'est-à-dire avec un score de Maddrey > 32) afin d'obtenir une certitude diagnostique : la présence d'une hépatite alcoolique à l'examen histologique est une indication à la corticothérapie.
La biopsie est réalisée par voie transpariétale ou, en cas de troubles de l'hémostase (ce qui est fréquent dans les formes sévères), par voie transjugulaire (plaquettes < 500 000/mm³ ; taux de prothrombine < 50 %).

Une hépatite alcoolique aiguë est définie comme sévère si l'indice de Maddrey est de 32.
Indice de Maddrey = 4,6 x (temps de Quick du malade en secondes - 12,5) + (bilirubine en µmol/L/17).
En pratique, il s'agit des malades ayant une bilirubine totale > 100 µmol/L et un taux de prothrombine < 50 %.
À l'histologie, les lésions retrouvées sont des foyers de nécrose hépatocytaire, un infiltrat inflammatoire à polynucléaires neutrophiles autour des hépatocytes nécrosés et des corps de Mallory.

Traitement

Abstinence alcoolique

Elle est indispensable et permet d'obtenir la guérison dans les formes mineures. Une hospitalisation de quelques jours peut être nécessaire.
Une polyvitaminothérapie B, ***VITAMINE B1-B6 BAYER*** : 1 cp. x 3/j, permet de prévenir l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke.
Les médicaments sédatifs sont interdits.

Corticothérapie

Elle est indiquée dans les formes sévères, définies par un score de Maddrey de32.
On utilise la **prednisolone** (***SOLUPRED***) : 40 mg/j en une prise le matin pendant 4 sem.

Du fait des effets secondaires potentiels, il est interdit de débuter une corticothérapie sans la preuve histologique de l'hépatite alcoolique aiguë.

Pronostic

La survie spontanée des formes sévères est de l'ordre de 50 % à 1 mois. Sous ***SOLUPRED***, la survie atteint 70 % à 1 mois.

CANCER DU FOIE (1)

Cancer primitif du foie

Carcinome hépatocellulaire

C'est le cancer primitif du foie le plus fréquent. Il se développe habituellement sur une cirrhose.

► *Chirurgie*

• Résection tumorale.

Moins de 10 % des patients peuvent en bénéficier. Les conditions d'opérabilité sont :

– tumeur limitée : 1 nodule < 5 cm ou 3 nodules < 3 cm ;
– absence de métastase extrahépatique ;
– absence de thrombose porte ;
– bonne fonction hépatocellulaire (absence de cirrhose ou cirrhose classée Child A).

Le type de résection dépend de la localisation tumorale, de la taille tumorale et de la fonction hépatique. Il est nécessaire de passer à distance (au moins 1 cm) de la tumeur. Malgré le traitement, la survie n'est que de l'ordre de 50 % à 3 ans. Le taux de récidive sur le foie restant est très élevé. Une nouvelle intervention chirurgicale ou bien un traitement non chirurgical peuvent alors être proposés.

• Transplantation hépatique.

Les indications sont :

– tumeur unique < 5 cm ;
– 2 à 3 nodules < 3 cm.

Les résultats sont mauvais dans cette indication. La survie à un an est de 20 à 30 % et les récidives sur le foie transplanté sont quasi constantes.

► *Traitements non chirurgicaux*

Traitements curatifs

• Radiofréquence

Ce traitement consiste à détruire les nodules par des « micro-ondes ». Les nodules doivent être accessibles par ponction et les indications se superposent à celles de l'alcoolisation percutanée. La ou les tumeur(s) doivent être situées à distance du hile et des voies biliaires. La radiofréquence peut également être pratiquée en peropératoire.

• Alcoolisation percutanée.

Cette technique a été supplantée par la radiofréquence. L'injection d'alcool absolu entraîne une nécrose de la tumeur. Les injections doivent être répétées et ne sont possibles qu'en cas de petites tumeurs, peu nombreuses. Les indications se superposent donc à celles de la chirurgie.

Traitement palliatif

• Chimio-embolisation.

La vascularisation du carcinome hépatocellulaire est principalement artérielle.

La chimio-embolisation consiste à injecter dans l'artère hépatique un mélange ***LIPIODOL*-cisplatine** qui va se concentrer dans le foie tumoral ; cette injection est suivie d'une obstruction de l'artère hépatique par du ***SPONGEL***. Le traitement doit être renouvelé tous les 2 à 4 mois.

Les contre-indications sont l'insuffisance hépatique et l'obstruction portale.

• Thérapie ciblée : **sorafénib** (***NEXAVAR***).

Le **sorafénib** est un inhibiteur de protéine-kinase. On l'utilise à la posologie de 2 cp. à 200 mg x 2/j (800 mg/j). Le traitement augmente la survie (médiane augmentée de 2 mois). Il est réservé aux carcinomes hépatocellulaires non éligibles pour un autre traitement, sur une cirrhose Child A, OMS 0-2. Le coût est de l'ordre de 4 000 euros/mois.

► *Dépistage*

Le dépistage précoce est actuellement la seule méthode qui permettrait d'améliorer le pronostic.

Le dépistage concerne les patients cirrhotiques ayant une fonction hépatique relativement conservée. Il consiste à pratiquer un dosage d'alpha-fœto-protéine et une échographie hépatique tous les 6 mois.

CANCER DU FOIE (2)

Autres tumeurs

► *Carcinome fibrolamellaire*
C'est un carcinome hépatocellulaire particulier qui touche des patients jeunes, non cirrhotiques. Le taux de résécabilité est donc élevé. L'alpha-fœto-protéine est le plus souvent normale.

► *Hépatoblastome*
C'est une prolifération d'hépatocytes embryonnaires qui touche l'enfant de moins de 3 ans. Le pronostic dépend de la résécabilité.

► *Cholangiocarcinome intra-hépatique*
C'est une tumeur développée à partir des voies biliaires intra-hépatiques, sur un foie non cirrhotique. L'alpha-fœto-protéine est le plus souvent normale. Le traitement est chirurgical. Les récidives sont quasi constantes à 3 ans.

► *Angiosarcome*
C'est une tumeur développée à partir des cellules endothéliales bordant les sinusoïdes hépatiques. L'évolution est rapidement fatale et la résection rarement possible.

► *Hémangio-endothéliome*
Variante de l'angiosarcome, son évolution est lente. L'exérèse chirurgicale d'une tumeur localisée est le meilleur traitement. Si la tumeur est plus étendue, on peut proposer une transplantation.

► *Cystadénocarcinome*
Il se développe toujours sur un cystadénome. Le traitement est chirurgical. La prévention repose sur la résection des cystadénomes.

Cancer secondaire du foie

Le pronostic et le traitement dépendent du type de tumeur.
La recherche d'une tumeur primitive, lorsqu'elle est inconnue, n'est utile que si un traitement peut être envisagé.

Se référer aux chapitres concernant la prise en charge de la tumeur primitive.

TUMEURS BÉNIGNES DU FOIE (1)

L'utilisation large de l'échographie hépatobiliaire conduit à la découverte fréquente de tumeurs hépatiques bénignes, le plus souvent asymptomatiques. Les lésions les plus fréquentes sont le kyste biliaire, l'adénome, l'hémangiome et l'hyperplasie nodulaire focale.

Kyste biliaire

Clinique

Il est retrouvé chez 4 % des personnes ayant une échographie hépatique.
Il est le plus souvent asymptomatique, sauf s'il est très volumineux et comprime les organes de voisinage (nausées, vomissements, douleurs).

Imagerie

- Lésion régulière, anéchogène avec renforcement postérieur et paroi fine.
- Parenchyme hépatique normal.

Traitement

► *Kyste asymptomatique*
Aucune surveillance et aucun traitement.

► *Kyste symptomatique*
Il est difficile d'attribuer les symptômes au kyste ; leur régression après ponction du kyste est un bon test diagnostique mais les récidives sont fréquentes.
Le seul traitement efficace est la chirurgie ; l'intervention consiste à pratiquer une kystectomie partielle (résection du dôme saillant).

Adénome

Clinique

- Tumeur rare touchant dans 95 % des cas la femme entre 25 et 35 ans ; le risque est augmenté par la contraception orale.
- Asymptomatique ; lorsqu'il devient volumineux, l'adénome peut se compliquer d'une hémorragie intratumorale ou intrapéritonéale.

Imagerie

L'aspect est très voisin de celui de l'hyperplasie nodulaire focale. Une nécrose centrale d'un adénome peut mimer la fibrose centrale de l'hyperplasie nodulaire focale.

► *Échographie*
Image aspécifique ; tumeur souvent moins échogène que le parenchyme hépatique.

► *Angioscanner*
Avant injection : tumeur mal limitée hypodense.
Après injection : hyperdensité.

► *IRM*
T1 : hypo- ou iso-intense.
T2 : légèrement hyper-intense.

Traitement

Les œstroprogestatifs doivent être arrêtés.
En fonction de la taille, on discute une surveillance ou une résection chirurgicale.

TUMEURS BÉNIGNES DU FOIE (2)

Hyperplasie nodulaire focale

Clinique

• C'est une tumeur rare touchant la femme dans 85 % des cas.
• Elle est le plus souvent asymptomatique.

Imagerie

L'aspect est très voisin de celui de l'adénome. Une nécrose centrale d'un adénome peut mimer la fibrose centrale de l'hyperplasie nodulaire focale.

► *Échographie*
Absence d'échogénicité caractéristique.
La présence inconstante d'une fibrose centrale est de grande valeur.

► *Angioscanner et IRM*
Aspect comparable à l'adénome.
La présence d'une fibrose centrale étoilée est caractéristique.

Traitement

Il n'y a pas d'indication opératoire pour une hyperplasie nodulaire focale.
Toutefois, il peut être difficile avant l'intervention chirurgicale de distinguer un adénome d'une hyperplasie nodulaire focale. On est donc souvent contraint de réséquer les hyperplasies nodulaires focales pour ne pas laisser évoluer un adénome.

Hémangiome

Clinique

Tumeur fréquente, asymptomatique.

Imagerie

► *Échographie*
Elle permet souvent de porter le diagnostic : lésion hyperéchogène, bien limitée, à discret renforcement postérieur.

► *Angioscanner*
• Lésion hypodense.
• Accumulation lente du produit de contraste du centre vers la périphérie ; l'opacification persiste tardivement.

► *IRM*
T1 : hypo-intense.
T2 : très hyper-intense.

Traitement

L'abstention thérapeutique est la règle, même en cas d'hémangiome géant.
L'hémorragie et la rupture sont exceptionnelles.
Si l'hémangiome devient gênant du fait de son volume, la chirurgie en milieu spécialisé est le traitement de choix.

TUMEURS BÉNIGNES DU FOIE (3)

En résumé, il est très difficile de différencier un adénome d'une hyperplasie nodulaire focale et même d'un carcinome hépatocellulaire bien différencié. La biopsie dirigée comporte un risque hémorragique et ne permet pas toujours de conclure.
C'est pourquoi on a tendance à opérer les patients ayant une tumeur non kystique du foie après avoir éliminé un angiome.
Toutefois, depuis l'utilisation des pilules minidosées en **œstrogènes**, la fréquence de l'adénome a considérablement diminué. L'abstention thérapeutique associée à une surveillance est donc possible lorsqu'il existe des arguments morphologiques en faveur d'une hyperplasie nodulaire focale.
L'arrêt des **œstroprogestatifs** est toujours recommandé.

Tumeurs bénignes du foie

	KYSTE BILIAIRE	ADÉNOME	HYPERPLASIE NODULAIRE FOCALE	HÉMANGIOME
Terrain Clinique	4 % des patients ayant une écho. hépatique asymptomatique	Femme entre 25 et 35 ans (95 %) Asymptomatique	Rare Femme (85 %) Asymptomatique	Fréquente Asymptomatique
Échographie	Lésion régulière anéchogène avec renforcement postérieur et paroi fine	Aspécifique : tumeur moins échogène que le patrenchyme hépatique	Aspécifique. Fibrose centro-tumorale inconstante de grande valeur	Lésion hyperéchogène bien limitée à discret renforcement postérieur
Angio-scanner	Hypodense avant et après injection de produit de contraste	Avant injection : hypodense Après injection : hyperdense	Avant injection : hypodense Après injection : hyperdense Fibrose centro-tumorale incostante de grande valeur	Accumulation lente du produit de contraste de la périphérie vers le centre (centripète)
IRM	Ne doit pas être pratiquée (sauf complication) T1 : hypo-intense T2 : très hyper-intense	T1 : hypo- ou iso- intense T2 : faiblement hyper-intense	T1 : hypo- ou iso-intense T2 : hyperintense en particulier en son centre	T1 : hypo-intense T2 : très hyper-intense (flash)
Traitement	Abstention	Abstention (surveillance) ou résection	Abstention (mais le diagnostic différentiel avec un adénome est difficile en l'absence de chirurgie)	Abstention

CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE (1)

Diagnostic

Ces deux maladies ont un tableau clinico-biologique et des traitements très voisins.

Cirrhose biliaire primitive (CBP) et cholangite sclérosante primitive (CSP)

	CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE	CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE
Terrain	Femme : 90 %	Homme : 66 %
Clinique	Cholestase	Cholestase, douleurs hypocondre droit, angiocholite
Pathologies associées	Manifestations auto-immunes : syndrome de Gougerot-Sjögren, thyroïdite, polyarthrite rhumatoïde	Colite inflammatoire, rectocolite hémorragique principalement
Biologie	Anticorps antimitochondrie de type II ; autres auto-anticorps Élévation des IgM avec IgG et IgA stables	pANCA (anticorps anticytoplasme des neutrophiles ; fluorescence péri-nucléaire)
Imagerie biliaire	Normale	Alternance de rétrécissement et de dilatation des voies biliaires intra- et extra-hépatiques
Diagnostic	Histologie (ponction-biopsie hépatique)	Imagerie (histologie pour le pronostic)
Traitement	Acide ursodésoxycholique Transplantation	Acide ursodésoxycholique Transplantation

CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE (2)

Traitement symptomatique

Prurit

La **colestyramine** est un des produits les plus utilisés (***QUESTRAN***) : 1 à 2 sach. x 3/j. La posologie doit être adaptée individuellement. Le délai d'efficacité est de 2 à 4 j. En cas d'échec, à la place du ***QUESTRAN***, on propose l'**acide ursodésoxycholique** (***DELURSAN***) qui est également utilisé pour le traitement étiologique (*cf. infra*).
Les autres produits sont moins étudiés : **antihistaminiques H_1**, **phénobarbital** (***GARDÉNAL***), **rifampicine** (***RIFADINE***), **odansétron** (***ZOPHREN***), etc.

Stéatorrhée et malabsorption

Elles apparaissent tardivement et sont dues à la diminution de la sécrétion biliaire. Le traitement n'est pas spécifique.
• Régime pauvre en graisses, enrichi en **triglycérides à chaîne moyenne** (***LIPROCIL***).
Le dosage des vitamines liposolubles et le contrôle de l'hémostase permettent d'ajuster les doses (les posologies suivantes sont donc indicatives) ; les carences sont rares mais favorisées par le ***QUESTRAN***.
• **Rétinol** (***VITAMINE A ROCHE*** ou ***VITAMINE A DULCIS***) : 1 cp. (50 000 UI)/15 j.
• **Phytoménadione (ou vitamine K1)** : 20 mg en IV lente.
• **Ergocalciférol** ou **vitamine D2** (***STÉROGYL***) : 2 gttes/j.

Sténoses des voies biliaires extrahépatiques (pour la CSP seulement)

On peut proposer une dilatation endoscopique au ballonnet voire une intervention chirurgicale de dérivation.

Traitement étiologique

Traitement médical

L'**acide ursodésoxycholique** (***DELURSAN***) est utilisé en première intention : 13 à 15 mg/kg/j en 1 prise au coucher ou en 2 prises pendant les repas. Il améliore les symptômes et la biologie ; dans la CBP, il retarde la transplantation. Il est surtout utile dans les stades précoces de la maladie. La posologie nécessaire pourrait être plus élevée dans la CSP : 25 à 30 mg/kg/j avec de plus une efficacité moindre.
Les autres médicaments n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité (**ciclosporine**, **méthotrexate**, **colchicine**, **D-pénicillamine**).

Transplantation hépatique

C'est le traitement de choix en stade avancé. La survie à 1 an est de 85 % ; et rejoint ensuite celle de la population normale. La récidive sur le greffon est rare.

ACIDES BILIAIRES

Acide ursodésoxycholique

DELURSAN					
Cirrhose biliaire primitive : 13 à 15 mg/kg/j Cholangite sclérosante primitive : une dose plus élevée pourrait être utile : 25 à 30 mg/kg/j	20 cp. 250 mg	12,97	I	65 %	0,65
URSOLVAN					
Idem ***DELURSAN***	30 gél. 200 mg	10,03	I	65 %	0,33

ACIDES BILIAIRES - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Inhibition du cycle entéro-hépatique : diminution de l'absorption des acides biliaires hydrophobes (la modification de la composition de la bile par augmentation du pool des acides biliaires la rend moins lithogène).
Effet cytoprotecteur : amélioration de la fluidité et de la perméabilité membranaire.
Effet immunomodulateur : augmentation de la réaction mixte lymphocytaire expérimentale et augmentation de l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I.
Le traitement médical des calculs biliaires n'a que très peu d'indication.
L'**acide ursodésoxycholique** est de plus en plus utilisé pour le traitement de certaines cholestases.

INDICATIONS

- Cirrhose biliaire primitive, surtout en début de maladie : amélioration de la biologie hépatique, retardement de la date de transplantation, augmentation de l'espérance de vie.
- Cholangite sclérosante primitive : amélioration de la biologie hépatique mais pas d'effet sur l'espérance de vie.
- Traitement symptomatique du prurit secondaire à une cholestase.
- Dissolution des calculs biliaires de moins de 15 mm, radiotransparents avec une vésicule fonctionnelle. Cette indication est obsolète depuis l'avènement de la cholécystectomie par voie laparoscopique.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : contre-indication en France ; l'**acide ursodésoxycholique** a toutefois montré dans certaines études son efficacité dans la cholestase intra-hépatique gravidique.
Infections biliaires, affections gastro-intestinales organiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas d'utilisation pour le traitement d'une lithiase vésiculaire, vérifier par cholécystographie orale que la vésicule est bien fonctionnelle.

EFFETS SECONDAIRES

Rarement diarrhée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Éviter les produits hépatotoxiques et les **chélateurs des sels biliaires** (**colestyramine**).

TRANSPLANTATION HÉPATIQUE (1)

Les indications font l'objet d'un consensus de l'AFEF et de l'HAS [1].

La transplantation hépatique est actuellement une technique bien rodée. Elle permet, lorsque les indications sont bien posées, d'atteindre un taux de survie supérieur à 80 % à 3 ans.

Indications

La transplantation hépatique doit être discutée dans tous les cas d'hépatopathie irréversible et mortelle.

Le score MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) est utilisé pour discuter de l'inscription d'un patient sur liste. Ce score (de 6 à 40) permet d'évaluer le risque de mourir du foie à 3 mois. Un score > 17 est en faveur de la transplantation et < 15 en défaveur.

MELD score : 3,8 x ln (bilirubine mg/dL) + 11,2 x ln (INR) + 9,6 x ln (créatinine mg/dL).

Hépatopathies chroniques cholestatiques

► *Cirrhose biliaire primitive et cholangite sclérosante primitive*

Ce sont deux très bonnes indications puisque la survie à 5 ans est de l'ordre de 80 %. Le risque de récidive de la maladie sur le greffon est faible. Les critères de transplantation sont une bilirubinémie > 100-150 µmol/L et/ou une ascite et/ou une hémorragie digestive récidivante ou non contrôlée et/ou un prurit intolérable et/ou une asthénie majeure.

► *Atrésie des voies biliaires extra-hépatiques de l'enfant*

C'est l'absence totale ou partielle de la voie biliaire principale, interrompant tout écoulement biliaire. Les résultats de la transplantation sont excellents chez un enfant de plus de 2 ans.

Hépatopathies chroniques non cholestatiques : les cirrhoses

► *Cirrhose alcoolique*

Les indications à la transplantation sont les cirrhoses sévères (Child C) qui ne s'améliorent pas malgré un sevrage prolongé. En cas d'hépatite alcoolique, le sevrage permet parfois une amélioration spectaculaire et c'est pourquoi les indications sont difficiles à prendre.

► *Cirrhose post-hépatitique B ou B + Delta*

Le risque est la réinfection du greffon. On réserve donc la transplantation aux patients ayant une cirrhose grave et sans réplication virale, pour éviter une réinfection du greffon. Une immunoprophylaxie après la transplantation par injection régulière d'immunoglobulines anti-HBs est indiquée. La survie est de l'ordre de 70 % à 2 ans.

► *Cirrhose post-hépatitique C*

La récidive de l'infection sur le greffon dépasse 75 %. Le pronostic de la réinfection est mal connu et il n'y a pas de prophylaxie efficace.

Hépatite fulminante

Elle peut être d'origine virale ou médicamenteuse. Schématiquement, la transplantation est indiquée lorsqu'apparaît une confusion ou un coma avec un facteur V < 20 % ou > 30 % (respectivement avec un âge < ou > 30 ans) car dans ce cas, la mortalité spontanée atteint 85 à 90 %. La survie à 1 an atteint environ 70 %.

Carcinome hépatocellulaire

La décision est difficile à prendre car lorsque la tumeur est petite, on préfère souvent pratiquer une simple résection et lorsqu'elle est plus importante, la récidive sur le greffon est fréquente. Le carcinome fibrolamellaire et l'hémangio-endothéliome malin épithélioïde constituent les meilleures indications.

Les indications les mieux validées sont :

– tumeur unique < 5 cm ;
– ou 2 à 3 nodules < 3 cm.

La transplantation est contre-indiquée en cas de métastases, d'adénopathie ou d'envahissement vasculaire.

TRANSPLANTATION HÉPATIQUE (2)

Contre-indications

Absolues

- Tumeur maligne (qu'elle soit métastasée ou non au foie).
- Maladie extra-hépatique sévère.

Relatives

- Âge > 65 ans.
- Intoxication alcoolique persistante.
- Séropositivité VIH ; réplication virale B.
- Hypertension artérielle pulmonaire sévère.
- Hypoxémie par shunt droite-gauche.
- Antécédents d'interventions multiples sur le foie et les voies biliaires.
- Prévision d'une prise aléatoire du traitement immunosuppresseur.

La transplantation hépatique est faisable chez des patients infectés par le VIH, stables et bien sélectionnés.

TRANSPLANTATION HÉPATIQUE (3)

Technique

Intervention chirurgicale

Le prélèvement est effectué chez un malade en état de mort cérébrale.

La transplantation hépatique est le plus souvent orthotopique : le foie malade est enlevé et remplacé par le foie du donneur. Dans les hépatites fulminantes, une transplantation hétérotopique auxiliaire est parfois pratiquée : le foie du donneur permet alors au foie malade de régénérer.

Au cours de l'intervention chirurgicale, les anastomoses vasculaires pratiquées sont les suivantes : cavo-sus-hépatique, cavo-sous-hépatique, porto-porte et artérielle hépatique. La continuité biliaire est assurée par une anastomose cholédoco-jéjunale sur anse en Y ou cholédoco-cholédocienne termino-terminale.

La pénurie en greffon conduit à rechercher de nouvelles techniques qui permettent de partager un foie entre plusieurs receveurs.

Évolution immédiate

► *Modifications biologiques et histologiques*

• Élévation transitoire des transaminases et de la bilirubine pendant 48 h jusqu'à environ 2 000 UI/L puis décroissance progressive.

• Remontée rapide des facteurs de la coagulation (facteur V notamment).

• Apparition de zones de nécrose hépatocytaires, d'une stéatose et d'un infiltrat inflammatoire. Plus à distance, apparition de lésions de cholestase.

► *Non-fonction primaire du greffon*

C'est une reprise insuffisante de la fonction du greffon, incompatible avec la survie du receveur. Elle serait due à des lésions induites par la conservation du greffon et est diagnostiquée 24 à 48 h après la transplantation. Le seul traitement est la retransplantation.

Traitement immunosuppresseur

L'introduction de la **ciclosporine** (***SANDIMMUN***) a permis d'améliorer considérablement les résultats.

Elle est au départ utilisée par voie IV, le relais se faisant par voie orale à la régression de la cholestase (l'absorption de **ciclosporine** est liée à la présence de bile).

> La posologie est ajustée à la ciclosporinémie qui doit être entre 100 et 150 ng/mL. Une liste des médicaments interagissant avec la **ciclosporine** doit être remise au patient.

Une corticothérapie et de l'**azathioprine** (***IMUREL***) sont associées à la **ciclosporine**.

TRANSPLANTATION HÉPATIQUE (4)

Complications

Rejet

► *Rejet hyper-aigu*

Il est rare et apparaît dès la fin de l'intervention chirurgicale avec des troubles de l'hémostase et une insuffisance hépatocellulaire. Une retransplantation en urgence est indiquée.

► *Rejet aigu*

Il est très fréquent (30 à 70 % des cas) et se manifeste vers la 2e ou 3e sem. post-transplantation.

Les signes sont aspécifiques : fièvre, asthénie, hépatomégalie, ascite, perturbation de la biologie hépatique. L'histologie montre un infiltrat inflammatoire lymphocytaire, une destruction des canaux biliaires et une atteinte veineuse (endothélite).

La défaillance du greffon n'apparaît que rarement mais chaque épisode de rejet aigu entraîne une diminution irréversible de la fonction hépatique.

Le traitement repose sur la corticothérapie IV et en cas d'échec sur les **anticorps monoclonaux murins anti-CD3** (***ORTHOCLONE OKT3***) : 5 mg/j pendant 15 j qui sont efficaces dans plus de 90 % des cas (mais risques d'infection virale importants).

► *Rejet chronique*

Il apparaît chez 10 % des patients, 6 mois après la transplantation et est caractérisé par une cholestase chronique.

L'histologie retrouve une disparition progressive des canaux biliaires. Ce type de rejet aboutit à une cirrhose biliaire secondaire et nécessite alors une nouvelle transplantation.

Une augmentation du traitement immunosuppresseur pourrait prévenir ce rejet.

Infections

L'infection par le CMV est la plus fréquente et survient 2 à 4 mois après la transplantation. Elle se traduit par une atteinte digestive et hépatique. Le diagnostic repose sur la présence d'une virémie positive ou d'une culture d'une biopsie hépatique positive. Le diagnostic différentiel avec le rejet peut être difficile. Le traitement repose sur une diminution de l'immunosuppression et le **ganciclovir** (***CYMÉVAN***).

D'autres infections virales sont possibles (virus herpès, adénovirus).
Des infections bactériennes (principalement bronchopulmonaires et abdominales), fongiques (*Candida*) et parasitaires peuvent également se rencontrer.

TRANSPLANTATION HÉPATIQUE (5)

Complications chirurgicales

► *Vasculaires*

La thrombose de l'artère hépatique est la complication principale et peut être asymptomatique (30 % des cas). Plus souvent, elle se manifeste par une insuffisance hépatique aiguë et un sepsis (abcès, bactériémie, péritonite). Le traitement repose sur une revascularisation hépatique ou une nouvelle transplantation.

La thrombose de la veine porte est rare (2 %).

► *Biliaires*

Elles sont fréquentes (7 à 20 %) et se manifestent par une cholestase. Elles sont dues à des sténoses anastomotiques ou des voies biliaires intrahépatiques, des fistules et au drainage biliaire externe. Le traitement est chirurgical ou instrumental.

Récidive de la maladie sur le foie greffé

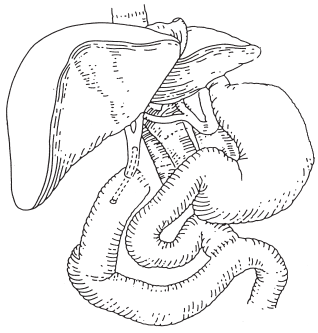
Le risque pour chaque pathologie est détaillé dans le paragraphe « Indications ».

La fréquence de cette récidive conditionne les résultats à long terme de la transplantation.

Ce risque semble faible dans la cirrhose d'origine auto-immune, la cirrhose biliaire primitive et la cholangite sclérosante primitive.

La réinfection virale du greffon est fréquente chez les patients transplantés pour cirrhose post-hépatitique B ou C ou Delta. Elle conduit à la formation rapide d'une cirrhose sur le greffon. Les immunoglobulines anti-HBs à forte dose diminuent le risque de récidive de l'infection par le VHB. L'intoxication alcoolique reprend dans moins de 20 % des cas.

La récidive en cas de transplantation pour carcinome hépatocellulaire est quasi constante. En revanche, la récidive de petits carcinomes hépatocellulaires découverts de façon fortuite sur le foie réséqué, l'indication de transplantation ayant été portée pour une cirrhose, est beaucoup plus rare.



Transplantation hépatique orthotopique. Anastomose hépaticojéjunale sur anse en Y.

TRANSPLANTATION HÉPATIQUE (6)

Surveillance du patient transplanté

Avant la transplantation

• Médecin généraliste : consultation tous les 7 à 15 j ; état général et hépatique, surveillance des traitements.
• Hépatologue : consultation au moins mensuelle ; adaptation des traitements ; bilan de la fonction hépatique.
• Centre de transplantation : consultation trimestrielle.

Après la transplantation

► *Buts*
• Contrôle du traitement immunosuppresseur.
• Détection du rejet aigu et chronique.
• Diagnostic des infections.
• Recherche d'autres complications.

► *Fréquence des consultations ambulatoires en milieu spécialisé*
D'abord hebdomadaire puis bimensuelle pendant 6 mois ; puis mensuelle pendant 1 an puis tous les 2 à 3 mois à vie.

► *Médecin généraliste*
Le médecin généraliste est l'intermédiaire entre le patient greffé et le centre de transplantation.
Le recours au centre de transplantation est impératif (téléphone +++) devant tout symptôme suspect (rejet aigu, infection).
L'introduction de nouveaux médicaments pour des affections intercurrentes nécessite de prendre contact avec le centre de transplantation compte tenu des nombreuses interactions médicamenteuses ; l'automédication doit être proscrite.

Examens biologiques de routine

– NFS.
– Fonction hépatique : transaminases, γ-GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée, taux de prothrombine avec facteurs de coagulation.
– Ionogramme sanguin et fonction rénale (urémie et créatininémie).
– Ciclosporinémie résiduelle : prélèvement le matin à jeun avant nouvelle prise de **ciclosporine** pour adapter la posologie au résultat.
La ciclosporinémie doit être comprise entre 100 et 150 ng/mL.

Une liste des médicaments interagissant avec la **ciclosporine** doit être remise au patient.
L'alimentation doit tenir compte de la prise de **corticoïdes** : régime limité en sel, en sucres rapides, enrichi en calcium et en vitamine D.

► *Consultations spécialisées*
Le recours à des consultations spécialisées doit être régulier : stomatologie, ophtalmologie, gynécologie (la contraception par stérilet est interdite), diabétologie, etc.
Une psychothérapie de soutien du patient et de sa famille peut être nécessaire.

► *La vie après la transplantation*
La qualité de vie est satisfaisante à long terme. La reprise d'une activité familiale, sociale et professionnelle normale est possible.
Le risque de malformation congénitale n'est pas augmenté et les transplantés peuvent avoir des enfants.

CONSENSUS

[1] Indications de la transplantation hépatique, *HAS et AFEF*, 2005, www.has-sante.fr, www.meditis.net/groupes/afef/Accueil/accueil.asp

HÉMORRAGIE DIGESTIVE HAUTE (1)

Lésions responsables d'une hématémèse

– Rupture de varices œsophagiennes (25 %).
– Ulcérations aiguës de la muqueuse gastro-duodénale (17 %).
– Ulcère duodénal (17 %).
– Ulcère gastrique (17 %).
– Ulcère œsophagien et œsophagite (10 %).
– Syndrome de Mallory-Weiss (3 %).
– Autres causes : gastrite hémorragique, lésion sur sonde naso-gastrique, cancer gastrique, ulcère anastomotique, angiome gastrique, maladie de Rendu-Osler.

Évaluation de la gravité de l'hémorragie

L'importance de l'hémorragie est souvent surestimée par le patient et sa famille : elle ne peut être évaluée que grossièrement sur la quantité de sang extériorisée. Les éléments objectifs sont :
– les signes cliniques d'hypovolémie : tachycardie, hypotension, marbrures, polypnée ;
– l'hémoglobine et l'hématocrite (mais qui sont souvent normales au début) ;
– le meilleur critère pour évaluer l'importance d'une hémorragie est la quantité de concentrés globulaires transfusés pour rétablir un état hémodynamique correct.

Toute hématémèse doit être hospitalisée car même si elle semble peu importante, elle peut récidiver sur un mode grave à tout moment.

Conduite à tenir

À domicile

Les gestes à pratiquer sont :
– décubitus latéral, tête basse pour éviter une régurgitation ;
– une ou deux voies veineuses périphériques pour expansion volémique par **soluté macromoléculaire**.
L'expansion volémique doit être prudente car un excès de remplissage peut favoriser la récidive en augmentant la pression dans les varices œsophagiennes.
Transfert en urgence en milieu hospitalier par le Samu.

À l'hôpital

C'est une urgence médico-chirugicale : le pronostic vital est en jeu ; hospitalisation en unité de soins intensifs (sauf en l'absence de retentissement hémodynamique où une surveillance continue peut être suffisante).
Un certain nombre de gestes sont à pratiquer en urgence.

► *Mise en place de :*
– 1 ou 2 voies veineuses périphériques ;
– scope cardiaque ; dynamap ;
– dispositif de recueil des urines ;
– oxygénothérapie.
Plutôt que la mise en place d'une sonde gastrique, on propose une perfusion d'**érythromycine** 250 mg en 30 min qui permet de stimuler la vidange gastrique et améliore les conditions de la gastroscopie.

► *Patient à jeun strict*

► *Si l'état hémodynamique le nécessite*
• Expansion volémique par **soluté macromoléculaire**.
• Dès que possible, transfusion de concentrés globulaires isogroupe, isorhésus (ou à défaut O négatif). Le but est l'obtention d'une pression artérielle moyenne à 80 mmHg avec un hématocrite à 25-30 % et une hémoglobine à 7 g/dL.

► *Endoscopie digestive haute*
Elle est pratiquée :
– chez un patient conscient, réanimé, dans un état hémodynamique stable ;
– ou à défaut chez un patient intubé et ventilé.

Intérêts de l'endoscopie

– À visée diagnostique.
– À visée pronostique (*cf.* Classification de Forrest).
– À visée thérapeutique.

ANALOGUES DE LA VASOPRESSINE

■ Terlipressine

GLYPRESSINE					
Toutes les 4 h, voie IV : poids > 70 kg : 2 mg ; entre 50 et 70 kg : 1,5 mg ; < 70 kg : 1 mg	5 fl. 1 mg + 5 mL solv.	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Analogue synthétique de la **vasopressine**.
Dans les hypertensions portales, la ***GLYPRESSINE*** diminue la pression portale par vasoconstriction dans le territoire porte.
Après injection IV, la ***GLYPRESSINE*** est métabolisée en lysine-vasopressine qui est l'hormone active (délai d'action : 40-60 min ; durée d'action : 180 min).

INDICATIONS

Ruptures de varices œsophagiennes (en attendant le traitement spécifique).

CONTRE-INDICATIONS

Absolues :
– **grossesse** : effet embryofœtotoxique ;
– choc septique.
Relatives :
– insuffisance coronaire ; antécédent d'infarctus du myocarde ;
– troubles du rythme cardiaque ;
– hypertension artérielle non contrôlée ;
– insuffisance vasculaire cérébrale ou périphérique ;
– asthme, insuffisance respiratoire ;
– insuffisance rénale chronique ;
– âge > 70 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Voie IV stricte : risque de nécrose cutanée en cas d'extravasation.
Surveillance rapprochée de la TA, de la fréquence cardiaque, de la diurèse et du ionogramme.

EFFETS SECONDAIRES

Ils sont rares.
Graves : poussée hypertensive (cédant souvent spontanément) ; bradycardie ; insuffisance coronaire (chez les sujets à risque).
Mineurs :
– crampes abdominales, diarrhée ;
– céphalées ;
– acrocyanose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Incompatibilité majeure avec les solutés alcalins ou contenant des sucres réducteurs.

HÉMORRAGIE DIGESTIVE HAUTE (2)

Patient cirrhotique connu ou probable

Rupture de varices œsophagiennes

Elle est retrouvée dans 75 % des cas.

► *Traitement de l'hémorragie*

Traitement vasoactif

Le diagnostic de rupture de varcies œsophagiennes étant le plus probable, on débute, avant même la réalisation de la gastroscopie, un traitement par drogues vasoactives ; la durée de ce traitement est de 2 à 5 j :

– **octréotide** (***SANDOSTATINE***) : 25 µg/h en continu (600 µg/j) ;

– ou **somatostatine** (***MODUSTATINE*** 2 mg) : 0,250 mg en IV lente puis 0,250 mg/h en continu ;

– ou **terlipressine** (***GLYPRESSINE***) : 1 inj. IV toutes les 4 h (poids > 70 kg : 2 mg/4 h ; 50 à 70 kg : 1,5 mg/4 h ; < 50 kg : 1 mg/4 h).

Traitement endoscopique

L'endscopie en urgence permet d'affirmer l'origine du saignement. Elle doit être pratiquée chez un patient :

– en état hémodynamique stable ;

– consicent, réanimé ou bien intubé et ventilé.

On réalise une ligature élastique des varices œosphagiennes.

En cas de persistance ou de récidive précoce (20 à 30 % des cas), une nouvelle endoscopie est nécessaire.

Si malgré tout l'hémorragie persiste ou récidive précocément (5 à 10 %), on discute :

– une **sonde à double ballonnet de Blakemore** pour comprimer les varices. Sa position doit être vérifiée radiologiquement et elle sera laissée en place 48 h maximum ;

– la mise en place par voie transjugulaire d'une prothèse expansible intra-hépatique entre la veine sus-hépatique et la veine porte intra-hépatique (TIPS pour *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt* ; *cf.* Cirrhose).

► *Traitements associés*

• Recherche et prévention des infections : prélèvements multiples (ECBU, ascite, hémocultures), puis antibiothérapie systématique : ***NOROXINE*** 400 mg/12 h.

• Prévention du delirium tremens et de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke (chambre individuelle, éclairée 24 h/24) ; hydratation abondante ; éviter les sédatifs ; vitaminothérapie B.

• Prévention des gastrites aiguës de stress : **oméprazole** 40 à 160 mg/j.

• Prévention de l'encéphalopahie hépatique (*cf.* Cirrhose).

• Prévention des récidives hémorragiques (*cf.* Cirrhose).

• Nursing.

Rupture de varices gastriques

On effectue une obturation endoscopique des varices par des colles (***HISTOACRYL***).

Autres étiologies

Si la gastroscopie ne retrouve pas de rupture de varices, une autre lésion est responsable de l'hémorragie.

► *Gastropathie d'hypertension portale*

Le traitement est difficile.

On peut tenter d'utiliser les **drogues vasoactives** (*cf. supra*) et/ou les **β-bloquants** non cardiosélectifs si la TA le permet : ***AVLOCARDYL*** ou ***CORGARD*** ; posologie à adapter pour faire baisser la fréquence cardiaque de 25 %.

► *Ulcère gastrique ou duodénal*

Le traitement est le même que chez le patient non cirrhotique (*cf. infra*).

ANALOGUES DE LA SOMATOSTATINE

■ Somatostatine

MODUSTATINE					
Perf. continue 0,004 mg/kg/h environ Rupture de varices œsophagiennes : 0,250 mg IV lente puis 0,250 mg/h Fistule digestive : 0,250 mg/h	5 fl. 2 mg + 2 mg solv.	HOP	I		
SOMATOSTATINE UCB					
Idem ***MODUSTATINE 2 mg***	1 fl. 0,25 mg 1 fl. 3 mg	HOP HOP	I I		

PROPRIÉTÉS

Analogue de synthèse de la somatostatine naturelle ; demi-vie de 2 à 3 min impliquant une perfusion continue.
Inhibition des sécrétions exocrines et endocrines digestives (acide chlorhydrique, sécrétions pancréatiques et biliaires).
Réduction du débit circulatoire splanchnique.
Inhibition de la motilité gastrique et intestinale.

INDICATIONS

Soins intensifs en gastro-entérologie :
– ruptures de varices œsophagiennes (en attendant le traitement spécifique) ;
– fistule digestive postopératoire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveiller la glycémie (inhibition de la sécrétion d'insuline et de **glucagon**).
Réduire progressivement la vitesse de perfusion avant d'arrêter le traitement : risque d'effet rebond sécrétoire en cas d'arrêt brutal.
Inhibition de l'absorption intestinale de certains nutriments : nutrition parentérale conseillée.
Injecter lentement un éventuel bolus en dose de charge (> 1 min) (*cf.* Effets secondaires).

EFFETS SECONDAIRES

En cas d'injection trop rapide : bradycardie, flush, nausées, inconfort abdominal.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Une synergie avec la **cimétidine** a été rapportée.
Incompatibilité majeure : la **somatostatine** est instable à pH alcalin : éviter sa dilution dans une solution alcaline.

HÉMORRAGIE DIGESTIVE HAUTE (3)

Patient non cirrhotique

La fibroscopie permet de déterminer l'origine de l'hémorragie.

Ulcère hémorragique

► *Traitement endoscopique*

Le traitement de première intention est la **sclérose endoscopique** de l'ulcère hémorragique. Le risque de récidive hémorragique est évalué par la classification de Forrest. En cas de récidive et en fonction des équipes on discute :

– une nouvelle sclérose endoscopique ;
– ou une intervention chirurgicale d'hémostase (suture, gastrectomie partielle).

► *Traitement médical*

On associe systématiquement un traitement antisécrétoire, d'abord par voie parentérale puis par voie orale. Il a été suggéré que de très fortes doses d'**oméprazole** réduiraient le risque d'hémorragie après un traitement endoscopique : bolus de 80 mg puis perfusion de 8 mg /h pendant 72 h.

Classification des stigmates d'hémorragie ulcéreuse (Forrest)

STADE DE FORREST	TYPE DE SAIGNEMENT	RISQUE DE RÉCIDIVE HÉMORRAGIQUE À 48 h
I	Hémorragie en cours	55 à 75 %
	Ia : saignement atériel en jet	
	Ib : hémorragie par suintement	
II	Signes d'hémorragie récente	
	IIa : vaisseau visible	50 %
	IIb : caillot adhérent	20 %
	IIc : taches pigmentées au fond de l'ulcère	10 %
III	Aucun signe d'hémorragie	5 %

► *Traitement chirurgical*

Il est réservé aux échecs du traitement endoscopique. On doit y avoir recours d'autant plus rapidement que :
– le sujet est âgé (morbidité et mortalité des hémorragies à cet âge) ;
– il existe des signes de choc ;
– le saignement est d'origine artériel (artère gastro-duodénale à la face postérieure du bulbe, coronaire stomachique au niveau de la petite courbure gastrique, splénique à la face postérieure de l'estomac).

Le geste consiste en une suture de l'ulcère (associée ou non à une vagotomie) ou en une gastrectomie partielle.

Syndrome de Mallory-Weiss

C'est une déchirure longitudinale de la jonction œsogastrique qui apparaît après des efforts de vomissements. Le traitement est simple :

– mise au repos du tube digestif (jusqu'à l'arrêt des vomissements et la régression endoscopique des lésions) ;
– **antisécrétoire** : **oméprazole**, 40 mg/j IV ;
– **antiémétique** : ***PRIMPÉRAN***, 10 mg/8 h IV.

Un contrôle endoscopique peut être fait dans les 48 h pour vérifier la cicatrisation.

Dans les formes graves (qui sont rares), on propose un traitement endoscopique.

Gastrite aiguë

Le traitement est étiologique : arrêt des médicaments gastro-toxiques, de la prise d'alcool, etc.

On associe souvent des **antisécrétoires** mais l'utilité de cette prescription n'a jamais été démontrée : **oméprazole** 40 mg/j IV.

HÉMORRAGIE DIGESTIVE BASSE

Hémorragie de faible abondance

Dans la majorité des cas, l'hémorragie est peu importante et s'arrête spontanément, ce qui permet de rechercher l'étiologie.
L'examen proctologique est systématique mais, même s'il permet de retrouver une cause probable (hémorroïdes), **la coloscopie doit être systématique**.
Lorsque ces examens ne permettent pas de porter le diagnostic, une gastroscopie doit être pratiquée.
Les autres examens ne sont indiqués qu'en cas de négativité des précédents : vidéocapsule, entéroscopie totale, artériographie cœlio-mésentérique, scintigraphie aux hématies marquées.

Hémorragie de grande abondance

Elle est rare et peut témoigner d'une hémorragie digestive haute.
La mise en condition du malade et le contrôle hémodynamique sont décrits au chapitre Hémorragie digestive (1).

Hémorragie digestive haute

Une hémorragie digestive haute doit être recherchée (pose d'une sonde gastrique et fibroscopie). Si cette recherche est positive, la conduite à tenir devient celle d'une hématémèse.

Hémorragie digestive basse

L'absence de sang à la pose d'une sonde gastrique et/ou à la fibroscopie élimine quasiment une hémorragie digestive haute.

► *L'état hémodynamique est contrôlé*
Une coloscopie doit être pratiquée en urgence après une préparation rapide par lavements. Cet examen permet de porter le diagnostic dans 75 % des cas et parfois de réaliser un geste thérapeutique sur des polypes hémorragiques ou des angiodysplasies.
L'artériographie mésentérique est peu utile si l'hémorragie s'est tarie.

► *L'hémorragie persiste et reste abondante*
La coloscopie doit être tentée.
L'artériographie mésentérique supérieure et inférieure est une alternative : elle permet de localiser l'hémorragie lorsque le débit atteint 0,5 à 1 mL/min et d'effectuer éventuellement une embolisation pour la stopper.
La scintigraphie aux hématies marquées au ^{99m}Tc est plus sensible (détection de saignement ayant un débit de 0,05 mL/min) que l'artériographie mais ne permet pas de réaliser de geste hémostatique.
Si l'ensemble des examens est négatif, il devient nécessaire de pratiquer une laparotomie en urgence. Une endoscopie peropératoire pourra aider à localiser l'hémorragie. Lorsque aucune lésion n'est retrouvée, une colectomie totale doit alors être discutée.

Causes d'hémorragie digestive basse

Toute hémorragie digestive haute.
Lésions proctologiques : ce sont les plus fréquentes mais elles doivent rester un diagnostic d'élimination (la recherche d'une cause sous-jacente est systématique) : hémorroïdes, cancer anal ; fissure anale ; ulcération thermométrique.
Lésions rectocoliques : diverticulose colique ; angiodysplasies ; cancer ; colite inflammatoire, ischémique, radique, infectieuse ; corps étranger.
Lésions du grêle : diverticule de Meckel ; entérite radique, ischémique, infectieuse ; tumeur.

NAUSÉES - VOMISSEMENTS (1)

Nausées et vomissements dépendent d'un même mécanisme et doivent être traités de la même façon.
Des vomissements répétés peuvent rapidement retentir sur l'équilibre hydroélectrolytique qu'il faut prévenir ou traiter.
Une grossesse doit systématiquement être recherchée chez une femme en âge de procréer.

Traitement

Rééquilibration hydroélectrolytique

Elle peut être orale lorsque l'intolérance alimentaire n'est pas trop importante ; on utilise des jus de fruits, des bouillons salés ou du *Coca-Cola*.
En cas d'intolérance, la voie IV sera utilisée en milieu hospitalier. En fonction des troubles hydroélectrolytiques, on utilise du sérum salé isotonique, du sérum glucosé à 5 % avec des électrolytes : NaCl 4g/L et KCl 2g/L.
Une aspiration digestive douce et continue peut être utile.

Médicaments antiémétiques

Ils sont très efficaces mais la plupart sont des **neuroleptiques** et exposent donc à des effets secondaires extrapyramidaux ou à des troubles de la vigilance.
En fonction de la tolérance digestive on utilisera la forme orale, rectale ou parentérale IM ou IV.
Ex. : **métoclopramide** (***PRIMPÉRAN***) : 10 mg x 3/j (cp., IM ou IV lente) ou 1 sup. (20 mg) x 2/j ou **métopimazine** (***VOGALÈNE***) : 1 gél. (15 mg) x 2/j ou 1 sup. (5 mg) x 1 à 3/j ou 1 amp. (10 mg) x 1 à 3/j IM ou IV lente.
En cas d'occlusion intestinale, on préfère éviter les **antiémétiques** qui peuvent aggraver les douleurs abdominales en stimulant la motricité digestive. La mise en place d'une sonde gastrique est préférable.

Traitement étiologique

Il est évidemment indispensable.

Formes particulières

Vomissements secondaires à la chimiothérapie

Cf. Chapitre spécifique.
On utilise pour la prévention les **antagonistes des récepteurs 5HT3 de la sérotonine** de type **granisétron** ou **odansétron** (respectivement ***KYTRIL*** et ***ZOPHREN***) que l'on associe à une corticothérapie.
En traitement curatif, les **neuroleptiques** (***PRIMPÉRAN***, ***PLITICAN***) à forte dose et les **corticoïdes** sont les produits les plus efficaces.

Vomissements gravidiques

Le ***PRIMPÉRAN*** peut être utilisé sans crainte au cours de la grossesse. Le ***VOGALÈNE*** semble également être utilisable mais est moins bien évalué.

Vomissements d'origine labyrinthique

Les vomissements induits par le mal des transports peuvent être traités par un **anticholinergique** : **scopolamine** par voie transcutanée (***SCOPODERM TTS*** 0,5 mg/72 h) : 1 patch à appliquer 6 à 12 h avant le départ et à garder 48 h. Des **antihistaminiques H_1** ont également été proposés ; par exemple **dimenhydrinate** (***DRAMAMINE***) : 1 à 2 cp. 30 min avant le départ à renouveler 3 fois toutes les 4 h.
La maladie de Ménière est traitée par des produits plus spécifiques comme le ***TANGANIL*** 1 cp. ou 1 inj. IV (500 mg) x 2 à 3 /j ou le ***SERC*** 1 cp. (8 mg) x 3/j.

ANTIÉMÉTIQUES (1)

■ Métopimazine

VOGALÈNE					
1 gél. x 2/j 1 lyoc x 2 à 4 /j 1 à 2 càc x 2 à 3/j Enfants : 0,5 mg/kg/j en 2 à 3 prises	20 gél. 15 mg 16 lyoph. 7,5 mg 30 càc 5 mg (fl. 150 mL) 1200 gttes. (1mg = 10 gttes) (fl. 30 mL)	4,78 3,60 3,29 2,35	II II II II	35 % 35 % 35 % 35 %	0,24 0,23 0,11 0,01
1 à 2 amp./j IM (ou IV lente) Chimiothérapie : la posologie peut être portée à 50 mg/j en IM ou en perf.	10 amp. 10 mg	4,18	II	65 %	0,42
VOGALIB					
1 lyoc x 2 à 4 /j	8 lyoph. 7,5 mg	6,46		NR	0,81

PROPRIÉTÉS

Antiémétique appartenant à la classe des phénothiazines (**neuroleptique**) se caractérisant par une activité antidopaminergique élective en raison de son très faible passage à travers la barrière hémato-encéphalique.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des nausées et vomissements.
Prévention et traitement des vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse (forme IV).

CONTRE-INDICATIONS

Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétro-prostatiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : pas d'effet tératogène chez l'animal ; absence d'effet tératogène rapporté chez l'homme ; toutefois, la sécurité d'emploi lors de la grossesse chez la femme n'a pas été évaluée lors d'essais thérapeutiques et il est conseillé par prudence de limiter la prescription pendant la grossesse (analogie avec les **phénothiazines**).
Éviter l'absorption de boissons alcoolisées pendant le traitement.
Voie IV : risque d'hypotension ; éviter cette forme chez les sujets âgés ; injecter chez un patient en décubitus.
Risque de somnolence : prévenir les conducteurs et utilisateurs de machines.
Présence d'aspartam dans la forme lyoc : éviter en cas de phénylcétonurie.

EFFETS SECONDAIRES

Neurologiques : sédation, somnolence, dyskinésies précoces (torticolis spasmodique, crises oculogyres, trismus) cédant à l'administration d'un **antiparkinsonien anticholinergique** ; syndrome extrapyramidal ; possibilité de dyskinésies tardives en cas d'utilisation prolongée (comme avec tous les **neuroleptiques**).
Végétatifs : hypotension orthostatique, sécheresse buccale, constipation, troubles de l'accommodation, rétention urinaire.
Endocriniens : impuissance, frigidité, aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie, hyperprolactinémie.
Rarement éruption cutanée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Risque de potentialisation des **antihypertenseurs** et des dépresseurs du système nerveux central : **hypnotiques**, **sédatifs**, **analgésiques**, **anesthésiques**.

NAUSÉES - VOMISSEMENTS (2)

Vomissements récents aigus

PATHOLOGIE	PARTICULARITÉS SÉMIOLOGIQUES
Urgences chirurgicales	
Péritonite aiguë	Contracture abdominale
Occlusion intestinale aiguë	Météorisme abdominal, arrêt des matières et des gaz
Pancréatite aiguë	Hyperamylasémie
Infarctus mésentérique	Hyperamylasémie Silence abdominal à l'auscultation
Urgences neurologiques	
Méningites	Raideur méningée (ponction lombaire)
Hémorragie méningée	Début très brutal (scanner cérébral)
Urgences gynécologiques	
Grossesse extra-utérine	β-hCG, toucher pelvien douloureux
Salpingite aiguë	Infection génitale
Torsion d'un kyste de l'ovaire (Échographie)	
Urgences métaboliques	
Insuffisance surrénale aiguë	Hyponatrémie, hyperkaliémie
Acidocétose diabétique	Hyperglycémie, glycosurie, cétonurie, acidose
Hypercalcémie	
Infarctus mésentérique	Silence abdominal à l'auscultation
Urgences cardiologiques	
Infarctus du myocarde	Douleur thoracique intense (électrocardiogramme)
Autres urgences	
Colique hépatique ou néphrétique	Lithiase biliaire ou urinaire
Rétention urinaire	Globe vésical
Glaucome aigu	Hypertension oculaire
Causes iatrogènes	
Intoxications volontaires	Tentative de suicide
Surdosages (digitaliques, neuroleptiques, alcool, etc.)	
Affections digestives	
Gastroentérite infectieuse	Diarrhée, intoxication alimentaire
Hépatite virale aiguë	Syndrome grippal

Vomissements chroniques

PATHOLOGIE	PARTICULARITÉS CLINIQUES
Causes digestives	
Sténose du pylore ; sténose du grêle	Ulcère, cancer, tumeur, maladie de Crohn
Séquelles de gastrectomie	
Causes neurologiques	
Migraine	Céphalées
Maladie de Ménière	Surdité, vertiges, bourdonnements d'oreille
Hypertension intracrânienne	Scanner cérébral, fond d'œil
Intoxication chronique au monoxyde de carbone (CO)	Intoxication collective, circonstances particulières
Causes psychiatriques	Vomissements volontaires

ANTIÉMÉTIQUES (2) - MAL DES TRANSPORTS (MÉDICAMENTS DU)

■ Scopolamine

SCOPODERM TTS					
1 patch à placer derrière l'oreille 6 à 12 h avant le voyage et à retirer à l'arrivée. Le patch délivre du produit pendant 48 h	5 patchs 0,5 mg	34,32	I	NR	6,86

■ Dimenhydrinate

DRAMAMINE					
1 à 2 cp. 30 min avant le départ à renouveler toutes les 6 à 8 h sans dépasser 3 prises	20 cp. séc. 50 mg	6,47		NR	0,32
MERCALM					
(contient de la caféine) Idem ***DRAMAMINE***	15 cp. séc. 50 mg	6,47		NR	0,43
NAUSICALM					
Idem ***DRAMAMINE*** Enfants : 1 à 2 càc 30 min avant le départ à renouveler toutes les 6 à 8 h sans dépasser 3 prises	14 gél. 50 mg 30 càc (16 mg/càc) ; fl. 150 mL	6,88 6,88		NR NR	0,49 0,23

■ Diphénhydramine

NAUTAMINE					
Idem ***DRAMAMINE***	20 cp. séc. 90 mg	5,91		NR	0,30

PROPRIÉTÉS

Scopolamine : parasympatholitique de type atropinique.
Dimenhydrinate et **diphénhydramine** : **antihistaminiques H_1** .
Ces produits seraient plus efficaces que les autres **antiémétiques** dans le mal des transports.

INDICATIONS

Mal des transports.
Les **antihistaminiques H_1** sont proposés dans les nausées et vomissements autres que ceux induits par la chimiothérapie.

CONTRE-INDICATIONS

Allaitement.
Risque de glaucome par fermeture de l'angle et de rétention urinaire par obstacle urétro-prostatique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : à éviter par prudence ; pas d'effets malformatifs rapporté pour la **scopolamine**.
Éviter l'absorption de boissons alcoolisées pendant le traitement.
Risque de somnolence : prévenir les conducteurs et utilisateurs de machines ; utiliser avec prudence chez le sujet âgé.

EFFETS SECONDAIRES

Effets atropiniques : bouche sèche, constipation, troubles de l'accommodation, risque de poussée de glaucome par fermeture de l'angle et de rétention urinaire, somnolence, confusion.
SCOPODERM TTS (0,5 mg/72 h) : à l'arrêt du traitement après une utilisation de quelques jours, des cas de vertiges, nausées, vomissements et céphalées ont été rapportés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Risque de potentialisation des dépresseurs du système nerveux central : **hypnotiques**, **sédatifs**, **analgésiques**, **anesthésiques**.
Majoration des effets atropiniques en cas de prise simultanée d'autres **anticholinergiques**.

HOQUET

Le hoquet passager ne nécessite aucun traitement médicamenteux mais quelques manœuvres simples.
Lorsque la crise se prolonge, un bilan étiologique doit être pratiqué à la recherche d'une maladie organique avant de débuter un traitement symptomatique.

Hoquet passager

Plusieurs manœuvres peuvent être tentées :
– absorption d'un grand verre d'une boisson gazeuse froide : limonade, eau gazeuse, *Coca-Cola* ;
– manœuvre de Valsalva : blocage de la respiration en fin d'inspiration profonde ;
– compression simultanée des deux artères radiales dans la gouttière du pouls pendant une vingtaine de secondes, au besoin associée à une manœuvre de Valsalva ;
– compression des 2 nerfs phréniques à la base du cou.

Hoquet prolongé

En première intention

On utilise le ***PRIMPÉRAN*** ou le ***VOGALÈNE*** : 2 amp. de 10 mg IV à répéter en cas d'échec ou de rechute 1 à 2 h plus tard sans dépasser 6 amp./j.
Un relais par voie orale doit être systématique : ***PRIMPÉRAN*** 1 cp. x 3/j ou ***VOGALÈNE*** 1 gél. x 2/j.

En cas d'échec

Le traitement est difficile. On peut utiliser les produits suivants :
– **neuroleptique**, **chlorpromazine** (***LARGACTIL***) : 1/2 à 1 amp. à 25 mg ou **halopéridol** (***HALDOL***) : 1 amp. (5 mg) x 1 à 3/j en IM ou en perfusion à répéter une fois dans la journée ;
– corticothérapie et **antagonistes des récepteurs 5HT3 de la sérotonine** de type **granisétron** ou **odansétron** (respectivement ***KYTRIL*** et ***ZOPHREN***) dans les hoquets secondaires à la chimiothérapie.

Principales causes de hoquet

Atteinte du système nerveux central
– Traumatisme crânien.
– Tumeur cérébrale.
– Accident vasculaire cérébral.
– Encéphalite, méningite.

Excitation du nerf phrénique
– Affection ORL.
– Tumeur de l'œsophage, de l'estomac, bronchopulmonaire.
– Compression médiastinale.
– Péricardite, infarctus du myocarde.
– Pleurésie.
– Hernie hiatale.
– Diverses atteintes digestives sous-diaphragmatiques : péritonite, carcinose péritonéale, abcès du foie, etc.
– Hoquet essentiel.

ANTIÉMÉTIQUES (3) - ANTIREFLUX

■ Métoclopramide

PRIMPÉRAN					
1/2 à 1 cp. x 3/j	40 cp. séc.10 mg	3,81	I	35 %	0,10
1 sup. x 2/j	10 sup. 20 mg	2,08	I	35 %	0,21
1 à 2 càc x 3/j	40 càc fl. 200 mL (5 mg/càc)	2,54	I	35 %	0,06
1/2 à 1 amp. x 3/j IM ou IV lente	3 amp. à 2 mL (10 mg)	1,68	I	65 %	0,56
Réservé à la chimiothérapie : 2 à	12 amp. à 2 mL (10 mg)	2,67	I	65 %	0,22
10 mg/kg/j IM ou IV lent	6 amp. 100 mg	8,93	I	65 %	1,49
ANAUSIN MÉTOCLOPRAMIDE					
1 cp. x 2/j	30 cp. 15 mg	2,81	I	35 %	0,09
PROKINYL LP					
1 gél. x 2/j	30 gél. 15 mg	4,42	I	35 %	0,15

■ Alizapride

PLITICAN					
Nausées et vomissements induits par la	12 cp. 50 mg	6,14	II	NR	0,51
chimiothérapie : 100 à 200 mg/j	6 amp. 50 mg	5,61	II	65 %	0,94

PROPRIÉTÉS

Antiémétique neuroleptique (**benzamide**) modificateur du comportement digestif. Il augmente l'amplitude des ondes de contractions œsophagiennes, le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage et la vitesse de vidange gastrique. Il normalise le péristaltisme gastroduodénal et augmente celui du grêle.

INDICATIONS

Nausées, vomissements, hoquet.
Reflux gastro-œsophagien, œsophagite par reflux.
Manifestations dyspeptiques liées à un trouble de la motricité digestive.

CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser si la stimulation de la motricité gastro-duodénale présente un danger : hémorragie gastro-intestinale, obstruction mécanique, perforation digestive.
Dyskinésies tardives iatrogènes (**neuroleptiques**).
Phéochromocytome (suspecté ou connu) : risque d'accident hypertensif.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : utilisé couramment ; pas de malformation rapportée.
Allaitement : passage dans le lait.

EFFETS SECONDAIRES

Ils sont liés aux propriétés neuroleptiques.
Somnolence, lassitude, vertiges.
Exceptionnellement : céphalées, insomnie, diarrhée, gaz intestinaux, syndrome extrapyramidal (parfois après une seule prise : régression à l'arrêt du traitement).
Dyskinésies tardives en cas de traitement prolongé, aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie, hyperprolactinémie, tendance dépressive, méthémoglobinémie chez le prématuré.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Neuroleptiques : synergie d'effet central.
Anticholinergiques : effets antagonistes sur la motricité digestive.
Antiparkinsoniens : inhibition possible de l'effet des 2 produits.
Cf. aussi **dompéridone**.

Gynécologie – Obstétrique

SOMMAIRE

MALADIES		MÉDICAMENTS	
Candidoses vulvovaginales	698	Antifongiques locaux gynécologiques	699
Leucorrhées non candidosiques	700	Antiseptiques gynécologiques polyvalents (1)	701
		Antiseptiques gynécologiques polyvalents (2)	702
		Antiseptiques gynécologiques polyvalents (3) - pharmacologie	703
Herpès génital (1)	704		
Herpès génital (2)	705		
Vaccination contre les Papillomavirus	706	Vaccin Papillomavirus humain	707
Salpingite aiguë	708		
Contraception hormonale (1)	710	Œstroprogestatifs de 2e génération (1)	711
Contraception hormonale (2)	712	Œstroprogestatifs de 2e génération (2)	713
Contraception hormonale (3)	714	Œstroprogestatifs de 3e génération (1)	715
		Œstroprogestatifs de 3e génération (2)	716
		Œstroprogestatifs transdermiques	716
		Œstroprogestatifs par voie vaginale	716
		Œstroprogestatifs normodosés	716
		Œstroprogestatifs - pharmacologie	717
		Progestatifs microdosés	718
		Pilule postcoïtale	719
		Progestatifs injectables (1)	720
		Progestatifs injectables (2)	721
Contraception non hormonale (1)	722	Contraception non hormonale (1)	723
Contraception non hormonale (2)	724	Contraception non hormonale (2)	725
Endométriose (1)	726	Progestatifs de synthèse (1)	727
Endométriose (2)	728	Progestatifs de synthèse (2) - pharmacologie	729
Fibrome (1)	730		
Fibrome (2)	731		
Fibrome (3)	732		
Préménopause	734	Progestérone et assimilés	735
Ménopause (1)	736	Œstrogénothérapie substitutive orale (1)	737

Ménopause (2) 738
Œstrogénothérapie substitutive orale (2) - pharmacologie 739
Œstrogénothérapie substitutive percutanée (1) 740
Œstrogénothérapie substitutive percutanée (2) 741
Œstroprogestatifs substitutifs combinés (1) 742
Œstroprogestatifs substitutifs combinés (2) 743
Œstrogènes par voie vaginale 744
Inhibiteur non hormonal des bouffées de chaleur 745
Kyste de l'ovaire 746
Ménorragies 747
Syndrome des ovaires polykystiques 748
Inducteurs de l'ovulation (1) - citrate de clomifène 749
Stérilité du couple – aides médicales à la procréation (1) 750
Inducteurs de l'ovulation (2) - GnRH pulsatile 751
Stérilité du couple – aides médicales à la procréation (2) 752
Inducteurs de l'ovulation (3) - gonadotrophines humaines 753
Inducteurs de l'ovulation (4) - gonadotrophines humaines recombinantes (1) 754
Inducteurs de l'ovulation (5) - gonadotrophines humaines recombinantes (2) - pharmacologie ... 755
Inducteurs de l'ovulation (6) - agonistes de la LH-RH 756
Inducteurs de l'ovulation (7) - antagonistes de la LH-RH 757
Métrorragie du 1er trimestre de la grossesse 758
Grossesse extra-utérine (1) 760
Grossesse extra-utérine (2) 761
Interruption volontaire de grossesse 762
Antiprogestérone 763
Grossesse (1) 764
Grossesse (2) 765
Grossesse (3) 766
Grossesse (4) 767
Grossesse et HTA (1) 768
Grossesse et HTA (2) 769
Grossesse et infection urinaire 770
Grossesse et listériose 771
Grossesse et toxoplasmose (1) 772
Grossesse et toxoplasmose (2) 773
Grossesse et rubéole 774
Utérorelaxants (bêta-mimétiques) 777
Menace d'accouchement prématuré (1) 776
Antagonistes de l'ocytocine 779
Menace d'accouchement prématuré (2) 778
Grossesse et diabète (1) 780
Grossesse et diabète (2) 781
Grossesse et diabète (3) 782

Métrorragie du 3e trimestre de la grossesse 783
Accouchement normal 784
Hémorragies du post-partum immédiat (1) 786
Hémorragies du post-partum immédiat (2) 788
Immunisation sanguine fœto-maternelle (1) 790
Immunisation sanguine fœto-maternelle (2) 792
Lactation : allaitement et ses complications 793
Ocytociques injectables (1) 785
Ocytociques injectables (2) 787
Ocytociques injectables (3) 789
Immunoglobuline 791

CANDIDOSES VULVOVAGINALES

Il faut différencier le pathologique du physiologique.
Il s'agit d'une leucorrhée blanchâtre, caillebottée, inodore, avec prurit vulvaire et brûlures.
Le prélèvement vaginal n'est utile pour le diagnostic qu'en cas de mycose récidivante ou atypique (couleur, odeur).

Règles hygiéniques

- Toilette avec un savon alcalin type ***GYN HYDRALIN savon*** : proscrire les douches vaginales ; éviter les toilettes vaginales.
- Port de sous-vêtements en coton.
- Éviter les vêtements serrés.
- Rapports sexuels protégés pendant la durée du traitement. Il ne s'agit pas d'une infection sexuellement transmissible, le *Candida* fait partie de la flore physiologique du vagin, les symptômes sont dus à un déséquilibre de la flore locale.

Traitement spécifique

- **Antifongiques imidazolés vaginaux**, **éconazole** (***GYNO-PEVARYL 150 mg***) 1 ovule le soir pendant 3 j ; ou bien traitement minute **éconazole** (***GYNO-PEVARYL LP***) 1 ovule le soir en administration unique.
- Pommade antimycosique si prurit intense, **éconazole** (***PEVARYL LAIT***) 1 appl. x 3/j.
- Traitement du partenaire, en cas de balanite par antimycosique local : ***PEVARYL 1 % crème*** pendant 10 j.

En cas de récidives fréquentes (> 4/an)

- Prélèvements vaginaux pour examen mycologique avec mycogramme.
- Recherche et traitement d'un facteur favorisant (diabète, antibiothérapie, immunodépression, corticothérapie, non-respect des règles hygiéniques).
- Décontamination d'un éventuel foyer digestif par **antifongiques oraux** : **amphotéricine B** (***FUNGIZONE***) 2 caps. x 3/j en dehors des repas pendant 2 à 3 sem.
- **Antifongiques imidazolés locaux** avant ou pendant les facteurs déclenchants s'ils sont connus : 1 ovule de ***GYNO-PEVARYL LP***.
- Traitement du partenaire par **antifongiques locaux** : ***PEVARYL*** 1 % lait 1 appl./j pendant 1 sem.

ANTIFONGIQUES LOCAUX GYNÉCOLOGIQUES

Éconazole

GYNO-PEVARYL					
1 ovule le soir pdt 3 j 1 ovule le soir en administration unique	3 ovules à 150 mg 1 ovule LP à 150 mg	4,64 4,53		35 % 35 %	1,55 4,53
MYLEUGYN LP					
Idem ***GYNO-PEVARYL LP***	1 ovule à 150 mg	4,90		NR	4,90

Miconazole

GYNO-DAKTARIN					
1 ovule le soir pdt 3 j 1 ovule x 2/j pdt 7 j	3 ovules à 400 mg	4,78	I	35 %	1,59

Tioconazole

GYNO-TROSYD					
1 ovule le soir en administration unique	1 ovule à 300 mg	4,33	I	35 %	4,33

Fenticonazole

LOMEXIN					
1 caps. le soir en administration unique	1 caps. vaginale à 600 mg 2 caps. vaginales à 600 mg	4,74		35 %	4,74
TERLOMEXIN					
1 caps./j pdt 3 j	3 caps. vaginales à 200 mg	4,51		35 %	1,50

Isoconazole

FAZOL					
1 ovule le soir pdt 3 j	3 ovules à 300 mg	4,94		35 %	1,65

Butoconazole

GYNOMYK					
1 ovule le soir pdt 3 j	3 ovules à 100 mg	5,00	I	35 %	1,67

Omoconazole

FONGAREX					
1 ovule le soir en 1 administration unique	1 ovule à 900 mg	3,96	I	35 %	3,96

Sertaconazole

MONAZOL					
1 ovule le soir en 1 administration unique À renouveler à J7 si persistance des symptômes	1 ovule à 300 mg	4,29		35 %	4,29

PROPRIÉTÉS
Antifongiques locaux actifs sur *Candida albicans* et sur les bacilles gram+.

INDICATIONS
Candidoses vulvovaginales.

CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité au produit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Placer l'ovule au fond du vagin (en général le soir au coucher) et rester allongé un quart d'heure.
Ne pas interrompre le traitement pendant les règles.
Éviter les rapports sexuels, les tampons vaginaux pendant le traitement.
Préservatifs, diaphragmes en latex : risque de rupture.
Spermicides : risques d'inactivation.

EFFETS SECONDAIRES
Irritation locale.

LEUCORRHÉES NON CANDIDOSIQUES

Il faut différencier le pathologique du physiologique. Le traitement repose sur la connaissance du germe en cause, ainsi que la localisation de l'infection. On pratique donc systématiquement des prélèvements vaginaux pour examen bactériologique lorsque les leucorrhées ne paraissent pas physiologiques. On recherche également de façon à le traiter un facteur favorisant (ectropion, atrophie vaginale).

Les rapports sont protégés pendant la durée du traitement.

En cas d'infection sexuellement transmissible :
– recherche d'une autre IST (prélèvement vaginal pour culture sur milieu spécifique à la recherche de *Chlamydia*, *Mycoplasma* et du gonocoque, sérologies TPHA, VDRL, VIH, hépatite B) ;
– traitement du (ou des) partenaire(s).

GERME	SÉMIOLOGIE	PARTICULARITÉS
Trichomonas	Leucorrhée abondante, verdâtre, spumeuse, odeur âcre. Brûlures vaginales avec muqueuse framboisée et granuleuse.	Infection sexuellement transmissible (IST).
Gardnerella vaginalis	Leucorrhée malodorante, odeur de « poisson pourri », grisâtre,fluide. Signes inflammatoires discrets;	
Gonocoques	Leucorrhée jaunâtre, purulente. Très souvent asymptomatique.	IST Déclaration obligatoire.

Vulvovaginites à *Trichomonas*

• **Nitro-imidazolés** *per os* et locaux pour la patiente et le partenaire, en dehors du 1er trim. de la grossesse, **tinidazole** (***FASIGYNE 500***) 2 g en 1 prise unique.
• Pendant le 1er trim. de la grossesse : les **trichomonacides locaux**, **métronidazole** (***FLAGYL ovule***) 1 ovule/j pendant 15 j.
• **En cas de récidive :**
On vérifiera la bonne prise du traitement par la patiente et le partenaire.
On répétera le traitement oral avec entre les 2 cures minutes des **trichomonacides locaux**, **métronidazole** (***FLAGYL ovule***) 1 ovule/j pendant 15 j.

Vaginoses bactériennes

• Le plus souvent dues à *Gardnerella vaginalis*.
• **Nitro-imidazolés** *per os* (ou pour certains locaux), **tinidazole** (***FASIGYNE 500***) 2 g en une prise unique.
• En cours de grossesse ou en cas d'échec : on peut proposer un traitement par **clindamycine** (***DALACINE***) *per os* 300 mg x 2/j pendant 7 j.

Vulvovaginites à gonocoques

• Traitement minute (qui ne traite pas une éventuelle syphilis associée) : **spectinomycine** (***TROBICINE***) x 2 g en 2 sites distincts IM.
• Traitement classique (problème d'observance) : **pénicilline G**, **benzathine-benzylpénicilline** (***EXTENCILLINE 600 000 UI***) 1 amp. IM/j pendant 4 j.
• En cas de suspicion de co-infection par *Chlamydia* : on relaiera ce traitement minute par 10 j de **doxycycline** (***VIBRAMYCINE***) 1 cp./j ou **ofloxacine** (***OFLOCET***) 1 cp/j.

ANTISEPTIQUES GYNÉCOLOGIQUES POLYVALENTS (1)

Trichomonacides ovules

■ Métronidazole

FLAGYL					
1 à 2 ovules le soir pdt 15 j 2 g en prise unique à répéter 15 j plus tard ou 500 mg/j en 2 prises à 10 j pour le traitement des trichomonas urogénitales	10 ovules à 500 mg 20 cp. à 250 mg	3,10 3,62	I I	35 % 65 %	0,31 0,18

■ Secnidazole

SECNOL					
2 g en 1 prise au début d'un repas	1 dose(s) à 2 g	8,26	I	65 %	8,26

PROPRIÉTÉS

Antiparasitaire et antibactérien.

INDICATIONS

Trichomonase vaginale.
Vaginites non spécifiques.
Lambliase, amibiase.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue.
Grossesse : au cours du 1er trim., autrement déconseillée.
Allaitement : déconseillé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Alcool : effet antabuse.

EFFETS SECONDAIRES

Modérés et rares.
Nausées, vomissements, douleur abdominale.
Hypersensibilité rarement sévère.
Céphalées, asthénie, vertiges.
Leucopénie transitoire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Disulfirame : confusion.

ANTISEPTIQUES GYNÉCOLOGIQUES POLYVALENTS (2)

Trichomonacides *per os*

■ Trinidazole

FASIGYNE					
4 cp. en 1 prise	4 cp. 500 mg	4,04	I	65 %	1,01

■ Ténonitrozole

ATRICAN					
1 caps. x 2/j pdt 4 j	8 caps. 250 mg	2,99	I	65 %	0,37

■ Métronidazole

FLAGYL					
2 g en prise unique à répéter 15 j plus tard ou 500 mg/j en 2 prises à 10 j pour le traitement des trichomonas urogénitales	20 cp. à 250 mg	3,62	I	65 %	0,18

■ Ornidazole

TIBÉRAL					
1 cp. matin et soir pdt 5 j ou 3 cp. en 1 prise	10 cp. à 500 mg	14,39	I	NR	1,44

Antibactérien, antifongique et trichomonacide

■ Ternidazole + néomycine + prednisolone + nystatine

TERGYNAN					
1 à 2 cp./j pdt 15 j	10 cp. gyn.	3,72	I	35 %	0,37

Antibactériens et antifongiques

■ Polyvidone iodée

BÉTADINE					
1 ovule le soir pdt 2 à 3 sem. 1 inj. vaginale le soir pdt 2-3 sem. (diluer 2 càs/L d'eau tiède)	8 ovules à 250 mg 8 càs (fl. 125 mL : 10 g/100 mL)	6,32 5,83		NR NR	0,79 0,73

■ Nystatine + néomycine + polymyxine B

POLYGYNAX					
1 ovule/j pdt 12 j	6 ovules	3,42	I	35 %	0,57
POLYGYNAX VIRGO					
1 instillation le soir pdt 6 j Utilisable chez les petites filles et femmes vierges	6 caps. effilées	3,42	I	35 %	0,57

ANTISEPTIQUES GYNÉCOLOGIQUES POLYVALENTS (3) PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Anti-infectieux locaux non résorbés par la muqueuse vaginale, SAUF la polyvidone iodée.
Actions différentes suivant les produits :
– **métronidazole**, **ornidazole** (trichomonacide) ;
– **nystatine** (anticandidosique) ;
– **polyvidone** (antifongique et antibactérien).

INDICATIONS

Infections bactériennes cervicovaginales.
Vulvo-vaginite de la petite fille (***POLYGYNAX VIRGO***).
Candidoses vulvo-vaginales.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement** : pour la **polyvidone**.
Hypersensibilité connue (**polyvidone** ++).
Polyvidone iodée : pathologie thyroïdienne.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Idem anticandidosique.
Traitement du partenaire si *Trichomonas*.

EFFETS SECONDAIRES

Irritation, allergie de contact.
Surcharge iodée avec **polyvidone**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne pas associer la **polyvidone** avec les dérivés mercuriels.

HERPÈS GÉNITAL (1)

Primo-infection [1]

• Traitement antiviral *per os* pendant 10 j par **aciclovir** (***ZOVIRAX 200***) 1 cp. x 5 /j ou **valaciclovir** (***ZELITREX***) 500 mg x 2/j.

• Le traitement antiviral local n'a pas fait la preuve de son utilité clinique.

• **Antalgiques**, parfois usage des **morphiniques**.

Récurrence [1]

Elles sont souvent frustes, parfois asymptomatiques et régressives sans traitement.

Si la récurrence est symptomatique

• Le traitement antiviral local n'a pas fait la preuve de son utilité clinique.

• Traitement antiviral *per os* : accélérerait la guérison de 1 ou 2 j, ne diminuerait pas la durée de la douleur ; traitement justifié en cas de gêne ressentie ou s'il existe un risque de contamination. **Aciclovir** (***ZOVIRAX 200***) 1 cp. x 5 /j pendant 5 j ou **valaciclovir** (***ZELITREX***) 500 mg/j pendant 5 j.

• **Antalgiques**.

Si les récurrences sont fréquentes (> 6 poussées/an)

Traitement antiviral en continu par **aciclovir** (***ZOVIRAX 200***) 1 cp. x 5/j ou **valaciclovir** (***ZELITREX***) 500 mg x 2/j pendant 6 mois au moins. Effet suspensif du traitement.

Herpès et grossesse [1]

C'est une infection grave responsable d'herpès néonatal disséminé en cas de poussée proche du terme.

• Primo-infection plus d'un mois avant l'accouchement : traitement antiviral *per os* pendant 10 j par **aciclovir** (***ZOVIRAX 200***) 1 cp. x 5/j puis en continu à partir de 36 SA jusqu'à l'accouchement.

• Primo-infection moins d'un mois avant l'accouchement : traitement antiviral *per os* jusqu'à l'accouchement par **aciclovir** (***ZOVIRAX 200***) 1 cp. x 5/j.

• Récurrence herpétique : traitement antiviral *per os* pendant 10 j par **aciclovir** (***ZOVIRAX 200***) 1 cp. x 5/j.

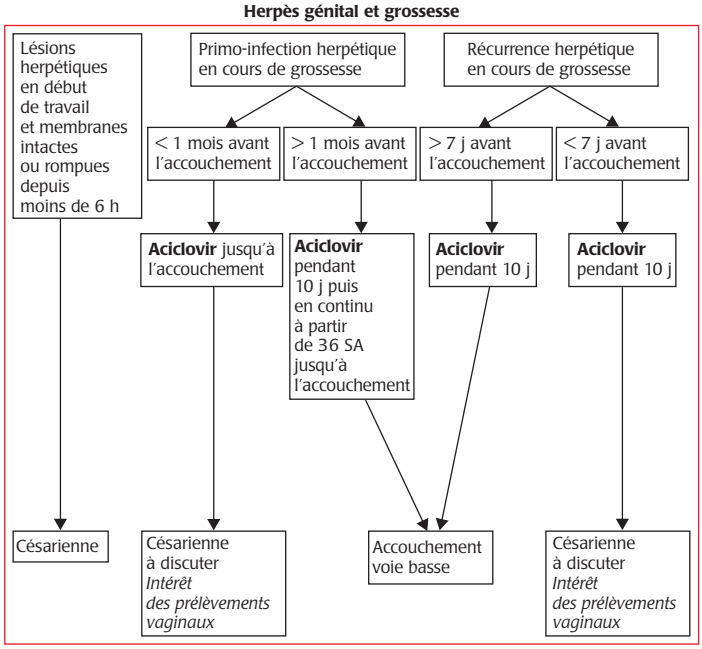
• Remarque : 2/3 des enfants atteints d'herpès néonatal sont nés de mères sans notion d'herpès génital.

CONSENSUS

[1] Prise en charge de l'herpès cutanéo-muqueux chez le sujet immunocompétent, *HAS*, 2001, www.has-sante.fr

HERPÈS GÉNITAL (2)

Herpès génital et grossesse



VACCINATION CONTRE LES PAPILLOMAVIRUS

Un vaccin dirigé contre les *Papillomavirus* 6, 11, 16 et 18 vient d'être commercialisé en France : le ***GARDASIL***.

Indication [1]

GARDASIL est un vaccin pour la prévention des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3), des cancers du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dus aux *Papillomavirus* humains (HPV) de types 6, 11, 16 et 18.
Il s'agit donc d'une prévention primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ainsi que des condylomes génitaux.

Ne doit pas se substituer au dépistage par le frottis cervicovaginal [1]

La vaccination ne peut se substituer au dépistage du cancer du col par le frottis cervicovaginal. Il est possible que, si les femmes vaccinées se faisaient moins dépister, l'incidence et plus encore la mortalité du cancer du col de l'utérus augmenteraient, le vaccin n'étant pas efficace vis-à-vis d'environ 30 % des cancers.

À quel âge vacciner ? [1]

Vaccination des jeunes filles dès 14 ans, afin de les protéger avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection HPV.
Le vaccin doit également être proposé aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle, proposition qui pourrait être faite à l'occasion d'une primo-prescription de contraception, d'un recours à une pilule du lendemain, d'une consultation pour tout autre motif.

Schéma vaccinal [1]

Le schéma de primovaccination comprend 3 doses de 0,5 mL administrées à 0, 2 et 6 mois.
La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.

CONSENSUS

[1] Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre les Papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18, *DGS*, 2007, www.sante.gouv.fr

VACCIN PAPILLOMAVIRUS HUMAIN

■ Vaccin Papillomavirus humain

GARDASIL					
3 doses de 0,5 mL à 0, 2 et 6 mois	1 ser. préremplie à 0,5 mL	123,66	I	65 %	123,66

Vaccin Papillomavirus humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé)

PROPRIÉTÉS

Vaccin recombinant préparé à partir de pseudo-particules virales hautement purifiées de la principale protéine L1 de la capside des HPV de types 6, 11, 16 et 18.

INDICATIONS

Prévention des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3), des cancers du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dus aux *Papillomavirus* humains de types 6, 11, 16 et 18.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au produit.

L'administration de ***GARDASIL*** doit être différée chez les individus souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les mesures de précaution appropriées vis-à-vis des maladies sexuellement transmissibles doivent être poursuivies.

La vaccination ne remplace pas les tests de dépistage de routine du cancer du col de l'utérus.

EFFETS SECONDAIRES

Fièvre.

Au site d'injection : érythème, douleur, gonflement, prurit.

Grossesse : aucun événement indésirable grave n'a été détecté lors de l'administration de ***GARDASIL*** pendant la grossesse, les données sont insuffisantes pour en recommander l'utilisation dans ce contexte. La vaccination doit ainsi être reportée après le terme de la grossesse. Il n'y a pas d'indication d'interruption de grossesse en cas d'administration de ***GARDASIL*** pendant la grossesse.

SALPINGITE AIGUË

On pratique systématiquement :
– des prélèvements vaginaux pour examen bactériologique (attention milieux spéciaux, demande spéciale) ;
– le traitement des partenaires ;
– les sérologies *Chlamydia*, mycoplasme, syphilis, VIH, hépatite B.
Déclaration obligatoire si gonocoque.
Si la patiente est porteuse d'un stérilet, il devra être retiré sous couvert d'une antibiothérapie.

Cœlioscopie

On peut y avoir recours dans 2 circonstances :
– en urgence devant un tableau de pelvipéritonite ;
– secondairement, devant la persistance des douleurs ou l'apparition d'une collection suppurée malgré un traitement médical bien conduit.
On pratiquera systématiquement :
– des prélèvements bactériologiques ;
– un bilan lésionnel précis : aspects des trompes, existence d'adhérences notamment syndrome de Fitz-Hugh-Curtis, aspect de l'appendice ;
– le drainage d'une éventuelle collection, un lavage abondant.
La cœlioscopie peut être rendue nécessaire par un doute diagnostique, notamment si une appendicite ne peut être éliminée.

Traitement d'attaque

Hospitalisation

Repos, glace sur le ventre.

Antibiothérapie

Après les prélèvements, elle est active sur les *Chlamydia*, les mycoplasmes, les gonocoques et les pyogènes. Trois schémas peuvent être proposés.
• Schéma 1 : **ceftriaxone** 1 g IM x 1/j + cycline (**doxycycline**) *per os* 100 mg x 2/j + **métronidazole** *per os* 500 mg x 3/j pendant 14 à 21 j.
• Schéma 2 : **céfoxitine** IV 2 g/6 h + cycline (**doxycycline**) *per os* 100 mg x 2/j jusqu'à apyrexie et amélioration clinique puis relais par schéma 1 (durée totale : 14 à 21 j).
• Schéma 3 : **ceftriaxone** 1 g IM x 1/j + cycline (**doxycycline**) *per os* 100 mg x 2/j pendant 14 j + **métronidazole** IV 500 mg x 3/j jusqu'à apyrexie et amélioration clinique puis relais par schéma 1 (durée totale : 14 à 21 j).

Antalgiques

Ex. : **paracétamol** (***PERFALGAN***) : 1 g x 3/j IV.

Œstroprogestatif normodosé

Pour mise au repos des ovaires.
Ex. : **éthinylestradiol + norgestrel** (***STÉDIRIL***) : 1 cp./j.

Traitement d'entretien

Repos pendant 1 mois.

Antibiothérapie

Elle doit être adaptée au germe retrouvé :
– **tétracyclines** si *Chlamydia* ou mycoplasme ;
– **β-lactamines** si gonocoques ;
– **nitro-imidazolés** si anaérobies ;
– si absence de germe retrouvé : on poursuivra *per os*, après 24 h d'apyrexie, la bithérapie ***AUGMENTIN*** 1 cp. x 3/j pendant 10 j et ***VIBRAMYCINE*** 2 cp./j pendant 3 sem., ou la monothérapie ***OFLOCET*** 1 cp. x 2/j pendant 15 j.

Anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens

Toujours après la phase aiguë. Ils sont discutés.
Ex. : **AINS**, **indométacine** (***INDOCID 25***) 1 gél. x 3/j pendant 15 j.
Corticothérapie, **prednisone** (***CORTANCYL***) : 30 mg/j pendant 5 j puis doses dégressives sur 15 j.

Surveillance

Surveillance clinique

Température, douleurs, leucorrhées.

Surveillance paraclinique

NFS, CRP.
La cœlioscopie à distance en cas de désir de grossesse est fonction des écoles.

NOTES

CONTRACEPTION HORMONALE (1)

Première demande de pilule [1]

La contraception œstroprogestative est l'une des méthodes de 1re intention, pour les femmes ne présentant pas de facteur de risque particulier.

Bilan préthérapeutique

- Interrogatoire (antécédents familiaux et personnels, tabac, pratique sexuelle à risque infectieux).
- Examen clinique avec évaluation des facteurs de risque cardiovasculaires (IMC, TA), examen des seins, examen pelvien avec frottis cervicovaginal.
- Bilan biologique glucidolipidique : triglycérides, cholestérol total, glycémie à jeun.

Pour une femme sans antécédent personnel ou familial de maladie métabolique ou thromboembolique, qui ne fume pas et dont l'examen clinique est normal, le premier bilan biologique peut être réalisé dans les 3 à 6 mois après le début de la contraception (même œstroprogestative). L'absence de sa réalisation ne doit pas retarder la prescription d'une contraception œstroprogestative.

Recherche de contre-indications à l'œstrogénothérapie

Voir pharmacologie.

En première intention chez une jeune femme sans pathologie particulière : œstroprogestatifs combinés minidosés

Aucune donnée ne permet, en termes d'efficacité contraceptive et de contrôle du cycle, de privilégier la prescription d'un type particulier de pilule œstroprogestative (selon sa génération ou son caractère mono-, bi-, ou triphasique).

Les doses d'œstrogène sont comprises entre 20 et 40 µg.

Le type de progestatif associé permet un classement en pilules de 2e et de 3e générations.

La 1re prise se fait le 1er j des règles, en cures de 21 j avec arrêt de 7 j entre chaque cure.

Ex. : **pilule de 2e génération** : **éthinylestradiol 30 µg + lévonorgestrel 150 µg** (***MINIDRIL***).

Ex. : **pilule de 3e génération** : **éthinylestradiol 20 µg + désogestrel 150 µg** (***CYCLÉANE***, ***MERCILON***).

En cas de manifestations androgéniques : *DIANE 35* (hors AMM dans l'indication de contraception)

Cette pilule contient de la **cyprotérone** (**progestatif anti-androgénique**) intéressante chez les femmes ayant une acné, une hyperpilosité ou une séborrhée.

Modalités de prise identiques à celle des œ**stroprogestatifs** minidosés.

En cas de contre-indication aux œstroprogestatifs : progestatifs microdosés, implant à l'étonogestrel

Contre-indications

Voir pharmacologie.

Progestatifs microdosés

- Contraception très utilisée au cours de l'allaitement.
- Nécessite une prise en continu.

Ex. : **désogestrel** (***CERAZETTE***) ou **lévonorgestrel** (***MICROVAL***) 1 cp./j à heure fixe sans interruption.

Implant à l'étonogestrel

Seul ***IMPLANON*** (68 mg **étonogestrel**) a l'AMM en France. Il est introduit entre le 1er et le 5e j du cycle sous la peau du bras non dominant après une anesthésie locale. Il est efficace pour une durée de 3 ans.

Moins bonne tolérance que les œstroprogestatifs, notamment aménorrhée ou spotting.

Après un curetage ou une cure de synéchie : œstroprogestatifs

On préconise préférentiellement un **œstroprogestatif** biphasique à forte activité œstrogénique, à utiliser pour un traitement de courte durée.

Ex. : **éthinylestradiol 30 µg + lévonorgestrel 0,15 mg** 7 j puis **éthinylestradiol 40 µg + lévonorgestrel** 0,20 mg 15 j (***ADÉPAL***).

En cas de difficultés d'observance

il existe des alternatives à la pilule : les dispositifs transdermiques (***EVRA***), les anneaux vaginaux (***NUVARING***), l'implant (***IMPLANON***), le DIU.

En préménopause

Progestatifs de synthèse

Effet anti-œstrogénique intéressant.

Ex. : **chlormadinone** (***LUTÉRAN***) 10 mg/j du 5e au 25e j du cycle.

ŒSTROPROGESTATIFS DE 2E GÉNÉRATION (1)

■ Éthinylestradiol + lévonorgestrel

MINIDRIL					
Cures de 1 cp./j à heure fixe pdt 21 j, arrêt de 7 j	21 cp. **éthin.** 30 µg + **lévo.** 150 µg	2,21	I	65 %	0,11
ADÉPAL					
Idem ***MINIDRIL***	21 cp. **éthin.** 30-40 µg + **lévo.** 150-200 µg	2,99	I	65 %	0,14
TRINORDIOL					
Idem ***MINIDRIL***	21 cp. **éthin.** 30-40 µg + **lévo.** 50-75-125 µg	2,21	I	65 %	0,11

Il existe également des boîtes de 3 plaquettes

■ Éthinylestradiol + noréthistérone

TRIELLA					
Idem ***MINIDRIL***	21 cp. **éthin.** 35 µg + **noré.** 0,5-0,75-1 mg	1,65	I	65 %	0,08
ORTHO-NOVUM					
Idem ***MINIDRIL***	63 cp. **éthin.** 35 µg + **noré.** 1 mg	16,07	I	NR	0,26
MINIPHASE					
Idem ***MINIDRIL***	21 cp. **éthin.** 30-40 µg + **noré.** 1-2 mg	2,50	I	65 %	0,12

Il existe également des boîtes de 3 plaquettes

■ Éthinylestradiol + norgestimate

CILEST					
Idem ***MINIDRIL***	21 cp. **éthin.** 35 µg + **norg.** 0,25 mg	9,26	I	NR	0,44
TRIAFEMI					
Idem ***MINIDRIL***	21 cp. **éthin.** 35 µg + **norg.** 0,18-0,215-0,25 mg	10,11	I	NR	0,48
TRICILEST					
Idem ***MINIDRIL***	21 cp. **éthin.** 35 µg + **norg.** 0,18-0,215-0,25 mg	9,68	I	NR	0,46

Il existe également des boîtes de 3 plaquettes

CONTRACEPTION HORMONALE (2)

Contraception hormonale d'urgence (pilule du lendemain) [1]

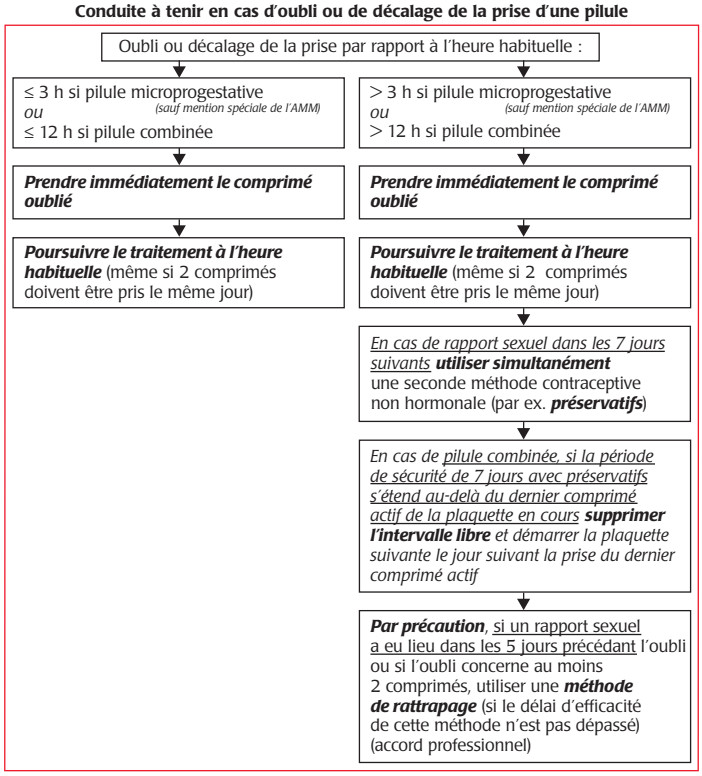
Le ***NORLEVO*** est délivré sans ordonnance.
La pilule du lendemain doit être prise dans les 72 h qui suivent le rapport. La fraction des grossesses prévenues varie de 95 % lorsque la prise est réalisée avant 24 h après le rapport à 58 % lorsqu'elle est réalisée entre 48 et 72 h.
Suite à la prise d'une contraception d'urgence par progestatif seul, il est recommandé :

– d'adopter une **méthode contraceptive efficace (préservatifs)** jusqu'à la fin du cycle en cours ;
– de réaliser un **test de grossesse** si les règles ne surviennent pas dans les 5 à 7 j après la date attendue (attention : risque de saignement pouvant être pris à tort pour les règles).

En cas d'oubli de pilule [1]

Voir le schéma ci-dessous.

Conduite à tenir en cas d'oubli ou de décalage de la prise d'une pilule



ŒSTROPROGESTATIFS DE 2E GÉNÉRATION (2)

■ Éthinylestradiol + cyprotérone

DIANE 35					
Idem ***MINIDRIL***	21 cp. **éthin.** 35 µg + **cypro.** 2 mg	10,68	I	NR	0,51

Il existe également des boîtes de 3 plaquettes

■ Éthinylestradiol+ chlormadinone

BELARA					
Idem ***MINIDRIL***	21 cp. **éthin.** 30 µg + **chlor.** 2 mg	12,29	I	NR	0,59

Il existe également des boîtes de 3 plaquettes

■ Éthinylestradiol + drospirénone

JASMINELLE					
Idem ***MINIDRIL***	21 cp. **éthin.** 20 µg + **drosp.** 3 mg	12,49	I	NR	0,59
JASMINELLECONTINU					
1 cp./j à heure fixe en continu	28 cp. **éthin.** 20 µg + **drosp.** 3 mg	12,49	I	NR	0,45
JASMINE					
Idem ***MINIDRIL***	21 cp. **éthin.** 30 µg + **drosp.** 3 mg	12,49	I	NR	0,59

Il existe également des boîtes de 3 plaquettes

CONTRACEPTION HORMONALE (3)

Efficacité des différentes méthodes contraceptives*

Efficacité	Méthode	Taux de grossesses (%) au cours des 12 premiers mois d'utilisation	
		En pratique courante	En utilisation optimale
Toujours très efficace	Implants	0,1	0,1
	DIU	0,8	0,6
	Pilules progestatives pures (au cours de l'allaitement)	1	0,5
Efficace dans son emploi courant	Méthode de l'aménorrhée lactationnelle	2	0,5
	Contraception orale œstroprogestative	6-8	0,1
	Pilules progestatives pures (en dehors de l'allaitement)		0,5
Faible efficacité lors de son emploi courant	Préservatifs masculins	14	3
	Préservatifs féminins	21	5
	Diaphragme et spermicide	20	6
	Spermicides	26	6
	Méthodes naturelles	20	1-9

CONSENSUS

[1] Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, *HAS*, 2004, www.has-sante.fr

* D'après l'OMS

ŒSTROPROGESTATIFS DE 3E GÉNÉRATION (1)

■ Éthinylestradiol + gestodène

MÉLODIA					
1 cp./j en continu (4 cp. inactifs)	28 cp. **éthin.** 15 µg + **gest.** 60 µg	11,40	I	NR	0,41
MINESSE					
Idem ***MÉLODIA***	28 cp. **éthin.** 15 µg + **gest.** 60 µg	10,87	I	NR	0,39
HARMONET					
Cures de 1 cp./j à heure fixe pdt 21 j, arrêt de 7 j	21 cp. **éthin.** 20 µg + **gest.** 75 µg	10,84	I	NR	0,52
MÉLIANE					
Idem ***HARMONET***	21 cp. **éthin.** 20 µg + **gest.** 75 µg	12,49	I	NR	0,59
EFEZIAL					
Idem ***HARMONET***	21 cp. **éthin.** 20 µg + **gest.** 75 µg 21 cp. **éthin.** 30 µg + **gest.** 75 µg	6,18 6,18	I I	NR NR	0,29 0,29
CARLIN					
Idem ***HARMONET***	21 cp. **éthin.** 20 µg + **gest.** 75 µg 21 cp. **éthin.** 30 µg + **gest.** 75 µg	6,34 6,34	I I	NR NR	0,30 0,30
MONEVA					
Idem ***HARMONET***	21 cp. **éthin.** 30 µg + **gest.** 75 µg	12,49	I	NR	0,59
MINULET					
Idem ***HARMONET***	21 cp. **éthin.** 30 µg + **gest.** 75 µg	9,22	I	NR	0,44
TRI-MINULET					
Idem ***HARMONET***	21 cp. **éthin.** 30-40 µg + **gest.** 50-70-100 µg	11,57	I	NR	0,55
PHAEVA					
Idem ***HARMONET***	21 cp. **éthin.** 30-40 µg + **gest.** 50-70-100 µg	12,49	I	NR	0,59
FELIXITA					
Idem ***HARMONET***	21 cp. **éthin.** 20 µg + **gest.** 75 µg 21 cp. **éthin.** 30 µg + **gest.** 75 µg	6,02 6,02	I I	NR NR	0,29 0,29
PERLEANE					
Idem ***HARMONET***	21 cp. **éthin.** 30-40-30 µg + **gest.** 50-70-100 µg	8,70	I	NR	0,41
AMARANCE					
Idem ***HARMONET***	63 cp. **éthin.** 30-40-30 µg + **gest.** 50-75-125 µg	5,08	I	65 %	0,08
EVANECIA					
Idem ***HARMONET***	21 cp. **éthin.** 30-40-30 µg + **gest.** 50-75-125 µg	2,21	I	65 %	0,11

Il existe également des boîtes de 3 plaquettes

ŒSTROPROGESTATIFS DE 3E GÉNÉRATION (2)

■ Éthinylestradiol + désogestrel

CYCLÉANE					
Idem ***HARMONET***	21 cp. **éthin.** 20 µg + **déso.** 150 µg	10,95	I	NR	0,52
	21 cp. **éthin.** 30 µg + **déso.** 150 µg	10,95	I	NR	0,52
MERCILON					
Idem ***HARMONET***	21 cp. **éthin.** 20 µg + **déso.** 150 µg	10,95	I	NR	0,52
VARNOLINE					
Idem ***HARMONET***	21 cp. **éthin.** 30 µg + **déso.** 150 µg	10,95	I	NR	0,52
VARNOLINE CONTINU					
1 cp./j en continu (7 cp. inactifs)	28 cp. **éthin.** 30 µg + **déso.** 150 µg	2,90	I	65 %	0,10

Il existe également des boîtes de 3 plaquettes

ŒSTROPROGESTATIFS TRANSDERMIQUES

■ Éthinylestradiol + norelgestromine

EVRA					
1 patch/sem. pdt 3 sem. et 1 sem. sans patch puis reprise À appliquer sur peau sèche et saine (éviter les seins)	3 patchs 150 µg/20 µg/24 h	14,58	I	NR	4,86
	9 patchs 150 µg/20 µg/24 h	43,73	I	NR	4,86

ŒSTROPROGESTATIFS PAR VOIE VAGINALE

■ Éthinylestradiol + étonogestrel

NUVARING					
1 dispositif vaginal posé par la femme pdt 3 sem. puis retiré 1 sem.	1 syst. de diffusion vaginale 15 µg/120 µg/24 h	14,87	I	NR	14,87
	3 syst. de diffusion vaginale 15 µg/120 µg/24 h	44,62	I	NR	14,87

ŒSTROPROGESTATIFS NORMODOSÉS

■ Éthinylestradiol + norgestrel

STÉDIRIL					
Contraception classique : cures de 1 cp./j à heure fixe pdt 21 j, arrêt de 7 j	21 cp. **éthin.** 50 µg + **norg.** 0,5 mg	1,68	I	65 %	0,08

Il existe également des boîtes de 3 plaquettes

ŒSTROPROGESTATIFS - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Contraceptifs par 3 actions complémentaires :
– blocage de l'ovulation,
– modification de la glaire qui devient imperméable aux spermatozoïdes,
– atrophie de l'endomètre qui devient impropre à la nidation.
La « génération » de l'œstroprogestatif fait référence à une différence dans le type de progestatif utilisé. Les termes de mono, bi ou triphasiques font référence à des différences de dosages des progestatifs et/ou œstrogènes au cours de la plaquette tentant de se rapprocher des variations hormonales au cours du cycle naturel.

INDICATIONS

Contraception.
Utilisés en cas de dysménorrhées invalidantes.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
Accidents thromboemboliques artériels (présence ou antécédent).
Accidents thromboemboliques veineux (présence ou antécédent) tels que thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire ; immobilisation prolongée, chirurgie majeure ; identification de mutations liées à la thrombophilie (facteur II, facteur V).
Prédisposition héréditaire ou acquise aux thromboses veineuses ou artérielles.
Maladie cérébrovasculaire ou coronarienne.
Hypertension artérielle.
Facteurs de risque multiples cardiovasculaires; association tabac et âge $\geq$ 35 ans; hyperlipidémie avérée.
Valvulopathie, troubles du rythme thrombogènes.
Diabète compliqué de micro ou de macroangiopathie et/ou évoluant depuis plus de 20 ans.
Migraine avec signes neurologiques focaux ou âge $\geq$ 35 ans.
Tumeur maligne connue ou suspectée du sein.
Carcinome de l'endomètre ou toute autre tumeur œstrogénodépendante connue ou suspectée.
Adénome hépatique ou carcinome hépatocellulaire, affection hépatique sévère jusqu'au retour à la normale de la fonction hépatique ; antécédent de cholestase liée a la prise d'œstroprogestatifs.
Hémorragies génitales d'étiologie inconnue.
Post-partum $<$ 4 sem.
Allaitement maternel $<$ 6 mois après l'accouchement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bilan préalable : examen clinique, frottis cervicovaginal (FCV), bilan glucidolipidique.
Revoir la patiente à 3 et 6 mois pour vérifier la bonne tolérance clinique et biologique.

EFFETS SECONDAIRES

Rares mais nécessitant l'arrêt du traitement : réactions allergiques, intolérance au glucose, HTA, accidents thromboemboliques et cardiovasculaires, ictère cholestatique, hyperlipidémie, adénome hépatique, CHC, lithiase biliaire, érythème noueux.
Plus fréquents : nausées, vomissements, acné, prise de poids, nervosité, dépression, baisse de la libido, rétention hydrique/œdèmes, tension mammaire, modification des sécrétions vaginales, métrorragies/oligoménorrhée, signes d'hyperandrogénie, jambes lourdes, candidose vaginale.
Aménorrhée post-thérapeutique avec anovulation, d'autant plus fréquente qu'il existait des troubles du cycle avant le traitement. Nécessite la recherche d'une étiologie si elle est prolongée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Inducteurs enzymatiques.

PROGESTATIFS MICRODOSÉS

■ Lévonorgestrel

MICROVAL					
1 cp./j en continu	28 cp. à 30 µg	1,68	I	65 %	0,06

Il existe également des boîtes de 3 plaquettes

■ Noréthistérone

MILLIGYNON					
Idem ***MICROVAL***	28 cp. à 0,6 mg	7,81	I	NR	0,28

Il existe également des boîtes de 3 plaquettes

■ Désogestrel

CERAZETTE					
Idem ***MICROVAL***	28 cp. à 75 µg	11,49	I	NR	0,41

Il existe également des boîtes de 3 plaquettes

PROPRIÉTÉS

Progestatifs de synthèse ayant à faible dose et en administration continue une action contraceptive par modification de la glaire, ralentissement du temps de transit tubaire de l'ovule (augmentation du risque de GEU) et inhibition de la nidation de l'œuf.

INDICATIONS

Contraception.

CONTRE-INDICATIONS

Accidents thromboemboliques veineux tels que thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire en cours.
Adénome hépatique ou carcinome hépatocellulaire, affection hépatique sévère jusqu'au retour à la normale de la fonction hépatique.
Hémorragies génitales d'étiologie inconnue.
Tumeur maligne connue ou suspectée du sein.
Compte tenu de la diminution de motilité tubaire qu'ils induisent : antécédent ou risque de grossesse extra-utérine.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

À prendre à heure très fixe, le retard de prise ne devant pas dépasser 3 h.
À éviter chez les femmes ayant un antécédent de GEU ou de chirurgie à risque.
Mode de contraception à éviter en cas de dystrophie ovarienne, mastopathie bénigne, mastodynie.

EFFETS SECONDAIRES

Signes pouvant évoquer une hyperœstrogénie : mastodynie, œdèmes cycliques, douleurs pelviennes.
Perturbations du cycle menstruel (saignements, absence ou irrégularités des règles) qui s'observent chez environ 70 % des utilisatrices.
Kystes fonctionnels de l'ovaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Inducteurs enzymatiques.

PILULE POSTCOÏTALE

■ Lévonorgestrel

NORLEVO					
1 cp.	1 cp. à 1,5 mg	7,58		65 %	7,58

PROPRIÉTÉS

Le mode d'action exact de ***NORLEVO*** est inconnu. Aux doses utilisées, le **lévonorgestrel** pourrait bloquer l'ovulation, il pourrait également empêcher l'implantation. Il est inefficace dès lors que le processus d'implantation a commencé. L'efficacité semble diminuée en fonction du temps écoulé depuis le rapport non protégé (95 % à 24 h, 85 % entre 24 et 48 h, et 58 % entre 48 et 72 h). L'efficacité après 72 h n'est pas connue. Avec la dose utilisée, le **lévonorgestrel** n'induit pas de modification significative des facteurs de la coagulation, ni du métabolisme des lipides et des glucides.

INDICATIONS

Contraception d'urgence dans un délai de 72 h après un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **lévonorgestrel**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La contraception d'urgence est une méthode occasionnelle ; elle ne doit, en aucun cas, se substituer à une contraception régulière. Cette méthode ne permet pas d'éviter une grossesse dans tous les cas.

Il n'est pas recommandé d'utiliser plusieurs fois ***NORLEVO*** au cours d'un même cycle menstruel en raison de taux élevés d'hormones et de la possibilité de perturbations importantes du cycle menstruel.

EFFETS SECONDAIRES

Nausées, vomissements, douleurs abdominales, céphalées, vertiges, tension mammaire, métrorragies, retard de règles.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Déconseillés : **inducteurs enzymatiques**.

PROGESTATIFS INJECTABLES (1)

■ Médroxyprogestérone

DÉPO-PROVÉRA					
1 amp. IM profonde/3 mois	1 fl. 3 mL = 150 mg	3,33	I	65 %	3,33

PROPRIÉTÉS

Progestatif de synthèse injectable à longue durée d'action, ayant une action contraceptive puissante par blocage de l'ovulation, modification de la glaire et atrophie endométriale.

INDICATIONS

Contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives.

CONTRE-INDICATIONS

Accidents thromboemboliques veineux (évolutifs ou antécédents).
Antécédents d'accidents thromboemboliques artériels.
Tumeurs sensibles aux progestatifs ; cancer du sein et cancer de l'endomètre.
Hémorragie génitale non expliquée.
Présence ou antécédents de pathologie hépatique sévère, tant que les paramètres hépatiques ne sont pas normalisés.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Première injection entre le 1er et le 5e j du cycle.

EFFETS SECONDAIRES

Augmentation pondérale.
Disparition du cycle menstruel, remplacé par des épisodes d'aménorrhée ou de ménométrorragies qui peuvent parfois être importantes.
Troubles digestifs.
Réactions allergiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Déconseillés : **inducteurs enzymatiques**.

PROGESTATIFS INJECTABLES (2)

■ Implant étonogestrel

IMPLANON					
1 implant entre le 1er et le 5e j du cycle, le lendemain de la dernière prise d'un œstroprogestatif, immédiatement après une IVG ou 4 sem. après un accouchement Efficacité : 3 ans	1 implant = 68 mg	124,68	I	65 %	124,68

PROPRIÉTÉS

Progestatif de synthèse, ayant une action contraceptive puissante par blocage de l'ovulation et modification de la glaire cervicale. Jusqu'à 3 ans d'efficacité contraceptive avec un retour rapide à un cycle menstruel normal après retrait.

INDICATIONS

Contraception pour les femmes qui ne peuvent s'astreindre à une prise quotidienne.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse connue ou suspectée.
Affection ou antécédents hépatiques sévères, accidents thromboemboliques veineux évolutifs, hypersensibilité à l'un des composants, tumeurs progestogène-dépendantes, hémorragies génitales d'étiologie inconnue.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Définir le moment de la pose :
– en l'absence de contraception hormonale antérieure : J1 à J5 du cycle ;
– à l'arrêt d'une contraception orale œstroprogestative : le jour suivant le dernier comprimé actif ;
– à l'arrêt d'une contraception microprogestative orale : à tout moment ;
– dans le post-abortum (1er trim.) : dès l'avortement ;
– dans le post-abortum (2e trim.) : entre J21 et J28 ;
– dans le post-partum : entre J21 et J28.
L'insertion sera réalisée à la face interne du bras non dominant, à 6-8 cm au-dessus du pli du coude, dans le sillon entre le biceps et le triceps en sous-cutané, sous anesthésie locale, en respectant les conditions d'asepsie.

EFFETS SECONDAIRES

Très fréquents : céphalées, acné, vaginite, augmentation du poids corporel, tension mammaire, mastodynie.
Ménométrorragies, aménorrhées.
Plus rares : accident thromboembolique veineux et artériel, HTA, tumeur progestogène-dépendante et chloasma.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Déconseillés : **inducteurs enzymatiques**.

CONTRACEPTION NON HORMONALE (1)

Contraception locale

L'efficacité de ces méthodes est très variable, liée à une bonne compréhension de la méthode et à une utilisation régulière.

Préservatifs

Il s'agit de la seule prophylaxie contre les IST, notamment le sida (en dehors de l'abstinence).

- Une situation estimée à risque du fait de l'existence de plusieurs partenaires, de l'évocation de relations occasionnelles ou de l'absence de relation stable (notamment chez l'adolescente) doit conduire le professionnel de santé à recommander l'utilisation de cette méthode contraceptive, en complément ou non d'une autre méthode médicale.
- Contraception par effet mécanique.
- La seule contre-indication est l'allergie au latex.
- Récemment, est apparu le préservatif féminin. Plus solide que les préservatifs masculins classiques, il protège de plus le méat urétral des infections ascendantes. L'efficacité contraceptive et anti-infectieuse est renforcée par l'incorporation au lubrifiant de monoxynol 9 (*Patentex*).

Diaphragmes

- Contraception par effet mécanique.
- À utiliser en association avec un produit spermicide.
- Les contre-indications sont l'allergie au latex ou aux spermicides et les infections cervicovaginales.

Spermicides

- Attention : ils ne sont pas efficaces dans la prévention des IST.
- Ils existent en crèmes, en ovules, ou en éponges.
- La seule contre-indication est l'hypersensibilité aux différents produits.

Contraception définitive

- Contraception par stérilisation chirurgicale :

– ligature des trompes, dispositif intratubaire chez la femme ;
– vasectomie chez l'homme (section du canal déférent).

- Considérée comme irréversible.
- Interdite chez les mineures.
- Délai de réflexion de 4 mois.
- Information +++.

CONTRACEPTION NON HORMONALE (1)

Préservatifs répondant aux normes françaises

■ **Préservatifs**

DUREX GOSSAMER					
Mettre avant la pénétration et maintenir lors du retrait. Usage unique					
MANIX					
Idem ***DUREX GOSSAMER***					
OLLA					
Idem ***DUREX GOSSAMER***					
PROPHYLTEX					
Idem ***DUREX GOSSAMER***					
STYMULÈVE					
Idem ***DUREX GOSSAMER***					

Crèmes spermicides

■ **Benzalkonium**

PHARMATEX					
Mettre au fond du vagin juste avant le rapport	6 tubes unidose	7,45		NR	1,24
ALPAGELLE					
Idem ***PHARMATEX***	6 tubes unidose	9,93		NR	1,66

Ovules spermicides

■ **Benzalkonium**

PHARMATEX					
Mettre au fond du vagin 30 min avant le rapport	10 ovules 18,9 mg	8,35		NR	0,84

Éponges spermicides

■ **Benzalkonium**

PHARMATEX					
Mettre au fond du vagin juste avant le rapport	6 tampons	12,12		NR	2,02

CONTRACEPTION NON HORMONALE (2)

Dispositifs intra-utérins

Le DIU est une autre méthode contraceptive de 1re intention, considérée comme toujours très efficace, qui présente l'avantage d'une longue durée d'action et pour laquelle aucun risque cancéreux ou cardiovasculaire n'est établi.

Contre-indications

- Antécédents ou existence de pathologies (dont certaines anomalies) utérines ou trophoblastiques.
- Pathologie vaginale récente ou en cours, saignements vaginaux/génitaux inexpliqués.
- Diverses situations à risque infectieux (IST, infection génitale haute [en cours, datant de moins de 3 mois ou récurrente], infection puerpérale en post-partum, avortement septique, valvulopathies, partenaires multiples, âge < 25 ans, etc.).
- Situations à risque de GEU : antécédent de GEU ou de chirurgie à risque.
- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Grossesse suspectée ou avérée.
- Post-partum (entre 48 h et 4 sem. [d'après l'OMS]).
- Contre-indications des microprogestatifs si implant au **lévonorgestrel**.

DIU au cuivre ou au lévonorgestrel (LNG) ?

Compte tenu de la moins bonne tolérance (aménorrhée) et du coût plus élevé du DIU au LNG relativement au DIU au cuivre , il est recommandé de ne privilégier le DIU au LNG qu'en cas de bénéfice complémentaire attendu, par ex. en cas de ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables)

En contraception d'urgence : DIU au cuivre

Taux d'échec de 0,1 à 0,2 % (quel que soit le moment du cycle) et avec un délai de pose possible jusqu'à 5 j après la date estimée de l'ovulation.

Prescription du DIU

- Les risques de grossesse, de pathologie infectieuse et de GEU doivent être écartés.
- En présence de facteurs de risque infectieux des tests diagnostiques portant sur *C. trachomatis* et *N. gonorrhoea* sont recommandés avant la pose.
- La pose est également précédée d'un examen gynécologique bimanuel afin d'estimer la taille, la forme et la position de l'utérus, et si possible d'une hystérométrie.
- Hors problème signalé par la consultante, les consultations de suivi gynécologique sont programmées 1 à 3 mois après la pose puis 1 fois par an. L'objectif de la 1re consultation de suivi est de s'assurer que le DIU est bien toléré, qu'il n'a pas été expulsé et que sa pose n'a pas provoqué d'inflammation pelvienne.

CONTRACEPTION NON HORMONALE (2)

Dispositifs intra-utérins (DIU ou stérilets)

■ Stérilet au cuivre

GYNELLE 375					
À changer tous les 3 ans	1 stérilet	27,44		65 %	27,44
UT 380					
Idem***GYNELLE 375***	1 stérilet short 1 stérilet standard	30,50 30,50		65 % 65 %	30,50 30,50

■ Stérilet libérant de la progestérone

MYRENA					
À changer tous les 18 mois	1 stérilet				

ENDOMÉTRIOSE (1)

Il s'agit de tissu endométrial ectopique entraînant des douleurs pelviennes cycliques, puis chroniques et pouvant être responsable de troubles de la fertilité.
Macroscopiquement, on distingue trois formes d'endométriose :
– le kyste endométriosique de l'ovaire ;
– l'endométriose péritonéale superficielle;
– l'endométriose sous-péritonéale profonde : lésions d'endométriose qui infiltrent le rétropéritoine ou les viscères (rectum, vagin, utérus, vessie, uretère, intestin grêle, etc.).

Il n'y a pas d'indication à traiter une endométriose asymptomatique (ni douleur, ni infertilité, ni masse pelvienne) [1].

Cœlioscopie

Elle est :
– diagnostique ;
– pronostique (stades) ;
– thérapeutique.

Elle permet de pratiquer l'ablation des noyaux d'endométriose et de rétablir une anatomie compatible avec la fécondation :
– la destruction de lésions par électrocoagulation ou laser ;
– une kystectomie ;
– une plastie tubaire ;
– une adhésiolyse.

En cas de cœlioscopie réalisée dans le cadre de l'urgence (suspicion de salpingite, de torsion d'annexe ou de complication de kyste), la chirurgie d'exérèse des lésions d'endométriose de découverte peropératoire n'est pas recommandée [1].

Prise en charge d'une endométriose douloureuse [1] [2]

Des facteurs psychologiques peuvent influencer l'importance de la douleur chez les femmes porteuses d'endométriose ; la prise en charge psychologique des patientes souffrant de douleurs pelviennes chroniques améliore les résultats du traitement.

Traitement médical

• Effet suspensif sur les douleurs et sur la maladie.
• Le diagnostic d'endométriose doit autant que possible être confirmé histologiquement ou chirurgicalement avant de mettre en œuvre un traitement prolongé.
• Il s'agit d'un traitement médical hormonal visant à l'obtention d'une aménorrhée (contraceptifs œstroprogestatifs monophasiques en continu, progestatifs, **danazol** ou **analogues de la GnRH**).
• Dans tous les cas, le recours à des **antalgiques** peut être utile. Les **antalgiques de niveau III** peuvent être utilisés dans les formes hyperalgiques.

► *Endométriose peu évoluée*
• Douleurs cycliques mensuelles en dehors d'un besoin de contraception : **AINS** ayant l'AMM « dysménorrhée » dans les périodes douloureuses. Ex. : **acide méfénamique** (***PONSTYL***) 2 gél. à 250 mg x 3/j ou **ibuprofène** (***BRUFEN***) 400 mg à renouveler si besoin, max. 1 600 mg/j.
• Dans les autres cas : progestatif à dose antigonadotrope ou contraception œstroprogestative monophasique en continu.

PROGESTATIFS DE SYNTHÈSE (1)

Dérivés de la 19-nortestostérone ou norstéroïdes

■ Noréthistérone

PRIMOLUT-NOR					
Contraception : 10 mg/j du 5e au 25e j du cycle Endométriose : 5 à 10 mg/j en continu Fibrome, insuffisance lutéale : 5 à 10 mg/j du 15e au 25e j du cycle	30 cp. à 10 mg	2,69	I	65 %	0,09

Dérivé de la 17-alpha-hydroxyprogestérone (noyau prégnane)

■ Chlormadinone

LUTÉRAN					
Endométriose : 10 mg/j en continu du 15e au 25e j du cycle Ménopause : 10 mg/j les 2 dernières sem. du traitement œstrogénique	10 cp. à 2 mg 10 cp. à 5 mg 12 cp. à 10 mg	1,25 2,25 3,69	I I I	65 % 65 % 65 %	0,13 0,23 0,31

Dérivé de la 17-méthylprogestérone (noyau prégnane)

■ Médrogestone

COLPRONE					
Endométriose : 5 à 10 mg/j en continu. Fibrome, insuffisance lutéale : 5 à 10 mg/j du 15e au 25e j du cycle Ménopause : 5 à 10 mg/j les 2 dernières sem. du traitement œstrogénique	20 cp. à 5 mg	4,39	I	65 %	0,22

Dérivés de la 19-norprogestérone (noyau prégnane)

■ Nomégestrol

LUTÉNYL					
Endométriose : 5 mg/j en continu Fibrome, insuffisance lutéale : 5 mg/j du 15e au 25e j du cycle Ménopause : 5 mg/j les 2 dernières sem. du traitement œstrogénique	10 cp. à 5 mg	5,08	I	65 %	0,51

■ Promégestone

SURGESTONE					
Endométriose : 0,125 à 0,5 mg/j en continu Fibrome, insuffisance lutéale : 0,125 à 0,5 mg/j du 15e au 25e j du cycle Ménopause : 0,125 à 0.5 mg/j les 2 dernières sem. du traitement œstrogénique	10 cp. à 0,125 mg 10 cp. à 0,25 mg 10 cp. à 0,5 mg 12 cp. à 0,5 mg	3,28 5,42 8,44 10,03	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,33 0,54 0,84 0,84

ENDOMÉTRIOSE (2)

► *Endométriose profonde*

• Le traitement est instauré pour un minimum de 3 mois.

• Les progestatifs à dose antigonadotrope sont le plus souvent recommandés en première intention. Ex. :

– **acétate de chlormadinone** (***LUTÉRAN***) 10 mg par j en traitement continu ;

– **acétate de nomégestrol** (hors AMM) (***LUTÉNYL***) : 1 cp./j au moins 20 j par mois ;

– **médrogestone** (***COLPRONE***) 1 à 3 cp./j du 5e au 25e j ou traitement continu ;

– **promégestone** (hors AMM) (***SURGESTONE***) : 1 cp./j au moins 20 j par mois.

• La prescription des **analogues de la GnRH** ne devrait pas être prolongée au-delà de 1 an (AMM). L'association de l'add-back thérapie (association au traitement par GnRH d'œstrogènes et/ou de progestatifs afin de limiter ses effets secondaires, *cf.* Hormonothérapie substitutive de la ménopause) est recommandée au-delà de 3 mois de traitement (hormonothérapie œstroprogestative de substitution). Ex. : **triptoréline** (***DÉCAPEPTYL LP***) 1 inj. IM/4 sem. pendant 6 mois.

• À la fin du traitement par **agonistes de la GnRH**, un relais par progestatifs à doses antigonadotropes peut être proposé. **Danazol** (**androgène antigonadotrope**) : ***DANATROL*** 200 mg : 2 à 4 gél./j en 2 ou 3 prises. Antérieurement médicament de référence, il a pour inconvénient d'avoir des effets secondaires androgéniques, métaboliques et hépatiques.

Il n'est pas recommandé d'entreprendre chez la même patiente une seconde cure, même à distance, par **agoniste de la GnRH**.

Traitement chirurgical

Il vise l'exérèse des foyers d'endométriose.

• En cas d'exérèse complète :

– un traitement médical complémentaire par progestatifs à dose antigonadotrope pour augmenter l'intervalle libre sans douleur est à discuter ;

– un traitement complémentaire par **analogues de la GnRH** n'est pas recommandé.

• En cas d'exérèse suboptimale, un traitement médical complémentaire est recommandé.

Prise en charge de l'infertilité liée à l'endométriose

• Dans le cadre d'un bilan d'infertilité, il est recommandé de recourir d'emblée à la cœlioscopie en cas de suspicion clinique ou échographique d'endométriose ; en l'absence de signes évocateurs d'endométriose, le recours à des inséminations intra-utérines (IIU) est recommandé avant de proposer une cœlioscopie.

• Lorsqu'une cœlioscopie est réalisée, le traitement chirurgical des lésions, s'il est possible, est recommandé pour améliorer la fertilité.

• Si la cœlioscopie découvre des lésions extensives pour lesquelles la chirurgie expose à un risque élevé de complications, le recours direct à la FIV sans geste chirurgical est recommandé.

• Après une chirurgie satisfaisante chez une patiente ne présentant pas d'autres facteurs négatifs, il est recommandé de respecter un délai d'attente de 6 à 12 mois avant de proposer une nouvelle thérapeutique ; ce délai est à moduler en fonction de l'âge de la patiente et des autres facteurs d'hypofertilité.

• La chirurgie itérative n'est pas recommandée pour la seule raison d'une infertilité persistante après la chirurgie.

• Les endométriomes n'ont pas d'impact sur le résultat final d'une FIV. Pour les endométriomes de moins de 6 cm, ni le traitement chirurgical itératif ni leur ponction ne sont recommandés avant la FIV.

CONSENSUS

[1] Prise en charge de l'endométriose, *CNGOF*, 2006, www.cngof.asso.fr
[2] Les traitements médicamenteux de l'endométriose génitale, *Afssaps*, 2005, www.agmed.sante.gouv.fr

PROGESTATIFS DE SYNTHÈSE (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Action progestomimétique, anti-œstrogénique, antigonadotrope.
Les **norstéroïdes** ont l'action la plus puissante, mais également des effets androgéniques responsables des effets indésirables.

INDICATIONS

Endométriose : traitement continu de 6 à 12 mois, à dose suffisante pour obtenir une aménorrhée.
Ménorragies fonctionnelles ou des fibromes.
Insuffisance lutéale de la préménopause.
Contraception en préménopause.
Hormonothérapie substitutive de la ménopause : progestatif à noyau prégnane, les 2 dernières sem. du traitement œstrogénique.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.
Antécédents de maladie thromboembolique.
Insuffisance hépatique grave.
Hémorragie génitale d'étiologie inconnue.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Utiliser avec prudence si antécédents coronariens, ou vasculaires cérébraux, si HTA, diabète ou hyperlipidémie.

EFFETS SECONDAIRES

Irrégularités menstruelles, métrorragies, aménorrhée.
Androgéniques : prise de poids, œdèmes, acné, chloasma, séborrhée, augmentation de la pilosité, diminution du HDL-cholestérol (augmentation du risque cardiovasculaire).
Hépatiques : ictère cholestatique (norstéroïdes surtout).
Nausées, vomissements.
Troubles visuels.

FIBROME (1)

Les fibromes qui ne doivent pas être traités [1]

Un fibrome asymptomatique (n'entraînant ni saignement, ni douleur, ni compression) et mesurant moins de 10 cm ne justifie aucune prise en charge médicale en dehors du cas de la femme infertile.
Ce type de fibrome ne nécessite pas de surveillance supplémentaire, ni clinique, ni par imagerie.

Place du traitement médical [2]

Méno/métrorragies liées au fibrome

• Le fibrome sous-muqueux ne relève jamais d'un traitement médical mais représente toujours une indication chirurgicale, indépendamment de l'état endométrial.
• Dans le cas d'un fibrome interstitiel et/ou sous-séreux provoquant un saignement :
– un traitement par progestatif de synthèse peut être indiqué. Il a pour but de traiter l'hyperplasie endométriale associée au fibrome et responsable du saignement. Il ne réduit pas la taille du fibrome et n'empêche pas sa croissance. Durée maximale du traitement : 3 à 6 mois. Ex. : **nomégestrol** (***LUTÉNYL***) 1 cp./j du 16e au 25e j du cycle ou du 5e au 25e j si effet contraceptif désiré ;
– au cours du saignement, l'**acide tranexamique**, un **antifibrinolytique**, peut être prescrit. Ex : ***EXACYL*** 500 mg 2 cp. x 3/j pendant 5 à 10 j ;
– une forte dose unique d'œstrogènes par voie percutanée (100 µg) ou orale (4 mg) peut être prescrite en respectant les contre-indications, éventuellement en association avec l'**acide tranexamique**. Ex : ***ESTRADERM TTS*** (**estradiol 17 bêta**) 1 patch de 100 mg (hors AMM) .

En préopératoire

• Hormonothérapie par agoniste de la GnRH
– Indiquée dans le traitement préopératoire des fibromes en cas d'anémie (Hb < 8 g/dL) associée au fibrome et/ou dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire.
– La réduction du volume apparaît au bout de 6 à 8 sem.
– La durée maximale de traitement recommandée est de 3 mois. Ex. : **triptoréline** (***DÉCAPEPTYL LP***) 1 inj. IM/4 sem.
• Traitement martial en cas d'anémie.

Nécrobiose aseptique du fibrome

Responsable de douleurs pelviennes parfois paroxystiques et d'une fébricule.
Favorisée par la grossesse.
Le traitement est un traitement antalgique. Ex : **acide niflumique** (***NIFLURIL***) 1 à 2 gél. x 3/j et **paracétamol** (***DAFALGAN***) 1 à 2 gél. x 3/j ; voire passage aux **antalgiques** par voie intraveineuse ou de classe III.
Les **antibiotiques** ne sont pas indiqués.

FIBROME (2)

Place des traitements chirurgicaux [1]

Myomes sous-muqueux

Résection hystéroscopique si :
– le diamètre du fibrome est inférieur ou égal à 4 cm ;
– son développement est principalement endocavitaire.

Myomes sous-séreux et interstitiels

► *Traitement chirurgical conservateur*

• L'indication du traitement conservateur des fibromes est guidée par le désir de la patiente de préserver sa fertilité.

• Indications chirurgicales des myomes symptomatiques :
– myomes sous-séreux pédiculés tordus ou en nécrobiose, responsable des douleurs pelviennes ;
– myomes comprimant les organes de voisinage avec retentissement ;
– utérus myomateux volumineux responsable de pesanteur pelvienne ;
– utérus myomateux associé à des ménométrorragies fonctionnelles résistantes au traitement médical.

• Deux voies d'abord : la laparotomie et la cœlioscopie (si nombre de myomes ≤ 2 et diamètre des myomes ≤ 8 cm).

► *Traitement chirurgical radical*

Deux voies d'abord classiques : laparotomie, voie vaginale.
La cœlioscopie pourrait prendre sa place.

Place du traitement par embolisation [1]

Il est pratiqué dans certains centres. Sa place dans la stratégie thérapeutique est en cours d'évaluation.

Situations particulières [1]

Infertilité

Il n'existe pas de démonstration d'une relation de cause à effet entre infertilité et myomes même s'il existe des arguments épidémiologiques et physiopathologiques en faveur d'une association.
En l'absence de facteur d'infertilité associé, la myomectomie peut être envisagée.

Grossesse

Il n'existe pas de donnée permettant d'indiquer une myomectomie pour une patiente porteuse d'un fibrome asymptomatique et qui désire une grossesse.
Il n'existe aucun argument solide en faveur d'une augmentation de la taille des fibromes ou d'une évolution vers la nécrobiose aseptique du fait de la grossesse.
Les complications de la grossesse dues au fibrome sont représentées essentiellement par les présentations dystociques (siège ou transverse).
Il existe un consensus pour contre-indiquer en général toute myomectomie pendant une grossesse ou au cours d'une césarienne.

Traitement hormonal

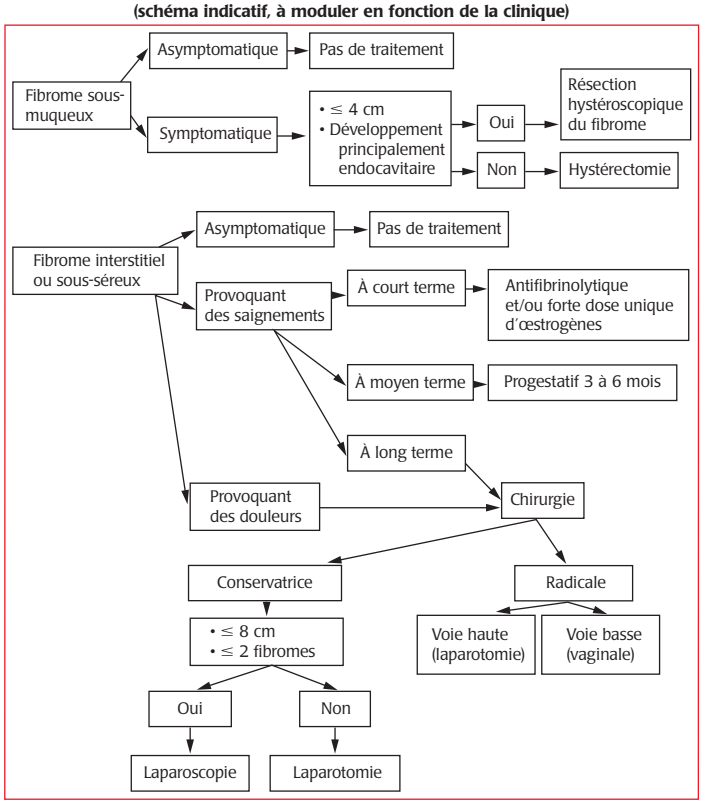
Il n'y a pas aujourd'hui d'argument dans la littérature pour penser que la contraception orale favorise l'apparition des myomes utérins et favorise leur croissance.
Le fibrome utérin ne représente donc pas une contre-indication à la contraception orale.
Seuls les myomes sous-muqueux sont une contre-indication aux dispositifs intra-utérins.
Le traitement hormonal substitutif de la ménopause peut entraîner la croissance des fibromes après la ménopause, mais ne semble pas entraîner de symptômes cliniques.
Le fibrome n'est donc pas une contre-indication à l'instauration d'un THM.

CONSENSUS

[1] Prise en charge des fibromes, *CNGOF*, 1999, www.cngof.asso.fr
[2] Les traitements médicamenteux du fibrome utérin, *Affsaps*, 2004

FIBROME (3)

Traitement des fibromes
(schéma indicatif, à moduler en fonction de la clinique)



NOTES

PRÉMÉNOPAUSE

Cette période est caractérisée par une insuffisance lutéale avec hyperœstrogénie relative.
Ce dérèglement hormonal peut être à l'origine de troubles fonctionnels à type :
– d'irrégularité menstruelle ;
– d'augmentation de la taille des fibromes utérins ;
– de ménométrorragies ;
– d'œdème cyclique ;
– de tension mammaire, mastodynies.

En cas de signes fonctionnels, le traitement repose sur les progestatifs qui diminuent l'insuffisance lutéale et ainsi l'hyperœstrogénie relative ; ils ont un rôle immédiat mais aussi préventif des complications ultérieures.

Absence de pathologie et pas de contraception désirée

Progestatifs naturels ou **de synthèse** en 2e partie de cycle.
Ex. : **progestérone** (***UTROGESTAN***) 2 caps./j du 16e au 25e j du cycle.
Ex. : **chlormadinone** (***LUTÉRAN***) 1 cp./j du 16e au 25e j.

Absence de pathologie et désir de contraception

Progestatifs de synthèse pendant tout le cycle.
Ex. : **chlormadinone** (***LUTÉRAN***) 1 cp./j du 5e au 25e j du cycle.

Présence de pathologie

S'il existe une pathologie sensible à l'hyperœstrogénie relative (fibromes utérins, hyperplasie de l'endomètre, mastopathie bénigne) : progestatifs de synthèse plus puissants pendant la 2e partie du cycle ou tout le cycle si nécessaire.
Ex. : **nomégestrol** (***LUTÉNYL***) 2 cp./j du 16e au 25e j, ou du 5e au 25e j.

En cas de mastodynies

Progestatifs locaux.
Ex. : **progestérone** à 1 % (***PROGESTOGEL***) 1 mes./j sur chaque sein.
On interrompt le traitement par progestatif dès l'aménorrhée qui signe l'installation de la ménopause.

PROGESTÉRONE ET ASSIMILÉS

■ Dydrogestérone

DUPHASTON					
Insuffisance lutéale : 20 mg/j en 2 prises du 16e au 25e j Endométriose : 30 mg en continu ou du 5e au 25e j Ménopause : 20 mg/ en 2 prises les 2 dernières sem. du traitement œstrogénique	10 cp. à 10 mg	3,58	I	65 %	0,36

■ Progestérone naturelle micronisée

UTROGESTAN					
Insuffisance lutéale : 200 mg le soir au coucher du 16e au 25e j Ménopause : 200 mg le soir au coucher les 2 dernières sem. du traitement œstrogénique Menace d'avortement ou prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale, jusqu'à la 12e sem. de grossesse : 200 ou 400 mg en 2 prises par voie vaginale	30 caps. à 100 mg 15 caps. à 200 mg	7,65 7,65	I I	65 % 65 %	0,26 0,51

■ Caproate d'hydroxyprogestérone

PROGESTÉRONE-RETARD PHARLON					
Insuffisance lutéale lorsque la voie parentérale est indispensable : 1 amp. IM au 16e j	1 amp. 1 mL = 250 mg 3 amp. 1 mL = 250 mg 1 amp. 2 mL = 500 mg 3 amp. 2 mL = 500 mg	2,00 4,68 3,21 8,15	I I I I	35 % 35 % 35 % 35 %	2,00 1,56 3,21 2,72

■ Progestérone

MENAELLE					
Insuffisance lutéale : 200 mg le soir au coucher du 16e au 25e j ou 300 mg en 2 prises Ménopause : 200 mg le soir au coucher les 2 dernières sem. de chaque séquence thérapeutique	30 caps. à 100 mg 90 caps. à 100 mg	5,06 13,40	I I	65 % 65 %	0,17 0,15

PROPRIÉTÉS

Activité progestomimétique et gestagène comparable à celle de la progestérone endogène, sans les effets androgéniques et métaboliques des progestatifs de synthèse (moins d'effets secondaires), mais sans activité antigonadotrope (pas d'effet contraceptif).

INDICATIONS

Insuffisance lutéale.
Ménopause.
Prévention des avortements à répétition quand une insuffisance lutéale est prouvée.

CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance hépatique sévère.

EFFETS SECONDAIRES

Métrorragies si prise précoce dans le cycle.
Somnolence et sensation vertigineuse (prendre au coucher).
Quelques cas d'hypospadias décrits avec le **caproate d'hydroxyprogestérone**.

MÉNOPAUSE (1)

Le diagnostic est clinique (absence de cycle menstruel pendant 1 an) dans la majorité des cas ; il a besoin d'être conforté par des dosages hormonaux dans moins de 10 % des cas.

Risques associés à la prise d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM) [1] [2]

Ces données sont issues du rapport de l'Afssaps de juin 2006. Celui-ci s'appuie principalement sur l'étude WHI, américaine, prospective et randomisée. Les traitements utilisés dans l'étude sont différents de ceux utilisés en France. Cependant, les données de cette étude semblent être confirmées par des travaux européens qui sont de niveau de preuve moindre (études de cohorte ou cas/-témoin) mais qui sont réalisées avec les traitements (molécules et doses) utilisés en France. Des études supplémentaires sont nécessaires.

• Il existe un sur-risque :
– de cancer du sein chez les femmes utilisant un THM œstroprogestatif. Ce surrisque de cancer augmente avec la durée du traitement. Aucune différence n'est démontrée en fonction de la voie d'administration (orale, extra-digestive), ni en fonction du schéma d'administration (séquentiel ou continu). Il semblerait que le traitement par œstrogènes seuls ou associés a la progestérone micronisée n'entraîne pas d'augmentation du risque de cancer du sein ;
– de cancer de l'endomètre lié à l'utilisation d'œstrogènes seuls. Ce risque est diminué en cas d'utilisation séquentielle des progestatifs et annulé en cas d'utilisation continue des progestatifs ;
– coronarien et cérébrovasculaire sous traitement œstroprogestatif, sans que l'on observe de variation notable en fonction de la durée de traitement ;
– de maladie veineuse thromboembolique sous THM œstroprogestatif.

• Le THM n'entraîne pas de protection vis-à-vis du déclin cognitif et de la démence.

Quel est le rapport bénéfice/risque du THM ? [1] [2]

Dans le traitement des troubles climatériques

Le rapport bénéfice/risque du THM est favorable lorsque les troubles du climatère perçus par la patiente sont suffisamment gênants pour altérer sa qualité de vie. Le traitement peut être instauré si la femme le souhaite, à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible.

Dans le traitement de l'ostéoporose

Dans la prévention du risque fracturaire, le rapport bénéfice/risque du THM, quel que soit le produit envisagé, est défavorable sur la base des données actuellement disponibles. L'administration d'un THM pourra être envisagée chez la femme ménopausée qui a un risque élevé de fractures :
– lorsque la patiente présente des troubles du climatère qu'elle perçoit comme altérant sa qualité de vie ;
– lorsque la patiente présente une intolérance à un autre traitement indiqué dans la prévention de l'ostéoporose et après une évaluation individuelle précise et soigneuse du rapport bénéfice/risque.

Règles de prescription d'un THM [1] [2]

• Une information objective sur les bénéfices escomptés et les risques encourus lors de la prise du THM doit être fournie à la patiente.
• Contre-indications absolues :
– antécédent personnel de cancer du sein ;
– antécédent personnel de tumeur œstrogéno-dépendante ;
– antécédent personnel de maladie coronarienne ;
– antécédent personnel d'accident vasculaire cérébral ;
– antécédent personnel de maladie veineuse thromboembolique ;
– antécédent personnel d'accident thromboembolique artériel ;
– haut risque cardiovasculaire ;
– hémorragie génitale sans diagnostic étiologique établi ;
– affection hépatique aiguë ou chronique.

ŒSTROGÉNOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE ORALE (1)

■ Éthinylestradiol

ÉTHINYL-ŒSTRADIOL EFFIK					
1 cp./j pdt 20 à 25 j/mois	15 cp. sec. à 50 µg	6,85	II	NR	0,46

■ Estradiol 17 bêta (*per os*)

ESTROFEM					
1 cp./j pdt 25 j/mois	28 cp. à 1 mg 28 cp. à 2 mg	11,63 14,38	II II	NR NR	0,42 0,51
PROVAMES					
1 à 2 mg/j pdt 25 j/mois	30 cp. à 1 mg 28 cp. à 2 mg	2,32 2,32	II II	65 % 65 %	0,08 0,08
OROMONE					
1 cp./j pdt 25 j/mois	28 cp. à 1 mg 28 cp. à 2 mg	2,32 2,32	II II	65 % 65 %	0,08 0,08
PROGYNOVA					
2 mg/j pdt 20 j/mois	20 cp. à 1 mg 20 cp. à 2 mg 60 cp. à 2 mg	9,03 9,48 28,36	II II II	NR NR NR	0,45 0,47 0,47
ESTREVA					
1 cp./ pdt 28 j/mois	28 cp. à 1,5 mg	2,32	II	65 %	0,08

■ Œstrogènes conjugués

PHYSIOGINE					
1/2 à 1 cp./j pdt 28 j/mois	30 cp. de 1 mg	5,42	II	35 %	0,18

MÉNOPAUSE (2)

• En cas de prescription ou de renouvellement d'un THM, il n'est recommandé aucune surveillance particulière autre que le bilan cardiovasculaire d'usage et la palpation des seins.
• Il est recommandé de surveiller régulièrement le risque cardiovasculaire, ce qui inclut la recherche des facteurs de risque traditionnels (pression artérielle, cholestérol total et HDL, glycémie, tabagisme), et de traiter ces éventuels facteurs de risque.
• Les femmes doivent être incitées à participer régulièrement au dépistage organisé du cancer du sein par mammographie, notamment en début de traitement. L'augmentation de densité mammaire peut cependant gêner le diagnostic et pourrait faire envisager une stratégie de surveillance adaptée (échographie complémentaire, réduction de l'intervalle des mammographies, etc.).
• Il paraît opportun de vérifier la nécessité de poursuivre le traitement une fois par an, à l'aide d'une fenêtre thérapeutique :
– soit en réduisant progressivement la dose d'œstrogène administrée ;
– soit en suspendant quelques semaines le traitement .
• En cas d'hystérectomie : il est recommandé de prescrire un THM par œstrogènes seuls.

Différents schémas possibles

• Association d'**œstrogènes** *per os* ou percutanés et de **progestérone**.
Ex. : **estradiol** (***PROVAMES***) 1 cp. à 1 mg/j du 1er au 25e j du mois et **progestérone** (***UTROGESTAN***) 2 caps./j du 10e au 25e j du mois.
Ex. : **17-bêta-estradiol** (***OESTRODOSE***) 2 mes./j en continu à appliquer sur le corps (sauf sur les seins) et **progestérone** (***UTROGESTAN***) 2 caps./j du 10e au 25e j du mois.
• Associations œstroprogestatives qui augmentent l'observance du traitement, mais qui ne permettent pas l'adaptation des doses.
Ex. : **17-bêta-estradiol** à 2 mg, **médroxyprogestérone** à 10 mg (***DIVINA***) 1 cp./j pendant 21 j.
Ex. : **estradiol + lévonorgestrel** (***FEMSEPT-COMBI***) 1 patch par sem.

Surveillance du traitement

• Surveillance du risque cardiovasculaire, dépistages gynécologiques (sein, col, etc.).
• Surveillance de l'efficacité du traitement : disparition des troubles climatériques.
• Surveillance de la tolérance : les signes de hyperœstrogénie (tension mammaire, nausées, gonflement abdomino-pelvien, irritabilité) doivent faire diminuer les posologies.

Traitements symptomatiques [1] [2]

Ils sont indiqués en cas de signes fonctionnels persistants sous traitement hormonal substitutif ou bien en cas de contre-indication au traitement hormonal.

Troubles vasomoteurs

Inhibiteur non hormonal des bouffées de chaleur, **bêta-alanine** (***ABUFÈNE***) : 1 à 2 cp. en cure de 5 j.

Atrophie vulvovaginale

Œstrogènes locaux, **promestriène** (***COLPOTROPHINE***) 1 caps. gyn./j pendant 20 j.

CONSENSUS

[1] Mise au point : le traitement hormonal substitutif de la ménopause, *Affsaps*, 2006
[2] Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, *HAS*, 2004, www.has-sante.fr

ŒSTROGÉNOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE ORALE (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Œstrogène de synthèse chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des œstrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause.

INDICATIONS

Symptômes de déficit en œstrogènes chez les femmes ménopausées.
Prévention de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

CONTRE-INDICATIONS

Cancer du sein connu ou suspecté, ou antécédent de cancer du sein.
Tumeurs malignes œstrogénodépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre).
Hémorragie génitale d'étiologie inconnue.
Antécédent d'accident thromboembolique veineux idiopathique ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
Accident thromboembolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde).
Haut risque cardiovasculaire.
Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
Hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients.
Porphyrie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bilan préthérapeutique, puis annuel avec réévaluation de la nécessité du traitement et du rapport bénéfice/risque.
Incitation au dépistage des cancers gynécologiques.
Association systématique à un progestatif en 2e partie de cycle (sauf hystérectomie).
Augmenter la posologie si persistance des signes de carence œstrogénique.
Arrêt du traitement en cas d'immobilisation prolongée.

EFFETS SECONDAIRES

Effets œstrogéniques excessifs (réduire la posologie).
Rares, mais nécessitant l'arrêt du traitement : accident cardiovasculaire ou embolique, HTA, céphalées importantes, troubles neurologiques, tumeur du sein ou de l'utérus, diabète, hyperlipidémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Inducteurs enzymatiques.

ŒSTROGÉNOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE PERCUTANÉE (1)

■ Estradiol 17 bêta

OESTRODOSE					
2 pressions/j pdt 3 sem. sur 4	64 pressions de 0,75 mg (fl. de 80 g)	5,85	II	65 %	0,09
ESTREVA					
2 pressions/j pdt 3 sem. sur 4	100 pressions de 0,5 mg (tube de 50 g)	5,61	II	65 %	0,06
ESTRADERM TTS					
1 patch à renouveler 2 fois/sem. pdt 3 sem. sur 4	8 patchs de 25 µg 8 patchs de 50 µg 8 patchs de 100 µg	7,49 7,49 7,49	II II II	65 % 65 % 65 %	0,94 0,94 0,94
ŒSCLIM					
Idem ***ESTRADERM TTS***	8 patchs de 25 µg 8 patchs de 37,5 µg 8 patchs de 50 µg	7,49 7,49 7,49	II II II	65 % 65 % 65 %	0,94 0,94 0,94
DERMESTRIL					
Idem ***ESTRADERM TTS***	8 patchs de 25 µg 8 patchs de 50 µg 8 patchs de 100 µg	7,49 7,49 7,49	II II II	65 % 65 % 65 %	0,94 0,94 0,94
DERMESTRIL SEPTEM					
1 patch/sem.	4 patchs de 25 µg 4 patchs de 50 µg 4 patchs de 75 µg	7,49 7,49 7,49	II II II	65 % 65 % 65 %	1,87 1,87 1,87
CLIMARA					
1 patch/7 j 3 ou 4 sem. ou en continu	4 patchs de 50 µg	7,49	II	65 %	1,87
FEMSEPT					
Idem ***ESTRADERM TTS***	4 patchs de 50 µg 4 patchs de 75 µg 4 patchs de 100 µg	7,49 7,49 7,49	II II II	65 % 65 % 65 %	1,87 1,87 1,87
VIVELLEDOT					
Idem ***ESTRADERM TTS***	8 patchs de 25 µg 8 patchs de 37,5 µg 8 patchs de 50 µg 8 patchs de 75 µg 8 patchs de 100 µg	7,49 7,49 7,49 7,49 7,49	II II II II II	65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,94 0,94 0,94 0,94 0,94

ŒSTROGÉNOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE PERCUTANÉE (2)

■ **Estradiol 17 bêta**

THAIS					
Idem ***ESTRADERM TTS***	8 patchs de 25 µg 8 patchs de 50 µg 8 patchs de 100 µg	7,49 7,49 7,49	II II II	65 % 65 % 65 %	0,94 0,94 0,94
THAIS SEPT					
1 patch/sem.	4 patchs de 25 µg 4 patchs de 50 µg 4 patchs de 100 µg	7,49 7,49 7,49	II II II	65 % 65 % 65 %	1,87 1,87 1,87
ESTRAPATCH					
1 patch/sem.	4 patch de 40 µg 4 patch de 60 µg 4 patch de 80 µg	7,49 7,49 7,49	II II II	65 % 65 % 65 %	1,87 1,87 1,87
DÉLIDOSE					
1 à 2 sach./j	28 sach. à 0,5 mg 28 sach. à 1 mg	3,11 4,81	II II	65 % 65 %	0,11 0,17
OESTROGEL					
1 mes./j	32 mes. (tube de 80 g)	3,42	II	65 %	0,11

PROPRIÉTÉS

Œstrogène de synthèse chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des œstrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause.

INDICATIONS

Symptômes de déficit en œstrogènes chez les femmes ménopausées.
Prévention de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

CONTRE-INDICATIONS

Cancer du sein connu ou suspecté, ou antécédent de cancer du sein.
Tumeurs malignes œstrogénodépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre).
Hémorragie génitale d'étiologie inconnue.
Antécédent d'accident thromboembolique veineux idiopathique ou accident thromboembolique veineux évolutif (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
Accident thromboembolique artériel récent ou évolutif (exemple : angor, infarctus du myocarde).
Haut risque cardiovasculaire.
Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
Hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients.
Porphyrie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bilan préthérapeutique, puis annuel avec réévaluation de la nécessité du traitement et du rapport bénéfice/risque.
Incitation au dépistage des cancers gynécologiques.
Association systématique à un progestatif en 2e partie de cycle (sauf hystérectomie).
Augmenter la posologie si persistance des signes de carence œstrogénique.
Arrêt du traitement en cas d'immobilisation prolongée.

EFFETS SECONDAIRES

Prurit, allergie de contact.
Effets œstrogéniques excessifs (réduire la posologie).
Rares, mais nécessitant l'arrêt du traitement : accident cardiovasculaire ou embolique, HTA, céphalées importantes, troubles neurologiques, tumeur du sein ou de l'utérus, diabète, hyperlipidémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Inducteurs enzymatiques.

ŒSTROPROGESTATIFS SUBSTITUTIFS COMBINÉS (1)

■ Estradiol 17 bêta + médroxyprogestérone

DIVINA					
1 cp./j pdt 21 j/mois	21 cp.	7,93	I	65 %	0,38
DUOVA					
1 cp./j en continu	28 cp. 1 mg/2,5 mg	7,93	I	65 %	0,28
	28 cp. 1 mg/5 mg	7,93	I	65 %	0,28
	28 cp. 2 mg/5 mg	7,93	I	65 %	0,28

■ Estradiol 17 bêta + cyprotérone

CLIMÈNE					
1 cp./j pdt 21 j/mois	21 cp.	7,93	I	65 %	0,38

■ Estradiol 17 bêta + noréthistérone

TRISEQUENS					
1 cp. /j en continu	28 cp.	7,93	I	65 %	0,28
KLIOGEST					
1 cp./j en continu	28 cp.	7,93	I	65 %	0,28
NOVOFEMME					
1 cp./j en continu	28 cp.	7,93	I	65 %	0,28
ACTIVELLE					
1 cp./j en continu, à la même heure	28 cp.	7,93	I	65 %	0,28
CLIMASTON					
1 cp./j en continu	28 cp. 1 mg/5 mg	7,57	I	65 %	0,27
	28 cp. 1 mg/10 mg	7,57	I	65 %	0,27
	28 cp. 2 mg/10 mg	7,57	I	65 %	0,27

■ Estradiol 17 bêta + gestodène

CLIMODIENE					
1 cp./j en continu	28 cp. 2 mg/2 mg	7,93	I	65 %	0,28
AVADÈNE					
1 cp./j en continu	28 cp. 1 mg/0,025 mg	7,93	I	65 %	0,28
	28 cp. 2 mg/0,025 mg	7,93	I	65 %	0,28

ŒSTROPROGESTATIFS SUBSTITUTIFS COMBINÉS (2)

■ Estradiol 17 bêta + drospirénone

ANGELIQ					
1 cp./j en continu	28 cp.	24,17	I	NR	0,86

■ Estradiol + lévonorgestrel

FEMSEPTCOMBI					
1 patch à renouveler 1 fois par sem.	4 patchs de 50 µg + 10 µg	11,56	I	65 %	2,89
FEMSEPTEVO					
Idem ***FEMSEPTCOMBI***	4 patchs de 50 µg + 7 µg	11,00	I	65 %	2,75

■ Estradiol + nomégestrol

NAEMIS					
1 cp./j pdt 24 j/mois	24 cp.	7,93	I	65 %	0,33

PROPRIÉTÉS

Les œstroprogestatifs combinés associent un œstrogène naturel et un progestatif non androgénique.
L'association à un progestatif est indispensable chez les patientes non hystérectomisées pour réduire le sur-risque de cancer de l'endomètre.

INDICATIONS

Symptômes de déficit en œstrogènes chez les femmes ménopausées.
Prévention de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

CONTRE-INDICATIONS

Cancer du sein connu ou suspecté, ou antécédent de cancer du sein.
Tumeurs malignes œstrogénodépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre).
Hémorragie génitale d'étiologie inconnue.
Antécédent d'accident thromboembolique veineux idiopathique ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
Accident thromboembolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde).
Haut risque cardiovasculaire.
Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
Hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients.
Porphyrie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bilan préthérapeutique, puis annuel avec réévaluation de la nécessité du traitement et du rapport bénéfice/risque.
Incitation au dépistage des cancers gynécologiques.
Association systématique à un progestatif en 2e partie de cycle (sauf hystérectomie).
Augmenter la posologie si persistance des signes de carence œstrogénique.
Arrêt du traitement en cas d'immobilisation prolongée.

EFFETS SECONDAIRES

Effet œstrogénique excessif nécessitant une diminution de la posologie.
Rares, mais nécessitant l'arrêt du traitement : accident cardiovasculaire ou embolique, HTA, céphalées importantes, troubles neurologiques, tumeur du sein ou de l'utérus, diabète, hyperlipidémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Inducteurs enzymatiques.

ŒSTROGÈNES PAR VOIE VAGINALE

■ Estriol

PHYSIOGINE					
1 ovule chaque soir pdt 3 sem. 1 dose le soir pdt 3 sem.	15 ovules à 0,5 mg 1 tube de 15 g (0,5 mg/dose)	3,90 5,14	II II	35 % 35 %	0,26 5,14
GYDRELLE					
1 dose/j pdt 3 sem.	1 tube de 30 g (100 mg/dose)	4,12	II	35 %	4,12
TROPHICRÈME					
1 à 2 appl./j	1 tube de 30 g	5,67	II	35 %	5,67

■ Estriol + progestérone + bacille de Döderlein

TROPHIGIL					
1 gél. x 2/j pdt 3 sem.	14 gél. vaginales	4,54	I	35 %	0,32

■ Promestriène

COLPOTROPHINE					
1 caps. pdt 20 j 1 à 2 appl./j	20 caps. à 10 mg 1 tube de 30 g	5,47 5,53	II II	35 % 35 %	0,27 5,53

■ Promestriène + chlorquinaldol

COLPOSEPTINE					
1 cp./j pdt 18 j	18 cp.	4,28	II	35 %	0,24

PROPRIÉTÉS

Œstrogènes naturels ayant un effet trophique local ± associés à un antiseptique (**chlorquinaldol**) ou à un progestatif et des bacilles de la flore vaginale (***TROPHIGIL***).

INDICATIONS

Affections vulvovaginales secondaires à la carence œstrogénique liée à la ménopause :
– sécheresse vaginale ;
– dyspareunie ;
– retard de cicatrisation, troubles trophiques.

Capsule, ovule vaginales : troubles trophiques vulvo-vaginaux.

Crème : troubles trophiques vulvaires.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.
Antécédents de cancers du sein et de l'utérus, maladie thromboembolique.

EFFETS SECONDAIRES

Très rares : irritation locale, mastodynie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Utilisation de préservatifs masculins en latex avec des corps gras ou des lubrifiants contenant des huiles minérales (risque de rupture), de spermicides (risque d'inactivation).

INHIBITEUR NON HORMONAL DES BOUFFÉES DE CHALEUR

■ Bêta-alanine

ABUFÈNE					
1 à 2 cp. en cure de 5 à 10 j	30 cp. à 400 mg	4,39		35 %	0,15

PROPRIÉTÉS
Inhibiteurs des bouffées de chaleur non œstrogéniques, de la classe des acides aminés.

INDICATIONS
Traitement symptomatique des bouffées de chaleur chez la femme ménopausée.

CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la **bêta-alanine** ou au gluten.

EFFETS SECONDAIRES
Rares paresthésies des extrémités, exceptionnellement éruption cutanée et prurit.

KYSTE DE L'OVAIRE

Kyste organique non compliqué [1]

L'exérèse chirurgicale est la règle par crainte d'une tumeur maligne ou borderline.

Après dosage des marqueurs tumoraux (CA 125 chez une femme ménopausée ; ACE, HCG, αFP en péri-pubertaire) :

– kystectomie intrapéritonéale par cœlioscopie ou laparotomie avec extraction protégée ;

– ovariectomie uni- ou bilatérale si ménopause.

Kyste fonctionnel non compliqué [1]

• Critères échographiques : diamètre inférieur à 6 cm, parois fines, contenu liquidien homogène, absence de végétations.

• Le traitement recommandé d'un kyste fonctionnel asymptomatique est l'abstention thérapeutique.

• Il n'est pas recommandé de modifier la contraception d'une femme ayant un kyste de l'ovaire fonctionnel isolé et asymptomatique.

• L'indication opératoire est recommandée lors d'une augmentation de volume ou de modifications morphologiques d'un kyste d'allure fonctionnelle.

En principe, les kystes fonctionnels disparaissent au cycle suivant. Réévaluer par une échographie 1 à 3 cycles plus tard.

Kyste compliqué [1]

• Torsion aiguë de l'ovaire : tentative de détorsion, kystectomie, ovariectomie en cas de nécrose.

• Hémorragie intrakystique ou rupture : la cœlioscopie est indiquée en cas de douleurs persistantes ou de déglobulisation, on réalise alors une kystectomie et un lavage péritonéal.

• Compression de voisinage : kystectomie.

Kyste ovarien et grossesse [1]

• Premier trimestre : kystes le plus souvent fonctionnels, ensuite kystes fonctionnels et dermoïdes. Surveillance simple en cas de kyste non suspect et non symptomatique.

• En cas de kyste de plus de 6 cm : le risque de complication augmente, pas d'argument faisant préférer l'abstention thérapeutique ou la chirurgie.

• En cas d'indication d'intervention, la cœlioscopie semble la technique de choix jusqu'à 16-17 SA*. À un stade plus tardif, la laparotomie a été la voie d'abord la plus évaluée.

CONSENSUS

[1] Prise en charge des kystes de l'ovaire présumés bénins, *CNGOF*, 2001, www.cngof.asso.fr

* Niveau de preuve 3 : preuves obtenues d'études de cohorte ou de cas-témoins bien menées, de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.

MÉNORRAGIES

Conduite à tenir en urgence

- Préciser l'origine du saignement.
- Apprécier le retentissement hémodynamique.
- Éliminer une grossesse.
- Établir le diagnostic étiologique.

Ménorragie abondante

► *Urgence - Hospitalisation*

- Bilan : groupe Rhésus, RAI, NFS, hémostase, dosage des β-HCG plasmatiques.
- Voie d'abord et remplissage vasculaire.
- Au besoin transfusion de culots globulaires iso-groupe, iso-Rhésus.

► *Traitement d'appoint*

Hémostatiques : **acide tranexamique** ***EXACYL***, 2 cp. x 2/j.

► *Traitement chirurgical*

En cas d'inefficacité du traitement médical, **curetage** qui permet :

– l'arrêt immédiat du saignement ;

– l'examen anatomopathologique de la muqueuse utérine.

Ménorragie modérée

Le traitement médical hémostatique en ambulatoire est le plus souvent suffisant.

Ex. : **acide tranexamique** (***EXACYL***) 2 cp. x 2/j.

Le bilan étiologique ne doit pas être négligé.

Il comporte un examen soigneux du col avec frottis cervicovaginal (si pas de frottis récent), une échographie pelvienne (atrophie ou hyperplasie de la muqueuse utérine ; fibromes ; anomalies des annexes), pour certains une hystérographie en période périménopausique (adénomyose), hystéroscopie diagnostique une fois le saignement maîtrisé.

Traitement de fond en cas d'étiologie fonctionnelle

Ménorragie périménopausique

Progestatif de synthèse (effet anti-œstrogénique), exemple **nomégestrol** (***LUTÉNYL***) 1 cp./j du 16e au 25e j du cycle.

Ménorragie postpubertaire

Progestérone naturelle, exemple **dydrogestérone** (***DUPHASTON***) 1 cp. x 2/j du 16e au 25e j du cycle.

SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est dû à une anomalie de fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien, qui se manifeste par de nombreux signes cliniques.
Critères diagnostiques [1] :
• oligo ou anovulation ;
• signes cliniques et/ou biologiques d'hyperandrogénie ;
• ovaires polykystiques en échographie et exclusion des autres étiologies :
– hyperplasie congénitale des surrénales,
– tumeurs androgénosécrétantes,
– syndrome de Cushing.

En dehors d'un désir de grossesse

S'il n'existe pas de signes d'hyperandrogénie

Progestatifs 10 j/mois pour éviter l'hyperœstrogénie continue.
Ex. : **dydrogestérone** (***DUPHASTON***) 2 cp./j du 15e au 25e j du cycle.

Si les signes d'hyperandrogénie sont marqués

Progestatif à forte activité anti-androgénique tel l'**acétate de cyprotérone** associé à une œstrogénothérapie orale ou percutanée.
Ex. : **acétate de cyprotérone** (***ANDROCUR***) 1 à 2 cp./j du 5e au 15e j du cycle et **éthinylestradiol** (***ÉTHINYL-ŒSTRADIOL***).
Ex : **acétate de cyprotérone + éthynilestradiol** (***DIANE 35***).

Prévention

Le SOPK est souvent associé à un syndrome métabolique qu'il faut dépister pour traiter les facteurs de risque.

En cas de désir de grossesse [1]

• Mesures hygiéno-diététiques : réduction pondérale.
• Traitement de l'anovulation par **citrate de clomifène** qui a l'intérêt d'avoir un effet anti-œstrogénique : (***CLOMID***) que l'on débute à 1 cp./j le 2e j d'un cycle spontané ou induit, pour une durée de 5 j.
En cas d'échec, les doses de ***CLOMID*** peuvent être doublées. Max. : 150 mg/j.
• Seulement en cas de résistance au ***CLOMID***, on aura recours à d'autres stimulateurs de l'ovulation : **gonadotrophines**, ces traitements ne sont à entreprendre qu'en deuxième intention car ils présentent plus d'effets secondaires.
En cas d'échec de ces méthodes on envisagera une chirurgie cœlioscopique par laser. Celle-ci peut donner des résultats intéressants analogues à la méthode historique de résection cunéiforme des ovaires en s'affranchissant du risque adhérentiel.

CONSENSUS

[1] Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS), *ESHRE*, 2003, www.eshre.com

INDUCTEURS DE L'OVULATION (1) - CITRATE DE CLOMIFÈNE

■ Citrate de clomifène

CLOMID					
Adapter la dose au poids de la femme 50 à 100 mg/j de J2 à J7 En l'absence de réponse ovarienne (pas de follicule préimplantatoire à l'échographie), augmenter les doses de 50 mg/j et par cycle Max 150 mg/j En l'absence d'ovulation après 6 à 9 cycles, réévaluer la stratégie thérapeutique	5 cp. 50 mg	4,51	I	65 %	0,90
PERGOTIME					
Idem ***CLOMID***	5 cp. 50 mg	3,68	I	65 %	0,74

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur compétitif du rétrocontrôle des œstrogènes sur l'hypothalamus, entraînant une élévation de la FSH.

INDICATIONS

Stérilité par anovulation fonctionnelle normoprolactinémique d'origine haute, ou syndrome des ovaires polykystiques.
Test au ***CLOMID*** à pratiquer 1 fois, à visée diagnostique et thérapeutique dans les aménorrhées d'origine haute, ou post-contraception prolongée, quand le taux de prolactine est normal.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse, **allaitement**.
Affections hépatiques sévères ou récentes, hémorragies gynécologiques d'étiologies non diagnostiquées, tumeurs hormono-dépendantes, kystes organiques de l'ovaire, troubles visuels pendant le traitement ou lors de traitements antérieurs.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

S'assurer que la cause de l'infécondité n'est pas due à une insuffisance ovarienne primitive ou à une insuffisance hypothalamo-hypophysaire d'origine organique.
Surveillance médicale stricte.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles visuels.
Hyperstimulation ovarienne.
Grossesse multiple.
Le **citrate de clomifène** augmente le risque de GEU.
Divers : allergie cutanée, nausées, vomissements, métrorragies, tension mammaire, bouffées de chaleur, asthénie, vertiges, céphalées, tendance dépressive.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Association exceptionnelle avec les **gonadotrophines** (risque d'hyperstimulation).

STÉRILITÉ DU COUPLE – AIDES MÉDICALES À LA PROCRÉATION (1)

Généralités

• Classiquement, la stérilité est définie comme l'impossibilité de concevoir un enfant après 2 ans malgré des rapports sexuels réguliers et fréquents. Cependant, en fonction de l'âge de la patiente, de ses antécédents et de son examen clinique, une prise en charge diagnostique et thérapeutique peut débuter avant ce délai de 2 ans.

• La stratégie thérapeutique devra tenir compte de l'âge de la femme, de la durée de l'infécondité et des facteurs associés.

• Un bilan étiologique comportant au minimum un contrôle de la perméabilité tubaire, des dosages hormonaux de base, un spermogramme est requis avant de décider d'une stratégie de traitement.

• Des mesures hygiéno-diététiques visant à amener la patiente à un poids optimal sont recommandées avant toute stimulation de l'ovulation.

• Il est recommandé d'une manière générale de promouvoir des mesures préventives en luttant contre les facteurs qui peuvent diminuer la fertilité : la prévention et le traitement des maladies sexuellement transmissibles des deux partenaires (risque de stérilité tubaire par infection génitale haute), un arrêt du tabac chez les deux partenaires, une prise en charge nutritionnelle de la patiente pour réduire un surpoids, une information sur la diminution de la fertilité avec l'âge.

• Le maniement des inducteurs de l'ovulation nécessite une formation médicale spécifique et une expérience adaptée. Tous les médicaments inducteurs de l'ovulation, à part le **citrate de clomifène**, ont une prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, et/ou gynécologie obstétrique, et/ou endocrinologie et métabolisme.

Bilan étiologique de stérilité

FEMME	HOMME
Anamnèse, examen clinique, stérilité primaire ou secondaire Courbe de température Dosages de FSH, LH, œstradiol, prolactine, inhibine B, glycémie Échographie pelvienne Hystérosalpingographie Sérologie *Chlamydiae*, rubéole, toxoplasmose	Spermocytogramme et spermoculture

• La recherche des marqueurs biologiques d'infection par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH1/VIH2), de l'hépatite B (VHB) (antigène HBs, anticorps anti-HBc et anti-HBs), de l'hépatite C (VHC) et de l'agent de la syphilis est effectuée chez les 2 membres du couple dans les 6 mois précédant la tentative.

• Il n'y a pas d'intérêt à proposer un traitement inducteur de l'ovulation en cas de taux de FSH endogène de base franchement et constamment augmenté, quel que soit l'âge de la femme (réserve ovarienne faible).

• Un traitement inducteur de l'ovulation n'est pas recommandé après 45 ans, quel que soit le taux de base de la FSH, car les taux de grossesses à terme sont extrêmement faibles et les risques fœtaux et maternels maximum. À partir de 43 ans, les indications de traitement doivent être exceptionnelles pour les mêmes raisons.

• En cas d'échec après 6 cycles, la stratégie thérapeutique doit être réévaluée.

INDUCTEURS DE L'OVULATION (2) - GNRH PULSATILE

■ Gonadoréline acétate

LUTRELEF					
Perfusion IV ou SC pulsatile (toutes les 90 min, depuis le début du cycle jusqu'à obtention d'une ovulation)	1 fl. 0,8 mg 1 fl. 3,2 mg	179,14 437,56	I I	100 % 100 %	179,14 437,56

PROPRIÉTÉS

Analogue synthétique de la LH-RH, qui stimule la sécrétion hypophysaire de LH et FSH.

INDICATIONS

Anovulations d'origine hypothalamique.
Selon la classification des anovulations par l'OMS, seules les classes I et IIa en cas d'échec du **citrate de clomifène** relèvent de l'administration de **GnRH**.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Traitement lourd.
Réalisé en hospitalisation.
Après exploration complète de l'aménorrhée pour éliminer les étiologies nécessitant une autre thérapeutique.
Après test au clomifène.

EFFETS SECONDAIRES

Grossesse multiple.
Hyperstimulation exceptionnelle.
Hypersensibilité.

STÉRILITÉ DU COUPLE – AIDES MÉDICALES À LA PROCRÉATION (2)

Stratégies thérapeutiques [1]

Situation	Stratégie
Anovulation ou dysovulation (le plus fréquemment aménorrhée post-pilule ou ovaires polykystiques)	**Citrate de clomifène** Seconde intention : **gonadotrophines** (ou première intention si test au progestatif négatif)
Anovulation d'origine hypothalamique	Mesures hygiéno-diététiques et prise en charge psychologique éventuelle Administration pulsatile de GnRH, ou **gonadotrophines** avec un monitorage soigneux À taux égal de grossesses, il y a moins d'hyperstimulation ovarienne et de grossesses multiples avec la **GnRH pulsatile** qu'avec les **gonadotrophines**.
Stimulation d'une femme normo-ovulante en vue d'une insémination infra-utérine	Les **gonadotrophines** peuvent s'utiliser seules ou en association au **citrate de clomifène** L'objectif est d'augmenter de façon limitée le nombre de follicules en croissance (stimulation pauci-folliculaire)
Fécondation *in vitro*	Stimulation multifolliculaire : **gonadotrophines ménopausiques** ou FSH recombinante Blocage de l'ovulation : **agoniste de la GnRH**, **antagoniste de la GnRH** Déclenchement de l'ovulation : **gonadotrophines chorioniques**

CONSENSUS

[1] Les médicaments inducteurs de l'ovulation, *Affsaps*, 2004

INDUCTEURS DE L'OVULATION (3) - GONADOTROPHINES HUMAINES

■ Gonadotrophine ménopausique (ou HMG ou ménotropine)

MENOPUR					
Sol. inj. SC ou IM	5 amp.	110,86	I	100 %	22,17

■ Urofollitropine

FOSTIMON					
Anovulation : 75 à 150 UI/j les 7er j du cycle Augmentation contrôlée des doses si besoin en fonction de la réponse de la patiente Hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'aide médicale à la procréation 150 à 225 UI de FSH durant les 7 premiers j La dose sera ensuite adaptée en fonction de la réponse ovarienne.	1 ser. préremplie à 75 UI/mL 5 ser. préremplie à 75 UI/mL 1 ser. préremplie à 150 UI/mL 5 ser. préremplie à 150 UI/mL	20,03 85,91 36,69 161,97	I I I I	100 % 100 % 100 % 100 %	20,03 17,18 36,69 32,39

■ Gonadotrophine chorionique (ou HCG)

GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO					
3 000 à 10 000 UI 24 à 48 h après la dernière administration d'HMG ou de FSH	6 amp. 1 500 UI 1 amp. 5 000 UI	10,96 6,04	I I	65 % 65 %	1,83 6,04

■ Gonadotrophine chorionique alpha

OVITRELLE					
FIV : 1 ser. Équivalent à 6 500 U	1 ser. 0,5 mL de 250 µg	40,76	I	100 %	40,76

PROPRIÉTÉS

• ***MENOPUR***

HMG : gonadotrophines obtenues à partir d'urine de femme ménopausée.

L'**HMG** associe FSH et LH (activité FSH prédominante).

• ***FOSTIMON***

FSH hautement purifiée, à partir de gonadotrophine ménopausique humaine (**HMG**).

HMG et FSH sont injectées en 1re partie de cycle, elles entraînent une croissance et une maturation folliculaire.

• ***GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO***, ***OVITRELLE***

HCG (hormone chorionique gonadotrophique) : gonadotrophine placentaire à activité LH qui déclenche l'ovulation.

INDICATIONS

En seconde intention : anovulation d'origine hypothalamo-hypophysaire ; dysovulation.

Induction de l'ovulation dans le cadre de la procréation médicalement assistée (FIV, GIFT : *Gamete Intra-Fallopian Transfer*, etc.).

Stérilité par insuffisance de production de glaire

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.

Hypersensibilité.

Cancers hormono-dépendants, hémorragies génitales d'étiologie inconnue, tumeurs hypophysaires, stérilité mécanique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance médicale **stricte** (dosages plasmatiques d'estradiol, échographie).

En cas d'hyperstimulation ovarienne, le traitement doit être immédiatement interrompu.

L'injection d'**HCG** ne doit pas être faite si le taux d'estradiol plasmatique est trop élevé.

Aucun cas de contamination virale associée à l'administration de gonadotrophine extraite de l'urine humaine n'a été rapporté, le risque de transmission d'agents infectieux, y compris ceux dont la nature est encore inconnue, ne peut cependant pas être définitivement exclu.

EFFETS SECONDAIRES

Grossesses multiples.

Syndrome d'hyperstimulation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Association exceptionnelle avec le **citrate de clomifène**.

INDUCTEURS DE L'OVULATION (4) - GONADOTROPHINES HUMAINES RECOMBINANTES (1)

■ Follitropine alpha

GONAL-F					
Anovulation : 75 à 150 UI/j les 7 premiers j du cycle Augmentation contrôlée des doses si besoin en fonction de la réponse de la patiente Stimulation ovarienne avant IIU ou FIV : 150 à 225 UI /j en commençant au 2e ou 3e j du cycle jusqu'à l'obtention d'une croissance ovulaire adéquate Adapter les doses à la réponse de la patiente	1 pdre.+ ser. 75 UI SC 5 pdre.+ ser. 75 UI SC 1 styl. 300 UI SC 1 pdre.+ ser. 450 UI SC 1 styl. 450 UI SC 1 styl. 900 UI SC 1 pdre.+ ser. 1 050 UI SC	36,11 159,72 128,83 190,10 190,10 362,72 420,20	I I I I I I I	100 % 100 % 100 % 100 % 100 % 100 % 100 %	36,11 31,94 128,83 190,10 190,10 362,72 420,20

■ Follitropine bêta

PUREGON					
Anovulation : 50 UI/j pdt 7 j En l'absence de réponse ovarienne, la dose quotidienne est ensuite progressivement augmentée Hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des programmes de procréation médicalement assistée : 100 à 225 UI/j pdt au moins les 4 premiers j Ensuite, la dose peut être ajustée individuellement, en fonction de la réponse ovarienne Des études cliniques ont montré que des doses d'entretien comprises entre 75 et 375 UI pdt 6 à 12 j sont suffisantes	5 fl. 50 UI 5 fl. 75 UI 5 fl. 150 UI 6 sol. inj. 300 UI bte de 1 cart. de 0,36 mL 7 sol. inj. 600 UI bte de 1 cart. de 0,72 mL 1 sol. inj. 900 UI bte de 1 cart. de 1,08 mL	108,21 159,72 305,15 128,82 247,60 362,67	I I I I I I	100 % 100 % 100 % 100 % 100 % 100 %	21,64 31,94 61,03 21,47 35,37 362,67

■ Lutropine alpha

LUVERIS					
75 UI/j, avec 75 à 150 UI de **FSH** Augmentation contrôlée des doses si besoin en fonction de la réponse de la patiente	1 75 UI pdre/solv	64,81	I	100 %	64,81

INDUCTEURS DE L'OVULATION (5) - GONADOTROPHINES HUMAINES RECOMBINANTES (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

FSH recombinante fabriquée par génie génétique; structure identique à la FSH humaine.
Croissance et maturation des follicules.
La lutropine alfa est une hormone lutéinisante humaine recombinante. Elle est utilisée pour stimuler le développement folliculaire en association avec la **follitropine alpha**.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité.
Cancers de l'ovaire, du sein, de l'utérus.
Tumeur de l'hypophyse ou de l'hypothalamus.
Saignements gynécologiques d'étiologie inconnue.
Insuffisance ovarienne, hypertrophie ou kystes de l'ovaire, non imputables à un syndrome des ovaires polykystiques.
Grossesse et **allaitement**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne devra être utilisée que par des médecins spécialistes de la prise en charge des problèmes d'infertilité.
Suivi régulier de la réponse ovarienne par examen échographique seul ou, de préférence, en association avec le dosage des taux plasmatiques d'estradiol.
L'existence d'endocrinopathies non contrôlées (thyroïdiennes, surrénaliennes ou hypophysaires) devra être exclue.
Une réponse ovarienne excessive au traitement par **gonadotrophines** provoque rarement un syndrome d'hyperstimulation ovarienne en dehors des cas où l'**HCG** est administrée pour déclencher l'ovulation.
Il faut savoir renoncer à l'administration d'**HCG**, à l'insémination intra-utérine ou au transfert d'embryons dans les cas où il existe un risque élevé d'hyperstimulation ovarienne sévère.

EFFETS SECONDAIRES

Hyperstimulation ovarienne.
Grossesse multiple.
Grossesse extra-utérine : un faible risque d'augmentation de grossesses extra-utérines a été observé.
Accident thromboembolique : dans de rares cas, des accidents thromboemboliques artériels ont été observés.
Prurit, douleur, œdème, ecchymose au point d'injection.

INDUCTEURS DE L'OVULATION (6) - AGONISTES DE LA LH-RH

■ Triptoréline

DÉCAPEPTYL					
Infécondité : 1 inj. SC/j à partir du 2e j du cycle jusqu'à la veille du jour choisi pour le déclenchement Cancer prostate : 1 inj./j de J1 à J7 puis prendre le relais avec la forme retard	7 fl. 1 mL	41,61	I	100 %	5,94
DÉCAPEPTYL LP					
Endométriose : 1 IM (3 mg)/4 sem. ou 1 IM (11,25 mg)/3 mois, max 6 mois	1 fl. de 3 mg + ser. + aig.	134,61	I	65 %	134,61
Infécondité : 1 IM (3 mg) à partir du 2e j du cycle jusqu'à la veille du jour choisi pour le déclenchement	1 fl. de 11,25 mg + ser. + aig.	378,84	I	65 %	378,84
Cancer prostate : 1 IM (3 mg) à renouveler tous les 4 sem.	1 fl. de 30 mg + ser. + aig.	699,98	I	100 %	699,98

■ Leuproréline

ENANTONE LP					
Endométriose : 1 IM (3,75 mg)/4 sem. ou	1 fl. de 3,75 mg	137,32	I	65 %	137,32
1 IM (11,25 mg)/3 mois	1 fl. de 11,25 mg	368,01	I	65 %	368,01

■ Nafareline

SYNAREL					
Endométriose : 200 µg le matin dans 1 narine, le soir dans l'autre	1 fl. de 8 mL (60 doses de 0,2 mg)	137,32	I	65 %	137,32

PROPRIÉTÉS

Stimulation initiale de la sécrétion d'hormones gonadotropes (FSH, LH), puis en 2 à 4 sem. inhibition de cette sécrétion aboutissant à une castration pharmacologique réversible à l'arrêt du traitement.
Prévention de l'ovulation prématurée au cours de la stimulation de l'ovulation par les **gonadotrophines** en vue d'une procréation médicalement assistée.

INDICATIONS

Endométriose.
Infécondité féminine, en association avec les **gonadotrophines** pour le ***DÉCAPEPTYL LP***.
Fibromes utérins en préopératoire.
Cancer de la prostate (***DÉCAPEPTYL LP***, ***ENANTONE LP***).

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et allaitement.
Hypersensibilité aux produits.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Vérifier l'absence de grossesse avant le début du traitement.
Éviter les traitements de plus de 6 mois, car risque d'ostéoporose.

EFFETS SECONDAIRES

Liés à l'effet thérapeutique et fréquents : bouffées de chaleur, disparition de la libido, prise de poids, sécheresse vaginale, peau grasse, nausées, céphalées, syndrome dépressif ; perte de masse osseuse *a priori* réversible 6 mois après l'arrêt du traitement.

INDUCTEURS DE L'OVULATION (7) - ANTAGONISTES DE LA LH-RH

■ Ganirélix

ORGALUTRAN					
0,25 mg SC x 1/j, en commençant le 6e j de l'administration de **FSH** À poursuivre jusqu'au jour où un nombre suffisant de follicules de taille adéquate est obtenu La maturation finale des follicules peut être induite par l'administration d'**HCG**	1 inj. SC 0,25 mg/0,5 mL 5 inj. SC 0,25 mg/0,5 mL	51,53 233,08	I I	100 % 100 %	51,53 46,62

■ Cétrorélix

CETROTIDE					
Protocole multidose 0,25 mg SC x 1/j, en commençant le 6e j de l'administration de **FSH** À poursuivre pdt toute la période de traitement par les **gonadotrophines** **Ptotocole monodose** 3 mg le 7e j de la stimulation ovarienne Si la croissance du follicule ne permet pas l'induction de l'ovulation le 5e j qui suit l'inj., faire des inj. journalières supplémentaires de 0,25 mg en commençant 96 h après l'injection des 3 mg, jusqu'au jour de l'induction de l'ovulation	1 inj. SC 0,25 mg pdre/solv 1 inj. SC 3 mg pdre/solv	53,97 244,41	I I	100 % 100 %	53,97 244,41

PROPRIÉTÉS

Antagoniste compétitif de la GnRH entraînant une suppression rapide, profonde et réversible des gonadotrophines endogènes, sans stimulation initiale.

Utilisé dans les protocoles de stimulation ovarienne contrôlée pour bloquer le pic de LH pouvant entraîner une ovulation précoce.

INDICATIONS

Prévention des pics prématurés d'hormone lutéinisante (LH) chez les femmes en cours d'hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux analogues de la GnRH (agonistes et antagonistes).
Pathologie modérée ou sévère du rein ou du foie.
Grossesse ou allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les **antagonistes de la GnRH** sont d'un usage récent. Leur place exacte dans la stratégie thérapeutique de l'assistance médicale à la procréation est en cours de définition.
Surveillance médicale **stricte**.

EFFETS SECONDAIRES

Hyperstimulation ovarienne.
Allergie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

En cours d'étude.

MÉTRORRAGIE DU 1ER TRIMESTRE DE LA GROSSESSE

Ne pas oublier l'injection de gammaglobulines anti-D si la femme est de Rhésus négatif.

En cas de métrorragies abondantes avec retentissement hémodynamique

- Urgence.
- Biologie en urgence : NFS, groupe sanguin, Rh, RAI, TP, TCA, ß-HCG.
- Bilan préopératoire.
- 2 voies d'abord périphériques et remplissage vasculaire par solutés de macromolécules type ***VOLUVEN*** ; au besoin transfusions de culots globulaires iso-groupe iso-Rhésus.
- Bilan étiologique en urgence : examen au spéculum (origine du saignement). Échographie : grossesse intra/extra-utérine, évolutive ?

En dehors d'une situation d'urgence hémodynamique

Le bilan étiologique comprend le plus souvent un examen clinique, une échographie pelvienne et un dosage de β-HCG.
L'obsession est la grossesse extra-utérine.

Grossesse intra-utérine évolutive

- Repos à domicile. Arrêt de travail.
- **Antispasmodiques** essentiellement à but antalgique, **phloroglucinol** (***SPASFON***) 1 à 2 cp. x 3/j.
- Contrôle clinique et échographique 1 sem. plus tard.

Grossesse intra-utérine arrêtée

► *Terme échographique < 8 SA*

- Traitement médical par **prostaglandines**, **misoprostol** (***CYTOTEC***) 1 cp. x 3/j pendant 3 à 5 j ou par **ocytociques**, **méthylergométrine** (***MÉTHERGIN***) 15 gttes x 3/j.

La patiente sera prévenue qu'il faut consulter en urgence en cas de douleurs ou de saignements importants.

- Vérification de la vacuité utérine par une échographie 1 sem. plus tard.

► *Terme échographique > 8 SA et/ou échec du traitement médical et/ou fausse couche spontanée hyperalgique ou hémorragique*

- Curetage aspiratif qui permet de vider l'utérus des débris trophoblastiques qui sont soumis à un examen anatomopathologique.
- Suivi de la prescription d'une pilule pendant un cycle, type ***ADÉPAL***, et d'**antispasmodiques**, **phloroglucinol** (***SPASFON***) 2 cp. x 3/j.

Un bilan de stérilité n'est entrepris qu'au terme de 3 fausses couches précoces consécutives ou une fausse couche tardive (> 16 SA).

Grossesse extra-utérine

Cf. grossesse extra-utérine.

Grossesse molaire

Le traitement consiste en un curetage aspiratif prudent sous contrôle échographique (risque de perforation utérine ++) qui permet la confirmation du diagnostic à l'examen anatomopathologique.
La surveillance du taux de β-HCG est prolongée jusqu'à leur négativation, ce qui contre-indique une nouvelle grossesse pendant 1 an (contraception indispensable). Une réascension du taux de β-HCG impose un traitement par **méthotrexate**.
Une radiographie pulmonaire sera pratiquée à la recherche d'une seconde localisation de choriocarcinome, complication maligne de la grossesse molaire.

NOTES

GROSSESSE EXTRA-UTÉRINE (1)

Injection de **gammaglobulines anti-D si la femme est de Rhésus négatif.**

Dans tous les cas, le traitement de la grossesse extra-utérine (GEU) est une urgence [1].

En cas d'instabilité hémodynamique

Il s'agit d'une urgence.
• Bilan préopératoire.
• Deux voies d'abord veineuses, remplissage vasculaire par solutés de **macromolécules**, et au besoin transfusion de culots globulaires iso-groupes iso-Rhésus.
Chirurgie en urgence : indication relative de la laparotomie.

En cas de stabilité hémodynamique [1]

Le traitement est soit chirurgical, soit médical.

Traitement chirurgical

Traitement de référence : cœliochirurgie (diagnostique, pronostique et thérapeutique). Bénéfice démontré en termes de pertes sanguines, consommations analgésiques postopératoires, durée d'hospitalisation et de convalescence.

La laparotomie reste indiquée si :
– contre-indications générales et locales à la cœlioscopie ;
– conversion secondaire pour difficulté d'hémostase ;
– (relative) importance de l'hémopéritoine.

► *Geste chirurgical*
• Traitement conservateur : salpingotomie et aspiration de la GEU (césarienne tubaire).
• Traitement radical : salpingectomie.
Le choix se fait en fonction :
– de l'importance des lésions tubaires ;
– de l'âge de la patiente et de son désir de grossesse.

► *Surveillance*
Seulement en cas de traitement conservateur. Dosage des β-HCG à 48 h ; succès du traitement si chute de plus de 30 % du taux initial, suivi d'une surveillance jusqu'à leur négativation.

► *En cas d'échec du traitement conservateur*
Traitement médical ou reprise chirurgicale pour traitement radical en fonction des cas et des écoles.

Traitement médical

► *Principe*
Injection d'un **antimitotique** type antifolique, **méthotrexate** (***MÉTHOTREXATE***) par voie générale ou par voie locale échoguidée.

► *Injection locale de méthotrexate*
Elle est réservée aux GEU formellement visualisées en échographie.
Pourrait avoir une meilleure efficacité que la voie systémique mais non démontrée.

► *Modalités du traitement par voie systémique*
Méthotrexate (***MÉTHOTREXATE***) 1 IM de 1 mg/kg en injection unique.

► *Surveillance*
• Surveillance clinique, essentiellement les douleurs pelviennes.
• Surveillance biologique par dosages des β-HCG à 5 j (il existe une élévation transitoire immédiate du taux de β-HCG) puis chaque sem. jusqu'à négativation complète.

Dans tous les cas la femme sera prévenue des risques d'échec du traitement (si traitement médical ou traitement chirurgical conservateur), des risques de salpingectomie et de laparotomie.

GROSSESSE EXTRA-UTÉRINE (2)

Indications

• **Le traitement chirurgical** est recommandé si :
– hémodynamique instable;
– HCG > 10 000 mUI/mL;
– hématosalpinx > 4 cm à l'échographie ;
– contre-indication au traitement médical ;
– impossibilité d'un suivi en ambulatoire.
• **Le traitement médical** est recommandé, en concertation avec la patiente, si tous les critères suivants sont présents :
– HCG < 1 000 mUI/mL;
– GEU pauci ou asymptomatique;
– GEU non visible a l'échographie.
• **Le traitement médical** reste envisageable si le taux d'HCG est inférieur à 5 000 UI (voire 10 000 pour certains) et si l'hématosalpinx est inférieur à 4 cm.
• **L'abstention thérapeutique** peut être envisagée si les conditions du traitement médical sont remplies : faible taux d'HCG, GEU paucisymptomatique. La surveillance du taux d'HCG à 48 h puis hebdomadaire est primordiale : une stagnation ou *a fortiori* une augmentation du taux imposent l'abandon de l'expectative.

CONSENSUS

[1] Prise en charge de la grossesse extra-utérine, *CNGOF*, 2003, www.cngof.asso.fr

INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE

Elle est autorisée jusqu'à 14 sem. d'aménorrhée (délai allongé de 2 sem. depuis la loi du 4 juillet 2001).
Elle nécessite :
– une 1re consultation médicale,
– une consultation avec une personne qualifiée en conseil conjugal ou une assistante sociale qui sera systématiquement proposée (obligatoire pour les mineures),
– un délai de réflexion de 7 j, qui peut être raccourci si le terme de la grossesse se situe entre 12 et 14 SA ;
– une 2e consultation médicale.
L'accès à l'IVG doit être simple et rapide ; plus l'IVG intervient précocement pendant la grossesse et plus le risque de complications est faible.
Une consultation 14 à 21 j après l'IVG doit s'assurer de la vacuité utérine (échographie si nécessaire).
Ne pas oublier :
– gammaglobulines anti-D si le Rhésus est négatif,
– contraception post-IVG (elle peut être débutée le lendemain de l'expulsion),
– occasion de dépistage des infections sexuellement transmissibles, du frottis cervicovaginal,
– prise en charge de la douleur (**paracétamol**, **ibuprofène**).

Avant 7 SA (49 j) [1]

On peut utiliser la méthode médicale en l'absence de contre-indications aux 2 produits : association d'un **antiprogestérone** et de **prostaglandines**.
Mifépristone – RU 486 (***MIFÉGYNE***) 200 mg et **misoprostol** (***CYTOTEC***) 400 mg par voie orale ou vaginale 36 à 48 h plus tard.
L'hémorragie débute dans les 3 à 4 h suivant la prise de **prostaglandines**.
En cas de prise de **misoprostol** à domicile, les précautions suivantes doivent être prises :
– distance entre le domicile de la patiente et le centre hospitalier référent limitée (délai de transport de l'ordre de 1 h) et possibilité de le joindre et/ou de s'y rendre 24 h/24 ;
– choix laissé à la patiente du lieu, hôpital ou domicile, de réalisation de l'IVG et accompagnement de la patiente par un proche à domicile ;
– précautions particulières d'information de la patiente notamment sur la conduite à tenir en cas d'hémorragie ;
– évaluation médico-psychosociale des patientes éligibles pour ce type de procédure;
– le jour de l'administration à l'hôpital de la **mifépristone**, les comprimés de **misoprostol** doivent être confiés à la patiente pour qu'elle les prenne à domicile 36 à 48 h plus tard par voie orale.

Entre 7 et 9 SA (50 à 63 j) [1]

Les deux techniques chirurgicale et médicale sont utilisables, mais la technique chirurgicale est la méthode de choix.
Elle consiste en une aspiration du contenu utérin précédée d'une dilatation cervicale. Une préparation cervicale médicamenteuse est recommandée. Elle repose sur :
– **mifépristone** 200 mg *per os* 36 à 48 h avant l'aspiration ;
– ou **misoprostol** 400 µg par voie orale ou vaginale 3 à 4 h avant l'aspiration.
La technique médicale doit être réalisée en milieu hospitalier :
– **mifépristone** 200 mg *per os* ;
– **misoprostol** 400 mg par voie orale ou vaginale 36 à 48 h plus tard ; si l'expulsion ne s'est pas produite 3 h après la première administration de **misoprostol**, une deuxième dose de 400 mg peut être administrée par la même voie.

Entre 10 et 14 SA (64 à 98 j) [1]

La méthode médicale n'est pas recommandée.

CONSENSUS

[1] Prise en charge de l'interruption volontaire de grossesse jusqu'à 14 semaines, *HAS*, 2001, www.has-sante.fr

ANTIPROGESTÉRONE

■ Mifépristone – RU 486

MIFÉGYNE					
IVG : 3 cp. en prise unique	3 cp. à 200 mg	76,37	I	NR	25,46

PROPRIÉTÉS

Dérivé de la noréthindrone ; antagoniste compétitif de la progestérone au niveau des récepteurs tissulaires qui déclenche un avortement.

INDICATIONS

IVG.
Interruption thérapeutique de grossesse et mort fœtale *in utero*, ce qui permet de réduire la dose de **prostaglandines** nécessaires à l'expulsion de la grossesse.

CONTRE-INDICATIONS

Intolérance connue au produit.
Dans le cadre d'une interruption volontaire de grossesse :
– doute sur grossesse extra-utérine ;
– si contre-indication aux **prostaglandines**.
Femmes de plus de 35 ans, ou fumeuses.
HTA, angor, syndrome de Raynaud.
Trouble du rythme, insuffisance cardiaque.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prise en présence du médecin, dans un établissement satisfaisant aux dispositions de l'article L.176 du code de la santé publique.
Prévention Rhésus si femme Rhésus négatif.

EFFETS SECONDAIRES

Métrorragie abondante durant 6 à 12 j.
Échec du traitement < 5 % des cas.
Nausées, vomissements, douleurs pelviennes, céphalées, allergie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Inducteurs enzymatiques.
AINS (antagonistes des prostaglandines).

GROSSESSE (1)

Sont remboursés a 100 % par la sécurité sociale : 7 consultations prénatales, 1 consultation postnatale et un certain nombre d'examens complémentaires [1].

Répartition des examens au cours de la grossesse

Contenu	3e mois	4e mois	5e mois	6e mois	7e mois	8e mois	9e mois
Examens obligatoires							
Examen clinique	x	x	x	x	x	x	x
Entretien individuel ou en couple	x	Évaluation par une sage-femme des besoins de prévention et d'éducation : séances de préparation à la naissance et/ou orientation vers des dispositifs d'aide et d'accompagnement					
HCG qualitatif	Si doute						
Diagnostic de grossesse	x						
Déclaration de grossesse	Avant 15 SA*						
Groupe sanguin	x					2e détermination si non faite avant	
Recherche d'agglutinines irrégulières	x	Si Rhésus négatif ou si antécédent de transfusion, poursuite des recherches d'agglutinines irrégulières mensuelles au cours du 6e, 8e et 9e mois					
Identification et titrage dans anticorps	si RAI** +			si RAI +		si RAI +	
Sérologie rubéole	x***	Si résultat négatif : mensuelle jusqu'à 18 SA					
Sérologie syphilis	x						
Sérologie toxoplasmose	x****	Si résultat – : mensuelle jusqu'à 9e mois et après accouchement					
Recherche antigène HBs				x			
Glycosurie-Albuminurie	x	x	x	x	x	x	x
Hémogramme				x			
Examens à proposer systématiquement							
Échographie obstétricale	11-13 SA + 6 j	20-22 SA			31-32 SA		
Marqueurs sériques (trisomie 21)	entre 14 et 18 SA						
Sérologie VIH 1 et 2	x						
Prélèvement vaginal : rech. strept. B						entre 35 et 38 SA	

* SA : semaine d'aménorrhée
** RAI : recherche d'agglutinines irrégulières
*** sauf immunité acquise
**** sauf immunité acquise

GROSSESSE (2)

Première consultation obligatoire

Avant la 15e semaine d'aménorrhée (SA).

Examen clinique

- Antécédents personnels et familiaux.
- Date des dernières règles (terme théorique).
- Pression artérielle, poids, état veineux des membres inférieurs.
- Examen des seins.
- Auscultation cardiopulmonaire.
- Examen du col sous spéculum, frottis cervicovaginal si précédent > 2 ans.

Recherche des facteurs de risque pour la grossesse

- Antécédents personnels et familiaux, poids, taille des parents.
- Prise médicamenteuse.
- Antécédents obstétricaux.
- Contexte psychosocial ; profession.
- Intoxication(s).

Orienter vers une consultation spécialisée si nécessaire.

Déclaration de grossesse

Prescription des examens complémentaires

Information à fournir à la patiente/au couple [1]

- Alimentation : *Listeria* (*cf.* Grossesse et listériose), toxoplasmose (*cf.* Grossesse et toxoplasmose), salmonellose (conserver les œufs au réfrigérateur ; ne pas consommer d'œufs crus ou mal cuits ; préparer les produits à base d'œufs sans cuisson : mayonnaises, crèmes, mousse au chocolat, pâtisseries, etc. le plus près possible du moment de la consommation et les maintenir au froid).
- Mode de vie (sport, voyages, sexualité).
- Mettre un terme aux intoxications au maximum (tabac, alcool, drogues, etc.).
- Pas d'automédication.
- Droits et avantages liés à la maternité (notamment en relation avec les conditions de travail, les congés de parentalité).
- Organisation des soins, séances de préparation à la naissance.
- Symptômes devant conduire à une consultation médicale : fièvre, contractions, saignement, douleurs abdominales, troubles urinaires, écoulement liquidien, diminution des mouvements actifs fœtaux.
- Intérêt des examens de dépistage.

Compléments nutritionnels recommandés au cours de la grossesse

- **Acide folique** : 28 j avant la conception jusqu'à la 12e sem. de gestation à la dose de 400 µg/j.
- En cas de carence :

– fer : dépister les risques de carence avec l'interrogatoire et les confirmer avec un hémogramme ;

– vitamine D. Elle est prescrite systématiquement aux femmes qui s'exposent peu au soleil ou en cas de port de vêtements couvrants ou de faible apport alimentaire et pour les grossesses qui se développent en hiver. Dans ces cas, une dose unique de 100 000 UI administrée au début du 6 ou 7 mois est recommandée ;

– iode et calcium : populations carencées.

GROSSESSE (3)

Autres consultations obstétricales obligatoires pendant la grossesse (mensuelles du 4e au 9e mois)

Interrogatoire

• Survenue de signes anormaux : diminution des mouvements actifs fœtaux, contractions, saignement, troubles urinaires, perte de liquide, fièvre.
• Rechercher d'éventuels facteurs de stress ou toute forme d'insécurité.

Examen physique

• Pression artérielle, poids.
• Hauteur utérine (nombre de sem. d'aménorrhée moins 4), présentation fœtale.
• Toucher vaginal (état du col) si point d'appel clinique.
• Auscultation fœtale.

Prescription des examens complémentaires

À noter :
• À partir du 7e mois les consultations se font de préférence dans le lieu prévu d'accouchement.
• Le dépistage du diabète gestationnel entre 24 et 28 SA est recommandé par le CNGOF.
• Lors de la consultation du 9e mois, évaluer le pronostic obstétrical et discuter avec la femme du mode d'accouchement.

Consultation d'anesthésie obligatoire en fin de grossesse (à partir du 8e mois)

Recherche de contre-indications et information sur l'anesthésie péridurale.

Consultation postnatale obligatoire

Elle permet de faire le point sur les pathologies de la grossesse et d'envisager des explorations complémentaires.

Interrogatoire

• Vécu de l'accouchement, des suites de couches.
• Qualité de la relation avec l'enfant.
• Préoccupations de puériculture.
• Rechercher des signes de dépression du post-partum.
• Intimité du couple.
• Discuter du mode de contraception souhaité et adapté.

Examen physique

• Poids, PA.
• Examen du périnée (cicatrisation et tonus).
• Nécessité d'une rééducation du post-partum (prises en charge périnéo-sphinctérienne, pelvi-rachidienne et de la sangle abdominale).
• Examen des seins.
• Frottis cervicovaginal si nécessaire.

Vaccination contre la rubéole si nécessaire

GROSSESSE (4)

Prévention des infections materno-fœtales [2]

Infections cervicovaginales

• Toute femme enceinte ayant un prurit vulvaire ou des brûlures vulvaires, des leucorrhées anormales, nauséabondes, une menace d'accouchement prématuré, une rupture prématurée des membranes ou une suspicion de chorioamniotite, doit bénéficier d'un prélèvement vaginal.

• Il faut préciser sur la demande la recherche de *Chlamydia* et de gonocoque.

• Les femmes enceintes ayant un antécédent d'accouchement prématuré doivent avoir, en début de grossesse, un prélèvement vaginal orienté sur la recherche de vaginose bactérienne. Si ce prélèvement est positif, il doit être renouvelé une fois par trimestre après traitement.

• Le traitement de la vaginose bactérienne repose sur le **métronidazole** (***FLAGYL***) *per os* 1 g/j pendant 7 j.

• Celui des infections à *Chlamydia trachomatis* sur l'**azithromycine** (***ZITHROMAX***) 1 g en dose unique ou l'**érythromycine** (***ÉRYTHROCINE***) 2 g/j pendant 7 j, avec traitement du partenaire.

• Celui des gonococcies sur la **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE*** 250 mg IM) ou la **céfixime** (***OROKEN*** 400 mg *per os*).

Portage vaginal du streptocoque B

• Le dépistage systématique du portage du SGB (streptocoque du groupe B) est recommandé en fin de grossesse, entre 34 et 38 sem. d'aménorrhée.

• Prélèvement vaginal à l'écouvillon concernant l'ensemble de la cavité vaginale, incluant impérativement le balayage des parois de la moitié inférieure du vagin jusqu'au vestibule et la vulve.

• Une antibioprophylaxie per-partum vis-à-vis du SGB par l'**amoxicilline** en IV (2 g, puis 1 g toutes les 4 h) est recommandée en cas de dépistage positif, chez les femmes ayant un antécédent d'infection néonatale à SGB ou une bactériurie à SGB au cours de la grossesse. Elle doit être débutée le plus précocement possible au cours du travail. En cas d'allergie à la **pénicilline**, l'**érythromycine** ou une **céphalosporine** seront utilisées en fonction de l'antibiogramme.

• En l'absence de recherche de SGB, une antibioprophylaxie doit être administrée en cas de prématurité, rupture des membranes supérieure à 12 h ou fièvre maternelle (température > 38° C).

CONSENSUS

[1] Comment mieux informer les femmes enceintes, *HAS*, 2005, www.has-sante.fr
[2] Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce, *HAS*, 2001, www.has-sante.fr

GROSSESSE ET HTA (1)

Bilan initial

Bilan maternel

- Contrôle tensionnel au repos.
- Recherche de prise de poids, d'œdèmes.
- Recherche des signes de gravité : céphalées, acouphènes, phosphènes, réflexes ostéotendineux vifs, barre épigastrique.
- Biologie : protéinurie à la bandelette (éliminer une fausse protéinurie avec ECBU et prélèvements vaginaux) et protéinurie des 24 h, NFS plaquettes, bilan d'hémostase, ionogramme sanguin, créatininémie, uricémie, bilan hépatique.

Bilan fœtal

- Rythme cardiaque fœtal.
- Échographie (biométrie fœtale, score de Manning) avec Doppler ombilical et utérin.

Traitement de l'HTA modérée sans signes de gravité

Mesures hygiénodiététiques

- Essentielles.
- Arrêt de travail et repos.
- Régime normosodé sans restriction hydrique.

Si persistance de l'HTA : traitement médical

- Traitement antihypertenseur *per os*, débuté en monothérapie à doses progressives pour éviter une hypoperfusion placentaire source de souffrance fœtale.

Le but du traitement est d'obtenir une pression à 140/80 mmHg.

- Début du traitement en hospitalisation.
- On a le choix entre différents traitements :

– **antihypertenseur central**, **méthyldopa** (***ALDOMET***) 250 à 1 500 mg/j en 1 à 4 prises ;
– **α-β-bloquant**, **labétalol** (***TRANDATE***) 400 à 800 mg/j en 2 prises ;
– **inhibiteurs calciques**, **nicardipine** (***LOXEN 50 LP***) 1 à 2 cp./j (hors AMM).

Surveillance

- À domicile si pression artérielle équilibrée.
- Contrôle tensionnel 2 fois/sem.
- Examen obstétrical tous les 15 j.

Consultation en post-partum

- Contrôle tensionnel.
- Contrôle du bilan biologique (si antérieurement perturbé).
- Contre-indication aux **œstroprogestatifs** et aux **inhibiteurs de la lactation**.

GROSSESSE ET HTA (2)

Pré-éclampsie

C'est l'association d'une HTA et d'une protéinurie (> 0,3 g/24 h).

Mesures générales

- Hospitalisation en milieu obstétrical.
- Repos, en position allongée on préférera le décubitus latéral gauche.
- Régime normosodé sans restriction hydrique.

Antihypertenseurs

On a le choix entre différents traitements :
– **antihypertenseur central**, **méthyldopa** (***ALDOMET***) 250 à 1 500 mg/j en 1 à 4 prises ;
– **α-β-bloquant**, **labétalol** (***TRANDATE***) 400 à 800 mg/j en 2 prises ;
– **inhibiteurs calciques**, **nicardipine** (***LOXEN 50 LP***) 2 cp./j.
Si la pression est toujours mal contrôlée, antihypertenseurs intraveineux à doses progressives, pour éviter les chutes tensionnelles, au choix :
– **labétalol** (***TRANDATE***) 0,1 mg/kg/h ;
– **nicardipine** (***LOXEN***) 1 à 4 mg/h, hors AMM, très utilisé en pratique courante.

Surveillance maternelle à adapter à la gravité de la situation

- pression artérielle par *Dynamap*.
- Signes fonctionnels d'HTA.
- Métrorragies (HRP).
- Diurèse des 24 h (bilan des entrées et sorties) et bandelette urinaire.
- Bilan biologique complet 2 à 3 fois/sem.

Surveillance fœtale

- Perception des mouvements actifs fœtaux.
- Mesure de la hauteur utérine.
- RCF 2 à 3 fois/j.
- Échographie fœtale couplée aux Dopplers.
- L'extraction fœtale est discutée en fonction des paramètres de surveillance maternelle et fœtale et du terme de la grossesse ; lorsque celle-ci est envisagée à court ou moyen terme on discutera une corticothérapie pour la maturation pulmonaire fœtale.
- Poursuite du traitement antihypertenseur en post-partum, car les risques d'éclampsie et de survenue d'un HELLP syndrome persistent.

Le **HELLP** syndrome est une forme grave de pré-éclampsie. Elle est définie par l'association d'une anémie hémolytique (***H*** *emolysis*), d'une cytolyse hépatique (***E*** *levated* ***L*** *iver enzyme*) et d'une thrombopénie (***L*** *ow* ***P*** *latelets*). Les risques sont maternels (coagulation intravasculaire disséminée, hématome sous-capsulaire du foie, décès) et fœtaux (prématurité, mort fœtale *in utero*). Avant 32 SA, le traitement doit être au maximum conservateur pour assurer la maturité pulmonaire fœtale (qui peut être accélérée par une corticothérapie). La corticothérapie a également une efficacité sur le taux de plaquettes. Lorsque la maturité pulmonaire est atteinte ou si la situation maternelle s'aggrave, l'extraction de l'enfant est indiquée.

Éclampsie (peut survenir en post-partum)

Survenue de convulsions dans un contexte hypertensif.
- Assurer la liberté des voies aériennes.

Benzodiazépine, **diazépam** (***VALIUM***) 10 mg en IV lente, puis relais 40 mg/24 h.
- Traitement antihypertenseur intraveineux (*cf. supra*).
- Utilisation de **sulfate de magnésium** sous contrôle anesthésique strict.
- Extraction fœtale en urgence.

GROSSESSE ET INFECTION URINAIRE

Souvent asymptomatiques, les infections urinaires doivent être dépistées si :
– menace d'accouchement prématuré,
– fièvre au cours de la grossesse,
– antécédents d'infection urinaire, uropathie.
La bandelette urinaire est systématique à chacune des consultations.

Une bandelette urinaire retrouvant la présence de nitrites, de leucocytes, de sang ou de protéines dans les urines impose un ECBU.

Cystite

• Boisson (eau) abondante.
• Antibiothérapie, après ECBU, active sur les BGN et non contre-indiquée pendant la grossesse.
Ex. : **amoxicilline** (***CLAMOXYL***) 1 g x 3/j pendant 1 sem. ou **nitrofurantoïne** (***FURADANTINE***) 1 gél. x 3/j pendant 1 sem.
• ECBU de contrôle 48 h après l'arrêt du traitement, puis chaque mois jusqu'à l'accouchement.

Pyélonéphrite aiguë

Mesures générales

• Hospitalisation.
• **Antipyrétiques** type **paracétamol** (***PERFALGAN***) 1 g x 3/j en intraveineux.

Traitement spécifique

• Antibiothérapie, dès les prélèvements bactériologiques effectués (ECBU, hémocultures), active sur les bacilles gram-, autorisée pendant la grossesse, le plus souvent en bithérapie initiale par voie parentérale.

L'existence de résistance des germes urinaires à la **pénicilline** même associée à l'**acide clavulanique** (30 à 40 %), fait préférer les **céphalosporines de 3e génération** en première intention chez la femme enceinte en l'absence de suspicion de listériose.
Ex. : **céphalosporines de 3e génération**, **céfotaxime** (***CLAFORAN***) 1 g x 3/j.
• Dans les formes graves, bi-antibiothérapie avec association d'**aminosides**, **gentamicine** (***GENTALLINE***) 3 mg/kg/j en 1 injection. La prescription d'**aminosides** doit être limitée à 3 j.
• La voie parentérale est maintenue pendant 24 à 48 h après l'apyrexie.
• Relais *per os* en monothérapie, adaptée à l'antibiogramme pendant 2 sem.
Ex. : **céphalosporines de 3e génération**, **céfixime** (***OROKEN***) 200 mg x 2/j.
• Au besoin, levée d'un obstacle sur les voies urinaires, qui sera systématiquement recherché par une échographie rénale.

Surveillance

► *Surveillance maternelle*
• Température.
• Diurèse.
• Contractions utérines.
• ECBU à 48 h de traitement, 48 h après l'arrêt des **antibiotiques** puis mensuellement jusqu'à l'accouchement.
• Bilan urologique à prévoir après l'accouchement si pyélonéphrites récidivantes.
► *Surveillance fœtale*
• Mouvements actifs fœtaux.
• Bruits du cœur, ou rythme cardiaque fœtal en fonction du terme de la grossesse.

GROSSESSE ET LISTÉRIOSE

À évoquer chez toute femme enceinte ayant de la fièvre en raison du risque de retentissement fœtal et néonatal.

Toute fièvre au cours de la grossesse doit faire rechercher une listériose (hémocultures, préciser recherche de *Listeria monocytogenes*) et débuter un traitement par **amoxicilline** (1 g x 3/j pendant 10 j).

Prévention

Aliments fortement déconseillés

– Viandes ou poisson crus, fumés ou marinés, tarama, coquillages crus.
– Produits laitiers non pasteurisés ou stérilisés.
– Graines germées crues (soja).
– Charcuteries (rillettes, pâté, foie gras, produits en gelée).

Règles d'hygiène

– Laver soigneusement les fruits et légumes, les herbes aromatiques.
– Laver soigneusement les ustensiles, plans de travail, réfrigérateur (désinfecter à l'eau de javel).
– Bien cuire les viandes et poissons.
– Consommer rapidement les restes alimentaires.
– Conserver séparément les aliments crus des aliments cuits.
– **Lavage des mains le plus fréquemment possible.**

Traitement (listériose confirmée)

Amoxicilline 3 à 6 g/j pendant 4 sem.± **aminosides** (**gentamicine** 3 mg/kg/j pendant 5 j).
Maladie à déclaration obligatoire.

Risques liés à la listériose en cours de grossesse

– Fausse couche spontanée fébrile.
– Mort foetale *in utero*.
– Chorioamniotite.
– Listériose néonatale avec risque de septicémie et de méningo-encéphalite.
Au moment de l'accouchement si suspicion de listériose maternelle périnatale : examen bactériologique et anatomopathologique du placenta.

GROSSESSE ET TOXOPLASMOSE (1)

Prévention

La prévention est essentielle.

Sérologie de la toxoplasmose

Obligatoire lors de l'établissement du certificat prénuptial, de la déclaration de grossesse, puis chaque mois si sérologie négative ; dernier prélèvement 2 à 3 sem. après la séroconversion.

Mesures hygiéno-diététiques (toxoplasmose dans la viande, la terre, les chats)

Pour les patientes non immunisées :
– se laver les mains avant les repas, et après avoir manipulé de la viande ou des légumes crus ; laver à grande eau les ustensiles de cuisine et les plans de travail ;
– manger la viande bien cuite, oublier la viande marinée, fumée ;
– laver soigneusement les fruits et les légumes qui sont consommés crus ;
– éviter les chats, attention au jardinage.

En cas de séroconversion

Risque de transmission materno-fœtale (en moyenne, risque de transmission de 30 % sans traitement, croissant au cours de la grossesse mais la sévérité du risque de transmission diminue). Un traitement par **macrolides** : **spiramycine** (***ROVAMYCINE***) cp. de 3 MUI : 1 cp. x 3/j diminue ce risque.

Recherche d'une contamination fœtale

> Amniocentèse dès 17 SA, et 1 mois après la séroconversion pour recherche du toxoplasme par PCR et inoculation du liquide amniotique à la souris.

Possibilité de contamination préconceptionnelle

1 mois avant à 15 j après le début de la grossesse.
IgM positives lors du prélèvement du début de grossesse (si IgG positives, recherche de leur avidité).

PCR positive = contamination fœtale

Atteinte échographique sévère

On propose une interruption thérapeutique de grossesse (ITG).

Absence d'atteinte échographique sévère

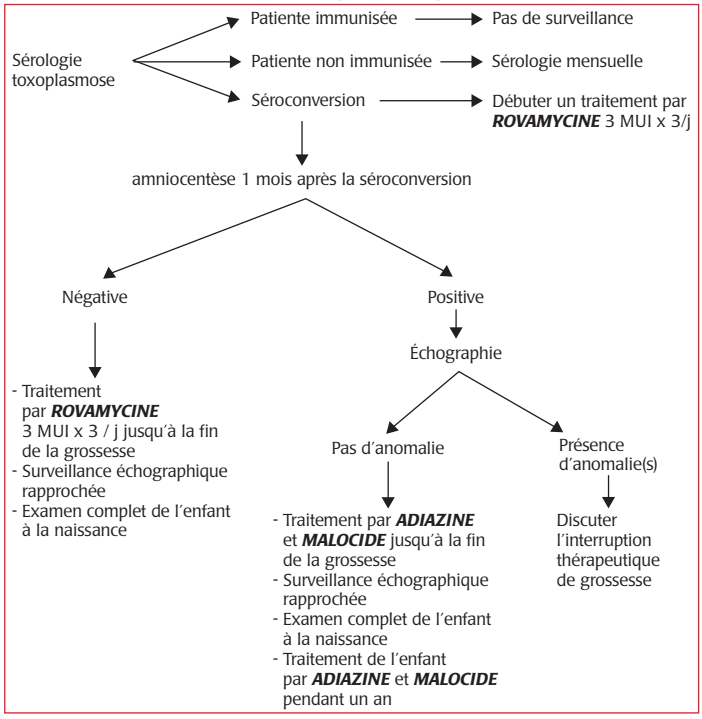
On ne propose pas systématiquement une ITG.
Le traitement repose alors sur l'association **sulfadiazine** (***ADIAZINE***) 2 cp. x 4/j et **pyriméthamine** (***MALOCIDE***) 1 cp./j prescrit par cures de 4 sem., en alternance avec la ***ROVAMYCINE***, poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse. On adjoint à ce traitement une supplémentation en **folates**, **acide folique** (***SPECIAFOLDINE***) 1 cp. x 2/j. Surveillance NFS plaquettes hebdomadaire.
Une surveillance échographique toutes les 3 sem. est instituée à la recherche de signes de gravité (dilatation ventriculaire, hydrocéphalie, microcéphalie).
Si l'on retrouve de telles anomalies, l'ITG sera discutée.
Si le diagnostic de toxoplasmose congénitale a été établi par le diagnostic anténatal, l'enfant doit être traité en continu par **pyriméthamine-sulfamides** pendant au moins 1 an.

Si la PCR est négative

Le traitement par ***ROVAMYCINE*** est poursuivi pendant toute la grossesse.
Le fœtus est surveillé par une échographie mensuelle ± IRM cérébrale en cas de doute.
Après l'accouchement on réalisera :
• examen clinique de l'enfant (fond d'œil, échographie transfontanellaire) ;
• biologie :
– 1. sang de la mère (IgG, IgM et IgA) ;
– 2. sang de cordon/sérum de l'enfant : IgG, IgM, IgA, inoculation à la souris ou PCRentre J4 et J10 : profils immunologiques compares mère/enfant (IgG, IgM, IgA) ;
– 3. placenta : examen histologique et inoculation à la souris;
– 4. LCR de l'enfant en cas de point d'appel neurologique (biochimie et parasitologie).
Surveillance de l'enfant pendant 1 an (clinique, sérologies).

GROSSESSE ET TOXOPLASMOSE (2)

Arbre décisionnel pour la toxoplasmose



GROSSESSE ET RUBÉOLE

La séroconversion rubéolique pendant la grossesse expose au risque de rubéole congénitale.

– Malformations cardiaques.
– Atteintes oculaires, cérébrales et de l'oreille interne.

La contamination est d'autant plus grave et d'autant plus fréquente que la séroconversion survient tôt dans la grossesse.
Le risque de rubéole congénitale existe si la séroconversion survient avant la 20e sem. d'aménorrhée.
Après ce terme le risque de malformations est quasi nul.

Prévention

Elle est essentielle puisqu'il n'existe pas de traitement curatif.
• Sérologie rubéole obligatoire lors de l'examen prénuptial et lors de la déclaration de grossesse.
• Vaccination par ***RUDIVAX***, vaccin vivant atténué.
Cette vaccination est fortement conseillée pour toutes les filles avant la puberté.

• En période d'activité génitale, la vaccination doit être pratiquée sous couvert d'une contraception efficace commencée 1 mois avant la vaccination et poursuivie pendant 3 mois après.
• Il faut réaliser une vaccination des femmes séronégatives dans le post-partum.

• Ce vaccin est formellement contre-indiqué pendant la grossesse, bien qu'il n'ait jamais été décrit de rubéole congénitale (l'interruption médicale de grossesse n'est donc pas licite).
• Pour les femmes séronégatives en début de grossesse et travaillant dans un milieu exposé (crèche, école), il est licite de faire un arrêt de travail durant le 1er trim. de la grossesse.

Sérologie rubéoleuse négative en début de grossesse

• Répéter la sérologie entre 18 et 20 SA.
• En cas de contage pendant la grossesse ou d'éruption maternelle suspecte : réaliser une sérologie maternelle le plus rapidement possible. Si elle est négative, répéter la sérologie à 2 reprises à 15 j d'intervalle.

En cas de séroconversion

Au cours du 1er trim.

L'interruption médicale de grossesse (IMG) peut être proposée d'emblée, compte tenu de la gravité potentielle de l'atteinte.

Entre 13 et 18 SA

Recherche d'atteinte fœtale par :
– amniocentèse (PCR) ;
– ponction de sang fœtal.
Le diagnostic de contamination fœtale fait discuter l'interruption médicale de grossesse.

Après 18 SA

Surveillance échographique standard.
Examen de l'enfant à la naissance.
Pas de diagnostic prénatal de rubéole congénitale car risque malformatif quasi nul.

NOTES

MENACE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ (1)

Définition [1]

La menace d'accouchement prématuré (MAP) survient entre 22 et 36 SA révolues et se caractérise par l'association de modifications cervicales et de contractions utérines (CU) régulières et douloureuses.

Prévention [1]

- Surveillance mensuelle des grossesses avec éducation de la patiente.
- Éviter les facteurs favorisants :
  – trajets excessifs ;
  – activité physique intense.
- Mesures sociales :
  – respect des congés prénataux, éventuellement arrêt de travail ;
  – si besoin aide ménagère et adaptation du poste de travail.
- Dépistage et traitement rapide des infections urinaire et cervicovaginale.
- Cas particulier : cerclage à la fin du 1er trim. en cas de béance cervico-isthmique.

Bilan [1]

Affirmer le diagnostic/pronostic

- Contractions utérines : interrogatoire, palper, tocométrie externe.
- Modifications cervicales : toucher vaginal, échographie du col +++ : valeur seuil de la longueur cervicale entre 20 et 30 mm (plus fiable et plus reproductible que le toucher vaginal). La mesure de la longueur cervicale semble être le facteur le plus discriminant dans le pronostic de la menace d'accouchement prématuré.
- Recherche de fibronectine vaginale : normalement absente des sécrétions vaginales entre 21 et 37 SA (l'existence de rapports sexuels ou d'un toucher vaginal dans les 24 dernières heures ainsi que la présence de métrorragies donnent des résultats faussement positifs).

Recherche d'un facteur étiologique

- Biologie : NFS plaquettes, CRP, ECBU, prélèvement vaginal.

Contre-indications à une tocolyse

- Suspicion de chorioamniotite (une tocolyse peut être envisagée en cas d'infection maternelle sans chorioamniotite).
- Souffrance fœtale.
- Pré-éclampsie.
- Métrorragies abondantes liées à un placenta prævia, ou d'autre étiologie.

> Entre 34 et 36 SA, les bénéfices néonatals attendus d'une tocolyse sont à évaluer en fonction des risques et effets secondaires maternels des traitements utilisés et des conditions d'accueil du nouveau-né. Il n'y a pas d'argument objectif pour réfuter une tentative de tocolyse en fonction d'une limite inférieure d'âge gestationnel.
> En cas de dilatation cervicale avancée (5-6 cm), une tocolyse peut être indiquée pour tenter de retarder l'accouchement si cela permet de réaliser une maturation pulmonaire fœtale.

Tocolyse [1]

Quelle classe thérapeutique utiliser ?

Trois principales classes thérapeutiques peuvent être utilisées avec une efficacité comparable dans le traitement tocolytique de première ligne :

– les **bêta-mimétiques** ;
– les **inhibiteurs calciques** (pas d'AMM dans cette indication);
– les **antagonistes de l'ocytocine**.

Les **inhibiteurs calciques** et les **antagonistes de l'ocytocine** ont une tolérance maternelle supérieure à celle des bêta-mimétiques.

Le choix de première intention peut être dicté par les critères suivants :

– modalités d'utilisation ;
– contre-indications et effets secondaires ;
– prix.

D'autres classes de tocolytiques n'ont pas d'efficacité démontrée par rapport à un placebo : **sulfate de magnésium**, donneurs de monoxyde d'azote, **antispasmodiques**, **progestérone**.

UTÉRORELAXANTS (BÊTA-MIMÉTIQUES)

■ Salbutamol

SALBUMOL					
15 à 20 µg/min 1 amp. x 4/j en SC ou IM	6 amp. 1 mL (0,5 mg)	2,43	I	65 %	0,41
1 à 2 cp. x 4/j	40 cp. à 2 mg	3,29	I	35 %	0,08
1 suppositoire x 4 à 6/j	12 sup. à 1 mg	2,47	I	35 %	0,21
SALBUMOL FORT					
15 à 20 µg/min = 30 à 40 gttes/min IV	10 amp. 5 mL (5 mg)		I		

■ Terbutaline

BRICANYL					
15 à 20 µg/min = 50 à 66 gttes/min IV	8 amp. 1 mL (0,5 mg)	3,10	I	65 %	0,39
1 à 2 cp. x 6/j	30 cp. à 5 mg	4,07	I	35 %	0,14

PROPRIÉTÉS

Agoniste spécifique des récepteurs β_2-adrénergiques des muscles lisses : utérus (utérorelaxants) et bronches (bronchodilatateurs)
Très peu d'effet sur les récepteurs β_1-cardiaques.

INDICATIONS

Menace d'accouchement prématuré.
Hypercinésie au cours du travail.
Prophylaxie des contractions utérines lors d'interventions chirurgicales à partir du 2e trim. de grossesse.

CONTRE-INDICATIONS

Absolues

Hypersensibilité.
Cardiopathie sévère, thyréotoxicose, HTA sévère ou non contrôlée, pré-éclampsie.
Poursuite de la grossesse mettant en danger la vie de la mère ou du fœtus.

Relative

Grossesse multiple.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Des œdèmes pulmonaires ont été rapportés, au cours ou dans les suites immédiates du traitement d'une menace d'accouchement prématuré, avec les **bêta-2-mimétiques** administrés par voie parentérale, en présence de facteurs favorisants : maladie cardiaque préexistante, infection du liquide amniotique, grossesse multiple, surcharge liquidienne, corticoïdes associés.Utiliser avec prudence chez les diabétiques (effet hyperglycémiant), en cas d'hyperthyroïdie , en cas d'affection cardiovasculaire.
Utiliser avec prudence chez les diabétiques (effet hyperglycémiant), en cas d'hyperthyroïdie, en cas d'affection cardiovasculaire.
Pour la voie parentérale utilisation en milieu hospitalier, avec réalisation d'un ECG avant le début du traitement ; surveillance rapprochée du pouls et de la pression artérielle maternels, et du rythme cardiaque fœtal.

EFFETS SECONDAIRES

Tachycardie sinusale, palpitations, troubles du rythme cardiaque, tremblements des extrémités, céphalées, vertiges, nervosité : réduire la posologie si FC > 130/min.
Surdosage : tachycardie excessive, tremblements, hypotension, sueurs, vertiges, agitation, nausées, vomissements, flush facial : arrêt du traitement et si besoin adjonction de β-bloquants.
Hypokaliémie.
Exceptionnellement œdèmes pulmonaires.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Déconseillées : **anesthésiques volatils halogénés** (risque d'arythmie et de majoration de l'inertie utérine ; interrompre le traitement si l'anesthésie doit se faire sous halothane), **solutés alcalins** (incompatibilité).

MENACE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ (2)

Protocoles : exemples

• **Bêta-mimétiques** : **salbutamol** (***SALBUMOL***) : 15 à 20 µg/min IV, 1 sup. (1 mg) 1 à 4/j.
• **Inhibiteurs calciques** : **nicardipine** (***LOXEN***) : attaque : 2 mL/h IVSE, entretien : 1 cp. à 50 mg LP x 1 à 2/j ou 1 cp. à 20 mg x 1 à 3/j.
• **Nifédipine** (***ADALATE***) :
Dose d'attaque : ***ADALATE*** 10 mg : 1 gélule à H0. À renouveler toutes les 15 min pendant 1 h si persistance des contractions utérines (et TA stable), soit une dose maximale de 40 mg (4 gél.) à H1 puis arrêt. 1 gél. à H2.
Dose d'entretien : deux possibilités:
– ***ADALATE*** LP 20 mg ; si arrêt des contractions utérines, 1 gél. à H3 : dose d'entretien de 3 à 8 gél./24 h ;
– ***CHRONADALATE LP*** 30 mg, dose d'entretien 1 à 2 cp./j.
• **Antagonistes de l'ocytocine** :
Dose d'attaque :
– ***TRACTOCILE*** 0,9 mL en bolus : 1 inj. IVL (1 min) de 0,9 mL de solution injectable à 7,5 mg/mL (soit 6,75 mg IV) ;
– ***TRACTOCILE*** 5 mL : 300 µg/min soit 24 mL/h (= 18 mg/h) avec dilution d'une amp. de 37,5 mg de 5 mL reconstituée à 50 mL de sérum physiologique ou de Glucosé 5 %.
Dose d'entretien :
TRACTOCILE 5 mL : 100 µg/min soit 8 mL/h (= 6 mg/h) avec une dilution d'une amp. de 37,5 mg de 5 mL reconstituée à 50 mL de sérum physiologique ou de Glucosé 5 %.

Quelle durée pour la tocolyse ?

• Il ne semble pas y avoir de bénéfice à la poursuite du traitement au-delà de 48 h en cas de tocolyse efficace.
• L'instauration d'un traitement d'entretien après 48 h de tocolyse efficace n'a pas d'intérêt pour la prolongation de la grossesse ou l'état néonatal.
• Le traitement d'entretien pourrait réduire les ré-hospitalisations et la nécessité de re-traitement tocolytique par voie intraveineuse.

Transfert *in utero*

• Contre-indications :
– souffrance fœtale;
– MAP non stabilisée;
– métrorragies liées a un placenta prævia abondantes, ou d'autre étiologie.
• À envisager vers une maternité de niveau III entre 24 et 31 SA, vers une maternité de niveau II entre 31 et 36 SA.

Corticothérapie (maturation pulmonaire) [1]

• Une cure : **bétaméthasone** (***CÉLESTÈNE***) 12 mg IM, 2 inj. à 24 h d'intervalle.
• Il semble utile de débuter une cure de corticoïdes même quand l'accouchement paraît imminent.
• Il n'y a pas de démonstration d'un effet bénéfique des corticoïdes au-delà de 34 SA.
• Efficacité jusqu'à 7 j.
• Au-delà de cette période, si la MAP semble s'aggraver, on peut réaliser une seconde cure.
• Le rapport bénéfice/effets indésirables au-delà des 2 cures ne semble pas être en faveur de la répétition des cures.
Le suivi à domicile de femmes ayant été traitées et hospitalisées pour une menace d'accouchement prématuré ne réduit pas la prématurité. En revanche, il augmente nettement la satisfaction des patientes qui en bénéficient.

Cas particulier : grossesse multiple

Les **bêta-mimétiques** exposent à un risque accru de complications cardiovasculaires, notamment d'œdème aigu du poumon, en cas de grossesse multiple.
Le bénéfice des **corticoïdes** en cas de grossesse multiple est moins bien démontré que pour les grossesses uniques. En l'absence de données spécifiques, la réalisation d'une corticothérapie selon les mêmes modalités que pour les grossesses uniques est recommandée.

CONSENSUS

[1] La menace d'accouchement prématuré (MAP) à membranes intactes, *CNGOF*, 2002, www.cngof.asso.fr

ANTAGONISTES DE L'OCYTOCINE

■ Atosiban

TRACTOCILE					
MAP Attaque : bolus : 0,9 mL en 1 min , perf. de charge (3 h) : 24 mL/h Entretien : 8 mL/h	1 fl. de 0,9 mL 1 fl. de 5 mL	HOP HOP	I I		

PROPRIÉTÉS

Antagoniste compétitif de l'ocytocine au niveau des récepteurs.
Diminue la fréquence des contractions et la tonicité du muscle utérin.

INDICATIONS

Menace d'accouchement prématuré.

CONTRE-INDICATIONS

Contre-indications de la tocolyse : tout facteur, chez la mère ou le fœtus, rendant la poursuite de la grossesse dangereuse (souffrance fœtale, métrorragies, pré-éclampsie sévère, rupture prematurée des membranes après 32 SA, suspicion de chorioamniotite), mort fœtale *in utero*.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de l'**atosiban** chez des patientes souffrant de troubles de la fonction hépatique ou rénale.
L'**atosiban** n'a pas été utilisé chez des patientes présentant une localisation anormale du placenta.
Le renouvellement d'un traitement par ***TRACTOCILE*** est possible, mais l'expérience clinique avec des traitements répétés, jusqu'à 3 renouvellements, est faible.
En tant qu'**antagoniste de l'ocytocine**, l'**atosiban** peut théoriquement favoriser le relâchement du muscle utérin et une hémorragie postpartum.

EFFETS SECONDAIRES

Nausées, vomissements, hyperglycémie, céphalées, vertiges, tachycardie, bouffées de chaleur, hypotension. Réaction au point d'injection, prurit, rash, fièvre, insomnie.
Des cas isolés d'hémorragies utérines et d'atonies utérines ont été rapportés. Leur fréquence n'est pas supérieure à celle des groupes témoins inclus dans les essais cliniques.
Réaction allergique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune relevée au cours des études cliniques.

GROSSESSE ET DIABÈTE (1)

Dans tous les cas, la prise en charge de la grossesse sera pluridisciplinaire avec une étroite collaboration entre la patiente, l'obstétricien, le diabétologue et le médecin traitant.

Diabète gestationnel [1]

Définition

Le diabète gestationnel (DG) est un trouble de la tolérance glucidique de gravité variable, survenant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse.

Dépistage

Dépistage non obligatoire, mais quasi systématique entre 24 et 28 SA.
En cas de facteurs de risque (antécédent familial de diabète, obésité, âge > 35 ans, antécédents obstétricaux de pré-éclampsie, mort *in utero*, macrosomie, malformation) : dépistage dès le 1er trim.
En 2 temps :
• O'Sullivan : glycémie après ingestion de 50 g de glucose (à jeun ou non) :
– > 2 g/L : diabète gestationnel ;
– > 1,3-1,4 g/L : compléter par une HGPO avec 100 g de glucose.
• HGPO : 100 g de glucose à jeun.

Heure	H0	H1	H2	H3
Valeur seuil (g/L)	0,95	1,80	1,55	1,40

En 1 temps (OMS)
Ingestion de 75 g de glucose à jeun.

Heure	H0	H2
Valeur seuil (g/L)	0,95	1,40

Conséquences

► *Maternelles*
À court terme : HTA gravidique, fréquence de la césarienne augmentée.
À long terme : DNID.
► *Fœtales*
• À court terme :
– La macrosomie est présente dans 15 à 30 % des cas avec un risque accru de dystocie des épaules.
– Hydramnios, menace d'accouchement prématuré.
– La mortalité *in utero* est augmentée en l'absence de traitement si les glycémies à jeun sont supérieures à 1,05 g/L.
– Le risque de malformations congénitales n'est pas significativement augmenté (sauf en cas de diabète préalable méconnu).
– Le principal risque néonatal est l'hypoglycémie ; les risques liés à la prématurité.
• À long terme : obésité, diabète.

Prise en charge

► *Traitement maternel*
• Règles diététiques :
– Essentielles.
– Apports journaliers de 1 800 à 2 000 cal, dont 50 % de glucides, en privilégiant les glucides de faible index glycémique et les fibres, fractionnés en 3 repas et 3 collations.
– Glycémie capillaire 6 fois/j rapportée sur un carnet. L'objectif glycémique est de 0,95 g/L à jeun et de 1,2 g/L en post-prandial.
• Insulinothérapie :
– Utile en cas d'échec d'un régime bien suivi.
– Toujours associée au régime.
– Instituée en milieu hospitalier.
– Une injection d'insuline rapide avant chaque repas si les glycémies post-prandiales sont élevées et une injection d'insuline d'action intermédiaire au dîner ou au coucher, si la glycémie au réveil est élevée.

GROSSESSE ET DIABÈTE (2)

► *Surveillance/accouchement*

• Lorsque les objectifs glycémiques sont atteints et en l'absence de complications, la surveillance et l'accouchement ne présentent pas de particularité.

• En cas de diabète déséquilibré et/ou de retentissement fœtal (macrosomie, hypertrophie septale) et/ou de complication de la grossesse, la surveillance doit être rapprochée.

• En cas de risque d'immaturité pulmonaire, une corticothérapie prénatale doit être envisagée avant 34 SA. Elle impose une adaptation de la prise en charge diabétologique.

• En cas de menace d'accouchement prématuré, les **inhibiteurs bêta-mimétiques** doivent être évités.

• Si le poids fœtal estimé est supérieur ou égal à 4 500 g, une césarienne peut être indiquée.

• Dans les autres cas, un déclenchement dans la 39e SA peut être envisagé en cas de macrosomie.

• L'accouchement est un moment d'instabilité du diabète ; lors de la délivrance les besoins en insuline diminuent de 30 %, doses d'insuline à adapter.

• L'allaitement maternel est à encourager (contre-indication des antidiabétiques oraux).

• La contraception par les **œstroprogestatifs** n'est pas contre-indiquée du seul fait de l'antécédent de diabète gestationnel, sous réserve d'une normalisation des glycémies et d'un contrôle sous traitement.

Grossesse chez une diabétique

La grossesse est programmée, afin d'équilibrer parfaitement le diabète 2 mois avant la conception.

Chez la diabétique de type 2, arrêter le traitement oral avant la conception et passer à l'insuline.

Conséquences (grossesse à haut risque)

► *Maternelles*

• **Instabilité métabolique :** anabolisme facilité au début de la grossesse (diminution des besoins en insuline, tendance aux hypoglycémies de jeûne), et catabolisme privilégié dans la deuxième partie de la grossesse (altération de la sensibilité à l'insuline, nécessité d'augmenter les doses régulièrement). Instabilité glycémique accrue avec risque d'acidocétose (et de mort fœtale *in utero*) au troisième trimestre.

• **Complications dégénératives :** en dehors de complications dégénératives très sévères (rétinopathie floride, néphropathie avancée avec insuffisance rénale et HTA sévère, coronaropathie), la grossesse n'est pas contre-indiquée chez la femme diabétique. Les risques d'aggravation de ces complications ne sont pas augmentés sauf en cas de rétinopathie proliférative ou préproliférative ; une pan-photocoagulation avant ou au début de la grossesse limite ce risque.

► *Obstétricales*

• Complications infectieuses.

• Hydramnios/macrosomie/splanchnomégalie ; menace d'accouchement prématuré.

• Toxémie gravidique.

• Augmentation du risque de césarienne.

► *Fœtales*

• **Malformations :** effet tératogène des désordres métaboliques dominés par l'hyperglycémie maternelle au cours des 8 premières sem. de grossesse (appareil cardiovasculaire, système nerveux central, squelette, appareil uro-génital) ; formes possiblement létales.

• **Souffrance fœtale chronique (vasculaire et métabolique) et aiguë.**

• **Prématurité.**

• **Détresse respiratoire, hypoglycémie néonatales.**

GROSSESSE ET DIABÈTE (3)

Surveillance (rapprochée, multidisciplinaire)

► *Surveillance maternelle*

• Glycémie capillaire 6 fois/j rapportée sur un carnet. L'objectif glycémique est de 0,8 g/L à jeun et de 1,2 g/L en post-prandial.

• Consultation tous les 15 j : pression artérielle, bandelette urinaire.

• Chaque mois : créatininémie, uricémie, fructosamine (évaluation de la glycémie sur 3 sem./1 mois), ECBU, recherche de protéinurie et de micro-albuminurie.

• Fond d'œil aux 6e et 8e mois.

• Tous les 3 mois : hémoglobine glyquée (HbA1c).

► *Surveillance fœtale*

• Hauteur utérine (hydramnios).

• Mouvements actifs fœtaux.

• Échographie fœtale.

• Rythme cardiaque fœtal.

CONSENSUS

[1] Diabète et grossesse, *CNGOF*, 1996, www.cngof.asso.fr

MÉTRORRAGIE DU 3E TRIMESTRE DE LA GROSSESSE

Les causes sont diverses. Il ne faut pas passer à côté des plus graves que sont l'hématome rétroplacentaire et le placenta prævia. Penser à l'injection de gammaglobulines anti-D en cas de Rhésus négatif.

En règle générale

Hospitalisation - Urgence obstétricale.

Retentissement maternel

- Quantification des saignements, pression artérielle, pouls.
- Voie d'abord veineuse.
- Si besoin : remplissage vasculaire, et transfusion iso-groupe iso-Rhésus.
- Bilan biologique : NFS, plaquettes, groupe Rhésus, hémostase complète, bilan hépatique, créatininémie, protéinurie.
- Examen gynécologique.

L'examen sous spéculum précise l'origine du saignement.
Le toucher vaginal sera très prudent (risque d'hémorragie cataclysmique si placenta prævia).

Retentissement fœtal

- Rythme cardiaque fœtal.
- Échographie obstétricale : vitalité fœtale, localisation placentaire, image d'hématome rétro-placentaire, Doppler ombilical.
- Test de Kleihauer (quantification des hématies fœtales dans le sang maternel).

Métrorragies très abondantes
– le temps de l'évaluation doit être réduit au minimum : rythme cardiaque fœtal, terme de grossesse, notion de placenta bas inséré/recouvrant;
– prise en charge réanimatoire;
– anesthésie ;
– césarienne de sauvetage fœtal.

Hématome rétroplacentaire

Hospitalisation

Si le fœtus est vivant

Césarienne en urgence pour sauvetage fœtal.

Si le fœtus est mort

Expulsion par voie basse si l'état maternel le permet, sinon césarienne pour sauvetage maternel.

Placenta prævia

En cas de saignement abondant

Hospitalisation

Tentative de rupture des membranes si le placenta ne semble pas recouvrant en échographie, ce qui peut par effet mécanique arrêter le saignement, pour permettre un accouchement par voie basse. On pratiquera toujours une délivrance artificielle.

- Si le saignement ne s'arrête pas : césarienne en urgence.
- Si le placenta recouvre l'orifice cervical interne on pratiquera une césarienne en urgence.

En cas de métrorragie peu abondante

On proposera en fonction du terme de la grossesse un traitement tocolytique en l'absence de signe infectieux (les contractions favorisent le saignement) ou bien un déclenchement du travail. Corticothérapie pour la maturation pulmonaire fœtale, effectuée en cas de terme inférieur à 34 sem. d'aménorrhée.

ACCOUCHEMENT NORMAL

L'entrée en travail a une définition dynamique : c'est l'apparition de contractions utérines entraînant des modifications cervicales.
Le déroulement du travail se divise en 3 phases :
– 1re phase : effacement et dilatation du col,
– 2e phase : expulsion du fœtus,
– 3e phase : délivrance.
La parturiente est perfusée et surveillée pendant tout le temps du travail en salle d'accouchement.

Première phase

C'est une période de surveillance.

Surveillance maternelle

- Pouls, pression artérielle.
- Température.
- Tolérance à la douleur (nécessité d'une anesthésie péridurale).

Surveillance de la dynamique du travail

- Contractions utérines :
– cliniquement (palper) ;
– tocographie externe ou interne si le capteur externe enregistre mal les contractions (ex. : obésité).
- Le toucher vaginal renseigne chaque heure sur :
– le col (position, longueur, épaisseur et dilatation) ;
– l'état de la poche des eaux ;
– la nature, la hauteur et la variété de la présentation fœtale.

Ces éléments d'examen sont retranscrits sur un partogramme.

Si la dynamique du travail n'est pas satisfaisante, on peut s'aider d'**ocytociques** en intraveineux qui renforcent et régularisent les contractions utérines. Le travail est alors dirigé.
L'**ocytocique** le plus utilisé est l'**oxytocine** (***SYNTOCINON***) en IV lente ; la posologie est à adapter en fonction de l'efficacité sur la contractilité utérine et de la tolérance fœtale.

Surveillance fœtale

- Couleur du liquide amniotique.
- Enregistrement continu du rythme cardiaque fœtal (RCF) par cardiographie.
- D'autres paramètres de surveillance fœtale peuvent être utilisés en cas d'anomalies du RCF : pH au scalp, oxymétrie de pouls fœtal, ECG fœtal (à l'étude).

Deuxième phase

La femme doit fournir des efforts expulsifs qui sont contemporains des contractions et guidés par la sage-femme ou l'obstétricien.

Surveillance maternelle

- Essentiellement le périnée pour juger de l'utilité d'une épisiotomie préventive.
- Tolérance à la douleur.

Surveillance dynamique

Cette phase ne doit pas excéder 30 min.

Surveillance fœtale

RCF et progression de la présentation.
Une extraction instrumentale doit être pratiquée en cas de non-progression de la présentation ou d'anomalies du RCF.

Troisième phase

On surveillera les saignements et l'hémodynamique maternels. Si la délivrance ne s'est pas produite 30 min après l'accouchement ou si les saignements sont trop importants, on pratiquera une délivrance artificielle. Systématiquement on vérifiera l'intégrité du placenta et des membranes. Au moindre doute, on pratiquera une révision utérine.
En cas de gestes endo-utérins, on administre une antibioprophylaxie, par **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***) 1 g IV en l'absence d'allergie

Après l'accouchement

Surveillance maternelle

- Pendant 2 h en salle de naissance.
- Hémodynamique maternelle.
- Saignement.
- Globe utérin.

En fonction de ces deux derniers paramètres, on ajuste les doses d'**ocytociques** nécessaires (*cf.* Hémorragies du post-partum immédiat).

OCYTOCIQUES INJECTABLES (1)

■ Oxytocine

SYNTOCINON					
Induction des contractions utérines : 0,1 à 0,4 mL/min en IV lente à dose progressive. Jusqu'à 2 mL/min (5 UI/500 mL de glucosé) Rétraction utérine : 5 à 10 UI IVL	3 amp. à 1 mL = 5 UI 10 amp. à 1 mL = 5 UI	1,87	II II	65 %	0,62

PROPRIÉTÉS

Analogue synthétique de l'ocytocine hypophysaire, augmentant la fréquence et l'intensité des contractions utérines.

INDICATIONS

Induction des contractions pendant le travail.

Rétraction utérine au moment de la délivrance.

Hémorragie du post-partum immédiat.

CONTRE-INDICATIONS

Absolues : hypersensibilité, hypertonie utérine, hématome rétro-placentaire, placenta prævia compliqué, toxémie gravidique sévère.

Relatives : utérus cicatriciel ou surdistendu, mort fœtale *in utero*.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Pendant le travail : il est indispensable de monitorer l'activité de l'utérus et l'état du fœtus pour prévenir une souffrance fœtale ou une hypertonie utérine, réversibles à l'arrêt du traitement.

Dans les hémorragies du post-partum immédiat, s'assurer de la vacuité utérine.

EFFETS SECONDAIRES

Surdosage : hypercinésie de fréquence, hypertonie utérine et risque de souffrance fœtale.

Rupture utérine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Déconseillées : **analogues des prostaglandines**.

Les prostaglandines peuvent potentialiser l'effet de l'ocytocine et réciproquement. En conséquence, l'utilisation simultanée des deux produits doit être faite avec précaution.

HÉMORRAGIES DU POST-PARTUM IMMÉDIAT (1)

Définition [1]

Perte sanguine de plus de 500 mL dans les 24 h qui suivent la naissance.

Traitement préventif [1]

• Toute femme en début de travail doit disposer de 2 déterminations du groupe sanguin ABO RH D et Kell 1 valides et du résultat de la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) datant de moins de 1 mois.

• En cas de risque très élevé d'hémorragie du post-partum : RAI de moins de 3 j nécessaire à l'entrée en salle de naissance ; prise en charge dans une structure adaptée. Cela concerne les patientes présentant :

– un placenta recouvrant ;
– une suspicion de placenta accreta ;
– ou des troubles sévères de l'hémostase.

• Systématiquement :

– Une **surveillance régulière en salle de naissance pendant les 2 h qui suivent un accouchement** (importance des pertes sanguines, qualité du globe utérin, fréquence cardiaque et mesure de la pression artérielle). Ces données seront consignées dans le dossier de la patiente.

– Une **prise en charge active de la délivrance** : au moment du décollement placentaire, traction contrôlée du cordon associée à une contre-pression suspubienne à l'aide de la main abdominale.

– Un **massage de l'utérus** effectué après l'expulsion du placenta si l'utérus est hypotonique.

– Un **examen du placenta** afin de vérifier s'il est complet. La rétention de cotylédons ou de membranes indique une révision utérine.

– Une **injection prophylactique d'oxytocine (*SYNTOCINON*)** 5 à 10 UI en intraveineuse lente soit au moment du dégagement de l'épaule antérieure de l'enfant (délivrance dirigée) soit après l'expulsion du placenta.

– Une **délivrance artificielle** lorsque le placenta n'est pas expulsé dans un délai de 30 min .

– **Dans le cas de la césarienne**, il est recommandé de réaliser une délivrance dirigée plutôt que d'effectuer une délivrance manuelle immédiate.

Cas particulier : placenta accreta [1]

• En l'absence d'hémorragie, le placenta peut être laissé en place en partie ou en totalité.

• En cas d'hémorragie modérée, une ligature artérielle éventuellement associée à un capitonnage utérin (en cas de césarienne) ou une embolisation artérielle (en cas de voie basse) peuvent être réalisées. Une hystérectomie s'impose en cas d'échec ou d'hémorragie grave d'emblée.

CONSENSUS

[1] Hémorragies du post-partum immédiat, *CNGOF*, 2004, www.cngof.asso.fr

OCYTOCIQUES INJECTABLES (2)

■ Méthylergométrine

MÉTHERGIN					
Atonie utérine, hémorragie de la délivrance : 1 amp. au besoin toutes les 2 h IM	3 amp. 1 mL (200 µg)	2,03	I	65 %	0,68
Post-curetage, métrorragies abondantes : 15 gttes x 3/j pdt 5 j ou 1 cp. x 3/j pdt 5 j 1 cp. x 3/j pdt 5 j	200 gttes à 12,5 µg (1 fl. 10 mL)	3,12	I	35 %	0,02
	20 cp. 12,5 µg	3,26	I	35 %	0,16

PROPRIÉTÉS

Dérivé de l'ergot de seigle utérotonique.

INDICATIONS

Atonie utérine, hémorragie de la délivrance.
Post-curetage (fausse couche spontanée, IVG).
Ménorragie abondante.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse.
Allergie connue, HTA ou toxémie sévère, affections vasculaires oblitérantes, états infectieux sévères.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Allaitement : passage dans le lait, à n'utiliser que s'il est indispensable pendant 3 j maximum.
Si hémorragie de la délivrance, s'assurer d'abord de la vacuité utérine.

EFFETS SECONDAIRES

Vasoconstricteurs systémiques.
Céphalées, vertiges, réduction de la sécrétion lactée, allergie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Déconseillées : **bromocriptine**, vasoconstricteurs **dérivés de l'ergot de seigle**.

HÉMORRAGIES DU POST-PARTUM IMMÉDIAT (2)

Conduite à tenir [1]

Prévenir tous les intervenants (la prise en charge doit se faire en équipe : aide-soignante, sage-femme, infirmière, obstétricien, anesthésiste-réanimateur).
Facteur temps primordial : consigner tous les temps de la prise en charge.

Dans les premières 15 à 30 min

Réanimation	Obstétrique
– Monitorage : pouls, PA, SaO_2 – Vérification de la voie d'abord veineuse – Remplissage (cristalloïdes) – Vérification de la carte de groupe (et RAI < 3 j, prélever si nécessaire) – Anesthésie adaptée à la pratique des gestes obstétricaux dans les conditions de sécurité optimale et dans de brefs délais	– Assurer la vacuité utérine : délivrance artificielle ou révision utérine – Vider la vessie – Masser l'utérus s'il est hypotonique – Examiner la filière génitale sous valves – Pratiquer une antibioprophylaxie (gestes endo-utérins) **Oxytocine** (***SYNTOCINON***) : 5 à 10 UI en intraveineuse lente puis en perfusion (5 à 10 UI/h pendant 2 h)

Si l'hémorragie persiste après 30 min ou s'aggrave

Réanimation	Obstétrique
– Pose d'une deuxième voie d'abord veineuse ± abord veineux fémoral gauche/cathéter artériel – Prélèvement sanguin : hémogramme, hémostase – Avertissement du site transfusionnel – Remplissage – Transfusion de culots globulaires (objectif : hémoglobine : 7 à 10 g/dL) – Plasma frais congelé si troubles de l'hémostase – Transfusion de concentrés plaquettaires (si thrombopénie < 50 g/L pour une césarienne et thrombopénie < 30 g/L pour un accouchement voie basse) – Intubation trachéale si troubles de la conscience ou hémodynamique instable	**Sulprostone** (***NALADOR***) en perfusion intraveineuse à la seringue électrique (débuter à une posologie comprise entre 100 et 500 µg/h à adapter en fonction de la réponse au traitement : persistance de l'hémorragie, tonicité utérine) Ex. : ***NALADOR*** – 1 amp. en 1 h – puis amp. en 4 à 5 h. Relais par **oxytocine** (***SYNTOCINON***) 10 à 20 UI en perfusion pendant 2 h Sondage vésical à demeure permettant la surveillance de la diurèse horaire

Si l'hémorragie persiste après 30 min de sulprostone ou s'aggrave

• Utilisation de méthodes invasives :
– embolisation utérine ;
– chirurgie (ligature artérielle, hystérectomie d'hémostase).
• Possibilité d'un transfert si l'état de la patiente le permet.
• L'embolisation peut être préférée en cas :
– d'atonie utérine résistante aux utérotoniques;
– d'hémorragie d'origine cervico-utérine (placenta recouvrant) ;
– de thrombus vaginal ;
– de déchirure cervicovaginale déjà suturée ou non accessible.
• La ligature artérielle peut être préférée en cas de césarienne.
• Le choix est laissé à l'équipe en fonction de la sévérité de l'hémorragie, des structures présentes à proximité, de l'expérience du chirurgien.
• Après embolisation ou chirurgie, surveillance de la patiente dans une structure adaptée de type réanimation, soins intensifs ou salle de surveillance post-interventionnelle.

OCYTOCIQUES INJECTABLES (3)

■ Sulprostone

NALADOR					
Hémorragie du post-partum immédiat : 1 amp. sur 1 h puis 1 amp. sur 4 à 5 h ITG ou MFIU : 2 amp./10 h adapter à l'efficacité	1 amp. 500 µg	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Dérivé synthétique de la prostaglandine E_2 provoquant des contractions, et une dilatation du col.

INDICATIONS

Hémorragie du post-partum immédiat.
Interruption thérapeutique de grossesse, mort fœtale *in utero* au 2e trim.

CONTRE-INDICATIONS

En cas d'hémorragie du post-partum immédiat si le risque vital maternel peut être mis en jeu, les contre-indications habituelles deviennent relatives.
Femmes > 35 ans ou grande fumeuse, antécédents d'hypersensibilité au produit, antécédents cardiocirculatoires, asthme, antécédents comitiaux, utérus cicatriciel, insuffisance rénale ou hépatique grave, hyperthyroïdie, diabète décompensé, ulcère, thalassémie, drépanocytose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En perfusion IV, avec surveillance cardiorespiratoire, et matériel de réanimation disponible.
L'augmentation des doses n'augmente pas l'efficacité thérapeutique, mais conduit à plus d'effets indésirables.

EFFETS SECONDAIRES

Des accidents cardiovasculaires graves (potentiellement mortels) ont été notifiés (spasme coronarien).
Nausées, vomissements, douleur abdominale, diarrhée, céphalée, obnubilation.
Bronchoconstriction si prédispositions.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Prudente avec **oxytocine** (potentialisation).
AINS (antagonisme).

IMMUNISATION SANGUINE FŒTO-MATERNELLE (1)

Traitement préventif [1]

< 15 SA	15 à 27 SA	27 à 29 SA	29 SA à l'accouchement	Accouchement
Prévention ciblée FCS, IVG, GEU, IMG, métrorragies, môle, réduction embryonnaire, cerclage, traumatisme abdominal, ponction amniotique, biopsie de trophoblaste	**Prévention ciblée** – *Risque élevé d'HFM :* FC tardive, IMG, MFIU, traumatise abdomino-pelvien, cordocentèse – *Risque faible d'HFM :* amniocentèse simple, métrorragies,- cerclage tardif	**Prévention systématique** des femmes Rhésus D négatif	Prévention ciblée Abstention si l'injection de 300 µg a été faite à 28 SA sauf si risque élevé d'HFM (version par manœuvres externes, MFIU, traumatisme abdomino-pelvien, ponction cordon ou organe fœtal)	Si nouveau-né RhD positif : ***RHOPHYLAC*** Abstention possible si : – < 3 sem. après injection – et Kleihauer négatif – et antiD > 6 ng/mL
Kleihauer : non	Kleihauer : oui si risque d'HFM important	Kleihauer : non	Kleihauer : oui si risque d'HFM important	Kleihauer : oui
RHOPHYLAC 200 µg IV dans les 72 h	***RHOPHYLAC*** 200 µg IV dans les 72 h Adapter les doses au Kleihauer si risque d'HFM élevé	***RHOPHYLAC*** 300 µg IM ou IV	Adapter les doses au Kleihauer si risque d'HFM élevé	***RHOPHYLAC*** 200 µg IV dans les 72 h
FCS : fausse couche spontanée ; IVG : interruption volontaire de grossesse ; GEU : grossesse extra-utérine ; IMG : interruption médicale de grossesse ; HFM : hémorragie fœto-maternelle ; FC : fausse couche ; MFIU : mort fœtale *in utero*.				

• Prélever une RAI avant toute injection d'IgRh (pour s'assurer *a posteriori* de l'absence d'immunisation).

• Calendrier des RAI :

– **premier trimestre** (avec groupe sanguin si non fait) ;

– **6e mois** (peut correspondre à la RAI avant l'injection systématique à 28 SA) ;

– **8e mois** seulement si ***RHOPHYLAC*** 300 µg non fait à 28 SA ;

– quatre dernières sem. : dans le cadre d'une possible transfusion au cours de l'accouchement.

• Voie IV préférée pour la prophylaxie post-exposition, lorsqu'on se rapproche des 72 h, lorsqu'il existe un risque élevé d'hémorragie fœto-maternelle.

• Abstention possible si risque faible d'HFM et précédente injection de ***RHOPHYLAC*** 200 µg < 9 sem. ou ***RHOPHYLAC*** 300 µg < 12 sem. ; si le risque d'HFM est élevé, on pourra s'abstenir seulement si le test de Kleihauer est négatif.

IMMUNOGLOBULINE

■ Immunoglobuline humaine anti-D (Rh)

RHOPHYLAC					
Prévention de l'allo-immnunisation fœto-maternelle : 200 à 300 µg selon les indications Hémorragie fœto-maternelle importante (> 4 mL) : doses complémentaires de 20 µg/mL d'hématies fœtales Transfusions incompatibles : 20 µg/2 mL de sang Rh D positif transfusé ou par mL de concentré érythrocytaire	1 inj. 200 µg/2 mL (1 000 UI) 1 inj. 300 µg/2 mL (1 500 UI)	61,48 85,08	I I	100 % 100 %	61,48 85,08

PROPRIÉTÉS

Contient des anticorps spécifiques de type IgG, dirigés contre l'antigène Rh(D) des érythrocytes humains.
Si la mère est Rh(D)-négatif et le fœtus Rh(D)-positif, la mère peut s'immuniser contre l'antigène Rh(D) et produire des anticorps anti-Rh(D) qui traversent le placenta pouvant provoquer une maladie hémolytique du nouveau-né (principalement au cours d'une grossesse ultérieure).
L'injection assez tôt et en quantité suffisante d'**immunoglobuline anti-D** prévient l'immunisation Rh(D) dans plus de 99 % des cas.
L'élimination des hématies Rh(D)-positif est retardée en cas d'injection intramusculaire (les immunoglobulines injectées par voie intraveineuse sont immédiatement détectables dans la circulation alors qu'elles doivent être absorbées à partir du point d'injection en cas d'intramusculaire).

INDICATIONS

Prévention de l'allo-immnunisation fœto-maternelle (femmes Rh négatif).
Traitement des sujets Rh(D)-négatif après transfusions incompatibles de sang Rh(D)-positif ou d'autres produits contenant des hématies Rh(D)-positif.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants.
La voie intramusculaire est contre-indiquée chez les sujets présentant un trouble de l'hémostase.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Des réactions allergiques.
Les patients doivent être informés des signes de réaction d'hypersensibilité.
Le patient doit être gardé en observation au moins 20 min après administration.
Certains individus avec un déficit en IgA peuvent développer des anticorps anti-IgA (le ***RHOPHYLAC*** contient une quantité < 5 % d'IgA).
La transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclue lors de l'administration de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain.

EFFETS SECONDAIRES

Douleur et sensibilité locales au point d'injection.
Hyperthermie, malaise, céphalées, réactions cutanées et frissons.
Réactions de type allergique ou anaphylactique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'immunisation active avec des vaccins à virus vivant atténué (ex. le vaccin de la rougeole, des oreillons, de la rubéole ou de la varicelle) doit être reportée de 3 mois après la dernière administration de l'**immunoglobuline anti-D** car l'efficacité du vaccin peut être altérée.

IMMUNISATION SANGUINE FŒTO-MATERNELLE (2)

Conduite à tenir en cas d'allo-immunisation érythrocytaire

Il faut **dépister une anémie fœtale** par des explorations plus ou moins invasives.
Le résultat de ces différentes explorations permettra une prise en charge *in utero* de l'anémie fœtale.

Dosage pondéral des anticorps maternels

Il est effectué toutes les 2 sem., voire plus souvent.
Une valeur sous le seuil élimine l'éventualité d'un accident hémolytique majeur chez le fœtus.

Échographie fœtale

Vélocimétrie cérébrale (permet de détecter une anémie fœtale précoce).
Premiers signes de décompensation de l'anémie (anarsaque débutante puis plus marquée).

Cordocentèse

Permet de mesurer le taux d'hémoglobine fœtale et de poser l'indication d'un traitement.

Traitement anténatal

Il consiste en une transfusion *in utero*, ou une **exsanguino-transfusion *in utero***.
L'indication est posée par le dosage de l'hémoglobine fœtale.
Le but à atteindre est de remonter l'hémoglobine fœtale à 16 g/dL (14 g/dL seulement en cas d'anasarque).

CONSENSUS

[1] Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle, *CNGOF*, 2006, www.cngof.asso.fr

LACTATION : ALLAITEMENT ET SES COMPLICATIONS

Si la femme ne souhaite pas allaiter

Agoniste dopaminergique, **bromocriptine** (***PARLODEL***) à posologie progressive pour éviter les hypotensions dès le premier jour du post-partum : 1/2 cp. le 1er j ; 1 cp. le 2e j ; puis 1 cp. x 2 /j pendant 14 j, à prendre au milieu des repas.

Si la femme souhaite allaiter [1]

Principes de l'allaitement

• Bonne position du nouveau-né : face à la mère, bouche grande ouverte sur le mamelon.
• Durée et fréquence des tétées : allaitement à la demande (aussi fréquemment et longtemps que le nourrisson le désire), changer de sein lorsque le nourrisson arrête de téter de lui-même.

Contraception en cas d'allaitement

Information du couple. Choix du couple.
• Méthode de l'allaitement maternel et de l'aménorrhée (MAMA). Conditions : allaitement maternel exclusif et persistance de l'aménorrhée ; taux de grossesses inférieur a 2 %.
• Contraception hormonale :
– ne doit pas être débutée avant 6 sem. du post-partum ;
– **œstroprogestatifs** non recommandés car ils pourraient diminuer la production de lait ;
– **microprogestatifs**, **progestatifs injectables** et **implants progestatifs** peuvent être utilisés.
• Dispositif intra-utérin : possible à partir de la 4e sem. du post-partum.
• Préservatifs et spermicides possibles (moindre efficacité).

Complications

► *Douleurs et lésions des mamelons*
• Une sensibilité douloureuse est souvent inévitable en début d'allaitement.
• Rougeur, irritation, crevasse sont avant tout causées par une mauvaise position au cours de la tétée.
• Une douche quotidienne assure une hygiène suffisante à l'allaitement.
• L'utilisation de topiques, de protège-mamelon et de coupelles d'allaitement a été insuffisamment évaluée pour être recommandée.
• Rechercher une mycose en cas de lésions persistantes malgré une bonne position.

► *Engorgement mammaire*
• À ne pas confondre avec la congestion mammaire : augmentation du volume des seins, tension et chaleur dans les jours qui suivent la naissance ; pathologique si associé à de la fièvre, des frissons, une douleur ou une gêne à l'écoulement du lait.
• Tétées précoces sans restriction de durée ou de fréquence.
• Expression des seins : manuelle (masser les seins sous une douche chaude) ou tire-lait, suivie d'une tétée.
La restriction hydrique, le bandage des seins ne sont pas recommandés.

► *Mastite ou lymphangite mammaire*
• Symptômes le plus souvent unilatéraux : inflammation d'un segment du sein et habituellement signes généraux (fièvre).
• Recherche des facteurs favorisants (lésions du mamelon, engorgement), évaluation de la pratique de l'allaitement.
• Drainage du sein : tétées sans restriction, expression du lait.
• Antibiotiques si symptômes graves d'emblée, infection associée (mise en culture du lait), persistance des symptômes après 24 à 48 h, lésion du mamelon.
• Traitement symptomatologique par application de chaud ou froid possible.

► *Abcès*
• Traitement chirurgical.
• Poursuite de l'antibiothérapie avec adaptation à l'antibiogramme.

CONSENSUS

[1] Allaitement maternel : mise en œuvre et poursuite dans les 6 premiers mois de vie de l'enfant, *HAS*, 2002, www.has-sante.fr

Hématologie – Oncologie

SOMMAIRE

MALADIES

Cancers - prise en charge (1) 798
Cancers - prise en charge (2) 799
Cancers - chimiothérapie (1) 800
Cancers - chimiothérapie (2) 802
Cancers - chimiothérapie (3) 804

MÉDICAMENTS

Prescription d'un protocole de chimiothérapie 801
Antiémétiques (1) - analogues de la sérotonine (1) 803
Antiémétiques (2) - analogues de la sérotonine (2) - pharmacologie 805
Antiémétiques (3) - antagoniste des récepteurs de la substance P 806
Antinéoplasiques (1) - Alkylants (1) 807
Antinéoplasiques (2) - Alkylants (2) 808
Antinéoplasiques (3) - Alkylants (3) 809
Antinéoplasiques (4) - Alkylants (4) 810
Antinéoplasiques (5) - Alkylants (5) 811
Antinéoplasiques (6) - Agents divers 812
Antinéoplasiques (7) - Antimétabolites (1) 813
Antinéoplasiques (8) - Antimétabolites (2) 814
Antinéoplasiques (9) - Antimétabolites (3) - pharmacologie . 815
Antinéoplasiques (10) - Antimétabolites (4) 816
Antinéoplasiques (11) - Antimétabolites (5) - pharmacologie . 817
Antinéoplasiques (12) - Anthracyclines (1) 818
Antinéoplasiques (13) - Anthracyclines (2) 819
Antinéoplasiques (14) - Poisons du fuseau 820
Antinéoplasiques (15) - Antitopo-isomérases I 821

Antinéoplasiques (16) - Antitopo-isomérases II 822
Antinéoplasiques (17) - Platine (dérivés du) 823
Antinéoplasiques (18) - Intercalants 824
Antinéoplasiques (19) - Taxanes 825
Antinéoplasiques (20) - Anticorps monoclonaux (1) 826
Antinéoplasiques (21) - Anticorps monoclonaux (2) 827
Antinéoplasiques (22) - Anticorps monoclonaux (3) 828
Antinéoplasiques (23) - Anticorps monoclonaux (4) 829
Antinéoplasiques (24) - Inhibiteur de protéasome 830
Antinéoplasiques (25) - Autres 831
Thérapies moléculaires ciblées (1) 832
Inhibiteurs de tyrosine-kinase (1) 833
Thérapies moléculaires ciblées (2) 834
Inhibiteurs de tyrosine-kinase (2) 835
Thérapies moléculaires ciblées (3) 836
Inhibiteur de tyrosine-kinase (3) 837
Cancers - radiothérapie 838
Cancers - douleur (1) 839
Cancers - douleur (2) 840
Cancers - douleur (3) 841
Cancers - douleur (4) 842
Cancer du sein non métastatique (1) 843
Cancer du sein non métastatique (2) 844
Cancer du sein - chimiothérapie adjuvante 845
Cancer du sein métastatique 846
Cancer du sein métastatique - chimiothérapie palliative 847
Anticœstrogènes 848
Inhibiteurs de l'aromatase 849
Progestatifs 851
Cancer de l'ovaire (1) 850
Cancer de l'ovaire - chimiothérapie 853
Cancer de l'ovaire (2) 852
Cancer du col de l'utérus (1) 854
Cancer du col de l'utérus (2) 855
Cancer du corps de l'utérus 855
Cancers du testicule 856
Cancers du testicule - chimiothérapie ... 857
Leucémies aiguës 858
Leucémies aiguës - protocole d'induction 859
Leucémie lymphoïde chronique 860
Maladie de Waldenström 862
Leucémie lymphoïde chronique maladie de Waldenström chimiothérapie (1) 861
Leucémie lymphoïde chronique maladie de Waldenström chimiothérapie (2) 863
Lymphomes non hodgkiniens de faible malignité 864
Lymphomes non hodgkiniens de faible malignité chimiothérapie 865
Lymphomes non hodgkiniens (LNH) de grande malignité (1) 866
Lymphomes non hodgkiniens de grande malignité chimiothérapie (1) . 867
Lymphomes non hodgkiniens (LNH) de grande malignité (2) 868
Lymphomes non hodgkiniens de grande malignité chimiothérapie (2) . 869
Maladie de Hodgkin 870
Maladie de Hodgkin - chimiothérapie ... 871
Myélome multiple (1) 872
Myélome multiple - chimiothérapie 873
Myélome multiple (2) 874
Antiangiogènes 875

Ostéosarcome 876
Sarcome des tissus mous de l'adulte 878
Syndromes myéloprolifératifs (1) 880
Syndromes myéloprolifératifs (2) 882
Agranulocytose iatrogène 884
Anémies (1) 886
Anémies (2) 888
Anémies (3) 890
Anémies (4) 892
Anémies (5) 894
Aplasie médullaire 896
Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) 899
Greffe de moelle (1) 900
Greffe de moelle (2) 901
Hémoglobinopathies (1) - drépanocytose 902
Hémoglobinopathies (2) - thalassémies ... 903
Hémophilies (1) 906
Hémophilies (2) 908
Purpura thrombopénique 910
Thrombopathies 911
Transfusion sanguine (1) 912
Transfusion sanguine (2) - incidents (1) 913
Transfusion sanguine (3) - incidents (2) 914
Willebrand (maladie de) 916
Ostéosarcome - chimiothérapie 877
Sarcome des tissus mous de l'adulte - chimiothérapie 879
Inhibiteur de protéine-tyrosine kinase (1) 881
Inhibiteur de protéine-tyrosine kinase (2) 883
Médicaments susceptibles d'entraîner une agranulocytose 885
Sels ferreux (1) 887
Sels ferreux (2) - pharmacologie 889
Érythropoïétine humaine 891
Folates - folinates 893
Vitamine B12 895
Facteurs de croissance granulocytaire (1) 897
Facteurs de croissance granulocytaire (2) 898
Chélateurs du fer (1) 904
Chélateurs du fer (2) - pharmacologie ... 905
Facteurs antihémophiliques (1) 907
Facteurs antihémophiliques (2) 909
Produits sanguins 915
Agents hémostatiques 917

CANCERS - PRISE EN CHARGE (1)

Le traitement des cancers associe des moyens dirigés contre la tumeur elle-même, destinés à enrayer son évolution et à soulager les symptômes qu'elle entraîne, ou s'adresse à des complications : infectieuses, nutritionnelles, hématologiques, neurologiques ou psychologiques en particulier.

Des études contrôlées, souvent internationales, ont permis d'établir de nombreux protocoles de référence qui sont autant de guides que le médecin doit adapter à chaque cas particulier, pour un traitement personnalisé, après avoir pris les mesures du patient et de sa maladie par le bilan préthérapeutique.

Bilan préthérapeutique

Toute indication thérapeutique se fonde sur un bilan pralable destiné à préciser les caractères particuliers de chaque cancer, de chaque malade. Cela doit être fait parfois en urgence (compressions, hémorragie, trouble métabolique, infection grave) en réalisant le nécessaire, en se limitant au suffisant. Ce bilan est conditionné principalement par l'état du malade (âge physiologique, autre atteinte pathologique), par le diagnostic anatomopathologique indispensable, par les caractères biologiques et évolutifs du cancer en cause, ainsi que par les disponibilités thérapeutiques.
Il doit permettre de préciser si le traitement va être à visée curative ou seulement palliatif.

Bilan du cancer

► *Anatomopathologie*
Elle ne donne pas seulement le diagnostic mais aussi le degré de malignité (grade), la différenciation, l'extension locale, les récepteurs hormonaux, les anomalies génétiques (mutations, amplifications de gènes).

► *Inventaire topographique*
Il se fait par examen clinique, imagerie, endoscopie, isotopes, biologie.
Il y a trois niveaux d'extension pour la plupart des tumeurs :
– **T** : tumeur primitive de T1 à T4 ;
– **N** : ganglions satellites de N0 à N3 ;
– **M** : métastases, M0 ou M1.
Ils sont regroupés en général en stades (I à IV).

► *Volume tumoral*
De la masse principale et des autres foyers tumoraux. Par mensuration clinique, imagerie, marqueurs sériques.

► *Vitesse évolutive*
Selon l'histoire clinique, l'anatomie pathologique, l'aspect inflammatoire.

Bilan du malade

► *Âge et sexe*
Pour contraception ou conservation de sperme.
Plus de la moitié des diagnostics de cancers sont faits après 65 ans, mais l'âge civil compte moins que l'âge physiologique.
L'âge aggrave le pronostic, gêne l'application du traitement ou son renforcement.

► *Grandes fonctions*
Insuffisance viscérale avant intervention chirurgicale ou selon toxicité d'une chimiothérapie : rein, cœur, foie en particulier.

► *Contact psychologique*
Appréhension du diagnostic, niveau socioéducatif, profil émotionnel, souci de participer activement à son traitement.

► *Insertion familiale, sociale et professionnelle*

Traitement

Le traitement d'un cancer fait souvent appel à des *associations* pour concentrer l'activité sur la tumeur et donc améliorer l'efficacité, en « diluant » la toxicité sur différents tissus ou fonctions, pour améliorer la tolérance.
Des maladies graves comme les cancers appellent des traitements agressifs et toute décision relève d'une *stratégie de risque calculé*.
Cela rend nécessaire une *concertation pluridisciplinaire* plus ou moins marquée selon le temps de la prise en charge d'un malade. Une fois l'indication du traitement posée, sa réalisation coordonnée par l'oncologue médical fait aussi appel à divers intervenants : médecins spécialiste ou généraliste, biologiste, auxiliaire paramédical.

CANCERS - PRISE EN CHARGE (2)

Chaque technique thérapeutique est prise en charge par un spécialiste différent dont l'action doit être bien coordonnée avec celle de son ou ses confrères pour la chirurgie, la radiothérapie, les traitements médicaux spécifiques (chimiothérapie, hormonothérapie, biothérapie) et les traitements non spécifiques.
La stratégie thérapeutique est déterminée au cours de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) : le dossier de tout nouveau patient atteint de cancer doit bénéficier d'un avis émis lors d'une RCP. Cet avis doit être communiqué au patient et placé dans le dossier. La pluridisciplinarité correspond à la présence d'au moins trois spécialités différentes qui doivent être adaptées au type de la RCP. Leur fonctionnement doit être formalisé : rythme (au moins 2 fois par mois), coordonnateur, secrétariat, type de dossiers à présenter, référentiels utilisés. Avant la réunion, une fiche standardisée de données médicales est remplie par le médecin qui inscrit le dossier à la RCP. Tous les nouveaux cas doivent être présentés avant mise en route du premier traitement. Les dossiers des patients nécessitant une modification substantielle du traitement (reprise évolutive, toxicité, etc.) sont également présentés.

Préparation

Organique

Bilan préopératoire, équilibrage d'une fonction défaillante, implantation d'un site d'accès veineux en vue d'une chimiothérapie prolongée, bilan et nettoyage buccodentaire, conservation de sperme, contraception.

Psychologique

Selon les recommandations du Plan Cancer sur le dispositif d'annonce : information du patient, sans décalage par rapport à celle de ses proches ; explications sur la maladie pour justifier la thérapeutique ; repères pronostiques - initiaux, après bilan préthérapeutique, en cours de traitement - grandes lignes du traitement ; motivation du malade pour une bonne observance ; annonce des principaux signes toxiques (par ex. alopécie) ; recueil du consentement éclairé, de façon formelle en cas d'essai thérapeutique.

Sociale

Arrêt de travail, mise en congé de longue durée, remboursement à 100 %.

Organisation

- En hospitalisation classique, en hôpital de jour, à domicile.
- Avec médecin traitant, infirmière, laboratoire de biologie, pharmacie et carnet de liaison entre les différents intervenants.
- Transmission par téléphone, courrier standard ou électronique, télécopie dans le respect du secret médical.

Réalisation

- Avec traitement d'appoint adapté, par ex. **antiémétiques**, **antalgiques**, **facteurs de croissance**.
- Avec soutien psychosocial, information adaptée.

Surveillance

- En cours de traitement : durant une perfusion de chimiothérapie, pendant une radiothérapie.
- Après l'acte thérapeutique, dans l'intercycle entre deux chimiothérapies : poids, nausées, vomissements, alimentation, activités, fièvre ou infection, manifestations hémorragiques, incidents intercurrents.
- Réadaptation physique et professionnelle, suivi psychologique. Séquelles ou complications tardives éventuelles.

Rechute

Après un nouveau bilan, l'indication dépend de ses résultats et du traitement antérieur.

CANCERS - CHIMIOTHÉRAPIE (1)

Règles générales

Intégrer la chimiothérapie dans la stratégie thérapeutique

Préciser les enjeux qui conditionnent la réalisation du traitement

► *Chimiothérapie première (néoadjuvante)*

Elle représente le premier acte thérapeutique d'une stratégie pluridisciplinaire (chirurgie ou radiothérapie). Elle vise :

– à réduire le volume ou l'évolutivité d'une tumeur primitive en place pour en faciliter le traitement ultérieur, notamment du point de vue fonctionnel ou d'épargne d'organe ;

– mais également à détruire les micrométastases.

Son efficacité est jugée sur la réponse tumorale initiale, la conservation d'organe ou fonctionnelle lors des traitements ultérieurs et la survie.

► *Chimiothérapie adjuvante*

Elle fait suite au traitement d'une tumeur apparemment localisée, le plus souvent par chirurgie, ayant permis d'obtenir une rémission complète macroscopique, quand il existe des arguments pronostiques exposant le patient à un risque jugé élevé de rechute. La chimiothérapie a pour but d'éradiquer les micrométastases. Son enjeu est curatif. Son efficacité ne peut être jugée que sur le gain de survie. Le protocole est défini précisément à l'avance : type de protocole avec mêmes molécules de chimiothérapie que le protocole de référence, nombre de cycles, respect des intervalles et des doses +++.

► *Chimiothérapie palliative*

L'enjeu est d'assurer la meilleure qualité de vie, avec la période la plus longue sans symptômes de la maladie, sans but curatif. La chimiothérapie, quand elle est efficace, représente l'un des meilleurs moyens thérapeutiques symptomatiques. Elle doit s'intégrer, dès le départ, dans une stratégie thérapeutique comprenant les autres moyens thérapeutiques spécifiques et les traitements symptomatiques non spécifiques. Elle doit être évaluée régulièrement sur les bénéfices et les effets secondaires qu'elle engendre.

Apprécier les compétences de l'ensemble de l'équipe, tout le long de la chaîne de la chimiothérapie

En cas de maladie rare, présentation complexe, insuffisance de moyens ou difficulté de suivi, il ne faut pas hésiter à référer à des structures plus spécialisées pour ne pas entraîner de perte de chances.

Présenter le traitement au patient

La consultation se déroule en suivant les recommandations du dispositif d'annonce et comporte :

– un temps médical : il correspond à l'annonce du diagnostic et du projet thérapeutique déterminé lors de la RCP avec remise d'un projet personnalisé de soins;

– un temps paramédical : il permet au malade et à ses proches d'accéder à des soignants qui reformulent et présentent tous les acteurs paramédicaux (kinésithérapeute, psychologue, etc.);

– un accès à l'équipe des soins de support;

– un temps d'articulation avec la médecine de ville : pour assurer la continuité des soins avec le médecin traitant.

Prescrire la chimiothérapie

Elle est établie par le médecin prescripteur, précisant l'identité du patient, le poids, la taille, la surface corporelle, le protocole précis de chimiothérapie utilisé, le nom de chaque médicament, la dose unitaire et la dose calculée, les jours d'administration, la chronologie si nécessaire, le mode d'administration, les traitements associés. Elle n'est validée qu'après vérification des bilans cliniques et biologiques autorisant sa réalisation. Elle précise les éléments de surveillance. Elle est enfin datée et signée par le médecin prescripteur.

Préparer la chimiothérapie selon les bonnes pratiques

Administrer la chimiothérapie par du personnel infirmier formé

PRESCRIPTION D'UN PROTOCOLE DE CHIMIOTHÉRAPIE

Protocole CMF-Cycle 3

Madame X.
née le 01/01/1952
le 05.01.2009
Poids : 55 kg. Taille : 1,63 m. Surface corporelle : 1,52 m²

Cyclophosphamide	500 mg/m²	soit 750 mg	IV	le 03.01.2009
Méthotrexate	40 mg/m²	soit 60 mg	IV	le 03.01.2009
Fluorouracile	600 mg/m²	soit 900 mg	IV	le 03.01.2009
SOLUMÉDROL	60 mg/m²	soit 90 mg	IV	le 03.01.2009
PRIMPÉRAN	40 mg/m²	soit 60 mg	IV	le 03.01.2009

Hémogramme : OK

CONDUITE À TENIR EN CAS D'EXTRAVASATION DE CHIMIOTHÉRAPIE

• Arrêt de la perfusion tout en conservant l'aiguille ou le cathéter en place.
• Évaluer le risque (localisation, type de médicament).
• Traitement chirurgical pour toute extravasation de médicament vésicant ou pour une extravasation importante d'un traitement irritant.
• Aspirer 3 à 5 mL de sang pour retirer du médicament cytotoxique.
• Injecter, par l'aiguille laissée en place, 5 à 10 mL de chlorure de sodium isotonique pour diluer le médicament.
• Délimiter la zone avec un crayon indélébile.
• Injecter l'antidote du produit cytotoxique s'il existe en cas d'impossibilité de recours à la chirurgie pour un médicament vésicant :

– **anthracyclines** :
• 500 mg à 1 g de ***SOLUMÉDROL*** ou 1 à 2 mL d'**hydrocortisone hémisuccinate** en IV par le dispositif d'injection et/ou au pourtour immédiat de l'extravasation,
• ou DMSO (50 à 99 %) en application locale : 15 mL sur une compresse pendant 15 min à répéter toutes les 4 à 6 h pendant 48 h ;
– **dexrazoxane** IV, à commencer dans les 6 h pendant 3 j : 1 000 mg/m² J1- J2, 500 mg/m² à J3.
– **alkylants** : **thiosulfate de sodium** à 10 % + 6 mL eau ppi par voie IV ou SC autour du point d'extravasation.

• Prévenir le médecin responsable de la chimiothérapie.
• Enlever l'aiguille.
• Aspirer, à l'aide d'une aiguille sous-cutanée, le maximum de liquide infiltré au pourtour du point d'injection. Anesthésie locale par spray ou crème si possible.
• Appliquer des compresses froides s'il existe un antidote pour éviter la diffusion, ou chaudes pour favoriser l'élimination du produit.
• Appliquer, toutes les 2 h, une pommade calmante sur la zone d'extravasation (**hydrocortisone** à 1 %, **pommade anti-œdémateuse**).
• Surveillance clinique.

CANCERS - CHIMIOTHÉRAPIE (2)

Surveillance de la chimiothérapie

Elle est d'autant plus aisée que le patient et le médecin traitant sont informés.

Évaluer la toxicité

• Conditionne, selon le type d'effets secondaires et leur sévérité, la poursuite de la chimiothérapie, selon le même protocole et aux doses identiques.

Évaluer l'efficacité

• Selon la maladie tumorale et l'enjeu de la chimiothérapie, programmer de manière régulière tous les 2 à 3 cycles un bilan d'évaluation.
• Ne réaliser que les examens susceptibles d'influencer la prise en charge thérapeutique.

Complications

Lors de la réalisation du protocole d'administration

► *Extravasation*
• Suspectée si symptômes autour du point d'injection ou absence de retour sanguin après aspiration.
• Risque de nécrose variable selon les médicaments :
– *risque élevé* : **amsacrine**, **carboplatine**, **chlorméthine**, **cisplatine**, **daunorubicine**, **doxorubicine**, **épirubicine**, **mitomycine**, **mitoxantrone**, **pirarubicine**, **plicamycine**, **vinblastine**, **vincristine**, **vindésine**, **vinorelbine** ;
– *risque modéré* : **carmustine**, **cyclophosphamide**, **dacarbazine**, **docétaxel**, **ifosfamide**, **melphalan**, **paclitaxel**, **streptozocine**, **téniposide**, **thiotepa**.

► *Nausées - vomissements*
Différencier les nausées-vomissements aigus survenant dans les 24 h suivant l'administration de la chimiothérapie, des nausées-vomissements retardés survenant au-delà et des nausées-vomissements anticipés.
• Risque émétique élevé : **cisplatine** (> 75 mg/m²), **dacarbazine** (≥ 500 mg/m²), **cyclophosphamide** (> 1g/m²), **cytarabine** (> 1 g/m²), **streptozocine**, **6-thioguanine**.
• Risque intermédiaire : **cisplatine** (< 75 mg/m²), **dacarbazine** (< 500 mg/m²), **cyclophosphamide** (0,5 à 1g/m²), **dacarbazine** (> 75 mg/m²), **méthotrexate** (≥ 250 mg/m²), **carboplatine**, **oxaliplatine**, **doxorubicine**, **épirubicine**, **irinotécan**.
• Risque faible : **paclitaxel**, **docétaxel**, **étoposide**, **pémétrexed**, **gemcitabine**, **fluorouracile**, **cétuximab**, **trastuzumab**, **topotécan**, **mitoxantrone**.
• Risque minime : **bléomycine**, **bévacizumab**, **rituximab**, **vinblastine**, **vinorelbine**, **vincristine**.

Traitement des nausées - vomissements aigus [1] :
• Risque élevé : **antisérotonine** J1 + **corticoïdes** J1-4 + **aprépitant** J1-3 ± **lorazépam**.
si échec + **phénothiazine**.
• Risque intermédiaire : **antisérotonine** J1 + **corticoïdes** J1 + **aprépitant** J1-3.
si échec ± **lorazépam** ± **phénothiazine**.
• Risque faible : **métoclopramide** ou **métopimazine** ou **alizapride** + **corticoïdes** J1.

Traitement des nausées - vomissements retardés :
• Risque élevé : en préventif, **métoclopramide-corticoïdes**.
• Risque intermédiaire : non systématique, si nausées - vomissements aigus ou si prophylaxie secondaire.

► *Tolérance hémodynamique et rénale des protocoles avec hydratation et médicaments néphrotoxiques*
Poids, diurèse, balance hydrique, PA, clinique, ± biologie.

ANTIÉMÉTIQUES (1) - ANALOGUES DE LA SÉROTONINE (1)

■ Dolasétron

ANZEMET					
Prise orale : 1 cp. avant la chimiothérapie	1 cp. 200 mg	17,72	I	65 %	17,72
Injection ou perfusion intraveineuse avant	1 amp. 100 mg	20,33	I	65 %	20,33
la chimiothérapie	1 amp. 12,5 mg	HOP	I		

■ Granisétron

KYTRIL					
Prise orale : 1 cp. avant la chimiothérapie	10 cp. 1 mg	HOP	I		
Injection ou perfusion intraveineuse avant	2 cp. 1 mg	14,36	I	65 %	7,18
la chimiothérapie	5 cp. 2 mg	HOP	I		
	1 cp. 2 mg	14,36	I	65 %	14,36
	1 amp. 3 mg	21,35	I	65 %	21,35
	5 amp. 3 mg	HOP	I		

■ Tropisétron

NAVOBAN					
Prise orale : 1 cp. avant la chimiothérapie	1 gél. 5 mg	19,75	I	65 %	19,75
Injection ou perfusion intraveineuse avant	2 gél. 5 mg	37,94	I	65 %	18,97
la chimiothérapie	1 amp. 5 mg	22,64	I	65 %	22,64

■ Odansétron

ZOPHREN					
ZOPHREN cp.	2 cp. 4 mg	9,79	I	65 %	4,90
Prise orale : 1 cp. avant la chimiothérapie	2 cp. 8 mg	10,00	I	65 %	5,00
10 mL avant la chimiothérapie	4 cp. 8 mg	19,44	I	65 %	4,86
	2 cp. lyoph. 8 mg	10,00	I	65 %	5,00
	4 cp. lyoph. 8 mg	19,44	I	65 %	4,86
	10 cp. lyoph. 8 mg		I		
ZOPHREN injectable	1 amp. 2 mL	9,43	I	65 %	9,43
Injection ou perfusion intraveineuse avant	5 amp. 2 mL		I		
la chimiothérapie	1 amp. 4 mL	17,82	I	65 %	17,82
	5 amp. 4 mL	HOP	I		
	5 ser. prér. 4 mg/2 mL		I		
ZOPHREN suppositoire	2 sup. 16 mg	34,33	I	65 %	17,17
1 sup. avant la chimiothérapie					
ZOPHREN sirop	1 fl. 50 mL (4 mg/5 mL)	39,77	I	65 %	39,77
10 mL avant la chimiothérapie					

CANCERS - CHIMIOTHÉRAPIE (3)

Au décours de la chimiothérapie

Elles sont dominées par l'aplasie médullaire (neutropénie fébrile et thrombopénie).

► *Neutropénie fébrile [2]**

Si température ≥ 38,3 °C ou 2 mesures ≥ 38 °C à 1 heure d'intervalle et si granulocytes neutrophiles (GN) < 0,5 ou 1.10^9/L avec chute prévisible dans les heures qui suivent → risque de choc infectieux.

• Hospitalisation, d'autant plus que GN < $0,5.10^9$/L.

• Rechercher porte d'entrée, notamment si système implantable endoveineux.

• Prélèvement bactériologique.

• Antibiothérapie empirique à large spectre : **pipéracilline + tazobactam** ou **céfipime ou ceftadizime** ± **vancomycine + aminosides** si signes de choc.

• Pas d'indication de facteurs de croissance hématopoïétiques.

• Doit faire rediscuter lors de la cure suivante de chimiothérapie, de maintenir ou de diminuer les doses, ou d'associer des facteurs de croissance hématopoïétique en prophylaxie secondaire.

► *Thrombopénie*

Jugée sévère si traduite cliniquement ou si < 10.10^9/L.

• Transfusions plaquettaires.

• Doit faire rediscuter, lors de la cure suivante de chimiothérapie, le maintien ou la diminution des doses.

CONSENSUS

[1] American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology : Update 2006, *ASCO*, 2006, www.asco.org

[2] Indication des agents stimulants l'érythropoïèse (ASE : époétine alpha, époétine bêta et darbepoétine) dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie, *SOR*, 2007, www.sor-cancer.fr

* La fièvre dépend du thermomètre : 38 °C avec scanners, 38,5 °C avec mercure oral.

ANTIÉMÉTIQUES (2) - ANALOGUES DE LA SÉROTONINE (2) PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Antagonistes des récepteurs 5 HT à la sérotonine qui sont impliqués dans les vomissements secondaires à la chimiothérapie cytotoxique. Ces molécules sont très efficaces en traitement préventif.

INDICATIONS

Prévention des nausées et vomissements aigus induits par une chimiothérapie ou une radiothérapie cytoxique.

L'utilisation de ces molécules en traitement curatif, une fois que nausées et vomissements sont apparus, est moins efficace.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité.

Grossesse et allaitement : éviter.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'administration de ces **antiémétiques** doit précéder d'une heure la chimiothérapie émétisante.

EFFETS SECONDAIRES

– Constipation (diminution de la motricité colique).
– Ballonnements, céphalées, hypotension.
– Élévation modérée des transaminases.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Phénobarbital : augmentation de la clairance plasmatique de l'**antiémétique**.

ANTIÉMÉTIQUES (3) - ANTAGONISTE DES RÉCEPTEURS DE LA SUBSTANCE P

■ Aprépitant

EMEND					
J1 : 1 h avant la chimiothérapie émétisante : 125 mg J2 et J3 : 80 mg le matin En association avec la **dexaméthasone**	2 gél. 80 mg 5 gél. 80 mg 5 gél. 125 mg 1 + 2 gél. 125 mg/80 mg	52,60 HOP HOP 76,29	I I I I	65 % 65 %	26,30 25,43

PROPRIÉTÉS

Antagoniste sélectif des récepteurs de la substance P neurokine 1 (NK1).

INDICATIONS

Prévention des nausées et vomissements aigus induits par une chimiothérapie hautement émétisante comprenant du **cisplatine** et par une chimiothérapie moyennement émétisante.
L'administration se fait en association avec des **corticoïdes** selon le protocole suivant pour les chimiothérapies hautement émétisantes :
– J1 : ***EMEND*** 125 mg/**dexaméthasone** *per os* 12 mg/**odansétron** 12 mg IV (30 min avant le début de la chimiothérapie).
– J2 : ***EMEND*** 80 mg/**dexaméthasone** *per os* 8 mg.
– J3 : ***EMEND*** 80 mg/**dexaméthasone** *per os* 8 mg.
– J4 : **dexaméthasone** *per os* 8 mg.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'**aprépitant**, intolérance au fructose, malabsorption du glucose et du galactose, déficit en sucrase-isomaltase.
Grossesse et allaitement : éviter.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'administration de ces **antiémétiques** doit précéder d'une heure la chimiothérapie émétisante.

EFFETS SECONDAIRES

Anémie, neutropénie fébrile.
Anorexie, prise de poids, polydipsie.
Anxiété, troubles cognitifs, céphalées, acouphènes.
Bradycardie.
Diarrhée, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, ulcère duodénal, entérocolite, stomatite.
Acné, photosensibilité, rash, prurit, syndrome de Stevens-Johnson.
Polyurie, dysurie, pollakiurie.
Élévation des transaminases et des phosphatases alcalines.
Hyperglycémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'**aprépitant** est un inhibiteur modéré du CYP3A4.
Pas d'administration concomitante avec le **pimozide**, la **terfénadine**, l'**astémizole** ou le **cisapride** (car possibilité d'élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments).
Attention en cas d'administration concomitante d'**ifosfamide** : risque d'encéphalopathie.
Baisse des concentrations de la **warfarine**, du **tolbutamide** et de la **phénytoïne** (métabolisés par le CYP2C9).

ANTINÉOPLASIQUES (1) - ALKYLANTS (1)

Altrétamine

HEXASTAT					
Prise orale. 150 à 250 mg/m²/j pendant 5 j toutes les 3 sem. ou pendant 14 j par mois	25 gél. de 100 mg	21,97	I	NR	0,88

Busulfan

MYLERAN					
Prise orale de 3 à 5 mg/m²/j ou 4 à 6 mg/j, puis adaptée en fonction des résultats de l'hémogramme : en général de 1 à 3 mg/j en entretien	25 cp. à 2 mg		I		
BUSILVEX					
Indication : conditionnement avant greffe de CSH A. : 0,8 mg/kg IV sur 2 h toutes les 6 h pendant 4 j (16 doses)	8 amp. à 10 mL (6 mg/mL)		I		

Carmustine

BICNU					
Perfusion intraveineuse dans 125 à 250 mL de solution isotonique en 1 à 2 h, à l'abri de la lumière	1 fl. lyoph. à 100 mg + fl. de solv. de 3 mL d'éthanol pur incompatible avec PVC	HOP	I		

Chlorambucil

CHLORAMINOPHÈNE					
Prise orale avant le repas 4 à 8 mg/m²/j ou 0,1 à 0,2 mg/kg/j pendant 2 à 3 sem. ou 6 à 10 mg/m²/j pendant 5 j par mois Les doses sont ensuite adaptées au contrôle de l'hémogramme	30 gél. de 2 mg	12,35	I	100 %	0,41

Chlorméthine

CARYOLYSINE					
Injection IV stricte de 3 à 5 min dans la tubulure d'une perfusion Voie injectable IV : 6 mg/m², x 2/mois à 1 sem. d'intervalle Application cutanée : 1 amp. diluée dans 40 à 50 mL d'eau, application à l'aide d'une compresse, x 1/j, puis espacée	6 amp. à 10 mg + 10 mL de chlorure de sodium par amp.	58,52	I	100 %	9,75

ANTINÉOPLASIQUES (2) - ALKYLANTS (2)

Cyclophosphamide

ENDOXAN ASTA					
Prise orale. 50 à 100 mg/m²/j en continu ou 150 mg/m²/j pendant 15 j	50 cp. de 50 mg	6,26	I	100 %	0,13

Dacarbazine

DÉTICÈNE					
Reconstitution avec eau ppi Injection IV directe ou perfusion IV courte (30 min à 1 h) avec protection de la lumière 400 à 1 000 mg/m² répartis sur 1 à 5 j toutes les 3 sem.	10 fl. de 100 mg + 10 mL d'eau ppi	HOP	I		

Témozolomide

TEMODAL					
Prise orale 150 mg/m²/j pdt 5 j tous les 28 j si ATCD de chimiothérapie et risque d'aplasie Sinon 200 mg/m²/j pdt 5 j tous les 28 j	5 gél. à 5 mg 5 gél. à 20 mg 5 gél. à 5 mg 5 gél. à 250 mg	HOP HOP HOP HOP	I I I I		

Fotémustine

MUPHORAN					
Reconstitution avec solvant pour une concentration de 50 mg/mL Perfusion IV dans glucosé à 5 % sur 1 h Protection de la lumière du flacon, de la tubulure et du bras 100 mg/m² à J1, J8 et J15 Repos de 4 à 5 sem. puis 100 mg/m² toutes les 3 sem.	1 amp de 200 mg + 1 fl. solv. + eau ppi qsp 4 mL	568,48	I	100 %	568,48

Lomustine

BELUSTINE					
Prise orale **En monothérapie :** *Première cure :* 100 à 130 mg/m² en prise unique toutes les 6 sem. *Cures suivantes :* doses adpatées en fonction de la NFS : 75 mg/m² en prise unique toutes les 3 sem. **En polychimiothérapie :** Réduire la posologie (70 à 100 mg/m²) toutes les 6 sem.	5 gél. 40 mg	HOP	I		

ANTINÉOPLASIQUES (3) - ALKYLANTS (3)

Ifosfamide

HOLOXAN					
Lyophilisat reconstitué avec 14 mL d'eau ppi Dilution dans un soluté isotonique Injection IV ou intratubulaire ou perfusion courte de 2 à 3 h ou perfusion continue 1 à 3 g/m² de 1 à 3 j toutes les 3 sem. Association systématique avec du **mesna** (***UROMITEXAN***) à dose au moins égale pendant 12 à 24 h après la fin de la perfusion d'**ifosfamide**	1 fl. de 1 000 mg 1 fl. de 2 000 mg	HOP HOP	I I		

Melphalan

ALKÉRAN					
Prise orale en discontinu : 0,10 à 0,25 mg/kg/j pendant 4 à 7 j toutes les 3 à 6 sem. ou en continu 0,02 à 0,05 mg/kg/j puis adaptée en fonction de la surveillance de l'hémogramme Lyophilisat reconstitué avec le solvant Injection intratubulaire d'une perfusion rapide de 15 à 30 min de sérum salé isotonique Posologie IV : 20 à 30 mg/m² toutes les 3 sem.	50 cp. pell. à 2 mg 1 fl. de 50 mg (10 mL) + 1 amp. de solv.	9,86	I I	100 %	0,20

Mitomycine C

AMÉTYCINE					
IV directe lente Posologie : 10 à 20 mg/m² toutes les 3 à 4 sem. Application intravésicale : 40 mg/sem. pendant 8 sem. (curatif) ou 40 mg/2 sem. pendant 6 mois puis 1/mois (préventif)	1 fl. à 40 mg (pour inj. vésicale)	91,88	I	100 %	91,88

ANTINÉOPLASIQUES (4) - ALKYLANTS (4)

Pipobroman

VERCYTE					
Traitement d'attaque : 1 mg/kg/j sous contrôle hebdomadaire de l'hémogramme, augmenté à 1,5 à 3 mg/kg/j en l'absence de réponse Traitement d'entretien : après rémission hématologique : 0,1 à 0,2 mg/kg/j ou 0,25 à 0,40 mg/kg 2 fois par sem.	30 cp. de 25 mg	11,18	I	100 %	0,37

Procarbazine

NATULAN					
Prise orale 250 à 300 mg/j en 5 à 6 j, pour 1 à 2 sem./mois	50 gél. de 50 mg	64,44	I	100 %	1,29

Streptozocine

ZANOSAR					
Posologie : 1 g/m²/sem. ou 500 mg/m²/j pendant 5 j toutes les 6 sem. Lyophilisat reconstitué dans 9,5 mL de soluté isotonique Injection IV lente ou en perfusion courte de 15 à 30 min	1 fl. de 1 g	HOP	I		

Thiotepa

THIOTEPA GENOPHARM					
Reconstitution avec eau ppi Injection IV directe ou intratubulaire, en perfusion continue dans soluté isotonique ou Ringer lactate, IM, intracavitaire, intravésicale, intrathécale Posologie : IV ou IM : 8 mg/m²/j pendant 5 j toutes les 4 à 6 sem. Perfusion continue : 12 mg/m²/j pendant 5 j ou 4 mg/m²/j pendant 21 j Intracavitaire : 10 mg par injection Intrathécale : 1 à 10 mg/m² (1 mg/mL d'eau ppi)	1 fl. de 15 mg		I		

ANTINÉOPLASIQUES (5) - ALKYLANTS (5)

PROPRIÉTÉS

L'action cytotoxique des **alkylants** est due à leur fixation covalente pour alkylation sur les atomes d'azote, de soufre ou de phosphore des bases d'ADN. Ils réalisent des ponts intra- ou interbrins d'ADN. La création de cassures et de sites apuriniques empêche la réplication de l'ADN et la transcription en ARN.

Certains de ces médicaments doivent être métabolisés pour être activés en métabolite actif (ex : **cyclophosphamide**, **ifosfamide**).

INDICATIONS

Adénocarcinomes (sein, ovaire), carcinomes épidermoïdes, sarcomes des tissus mous, ostéosarcomes, sarcome d'Ewing, mélanome, cancer du testicule, gliome (**carmustine**).

Lymphome malin non hodgkinien, leucémie aiguë, leucémies chroniques, myélome, maladie de Vaquez, intensification de chimiothérapie avant greffe de cellules souches ou de moelle osseuse.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse, **allaitement**, insuffisance rénale grave, hypersensibilité au produit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Protection du personnel assurant la manipulation (lunettes, masque, gants). Risque tératogène.

EFFETS SECONDAIRES

Aplasie médullaire, neutropénie, anémie, thrombopénie.

Nausées, vomissements, mucite.

Alopécie, éruption cutanée, nécrose cutanée si extravasation.

Exacerbation des réactions cutanées à la radiothérapie.

Toxicité vésicale (formation d'acroléine) (**ifosfamide**, **cyclophosphamide**).

Rétention hydrosodée. Syndrome ADH-like.

Encéphalopathie (**ifosfamide**).

Aménorrhée. Azoospermie.

Fibrose pulmonaire rare pour la **carmustine** au-delà d'une dose totale de 1 200 mg/m², pour le **busulfan** au-delà d'une dose totale de 3 g.

Effets tératogènes.

Leucémogenèse.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Inducteurs enzymatiques qui peuvent réduire l'activité pour les alkylants activés au niveau hépatique.

Médicaments susceptibles de modifier l'élimination urinaire : **allopurinol**, **anti-inflammatoires non stéroïdiens**.

Hypoglycémiants.

ANTINÉOPLASIQUES (6) - AGENTS DIVERS

Asparaginase

KIDROLASE					
IV directe ou en perfusion ou IM Administration intrathécale Posologie – IV : 1 000 U/kg/j, tous les jours pendant 10 à 15 j, ou 5 000 à 10 000 U/m², 3 fois par sem. pendant 3 à 4 sem., puis 500 à 1 000 U/kg 1 à 2 fois par sem. – Intrathécale : 3 000 U/m² ou 50 à 100 U/kg par inj.	1 fl. de 10 000 UI	88,13	I	100 %	88,13

Mitoguazone

MÉTHYL GAG					
Perfusion IV de 30 à 60 min Posologie : 50 à 175 mg/m²/j pendant 5 j ou 1,5 mg/m²/sem.	1 fl. de 100 mg	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

La **L-asparaginase** est une enzyme qui catalyse la réaction d'hydrolyse de la **L-asparaginase** extracellulaire en acide L-aspartique et ammonium au niveau sanguin et intracellulaire. Une inhibition de la synthèse protéique des blastes leucémiques est obtenue en raison du déficit en asparagine synthétase observée chez les cellules leucémiques.

La **mitoguazone** agit en inhibant la biosynthèse de polyamines et en déstabilisant l'ADN.

INDICATIONS

Leucémie aiguës et lymphomes non hodgkiniens.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse, **allaitement**, insuffisance hépatique et pancréatique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance du fibrinogène, de la fonction hépatique, de la glycémieet de la lipasémie.

EFFETS SECONDAIRES

Pancytopénie – réaction allergique – fièvre – cytolyse – cholestase – hypofibrinémie – pancréatite aiguë.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune.

ANTINÉOPLASIQUES (7) - ANTIMÉTABOLITES (1)

■ Méthotrexate

MÉTHOTREXATE BELLON					
Perfusion IV lente ou IV directe Posologie : – faibles doses : 30 à 75 mg/m²/j, pendant 1 à 2 sem. – fortes doses : 250 mg/m² à 3 g/m² Dans ce cas, association systématique avec de la ***LEDERFOLINE*** (antidote) car risque mortel Voie orale : 15 à 30 mg/m²/sem. Voie IM, SC et intrathécale	20 cp. 2,5 mg 10 fl. à 25 mg 1 fl. à 25 mg 1 fl. 5 mg + solv. 2 mL, pour IM 10 fl. à 50 mg 10 fl. à 50 mg 1 fl. à 500 mg 10 fl. à 500 mg	5,37 HOP 5,99 2,25 HOP HOP HOP HOP	I I I I I I I I	100 % 100 % 100 % 	0,27 5,99 2,25
LEDERTREXATE					
Idem ***MÉTHOTREXATE BELLON***	1 fl. à 5 g 1 amp. à 25 mg 1 amp. à 50 mg 1 fl. à 1 g 1 fl. à 5 g	2,19 3,53 5,28 HOP 2,19	I I I I I	100 % 100 % 100 % 100 %	2,19 3,53 5,28 2,19

■ Raltitrexed

TOMUDEX					
1 inj. de 3 mg/m² en 15 min dans 250 mL de sérum physiologique toutes les 3 sem.	1 fl. à 2 mg	HOP	I		

■ Pémétrexed

ALIMTA					
Mésothéliome pleural et cancer bronchique non à petites cellules : 500 mg/m²	1 fl. 500 mg	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Analogue de l'acide folinique, antimétabolite, inhibiteur direct de la thymidilate synthétase, entraînant ainsi une fragmentation de l'ADN des cellules tumorales.

INDICATIONS

Traitement du cancer colorectal métastatique chez les patients n'ayant pas reçu de **fluoropyrimidine**.
Traitement de l'ostéosarcome et des lymphomes.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.
Absence de contraception.
Insuffisance rénale sévère (clairance créat. < 25 mL/min).

EFFETS SECONDAIRES

Insuffisance rénale, troubles digestifs (dyspepsie, diarrhée, anorexie), élévation des transaminases, de la bilirubine, cytopénie, éruption cutanée, prurit, alopécie, dysgueusie, asthénie, fièvre.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance de la concentration plasmatique et adaptation des doses et de l'antidote (**folinate de calcium**) pour le **méthotrexate** à fortes doses. Risque mortel. Implique équipe spécialisée.
Pas d'**anti-inflammatoires** ou d'autres médicaments entrant en compétition avec l'élimination du **méthotrexate**, car augmente la toxicité.
Toxicité neurologique centrale accrue et parfois sévère lorsqu'il y a association synchrone ou décalée du **méthotrexate** et de la radiothérapie encéphalique.
En cas de toxicité grave, recours à la **carboxypeptidase G2** (***VORAXAZE***).
Prudence en cas d'état général altéré.
Administration de **vitamine B12** et d'**acide folique** en cas d'administration de **pémétrexed**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Contre-indications absolues : phénytoïne (diminution de son absorption digestive avec risque de convulsions), vaccin contre la fièvre jaune, **acide folinique**.
Contre-indications relatives : vaccins vivants atténués.

ANTINÉOPLASIQUES (8) - ANTIMÉTABOLITES (2)

■ Mercaptopurine

PURINÉTHOL					
Prise orale 1 à 2,5 mg/kg/j ou 50 à 100 mg/m² tous les 8 à 15 j	25 cp. 50 mg	4,36	I	100 %	0,17

■ Fludarabine

FLUDARA					
Lyophylisat pour solution injectable de 2 mL (50 mg) ; 25 mg/m²/j pendant 5 j ; reprise J28	5 fl. 50 mg	HOP	I		

■ Pentostatine

NIPENT					
Perfusion IV de 15 min : 4 mg/m²/14 j	1 fl. 10 mg	HOP	I		

■ Thioguanine

LANVIS					
60 à 200 mg/m2 de surface corporelle par jour (en 1 à 2 prises), en traitement continu ou intermittent	25 cp. séc. 40 mg		I		

■ Cladribine

LEUSTATINE					
Leucémie à tricholeucocytes : 0,1 mg/kg/j pdt 7 j	1 fl. pour perf. (10 mL à 1 mg/mL)	HOP	I		

■ Nelarabine

ATRIANCE					
Leucémies aiguës lymphoblastiques à cellules T et des lymphomes à cellules T : dose initiale recommandée est de 1 500 mg/m², administrée en 2 h à J1, J3 et J5 tous les 21 j.	1 fl. pour perf. (5 mg/mL)	HOP	I		

■ Clofarabine

EVOLTRA					
Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez des patients pédiatriques en rechute ouréfractaires après au moins deux lignes de traitement : 52 mg/m² par perfusion IV de 2 h/j pendant 5 j consécutifs toutes les 2 à 6 sem.	1 fl. pour perf. (1 mg/mL)		I		

ANTINÉOPLASIQUES (9) - ANTIMÉTABOLITES (3) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

La **thioguanine** est un analogue sulfhydryl de la guanine qui se comporte comme un antimétabolite purique. Les métabolites de la **thioguanine** inhibent la synthèse purique *de novo* et les interconversions des nucléotides puriques. La **thioguanine** est également incorporée dans les acides nucléiques et l'incorporation à l'ADN est sans doute à l'origine de son action cytotoxique.

Fludarabine :analogue de l'adénine, inhibe l'ADN polymérase.

INDICATIONS

Traitement d'entretien des leucémies aiguës myéloïdes.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse, allaitement.
Voir interactions médicamenteuses.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Leucopénie.
Thrombopénie.
Déficit en thiopurine.
Méthyltransférase.
Syndrome de Lesch-Nyhan.
Femme en âge de procréer.
Homme fertile.

EFFETS SECONDAIRES

Aplasie médullaire avec leucopénie et thrombopénie. Intolérance gastro-intestinale. Stomatite. Nécrose intestinale et perforation. Troubles de la fonction hépatique et ictère, réversibles à l'arrêt du traitement. Maladie veino-occlusive du foie, la plupart du temps réversible à l'arrêt du traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Phénytoïne. Vaccin contre la fièvre jaune. Vaccins vivants atténués. **Busulfan**.

ANTINÉOPLASIQUES (10) - ANTIMÉTABOLITES (4)

Cytarabine

ARACYTINE					
Reconstitution du lyophilisat avec solvant Injection SC ou perfusion IV de 1 à 3 h dans soluté isotonique Intrathécale (avec reconstitution avec du sérum salé isotonique pour la **cytarabine** et non pas avec le solvant) Posologie : SC ou IV de 20 mg/m²/j, pendant 14 j par mois à 1 g/m² x 2 j pendant 6 j toutes les 3 à 4 sem. Intrathécale : 30 à 100 mg/m² à répéter tous les 2 à 3 j	1 fl. à 100 mg + amp. solv. à 5 mL 1 fl. à 500 mg + lyoph. 1 fl. à 1 g + lyoph. 1 fl. à 2 g + lyoph.	5,42 HOP HOP HOP	I I I I	100 %	5,42

Fluorouracile (ou 5-FU)

FLUORO-URACILE DAKOTA PHARM					
Injection IV en 1 à 2 min ou perfusion continue dans du soluté isotonique ou du Ringer Posologie : 450 à 500 mg/m² IVD pendant 5 j par mois ou 1 ×/sem. ; perfusion continue de 1 g/m²/j de 4 à 6 j toutes les 3 à 4 sem.	12 fl. de 250 mg 6 fl. de 500 mg 6 fl. de 1 000 mg 5 fl. de 5 000 mg	HOP HOP HOP HOP	I I I I		
EFUDIX					
Crème à 5 % Voie cutanée	20 g (tube de crème à 5 %)	26,93	I	65 %	1,35

Capécitabine

XELODA					
Administration orale : 1250 mg/m2 x 2/j pendant 14 j, suivie d'un repos de 7 j	60 cp. à 150 mg 120 cp. à 500 mg	70,37 HOP	I I	100 %	1,17

Tégafur + uracile

UFT					
100 mg **tégafur** + 224 mg d'**uracile** 300mg/m2, en association avec 90 mg/j d'acide folinique, en 3 prises quotidiennes (par 8 h), pendant 28 j suivis de 7 j de repos	21 gél. 28 gél. 35 gél. 42 gél.	HOP HOP HOP HOP	I I I I		

Gemcitabine

GEMZAR					
Reconstitution du lyophilisat avec solvant Perfusion IV de 30 min Posologie : 1 000 mg/m² x 1/sem. pendant 3 à 7 sem., toutes les 4 sem. ou toutes les 8 sem.	1 fl. lyoph. 200 mg 1 fl. lyoph. 1 000 mg	HOP HOP	I I		

Azacitidine

VIDAZA					
75 mg/m² x 1/j par injection SC pendant 7 j, suivis d'une période de repos de 21 j.	1 fl. pdre pour susp. inj. 100 mg (25 mg/mL)		I		

Hydroxyurée (ou hydroxycarbamide)

HYDRÉA					
En attaque : 30 à 60 mg/kg/j (1 à 4 gél. selon le poids), en entretien 15 à 30 mg/mm²/j (1 à 2 gél./j)	20 gél. à 500 mg	6,17	I	100 %	0,31

ANTINÉOPLASIQUES (11) - ANTIMÉTABOLITES (5) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Agissent comme faux substrat.
5-FU, analogue des bases pyrimidiques, inhibe la thymidilate synthase.
L'**hydroxycarbamide** est un inhibiteur de la synthèse de l'ADN par inhibition de la ribonucléotide réductase.

INDICATIONS

Adénocarcinomes mammaires, digestifs ; cancers urothéliaux ; ostéosarcomes ; carcinomes épidermoïdes des VADS ; leucémies aiguës.
L'**hydroxycarbamide** est indiquée dans la leucémie myéloïde chronique, la thrombocytémies essentielles, la splénomégalie myéloïdes et la drépanocytose.

CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance rénale, hépatique. Cardiopathie.
Grossesse. **Allaitement**.
Hypersensibilité au produit. Vaccins vivants atténués.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Adaptation des doses ou contre-indication si atteinte viscérale hépatique, rénale ou cardiaque.

EFFETS SECONDAIRES

Myélosuppression, diarrhée, mucite, pigmentation cutanée et unguéale, syndrome main-pied, érythrodermie desquamative, alopécie, coronaropathie, syndrome restrictif respiratoire, troubles neurologiques centraux, neuropathie périphérique, conjonctivite, oligospermie, cytolyse ou cholestase hépatique, insuffisance rénale, hyperuricémie (hydroxycarbamide).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Fluorouracile, **cisplatine**.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens, **ciclosporine**.
Amphotéricine B : augmente son effet et sa toxicité (contre-indication).
Diazépam : précipitation.
Anticoagulants oraux.

ANTINÉOPLASIQUES (12) - ANTHRACYCLINES (1)

■ Doxorubicine

ADRIBLASTINE					
Inj. IV intra tubulaire de soluté isotonique Posologie : 50 à 100 mg/m² toutes les 3 sem.	1 fl. de 10 mg + 5 mL d'eau ppi 1 fl. de 50 mg + 25 mL d'eau ppi	HOP HOP	I I		
MYOCET					
Reconstitution de la **doxorubicine** avec chlorure de sodium, puis chauffage pendant 10 min (appareil chauffe-bloc *Techne DB-3 Dri Block* ou bain-marie), puis ajustement du pH des liposomes, et mélange liposome-**doxorubicine** Posologie : 60 à 75 mg/m2 toutes les 3 sem.	1 fl. de 50 mg + préadjuvant	HOP	I		
CAELYX					
À diluer dans du soluté glucosé isotonique Perf. IV de 60 min Posologie : 50 mg/m2 toutes les 4 sem.	1 fl. de 20 mg 1 fl. de 50 mg	HOP HOP	I I		

■ Daunorubicine

CERUBIDINE					
30 à 60 mg/m² pendant 3 à 5 j toutes les 3 à 4 sem.	10 fl. de 20 mg	HOP	I		
DAUNOXOME					
Reconstitution pour une concentration de 0,2 à 1 mg/mL Posologie : 40 mg/m2 toutes les 2 sem.	1 fl. de 50 mg	HOP	I		

■ Épirubicine

FARMORUBICINE					
Reconstitution avec eau ppi ou sérum salé isotonique ou solution injectable prête à l'emploi Injection IV intratubulaire de 5 à 10 min d'un soluté isotonique Posologie : 40 à 100 mg/m² toutes les 3 à 4 sem.	1 amp. de 10 mg /5 mL 1 amp. de 20 mg/10 mL 1 amp. de 50 mg/25 mL 1 fl. de 150 mg 1 sol. inj. de 200 mg/100 mL	HOP HOP HOP HOP HOP	I I I I I		

ANTINÉOPLASIQUES (13) - ANTHRACYCLINES (2)

■ Idarubicine

ZAVEDOS					
Reconstitution du lyophilisat avec eau ppi Injection IV intratubulaire de 5 à 15 min d'un soluté salé isotonique Posologie : 8 à 12 mg/m²/j pendant 3 à 5 j	1 fl. de 5 mg + 5 mL d'eau ppi. 1 fl. de 10 mg + 10 mL d'eau ppi. 1 gél. à 5 mg 1 gél. à 10 mg 1 gél. à 25 mg	HOP HOP	I I I I I		

■ Mitoxantrone

NOVANTRONE					
Injection IV Posologie : 10 à 12 mg/m² toutes les 3 à 4 sem.	1 fl. de 10 mg 1 fl. de 20 mg 1 fl. de 25 mg	HOP HOP HOP	I I I		

■ Pirarubicine

THÉPRUBICINE					
Injection IV intratubulaire Posologie : 50 mg/m² toutes les 3 à 4 sem.	1 fl. de 10 mg 1 fl. de 20 mg 1 fl. de 50 mg	28,29 54,31 118,37	I I I	100 % 100 % 100 %	28,29 54,31 118,37

PROPRIÉTÉS

Intercalation entre les brins d'ADN avec activité antitopo-isomérase II. Formation de radicaux libres.

INDICATIONS

Adénocarcinomes du sein, de l'estomac. Sarcomes des parties molles. Cancers urothéliaux. Maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien, leucémies aiguës.

CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance cardiaque, cardiopathie, troubles du rythme.
Grossesse et **allaitement**.
Hypersensibilité au produit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Qualité de l'état veineux pour éviter toute extravasation. Voie veineuse centrale au moindre risque (à juger par l'infirmière et non par le seul médecin). Implication médico-légale.
Bilan hépatique et cardiaque.
Respecter les doses toxiques cardiaques cumulatives :
– **doxorubicine** < 550 mg/m² ;
– **épirubicine** < 900 mg/m² ;
– **daunorubicine** < 600 mg/m² ;
– **idarubicine** < 900 mg/m² ;
– **mitoxantrone** < 160 mg/m².

EFFETS SECONDAIRES

Myélosuppression, nausées, vomissements, alopécie, veinite, mucite, nécrose cutanée, pigmentation cutanée et unguéale, cardiomyopathie, troubles du rythme.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Cyclophosphamide, **ifosfamide**, **dacarbazine** : majorent la toxicité cardiaque.
Héparine, **dexaméthasone**, **fluorouracile** : précipitation.
Vérapamil : augmente la myélotoxicité + risque de BAV et de bradycardie.
Phénobarbital : activation du métabolisme et toxicité accrue.

ANTINÉOPLASIQUES (14) - POISONS DU FUSEAU

■ Vinblastine

VELBÉ					
IV directe ou perfusion courte Posologie : 6 mg/m²/sem. sur 1 j ou répartie sur 2 à 3 j	10 fl. à 10 mg	18,00	I	100 %	1,80

■ Vincristine

ONCOVIN					
IV directe ou perfusion rapide Posologie : 1,4 à 2 mg/m²/sem. sans dépasser la dose de 2 mg par inj.	1 fl. de 1 mg	13,29	I	100 %	13,29

■ Vindésine

ELDISINE					
IV stricte rapide Posologie : 3 à 4 mg/m²/j tous les 7 à 10 j ou 2 mg/m²/j pendant 2 j toutes les sem.	1 fl. à 1 mg 1 fl. à 5 mg	HOP	I I		

■ Vinorelbine

NAVELBINE					
Perfusion IV courte de 25 à 30 mg/m²/sem.	1 fl. 10 mg 10 fl. à 10 mg 10 fl. à 50 mg 1 caps. à 20 mg 1 caps. à 30 mg	HOP HOP HOP HOP HOP	I I I I I		

PROPRIÉTÉS
Blocage de la cellule en mitose par fixation sur la tubuline.
Inhibition de la polymérisation de la tubuline en microtubules et de la dépolymérisation des microtubules constitués.

INDICATIONS
Cancer du testicule, cancer de l'ovaire, cancers urothéliaux, cancers du sein, sarcomes des tissus mous, cancers bronchiques non à petites cellules, choriocarcinome. Maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien, leucémies aiguës. Néphroblastome, neuroblastome.

CONTRE-INDICATIONS
Grossesse, **allaitement**, hypersensibilité au produit, insuffisance hépatique sévère.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Surveillance du bilan hématologique et neurologique.
Extravasation cutanée.

EFFETS SECONDAIRES
Myélosuppression, nausées, vomissements, mucite, neurotoxicité, constipation (iléus paralytique), paralysie des nerfs crâniens, veinite, alopécie, nécrose cutanée, photosensibilisation, infarctus myocardique, insuffisance cardiaque, hyponatrémie.
Des diabètes sucrés ont été signalés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Ne pas mélanger avec d'autres produits.

ANTINÉOPLASIQUES (15) - ANTITOPO-ISOMÉRASES I

■ Irinotécan

CAMPTO					
Perfusion IV de 30 à 60 min Posologie : 350 mg/m² toutes les 3 sem. 180 mg/m² toutes les 2 sem. si association avec d'autres anticancéreux	1 fl. à 40 mg 1 fl. à 100 mg	HOP HOP	I I		

■ Topotécan

HYCAMTIN					
Perfusion IV de 30 min Posologie : 1,5 mg/m² toutes les 3 sem.	1 fl. de 4 mg	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Inhibition des topo-isomérases I permettant la modification de typologie de l'ADN au cours de la réplication et de la transcription.

INDICATIONS

Cancer colorectal.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse, **allaitement**, hypersensibilité au produit, antécédents de pathologie intestinale inflammatoire.
Insuffisance hépatique pour l'**irinotécan**.
Maladie de Gilbert pour l'**irinotécan** (risque de neutropénie grave).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance hématologique et hépatique.
Adaptation des doses en fonction de la bilirubinémie pour l'**irinotécan**.

EFFETS SECONDAIRES

Myélosuppression, nausées, vomissements, diarrhée aiguë et retardée, syndrome cholinergique, asthénie.
Diarrhée précoce cholinergique pendant la perfusion d'**irinotécan** ou plus tardive (vers J5) d'origine muqueuse.

ANTINÉOPLASIQUES (16) - ANTITOPO-ISOMÉRASES II

■ Étoposide

VÉPÉSIDE SANDOZ					
IV lente : 50 à 100 mg/m²/j pendant 1 à 5 j *Per os* : 100 à 200 mg/m²/j pendant 5 j tous les 15 j	5 amp. de 100 mg 10 caps. de 50 mg		I I		
CELLTOP					
Caps. par voie orale : 50 à 100 mg/m2/j pdt 3 à 5 j tous les 21 à 28 j ou 50 à 100 mg/m2/j pdt 21 j tous les mois IV lente : 50 à 100 mg/m²/j pendant 1 à 5 j	40 caps. de 25 mg 20 caps. de 50 mg 10 caps. de 100 mg 10 amp. de 100 mg	259,19 203,61 HOP HOP	I I I I	100 % 100 %	6,48 10,18

PROPRIÉTÉS

Épipodophyllotoxine.

INDICATIONS

Cancer du testicule, cancer du poumon à petites cellules, tumeur de l'ovaire, neuroblastome.
Lymphome malin non hodgkinien, maladie de Hodgkin, leucémie aiguë.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse, **allaitement**, hypersensibilité au produit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance de l'hémogramme.
Adaptation des doses si insuffisance rénale.

EFFETS SECONDAIRES

Myélosuppression, alopécie, nausées et vomissements, diarrhée, mucite, veinite, hypotension artérielle, neuropathie périphérique, cytolyse hépatique, leucémogène.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les **inhibiteurs calciques** augmentent la concentration intracellulaire du médicament anticancéreux.
Ciclosporine.
Vaccins vivants atténués.

ANTINÉOPLASIQUES (17) - PLATINE (DÉRIVÉS DU)

Carboplatine

PARAPLATINE					
Perfusion IV brève de 15 à 60 min Dose adaptée en fonction de l'AUC souhaitée, selon les formules de Chatelut ou de Calvert Entre 200 à 400 mg/m² toutes les 3 à 4 sem.	1 fl. de 600 mg	HOP	I		

Cisplatine

CISPLATYL					
Perfusion IV lente (3 à 8 h) À l'abri de la lumière Posologie : 25 à 120 mg/m² en 1 à 5 j toutes les 3 à 4 sem. Associé à une hydratation de 3 L/24 h	10 fl. de 10 mg + solv. 10 mL 10 fl. de 25 mg + solv. 25 mL 5 fl. de 50 mg + solv. 50 mL	HOP HOP HOP	I I I		

Oxaliplatine

ELOXATINE					
Perfusion IV de 2 h Posologie : 80-130 mg/m² toutes les 2 sem. Dose cumulative : 1,5 g/m² Pas de néphrotoxicité	1 fl. de 50 mg 1 fl. de 100 mg 1 fl. de 200 mg	HOP HOP	I I I		

PROPRIÉTÉS
Alkylation et intercalation au niveau de l'ADN.

INDICATIONS
Cancer du testicule, tumeur trophoblastique, cancer de l'ovaire, cancer du poumon à petites cellules, tumeur urothéliale, cancer de l'estomac, cancers épidermoïdes, ostéosarcome cancer colorectal.

CONTRE-INDICATIONS
Grossesse, **allaitement**, hypersensibilité au produit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Extravasation cutanée.
Surveillance hématologique, rénale et ionique.

EFFETS SECONDAIRES
Cisplatine : nausées et vomissements, nécrose tubulaire rénale, insuffisance rénale, diminution de l'acuité auditive, neuropathie, hypocalcémie, hypomagnésémie, hypokaliémie.
Carboplatine : myélosuppression, nausées et vomissements, diminution de l'acuité auditive, neuropathie, hypokaliémie.
Oxaliplatine : nausées et vomissements, neuropathie au froid.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Médicaments néphrotoxiques et ototoxiques, **étoposide**, **fluorouracile**.

ANTINÉOPLASIQUES (18) - INTERCALANTS

Amsacrine

AMSALYO					
Perfusion IV lente dans 500 mL de soluté glucosé isotonique Utilisation de seringue en verre Posologie : 90 à 300 mg/m² pendant 4 à 5 j toutes les 2 à 4 sem.	amp. de 75 mg	HOP	I		

Bléomycine

BLÉOMYCINE BELLON					
Injection IV stricte ou en perfusion Posologie : 10 à 20 mg/m²/sem. ou 15 mg/m²/j pendant 3 à 4 j toutes les 3 sem. Voie IM : 15 mg Dose cumulative maximale : 300 mg/m²	1 fl. de 15 mg	29,39	I	100 %	29,39

PROPRIÉTÉS

Intercalaction entre paire de bases de l'ADN.

INDICATIONS

Cancer du testicule, cancer du sein, cancer épidermoïde cutané, maladie de Hodgkin, leucémies aiguës.

CONTRE-INDICATIONS

Risque de nécrose si extravasation.
Surveillance hématologique, hépatique et rénale.
Surveillance cardiaque.
Surveillance pulmonaire par réalisation régulière d'explorations fonctionnelles respiratoires (DLCO).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse, **allaitement**, hypersensibilité au produit, insuffisance respiratoire (**bléomycine**)

EFFETS SECONDAIRES

Myélosuppression, mucite, nausées et vomissements, diarrhée, veinite, alopécie, hyperthermie, nécrose locale cutanée, hyperpigmentation, érythème, syndrome de Raynaud, fibrose pulmonaire, cytolyse hépatique, cardiomyopathie.

ANTINÉOPLASIQUES (19) - TAXANES

■ Paclitaxel

TAXOL					
Perfusion IV de 3 ou 24 h Posologie : 135 à 175 mg/m² toutes les 3 à 4 sem. Prémédication antiallergique systématique (**dexaméthasone**, **antihistaminiques H_1** et **H_2**)	1 fl. à 30 mg 1 fl. à 100 mg	HOP HOP	I I		

■ Docétaxel

TAXOTÈRE					
Perfusion IV 1 h Posologie : 70-100 mg/m² toutes les 3 sem.	1 fl. à 20 mg 1 fl. à 80 mg	HOP HOP	I I		
PAXENE					
Perfusion IV de 3 ou 24 h Posologie : 100 à 175 mg/m² toutes les 3 sem. Idem ***TAXOL***	1 fl. 30 mg 1 fl. 100 mg 1 fl. 150 mg 1 fl. 300 mg	HOP HOP HOP HOP	I I I I		

PROPRIÉTÉS

Fixation à la tubuline favorisant sa polymérisation en microtubules et inhibant la dépolymérisation des microtubules.

INDICATIONS

Cancer du sein, cancer de l'ovaire.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse, **allaitement**, hypersensibilité sévère au produit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas utiliser de PVC (**paclitaxel**).
Prémédication de l'hypersensibilité.
Surveillance hématologique et hépatique.

EFFETS SECONDAIRES

Myélosuppression, hypersensibilité, érythème, œdèmes périphériques ou viscéraux, neuropathie périphérique, alopécie, pigmentation des ongles, bradycardie, hypotension artérielle, nausées, vomissements, mucite, arthralgies, myalgies, cytolyse hépatique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Cisplatine.

ANTINÉOPLASIQUES (20) - ANTICORPS MONOCLONAUX (1)

■ Bévacizumab

AVASTIN					
Perfusion IV de 90 min puis 60 min Posologie : 2,5 mg/kg/sem., soit 5 mg/kg tous les 14 j ou 7,5 mg/kg tous les 21 j	1 fl. de 4 mL 1 fl. de 16 mL	HOP HOP	I I		

PROPRIÉTÉS

Le **bévacizumab**, anticorps monoclonal, se lie au VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) et inhibe la liaison du VEGF à ses récepteurs à la surface des cellules endothéliales.
Il inhibe ainsi la croissance tumorale en diminuant la vascularisation des tumeurs.

INDICATIONS

Traitement de première ligne des patients atteints de cancer colorectal métastatique en association avec une chimiothérapie IV **5-FU/acide folinique** ± **irinotécan**.
Cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, en traitement de première ligne ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde en association à une chimiothérapie à base de **sels de platine**.
Cancer du rein avancé et/ou métastatique en association à l'**interféron alfa-2a**.
Cancer du sein métastatique, en association au **paclitaxel**.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse, **allaitement**, hypersensibilité au **bévacizumab**.
Insuffisance rénale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque accru de perforation intestinale.
Complication de cicatrisation des plaies.
Surveillance régulière de la pression artérielle et de la protéinurie des 24 h.

EFFETS SECONDAIRES

HTA, leucopénie, asthénie, anorexie, dysgueusie, diarrhée, septicémie, abcès, syncope, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, AVC, AIT, IDM, insuffisance cardiaque, cardiomyopathie, dyspnée, fièvre, épistaxis, élévation de la glycémie et des phosphatases alcalines, diminution des neutrophiles et des globules blancs.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Irinotécan (adaptation des doses si leucopénie ou diarrhée).

ANTINÉOPLASIQUES (21) - ANTICORPS MONOCLONAUX (2)

■ Cétuximab

ERBITUX					
Perfusion IV de 120 min puis 60 min Posologie : Dose initiale 400 mg/m2 Dose hebdomadaire : 250 mg/m2 Prémédication par un **antihistaminique**	1 fl. de 50 mL (2 mg/mL)	HOP	I		

■ Panitumumab

VECTIBIX					
6 mg/kg toutes les 2 sem.	1 fl. de 5 mL (20 mg/mL)		I		

PROPRIÉTÉS

Le **cétuximab**, anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique EGFR, se lie à l'EGFR avec une forte affinité. Il bloque la liaison des ligands endogènes de l'EGFR entraînant l'inhibition de la fonction du récepteur.

Le **panitumumab** est un anticorps monoclonal IgG2 humain anti-EGFR, produit à partir d'une lignée cellulaire de mammifère (CHO) par la technique de l'ADN recombinant, donc sans risque théorique de réaction d'hypersensibilité.

INDICATIONS

Cancer colorectal métastatique chez les patients dont les cellules tumorales expriment le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et le gène KRAS « de type sauvage », en association avec une chimiothérapie, ou en monothérapie, après échec d'un traitement à base d'**oxaliplatine** et d'**irinotécan** ou en cas d'intolérance à l'**irinotécan**.

Traitement du carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou en association avec la radiothérapie.

Traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde récidivant et/ou métastatique de la tête et du cou en association à une chimiothérapie à base de **sels de platine**.

VECTIBIX est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et présentant le gène KRAS non muté (type sauvage), après échec desprotocoles de chimiothérapie à base de **fluoropyrimidine**, **oxaliplatine** et **irinotécan**.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse, **allaitement**, hypersensibilité au **cétuximab**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque de réaction d'hypersensibilité avec dyspnée et éruption cutanée.

Nécessité de prémédication par un antihistaminique.

EFFETS SECONDAIRES

Diarrhée, mucite, alopécie, fièvre, frissons, réaction d'hypersensibilité, éruption cutanée, urticaire, acné, hypotension artérielle, dyspnée, conjonctivite.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Pas de modification de la pharmacocinétique en cas de co-administration avec l'**irinotécan**.

ANTINÉOPLASIQUES (22) - ANTICORPS MONOCLONAUX (3)

■ Alemtuzumab

MABCAMPATH					
Perfusion IV de 120 min 1re sem. : 3 mg J1, 10 mg J2, 30 mg J3 2e sem. : 30 mg x 3/sem. (max. 12 sem.)	3 fl. de 1 mL (30 mg/mL)		I		

PROPRIÉTÉS

Anticorps monoclonal dirigé contre une glycoprotéine (CD52) à la surface des lymphocytes. L'**alemtuzumab** lyse les lymphocytes B et T par l'intermédiaire d'une fixation au complément et d'une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant de l'anticorps.

INDICATIONS

Traitement des leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) chez des patients qui ont été exposés à des **alkylants** et qui n'ont pas manifesté de réponse, complète ou partielle, au **phosphate de fludarabine**, ou chez qui un traitement de ce type a produit une rémission de courte durée seulement (moins de 6 mois).

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse, **allaitement**, hypersensibilité à l'**alemtuzumab**, infection généralisée, VIH.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque de réaction d'hypersensibilité avec dyspnée. Fièvre, frissons, hypotension artérielle.
Nécessité de prémédication par **corticostéroïde** et un **antihistaminique**.

EFFETS SECONDAIRES

Infection. Septicémie. Pneumonie. Herpes simplex. Infection à cytomégalovirus. Infections à *Pneumocystis carinii*. Pancytopénie. Céphalée. Conjonctivite. Hypotension artérielle. Dyspnée. Rage cutanée. Fatigue.

■ Rituximab

MABTHERA					
375 mg/m² 1re perf. : 50 mg/h puis après 30 min augmentation de 50 mg/h toutes les 30 min (max 400 mg/h) Perf. suivantes : 100 mg/h puis après 30 min augmentation de 100 mg/h toutes les 30 min (max 400 mg/h)	2 fl. de 10 mL (100 mg) 1 fl. de 50 mL (500 mg)	HOP HOP	I I		

PROPRIÉTÉS

Le **rituximab** se lie à l'antigène CD20 situé sur les lymphocytes B et induit la lyse cellulaire.

INDICATIONS

LNH folliculaire : en IV 1 fois par sem. pendant 4 sem. En association avec une chimiothérapie : 1er jour de chaque cure. Traitement d'entretien : en IV tous les 3 mois jusqu'à progression de la maladie (max. 2 ans).
LNH diffus à grandes cellules B : 1er jour de chaque cure de chimiothérapie.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse, allaitement.
Hypersensibilité au **rituximab**.
Infection sévère, infection cardiaque sévère.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Syndrome grave de relargage des cytokines. Réaction d'anaphylaxie. Hypotension artérielle. Angine de poitrine. Arythmie. Fibrillation auriculaire. Réactivation d'hépatite B.

EFFETS SECONDAIRES

Fièvre. Frissons. Hypotension artérielle. HTA. Nausées.

ANTINÉOPLASIQUES (23) - ANTICORPS MONOCLONAUX (4)

■ Trastuzumab

HERCEPTIN					
En situation métastatique et adjuvante : 1re inj. : 4 mg/kg en 90 min suivie d'une surveillance de 6 heures Injections suivantes : 2 mg/kg en 30 min toutes les sem. En situation adjuvante : 8 mg/kg en 90 min puis 6 mg/kg toutes les 3 sem.	1 fl. de pdre de 150 mg	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Le **trastuzumab** est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Le **trastuzumab** inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment HER2.

INDICATIONS

Cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de Her2 classée 3 croix par immunohistochimie (IHC) et/ou FISH ou CISH positif en cas de dako2+.
Cancer du sein en situation adjuvante avec surexpression tumorale de Her2 classée 3 croix par IHC et/ou FISH ou CISH positif en cas de dako2+, après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie.
Insuffisance cardiaque.
Association aux **anthracyclines**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Une surveillance étroite doit être réalisée chez les patients ayant des antécédents de problèmes cardiaques ; la surveillance de la fonction cardiaque de tous les patients doit être effectuée pendant la durée du traitement.

EFFETS SECONDAIRES

Douleurs abdominales, asthénie, douleurs thoraciques, frissons, fièvre, céphalées, nausées, les vomissements, arthralgie, myalgie.
La perfusion de ***HERCEPTIN*** peut être associée à des réactions, le plus souvent des frissons, de la fièvre et des symptômes de type grippaux.
Insuffisance cardiaque.

ANTINÉOPLASIQUES (24) - INHIBITEUR DE PROTÉASOME

■ Bortézomib

VELCADE					
1,3 mg/m² J1, J4, J8, J11 toutes les 3 sem.	1 fl. de pdre de 3,5 mg		I		

PROPRIÉTÉS

Le **bortézomib** inhibe le protéasome 26S entraînant un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose de la cellule cancéreuse.

INDICATIONS

En monothérapie pour le traitement du myélome multiple en progression chez des patients ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et qui ont déjà bénéficié ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse, **allaitement**.
Hypersensibilité au **bortézomib**.
Insuffisance hépatique sévère.

Troubles pulmonaires (pneumopathies infiltratives aiguës) ou cardiaques (atteintes péricardiques) sévères.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque de saignement. Surveillance NFS. Surveillance plaquettaire. Thrombocytopénie. Neuropathie périphérique. Risque de convulsion. Hypotension orthostatique. Rétention hydrique. Cardiopathie. Insuffisance hépatique. Amylose.

EFFETS SECONDAIRES

Zona, pneumonie. thrombocytopénie, neutropénie, anémie. neuropathie périphérique hypotension. Dyspnée. vomissements, diarrhées, myalgie perte de poids Insuffisance hépatique

ANTINÉOPLASIQUES (25) - AUTRES

■ Anagrélide

XAGRID					
0,5 mg x 2/j, augmenter par paliers d'une semaine jusqu'à 2,5 mg x 2/j	100 gél. 0,5 mg	475,88	I	100 %	4,76

PROPRIÉTÉS

Les études *in vitro* de la mégacaryocytopoïèse chez l'homme ont établi que l'action inhibitrice de l'**anagrélide** sur la formation des plaquettes s'opère par retardement de la maturation des mégacaryocytes et par réduction de leur taille et de leur ploïdie. L'**anagrélide** est un inhibiteur de l'AMP cyclique phosphodiestérase III.

INDICATIONS

Réduction du nombre élevé de plaquettes chez les patients à risque atteints de thrombocytémie essentielle, présentant une intolérance à leur traitement actuel ou dont le nombre élevé de plaquettes n'est pas réduit à un niveau acceptable par leur traitement actuel.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'**anagrélide**.
Insuffisance hépatique modérée ou sévère.
Insuffisance rénale (Clcr < 50 mL/min).
Absence de contraception féminine efficace.
Grossesse, allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance hépatique. Insuffisance rénale.
Surveillance : hémoglobinémie, leucocytaire, plaquettaire, ASAT, ALAT, urémie, créatininémie.
Pathologie cardiaque.
Femme en âge de procréer.
Enfants.

EFFETS SECONDAIRES

Céphalées. Palpitations. Tachycardie. Rétention hydrique. Nausées. Vomissements. Diarrhées. Anémies. Vertiges. Fatigue et éruptions cutanées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Absorption des contraceptifs hormonaux par voie orale.
Jus de pamplemousse : il inhibe le CYP1A2 et, par conséquent, il est également susceptible de réduire la clairance de l'**anagrélide**.

THÉRAPIES MOLÉCULAIRES CIBLÉES (1)

Définition

Les thérapies moléculaires ciblées désignent des molécules antitumorales capables d'inhiber une voie oncogénique directement impliquée dans la carcinogenèse et/ou la progression des cellules tumorales. Schématiquement, six altérations cellulaires sont impliquées dans la carcinogenèse : résistance à l'apoptose, immortalisation, capacité d'invasion et pouvoir métastatique, angiogenèse, activation autonome des voies de prolifération et indépendance vis-à-vis des signaux antiprolifératifs. Les thérapies moléculaires ciblées visent à bloquer une ou plusieurs de ces caractéristiques retrouvées de façon prépondérante dans une tumeur. Actuellement, les thérapies moléculaires ciblées les plus avancées dans leur développement sont celles inhibant l'angiogenèse et l'activation des voies de prolifération.

Classification

On peut distinguer deux types de thérapies moléculaires ciblées : les **anticorps monoclonaux** et les **inhibiteurs de tyrosine-kinase**. Leurs cibles peuvent être membranaires (EGFR, HER2), cytoplasmiques (mTOR) ou présentes dans le milieu extracellulaire (VEGF).

Les **anticorps monoclonaux** ont une terminologie spécifique : ils finissent tous par le suffixe -mab. La syllabe qui précède le suffixe -mab détermine la source de l'anticorps : u pour humain, xi pour chimérique, zu pour humanisé et o pour murin.

Les **inhibiteurs de tyrosine-kinase** bloquent l'activité tyrosine-kinase d'un récepteur ou d'une protéine cytoplasmique indispensable à la transduction du signal de prolifération. Ces inhibiteurs pénètrent dans la cellule et bloquent de façon spécifique l'activité tyrosine-kinase en rentrant en compétition avec l'ATP.

Les différentes thérapies moléculaires ciblées actuelles

Le tableau ci-dessous résume les thérapies ciblées validées actuellement. En général, les **inhibiteurs de tyrosine-kinase** s'administrent par voie orale de façon quotidienne tandis que les anticorps s'administrent par voie intraveineuse à un intervalle d'une à plusieurs semaines.

INHIBITEURS DE TYROSINE-KINASE (1)

■ Erlotinib

TARCEVA					
Prise orale 150 mg/j en une prise En continu À distance des repas	30 cp. 25 mg 30 cp. 100 mg 30 cp. 150 mg	538,65 1891,96 2330,94	I I I	100 % 100 % 100 %	17,96 63,07 77,70

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur oral de tyrosine-kinase ciblant le récepteur à l'EGR (HER-1) à la surface des cellules tumorales. L'**erlotinib** induit un arrêt de croissance et l'apoptose des cellules tumorales.

INDICATIONS

Traitement des cancers du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base de platine.
Traitement des cancers du pancréas métastatique en association avec la **gemcitabine**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éviter toute prise médicamenteuse concomitante, en particulier les inhibiteurs du CYP3A4.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité, galactosémie, déficit en lactase.
Déconseillé en cas de grossesse ou d'allaitement.

EFFETS SECONDAIRES

Éruption cutanée acnéiforme, paronychies, diarrhée, kératoconjonctivites sèches, nausée, pneumopathie interstitielle, élévation de la bilirubine, hépatite cytolytique.

Thérapies ciblées*

DCI	Nom commercial	Cible moléculaire	Indications préférentielles	Type
Erlotinib	***TARCEVA***	EGFR	Cancer du poumon non à petites cellules, cancer du pancréas	IK
Sorafénib	***NEXAVAR***	VEGFR, PDGFR, RAF	Cancer du rein, hépatocarcinome	IK
Sunitinib	***SUTENT***	VEGFR, PDGFR, c-Kit	Cancer du rein, tumeurs stromales gastro-intestinales	IK
Imatinib	***GLIVEC***	Bcr-Abl, c-Kit	LMC, tumeurs stromales gastro-intestinales, cancer durein	IK
Dasatinib	***SPRYCEL***	Bcr-Abl	LMC	IK
Nilotinib	***TASIGNA***	Bcr-Abl	LMC	IK
Temsirolimus	***TORISEL***	mTOR	Cancer du rein	IK
Cétuximab	***ERBITUX***	EGFR	Cancer colorectal, cancer ORL	Ac
Panitumumab	***VECTIBIX***	EGFR	Cancer colorectal	Ac
Trastuzumab	***HERCEPTIN***	HER2	Cancer du sein	Ac
Rituximab	***MABTHERA***	CD20	Lymphome non-hodgkinien	Ac
Alemtuzumab	***MABCAMPATH***	CD52	LLC	Ac
Bévacizumab	***AVASTIN***	VEGF	Cancer colorectal, cancer du poumon non à petites cellules, cancer du rein	Ac
Bortézomib	***VELCADE***	Protéasome	Myélome, lymphome du manteau	IK

* Ac : anticorps ; IK : inhibiteur de tyrosine-kinase

THÉRAPIES MOLÉCULAIRES CIBLÉES (2)

Effets secondaires

Même si les cibles visées par ces thérapies sont présentes de façon prépondérante dans les tumeurs, elles ne sont pas pour autant absentes des tissus normaux, expliquant la survenue d'effets secondaires des thérapies ciblées.

Ainsi, les antiangiogéniques (***AVASTIN***, ***NEXAVAR***, ***SUTENT***) s'accompagnent d'une hypertension artérielle ou de'une protéinurie résultant du blocage du VEGF rénal ou de diarrhée.

Effets secondaires cutanés

Les anti-EGFR (***TARCEVA***, ***ERBITUX***) induisent fréquemment un rash cutané acnéiforme (EGFR exprimé au niveau de la peau). Ces effets secondaires peuvent avoir des répercussions sur l'observance du traitement.

Ordonnance pour les effets secondaires cutanés induits par les inhibiteurs d'*Epidermal Growth Factor*

DEXERYL (**glycérol + vaseline**) tube de 250 g : 1 appl./j sur le corps (zones sèches).
DERMOCUIVRE tube de 100 g : appl. à volonté sur le visage.
ÉRYTHROGEL tube de 30 g : 1 appl./j sur les zones pustuleuses sur peau sèche et nettoyée au savon.
Si lésion très inflammatoire : ***DIPROSONE*** crème : 1 appl. matin et soir.
VIBRAMYCINE N 100 mg : 1 cp./j pendant 15 j puis 1 cp. un jour sur deux pendant 15 j puis arrêt.

Effets secondaires digestifs

La diarrhée est fréquente, parfois sévère, conduisant à diminuer la posologie des thérapies ciblées. On propose un traitement symptomatique :

– ***IMODIUM*** : 2 gél. après la première selle diarrhéique puis 1 gél. après chaque selle diarrhéique ;

– ***QUESTRAN*** : 1 à 3 sach./j.

Ordonnance pour la mucite induite par les inhibiteurs de mTOR

Bains de bouche : 150 mL d'***ÉLUDRIL*** dans 350 mL de **bicarbonate de sodium** (1,4 %) : faire 4 à 6 bains de bouche par jour.
LORAMYC (**miconazole**) (50 mg cp. gingival muco-adhésif LP) : application d'un cp. une fois par jour, pendant 7 à 14 j en fonction de la réponse clinique (apposer sur la gencive supérieure au-dessus d'une incisive).
HYALUGEL (spray ou gel gingival anti-inflammatoires) : appli. 3 à 5 fois par jour après les principaux repas, pendant 3 à 4 sem., jusqu'à disparition complète des symptômes.

INHIBITEURS DE TYROSINE-KINASE (2)

■ Sorafénib

NEXAVAR					
Prise orale 400 mg 2 fois/j En continu À distance des repas	112 cp. 200 mg	3898,11	I	100 %	34,80

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur oral de tyrosine-kinase ciblant les récepteurs au VEGFR (VEGFR-1 et 2), PDGFR, c-Kut, Raf-kinase à la surface des cellules tumorales. Le **sorafénib** inhibe la croissance tumorale en diminuant la vascularisation des tumeurs.

INDICATIONS

Traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'**interféron alfa** ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.
Traitement du carcinome hépatocellulaire localement avancé et/ou métastatique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Complication de cicatrisation des plaies.
En cas d'antécédent d'infarctus du myocarde, d'angor, d'insuffisance coronarienne, de clip vasculaire, d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, d'embolie pulmonaire.
Surveillance de la pression artérielle et de la protéinurie des 24 h.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité, grossesse, allaitement.
Insuffisance coronarienne sévère, HTA instable.

EFFETS SECONDAIRES

Diarrhées, nausées, élévation des enzymes pancréatiques et hépatiques, hypertension artérielle, troubles cardiaques, dysphonie, alopécie rare, éruptions cutanées, acouphènes, hémorragies, thrombopénie.

THÉRAPIES MOLÉCULAIRES CIBLÉES (3)

Effets secondaires cardiovasculaires des antiangiogéniques : hypertension artérielle

Si la pression artérielle est >140/90 mmHg avant le traitement antiangiogénique (ou > 120/80 mmHg avec facteurs de risque cardiovasculaire) : introduire un traitement par un **inhibiteur calcique** puis débuter le traitement antiangiogénique.

Surveiller la pression artérielle chaque semaine pendant les 8 premières semaines puis avant chaque cycle:

• si la pression artérielle est < 130/80 mmHg : continuer le traitement antiangiogènique;

• si la pression artérielle est > 130/80 mmHg :

– en cas d'antécédent de cardiopathie ischémique, faire une dose test de dérivés nitrés (5 à 10 mg). Si la pression artérielle se normalise rapidement, ajouter des dérivés nitrés en libération prolongée au traitement antihypertenseur antérieur et continuer les antiangiogéniques. En l'absence de réponse aux dérivés nitrés, renforcer le traitement antihypertenseur antérieur et continuer les antiangiogéniques;

– en l'absence de cardiopathie ischémique : continuer les antiangiogéniques et renforcer le traitement antihypertenseur antérieur.

Privilégier : **dérivés nitrés**, **inhibiteurs calciques** autres que le **vérapamil** et **diltiazem** (inhibiteurs du CYP3A4) , **bêtabloquants**, **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** et **diurétiques**.

Effets secondaires néphrologiques des antiangiogéniques

Réaliser une bandelette urinaire avant chaque cycle.

En cas de protéinurie ++, réaliser une protéinurie sur 24 h :

– si la pression artérielle est < 130/80 mmHg : avis néphrologique en cas d'hématurie associée ou de protéinurie > 1 g/24 h ;

– si la pression artérielle est > 130/80 mmHg : traiter l'hypertension artérielle. En cas de persistance de la protéinurie, raisonner comme précédemment.

INHIBITEUR DE TYROSINE-KINASE (3)

■ Sunitinib

SUTENT					
50 mg/j pendant 4 sem. puis fenêtre thérapeutique de 2 sem. ou 37,5 mg/j en continu	28 gél. 12,5 mg 28 gél. 25 mg 28 gél. 50 mg	1438,05 2850,45 5675,25	I I I	100 % 100 % 100 %	51,36 101,80 202,69

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur oral de tyrosine-kinase ciblant les récepteurs au VEGFR (VEGFR-1 et 2), PDGFR, c-Kut, Raf-kinase à la surface des cellules tumorales. Le **sunitinib** inhibe la croissance tumorale en diminuant la vascularisation des tumeurs.

INDICATIONS

Traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes nonrésécables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le **mésylate d'imatinib** dû à une résistance ou à une intolérance.
Traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques après échec d'un traitement à base d'**interféron alpha** ou d'interleukine 2.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas d'antécédent d'infarctus du myocarde, d'angor, d'insuffisance coronarienne, de clip vasculaire, d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, d'embolie pulmonaire.
Surveillance de la pression artérielle et de la protéinurie des 24 h.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité, grossesse, allaitement.
Insuffisance coronarienne sévère, HTA instable.

EFFETS SECONDAIRES

Fatigue précoce, diarrhées, nausées, stomatites, dyspepsie (digestion difficile), pigmentation jaune de la peau, hypertension artérielle, hypothyroïdie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Association déconseillée avec la **dexaméthasone**, la **phénytoïne**, la **carbamazépine**, la **rifampicine**, le **phénobarbital**, les préparations à base de millepertuis, le **ritonavir**, l'**itraconazole**, l'**érythromycine**, la **clarithromycine**, le jus de pamplemousse et le **kétoconazole** qui font varier les concentrations du **sunitinib**.

■ Temsirolimus

TORISEL					
25 mg administrés en perfusion IV d'une durée de 30 à 60 min une fois/sem.	fl. à 25 mg/mL		I		

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur de protéine mTOR qui contrôle l'induction de la transcription de nombreux ARNm impliqués dans la carcinogenèse.

INDICATIONS

Traitement de première intention du carcinome rénal avancé chezles patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Une prémédication avec 25 à 50 mg de **diphénhydramine** en intraveineuse (ou un **antihistaminique** comparable) doit être instaurée environ 30 min avant le début de chaque perfusion de ***TORISEL***.

CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance rénale sévère.
Insuffisance hépatique.

EFFETS SECONDAIRES

Anémie, rash, hyperlipidémie, hyperglycémie, hypercholestérolémie, œdèmes périphériques, diarrhée et stomatite.

CANCERS - RADIOTHÉRAPIE

Règles générales

• Intégrer la radiothérapie dans la stratégie thérapeutique.
• Préciser les enjeux car elle conditionne la réalisation du traitement.

Radiothérapie à visée curative ou palliative

Elle conditionne :
– la dose totale, la dose par fraction, en grays (Gy) ;
– l'étalement du traitement ;
– la protection ± importante des organes sains.

Association à d'autres étapes thérapeutiques : chirurgie ou chimiothérapie

► *Préciser des critères techniques*
• Apprécier la radiosensibilité attendue.
• Déterminer le volume cible.
• Déterminer les contraintes anatomiques du volume cible, des organes de voisinage (conformation/TDM/IRM).
• Choix du rayonnement (radiothérapie externe : photons X, γ, électrons, curiethérapie).
• Choix des faisceaux.
• Dosimétrie.

► *Développer la cardiothérapie conformationnelle*

► *Présenter le traitement au patient*

► *Prescription et surveillance du traitement*

Surveillance

Elle est d'autant plus aisée que le patient et le médecin traitant sont informés.

Évaluer la toxicité

• Surveillance clinique ± biologique en fonction des cibles d'irradiation (hémogramme).
• Description et sévérité des effets secondaires.

Évaluer l'efficacité

Selon l'enjeu fixé de la radiothérapie :
– contrôle local curatif ;
– contrôle local palliatif ;
– traitement symptomatique : à visée antalgique, hémostatique, décompressive.

Complications

Cutanées

• *Érythème cutané, ou brûlures cutanées* : ***ÉOSINE AQUEUSE***, ***BIAFINE*** (sauf dans les 4 h précédant l'irradiation).
• *Exfoliation cutanée, suintement* : arrêt momentané de la radiothérapie.
• *Épidermite sèche* : crème hydratante.

Muqueuses

• *Mucite oropharyngée* : bains de bouche (**tricarbonates** + **antifongiques**), **antalgiques**.
• *Œsophagite* : **topiques antiulcéreux** (***KÉAL***), **inhibiteur de la pompe à protons**, **oméprazole** 20 mg/j, **antalgiques**, surveiller l'apport hydrique et alimentaire.
• *Irritation intestinale* : ***IMODIUM***, surveiller l'apport hydrique et alimentaire.
• *Cystite* : ECBU, **antiseptique**, apport hydrique.

Digestives

• *Nausées - vomissements* : **antiémétiques** ; **5 anti-HT3** si irradiation abdominale étendue.

Hématologiques

• *Anémie, leuconeutropénie et/ou thrombopénie*.

CANCERS - DOULEUR (1)

Prérequis pour le traitement de la douleur

– Évaluation des caractéristiques de la douleur.
– Évaluation de son intensité.
– Évaluation des traitements antérieurs reçus.
– Examen clinique, centré sur la tumeur, les zones douloureuses et examen neurologique.
– Conséquences de la douleur sur le psychisme du patient, l'entourage et les retombées sociales.

Objectifs :

• Comprendre le ou les mécanismes impliqués : douleur par excès de stimulation nociceptive, par désafférentation ou neurogène, post-thérapeutique, intercurrente, et/ou composante psychoaffective.
• Définir les objectifs et les priorités de la prise en charge : retrouver un sommeil nocturne, conserver un éveil diurne, permettre une mobilisation passive et active, éduquer le patient à une autogestion de l'évaluation de la douleur et de son traitement, vivre dans l'environnement familier.
• Diriger le(s) traitement(s) proposé(s) et les soins.
• Permettre l'évaluation (échelles qualitatives et quantitatives, etc.).

Moyens thérapeutiques

Traitement de la maladie tumorale

Si la maladie tumorale est cause de la douleur.

► *Traitement médical*
Chimiothérapie, hormonothérapie.

► *Radiothérapie*
Radiothérapie antalgique osseuse ou de décompression.

► *Chirurgie*
Exérèse tumorale, dérivation digestive ou urinaire, chirurgie d'exérèse ou de consolidation osseuse, chirurgie de décompression médullaire ou d'épidurite.

► *Isotopes*
Strontium 90.

► *Radiologie interventionnelle*
Embolisation, cimentoplastie.

CANCERS - DOULEUR (2)

Traitements antalgiques

• **Antalgiques** non opioïdes :
– **paracétamol** ;
– **aspirine**.
• **Opioïdes** faibles :
– **codéine** seule ou associée ;
– **dextropropoxyphène** associé.
• **Opioïdes** forts :
– agonistes purs : **sulfate de morphine**, **chlorydrate de morphine**, **péthidine**, **dextromoramide** ;
– agonistes antagonistes : **buprénorphine**, **nalbuphine**.

Rapport de dose entre la morphine et les autres antalgiques

morphine orale	1
codéine 10 mg **morphine** : 60 mg codéine	1/6
dextropropoxyphène 10 mg **morphine** : 60 mg **dextropropoxyphène**	1/6
péthidine 10 mg **morphine** : 50 mg **péthidine**	1/5
dextromoramide 10 mg **morphine** : 5 mg **dextromoramide**	2
buprénorphine 10 mg **morphine** : 0,33 mg **buprénorphine**	30
fentanyl 10 mg **morphine** : 0,01 mg **fentanyl**	100

Co-antalgie

Anti-inflammatoires non stéroïdiens, **corticostéroïdes**, **antidépresseurs**, **antiépileptiques**, **neuroleptiques**, **antispasmodiques**, **biphosphonates**.

Aide psychologique

Traitements invasifs

Blocs nerveux, neurochirurgie.

Méthodes physiques

Physiothérapie.

Indications thérapeutiques

10 principes

• Croire aux plaintes douloureuses.
• Traiter, si possible, la cause.
• Hiérarchiser la prescription en fonction du type et de l'intensité de la douleur.
• Prescription régulière, à heure fixe.
• Privilégier la voie orale.
• Garder le patient vigilant.
• Prévenir et dépister les effets indésirables.
• Privilégier les associations co-analgésiques.
• Réévaluer régulièrement l'efficacité du traitement.
• Maintenir un soutien psychologique.

Les indications et les choix thérapeutiques seront d'autant mieux pris en charge que l'évaluation étiopathogénique aura été faite.

CANCERS - DOULEUR (3)

Douleurs par excès de stimulation

Douleurs légères (palier 1 de l'OMS)

Elles permettent au patient de réaliser la plupart de ses activités. On utilise des antalgiques non opioïdes :
– **paracétamol** : 1 cp. à 500 mg ou 1 g toutes les 4 h ;
– alternance de **paracétamol** : 1 cp. à 500 mg ou 1 g toutes les 8 h, et d'**aspirine** 500 mg à 1 g toutes les 8 h.

Douleurs d'intensité moyenne (palier 2 de l'OMS)

Elles limitent les activités, pouvant perturber le repos. On utilise d'emblée des opioïdes faibles :
– **codéine** associée au **dextropropoxyphène** : **codéine** (associée) de 30 à 60 mg toutes les 4 h, ou **dextropropoxyphène** (associé) de 30 à 60 mg toutes les 4 h.

Douleurs intenses (palier 3 de l'OMS)

Elles sont invalidantes avec retentissement clinique général et psychoaffectif. On utilise des opioïdes forts : **morphine** ou **fentanyl** :
– par voie orale ;
– en débutant à la dose quotidienne de 1 mg/kg réparti :
• soit toutes les 4 h (**morphine**),
• soit toutes les 12 h (**morphine LP**) ;
– **fentanyl** par voie transdermique/72 h en cas de besoin stable en morphine. Correspondance **morphine-fentanyl** : voir tableau antalgiques opiacés dans le chapitre *Rhumatologie* (Antalgiques opiacés [6]) ;
– après insuffisance ou inefficacité des paliers antérieurs qui ne doivent pas être trop prolongés, ou d'emblée si les douleurs se présentent intenses.
Prévention immédiate des effets secondaires attendus : constipation (activité physique), apports liquides, **lubrifiants**, **laxatifs**, élimination de fécalome ; nausées, vomissements : **antiémétiques**.

Douleurs osseuses : co-antalgie

Anti-inflammatoires non stéroïdiens
+ **antalgiques** qui sont souvent d'efficacité partielle, nécessitant une co-antalgie. La persistance de douleurs ne doit pas conduire à l'augmentation systématique des doses du fait de leur inefficacité et de l'apparitions des effets secondaires. Représente une des causes fréquentes de surdosage en **morphine**.
± **corticoïdes**,
± **biphosphonates**,
+ repos,
± **cytoprotecteurs** ou **antiacides**.

CANCERS - DOULEUR (4)

Alternative à la morphine orale

Voie intraveineuse

En perfusion continue sur cathéter : dose/24 h = 1/2 de la dose par voie orale ; on peut discuter avec un centre spécialisé l'utilisation d'une pompe autocontrôlée qui permet, à partir d'une dose de morphine de fond, de rajouter des bolus lors de douleurs paroxystiques.

Voie sous-cutanée

- Injections toutes les 4 h.
- Infusion continue ou pompe portable externe.

Voie rectale

Poudre de morphine, à posologie équivalente à la voie orale, dans 4 g de beurre de cacao et 1 g de cire blanche fondue sans dépasser 30 mg par prise.

Douleurs de désafférentation nécessitant en règle une association médicamenteuse*

Douleurs neurogènes

- **Antalgiques** pouvant être efficaces dans les phases aiguës ; beaucoup moins efficaces sur la phase chronique. De ce fait, il ne faut pas augmenter systématiquement la posologie car cela se traduit par une poursuite de l'inefficacité et l'apparition d'effets secondaires. Surdosage en **morphine** fréquent.
- **Antidépresseurs imipraminiques** ou **antiépileptiques** type ***NEURONTIN*** ou ***LYRICA***.
- **Corticoïdes** si les douleurs sont dues à une compression nerveuse.

Douleurs viscérales

- **Antalgiques** adaptés à l'intensité de la douleur.
- **Corticoïdes**.
- **Antispasmodiques**.

* La pharmacologie des **antalgiques** est traitée dans le chapitre Rhumatologie-Antalgiques opiacés.

CANCER DU SEIN NON MÉTASTATIQUE (1)

L'enjeu est curatif.
Les objectifs sont les suivants :
– contrôle local ;
– contrôle de la maladie métastatique potentielle ;
– contrôle des effets secondaires du traitement ;
– résultat fonctionnel et esthétique ;
– réinsertion.

Cancer du sein non métastatique opérable d'emblée

• Traitement loco-régional dicté par le geste chirurgical.
• Traitement médical adjuvant basé sur des critères pronostiques.

Chirurgie conservatrice + radiothérapie ou chirurgie non conservatrice

► *Chirurgie conservatrice*
Si la tumeur est unique, limitée, à exérèse complète histologique probable avec un résultat esthétique (T ≤ 30 mm) :
– tumorectomie élargie à résection tumorale complète ;
– examen extemporané pour confirmation de tumeur maligne invasive ;
– évidement ganglionnaire axillaire emportant au minimum 10 ganglions ; étude du ganglion sentinelle en cours d'évaluation ;
– puis radiothérapie du sein de 50 Gy en 25 séances ± surimpression du lit tumoral (+ 10 à 30 Gy), aires ganglionnaires (axillaire voire sus-claviculaire, sous-claviculaire et mammaire interne).

► *Chirurgie non conservatrice*
Si la conservation est non indiquée ou si c'est le choix de la patiente :
– examen extemporané pour confirmer le diagnostic de tumeur maligne invasive ;
– mastectomie radicale modifiée (conservant le grand et le petit pectoral) ;
– évidement ganglionnaire axillaire ; étude du ganglion sentinelle en cours d'évaluation ;
– radiothérapie des aires ganglionnaires.

► *Cas particuliers*
Si la marge d'exérèse est envahie après chirurgie d'exérèse :
– discuter reprise chirurgicale pour réexcision ou mastectomie radicale modifiée ;
– en cas de refus de la mastectomie : radiothérapie du sein avec surimpression du lit tumoral ;
– discuter reconstruction mammaire d'emblée à condition qu'elle ne gêne pas l'application du traitement local (radiothérapie) et général (chimiothérapie) d'emblée.

► *Complications chirurgicales*
• Mastectomie radicale modifiée : rares infections ou désunions. Cicatrice inesthétique.
• Chirurgie conservatrice : hématomes, abcès peu fréquents. Résultats esthétiques inconstants.
• Évidement ganglionnaire axillaire : hématomes, lymphocèle, limitation transitoire de la mobilité de l'épaule et lymphœdème.

► *Complications de la radiothérapie*
• Aiguës : érythème cutané, épithélite exsudative, lymphœdème.
• À distance : œdème du sein, fibrose, rétraction cutanée, douleur, déformation, télangiectasies, complications cardiaques, pulmonaires, plexite.

CANCER DU SEIN NON MÉTASTATIQUE (2)

Traitement général

Il dépend de la mise en évidence de facteurs pronostiques péjoratifs du cancer du sein non métastatique :
– envahissement ganglionnaire axillaire : N+ (nombre) ;
– récepteurs hormonaux négatifs ;
– récepteurs œstrogéniques (RO-) ;
– récepteurs à la progestérone (RP-) ;
– surexpression du récepteur c-ERB2 ou amplification du gène HER2 ;
– grade histologique III ;
– âge < 35 ans.

► *Cas de figure [1]*

• **Tumeurs sans surexpression ou amplification d'HER2, quel que soit le statuthormonal :**
– Pour les N+, chimiothérapie associant **anthracyclines** et **taxanes** de manière séquentielle ou concomitante ou schéma avec **taxanes** et sans **anthracyclines**.
– Pour les N-, schéma avec **anthracyclines** et sans **taxanes**. Un schéma avec **taxanes** sans **anthracyclines** ou associant **taxanes** et **anthracyclines** peut être proposé.

• **Tumeurs avec surexpression ou amplification d'HER2, quel que soit le statuthormonal :**
Schéma séquentiel associant **anthracyclines** et **taxanes** pour diminuer la dose cumulée d'**anthracyclines** avant la prescription du **trastuzumab**.

• **Tumeurs hormonosensibles quel que soit le statut HER2 :**
– Patientes non ménopausées : castration quelle que soit la méthode ou **tamoxifène**.
– Patientes ménopausées : **inhibiteurs de l'aromatase** d'emblée : **létrozole**, **anastrozole**.
– Si non-rechute après 2 ans de **tamoxifène** : **exemestane** ou **anastrozole**.
– Prolongation de l'hormonothérapie après 5 ans de **tamoxifène** par un **inhibiteur de l'aromatase** pour les patientes à mauvais pronostic (N+) : **létrozole** ou **anastrozole**.

• **Prescription du trastuzumab en adjuvant :**
Le **trastuzumab** est prescrit après les **anthracyclines**, pour une durée de 12 mois. Les administrations toutes les semaines ou toutes les 3 semaines sont acceptées.

► *Complications de la chimiothérapie*

• Complications aiguës : alopécie, nausées, vomissements, extravasation, neutropénie fébrile.
• Complications tardives : cardiotoxicité, leucémie aiguë.

Cancer du sein localement évolué non métastatique T3, T4 Nx ou Tx N2, N3

• Traitement médical initial par chimiothérapie première, néoadjuvante (pas de protocole de référence) pour assurer le contrôle précoce des micrométastases et permettre un traitement local conservateur.
• Puis traitement loco-régional en fonction du résidu tumoral : chirurgie conservatrice si possible + radiothérapie ou radiothérapie exclusive plutôt que chirurgie + radiothérapie (traitement médical adjuvant).

Cancer du sein inflammatoire

Définition clinique : sein augmenté de volume avec érythème cutané.
• Traitement médical initial du fait de la fréquence élevée des micrométastases (80 à 100 %) : polychimiothérapie. Pas de protocole de référence. Essai thérapeutique recommandé.
• Puis traitement loco-régional : radiothérapie ou mastectomie + radiothérapie.

CONSENSUS

[1] RPC Saint-Paul-de-Vence 2007 « Cancers du sein », *FNCLCC*, 2007, www.fnclcc.fr

CANCER DU SEIN - CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE

Protocoles

PROTOCOLE	MÉDICAMENTS	DOSES mg/m²	VOIE D'ADMINISTRATION	RYTHME D'ADMINISTRATION
CMF	**Cyclophosphamide**	100/500	PO/IV	J1 à J14/J1, J8
	Méthotrexate	40	IV	J1 et J8
	Fluorouracile	500	IV	J1 et J8 J1 = J28
Le **cyclophosphamide** oral peut être remplacé par du **cyclophosphamide** IV à la dose de 600 mg/m² à J1 et J8				
FAC	**Fluorouracile**	500	IV	J1
	Doxorubicine	50	IV	J1
	Cyclophosphamide	500	IV	J1 J1 = J21
La **doxorubicine** peut être remplacée par l'**épirubicine** IV à la dose de 50 mg/m² (FEC50) ou de 75 mg/m² (FEC75) à J1				
AC	**Doxorubicine**	60	IV	J1
	Cyclophosphamide	600	IV	J1 J1 = J21
TC	**Docétaxel**	75	IV	J1 J1 = J21
	Cyclophosphamide	500	IV	
TAC	**Docétaxel**	75	IV	J1 J1 = J21
	Doxorubicine	50	IV	
	Cyclophosphamide	500	IV	
TAXOL hebdo	**Paclitaxel**	80	IV	J1, J8, J15, J21, J28, J35 J1 = J49
TAXOTERE	**Docétaxel**	100	IV	J1 J1 = J21

CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE

L'enjeu est palliatif.
Les objectifs sont les suivants :
– contrôle de la maladie symptomatique ;
– contrôle des effets secondaires du traitement ;
– conservation et prolongement d'une bonne qualité de vie.

Indications thérapeutiques de première ligne métastatique

Traitement spécifique

Ses indications sont définies sur des éléments pronostiques :
– âge ;
– statut hormonal ;
– présentation métastatique : site, évolutivité, caractéristiques de la tumeur primitive, essentiellement la positivité des récepteurs hormonaux, traitement adjuvant et délai sans rechute et sur les symptômes ou les risques fonctionnels.

► *Lésion non viscérale (peau, ganglions) ou viscérale non menaçante, peu évolutive (ex. poumon ou faible volume tumoral)*

• Hormonothérapie par **tamoxifène** ou **létrozole** si non prescrit en phase adjuvante ou si reprise évolutive après arrêt de celui-ci depuis un délai > 12 à 24 mois.

• Sinon envisager une hormonothérapie par un **inhibiteur d'aromatase**, un **progestatif** ou une chimiothérapie.

• Chez les femmes non ménopausées, envisager une castration hormonale soit chimique par analogue LH-RH soit radicale par chirurgie plutôt que par radiothérapie, associée ou non au **tamoxifène** ou **létrozole**.

► *Lésion viscérale lentement évolutive, peu menaçante avec délai depuis le traitement de la lésion primitive > 24 à 36 mois*

• Hormonothérapie d'autant plus que la tumeur initiale présentait des récepteurs hormonaux positifs et/ou que le délai sans rechute est long (> 5 ans).

► *Lésion viscérale menaçante sur le plan vital ou fonctionnel ou si évolution rapide ou si rechute dans les 12 mois d'un traitement adjuvant*

• Chimiothérapie.

• Si femme < 70 ans et rechute après 12 mois ou rechute dans les 12 mois d'un traitement adjuvant sans **anthracyclines** : protocole de première ligne métastatique comprenant une **anthracycline** ou un **taxane**.

• Si femme < 70 ans et rechute dans les 12 mois d'un traitement adjuvant avec **anthracyclines** : proposer protocole comprenant **taxane** (plutôt **docétaxel** que **paclitaxel** en monothérapie) ou de la **vinorelbine** (***NAVELBINE*** seule ou protocole FUN), association en cours d'évaluation.

• Si femme d'âge physiologique élevé : ***NAVELBINE*** ou **capécitabine** seule ou un **taxane**.

► *Recherche d'une surexpression de Her2 Neu*

Si positif : +++ *Herceptest* ou FISH Herceptine seul ou associé à **paclitaxel**.

Traitement symptomatique

Il faut envisager, dans tous les cas, le traitement symptomatique non spécifique à chaque décision de modalités thérapeutiques :
– radiothérapie antalgique ;
– métastasectomie ;
– chirurgie d'enclouage ou d'ostéosynthèse si lésion ostéolytique menaçante ;
– chirurgie de décompression médullaire de localisations vertébrales ou d'épidurite ;
– cimentoplastie de lésion ostéolytique vertébrale, de lésion unique notamment cérébrale ;
– prescription de diphosphonates à visée préventive ou consolidatrice des ostéolyses secondaires ;
– traitement des hypercalcémies, en plus des traitements antalgiques non spécifiques des douleurs chroniques.

CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE - CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE

Protocoles

PROTOCOLE	MÉDICAMENTS (DCI)	DOSES mg/m²/j	VOIE D'ADMINISTRATION	RYTHME D'ADMINISTRATION
FAC	**Fluorouracile** **Doxorubicine** **Cyclophosphamide**	500 mg 50 500	IV IV IV	J1 J1 J1 J1 = J21
FEC	**Fluorouracile** **Épirubicine** **Cyclophosphamide**	500 mg 50 ou 75 500	IV IV IV	J1 J1 J1 J1 = J21
AC	**Doxorubicine** **Cyclophosphamide**	60 600	IV IV	J1 J1 J1 = J21
EMV	**Épirubicine** **Méthotrexate** **Vincristine**	50 20 1	IV IV IV	J1 J1 J1 J1 = J21
NAVELBINE	**Vinorelbine**	30	IV	J1 J1 = J8
FUN	**Fluorouracile** **Vinorelbine**	750 30	IV 24 h IV	J1 à J5 J1 et J5 J1 = J21
TAXOTÈRE	**Docétaxel**	100	IV	J1 = J21

ANTIŒSTROGÈNES

■ Tamoxifène

NOLVADEX					
20 mg pendant 5 ans pour le traitement adjuvant	30 cp. 10 mg 30 cp. 20 mg	8,60 17,69	I I	100 % 100 %	0,29 0,59

■ Fulvestrant

FASLODEX					
250 mg x 1/mois	1 sol. inj. 250 mg/5 mL	458,56	I	100 %	458,56

PROPRIÉTÉS

Hormone antiœstrogène. Action œstrogénique faible. Action sur les récepteurs œstrogéniques cellulaires et sur les facteurs de croissance tumorale.

INDICATIONS

Cancer du sein.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque d'augmentation des symptômes cliniques à l'initiation du traitement. Suivi gynécologique car augmentation de fréquence du cancer de l'endomètre.

EFFETS SECONDAIRES

Bouffées de chaleur, hyperplasie ou atrophie endométriale, métrorragies, nausées, troubles visuels, thrombose veineuse, prurit vulvaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Anticoagulants oraux (augmentation d'effet).

INHIBITEURS DE L'AROMATASE

■ Anastrozole

ARIMIDEX					
1 cp./j	28 cp. 1 mg	127,70	I	100 %	4,56

■ Létrozole

FÉMARA					
1 cp./j	30 cp. à 2,5 mg	136,85	I	100 %	4,56

PROPRIÉTÉS
Inhibition de l'aromatase. Inhibition de la biosynthèse des œstrogènes. Diminution des taux d'œstradiol et des androgènes. Pas de retentissement sur la stéroïdogenèse surrénalienne.

INDICATIONS
Cancer du sein.

CONTRE-INDICATIONS
Grossesse et **allaitement**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Insuffisance hépatique ou rénale sévère.

EFFETS SECONDAIRES
Prurit, douleur au point d'injection, ou tuméfaction ou granulome, éruption cutanée, alopécie, somnolence, céphalées, vertiges, bouffées de chaleur, phlébite, troubles digestifs, spotting, crampes.

CANCER DE L'OVAIRE (1)

Tumeurs épithéliales de l'ovaire au stade précoce

Stade I (FIGO*), limité à 1 ovaire (IA), aux 2 ovaires (IB), avec végétations néoplasiques à la surface ovarienne, ou avec rupture capsulaire ou avec ascite (IC).

Traitement chirurgical

Il doit suivre une procédure standard (checklist préétablie) et complète qui doit mener au stade exact et à la rémission complète macroscopique. Sa qualité influence de façon prépondérante les résultats de la stratégie thérapeutique.

► *Voie d'abord*
Médiane sous-ombilicale agrandie si besoin.

► *Cytologie d'ascite*
Avec évacuation si elle est présente, ou irrigation-lavage de la cavité péritonéale avec prélèvement de liquide dans le cul-de-sac de Douglas, les gouttières pariéto-coliques et sous les coupoles diaphragmatiques en son absence.

► *Examen de l'ensemble de la cavité abdomino-pelvienne*
Avec biopsies systématiques péritonéales des lésions suspectes :
– péritoine : coupole sous-diaphragmatique droite et gauche, capsule de Glisson, péritoine pariétal, péritoine viscéral ;
– foie, voies biliaires, estomac, pancréas, rate ;
– épiploon avec résection ;
– grêle, mésentère, appendice, cadre colique ;
– ovaire controlatéral, utérus, trompes ;
– ganglions mésentériques, pelviens et lombo-aortiques : biopsie de ganglion suspect.

► *Exérèse de la tumeur primitive*
Annexectomie bilatérale avec hystérectomie + omentectomie + appendicectomie.

► *Cas particuliers*
• Femme désirant conserver la possibilité d'une grossesse : conservation de l'ovaire controlatéral si macroscopiquement normal ± biopsie et de l'utérus dans les stades IA, ± IB et de grade 1 ou 2 de malignité.
• Chirurgie première incomplète : envisager nouvelle intervention.

Traitement complémentaire ou adjuvant

• Pas de traitement complémentaire dans les stades IA, IB, ou grade 1 ou 2.
• Si stade IC ou grade 3 de malignité ou tumeurs à cellules claires : traitement complémentaire par chimiothérapie (par association de **carboplatine-paclitaxel**) pour 4 à 6 cycles.

Tumeurs épithéliales de l'ovaire localement avancées

Stade II FIGO avec extension pelvienne (IIA, B, C), stade III FIGO avec métastases péritonéales en dehors de pelvis ou adénopathies régionales métastatiques, et stade IV FIGO avec atteinte métastatique.

Le traitement associe chirurgie et traitement complémentaire.

* FIGO : Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique.

PROGESTATIFS

Acétate de médroxyprogestérone

FARLUTAL					
500 mg ou 1 g/j	30 cp. 500 mg	82,85	I	100 %	2,76
FARLUTAL RETARD					
500 mg ou 1 g/j en IM profonde pendant 4 sem., puis 1 g/sem.	1 amp. inj. IM, 5 mL/500 mg retard	5,00	I	100 %	5,00

Mégestrol

MEGACE					
160 mg/j en une prise orale	30 cp. à 160 mg	82,86	I	100 %	2,76

PROPRIÉTÉS

Progestatif de synthèse. Blocage de l'axe hypophyso-ovarien et surrénalien. Diminution des taux d'œstradiol et des androgènes. Diminution de l'activité de l'œstradiol sur les cellules tumorales en se fixant sur les récepteurs à la progestérone.

INDICATIONS

Cancers du sein et de l'endomètre.

CONTRE-INDICATIONS

HTA sévère, antécédents de thrombophlébite, anomalies biologiques hépatiques, **grossesse** et **allaitement**.

EFFETS SECONDAIRES

Prise de poids, aménorrhée, métrorragies, phlébite, embolie pulmonaire, sueurs, tremblements, prurit.

CANCER DE L'OVAIRE (2)

Traitement chirurgical initial

► *But*
Réduction tumorale la plus complète possible, tout en limitant la morbidité :
– à réaliser par un chirurgien formé à ce type d'intervention ;
– sa qualité influence le pronostic.

► *Voie d'abord*
Médiane à cheval par l'ombilic, agrandie au besoin.

► *Exploration abdominale*
Cf. Traitement chirurgical stade précoce.

► *Exérèse tumorale*
• Annexectomie bilatérale avec hystérectomie.
• Omentectomie.
• ± Appendicectomie.
• Résection maximale des masses tumorales intrapéritonéales et péritonéales, ± résection partielle, économe de grêle ou de côlon.
• ± Exérèse ganglionnaire en fonction de la qualité de l'exérèse des masses tumorales intra-abdominales.

► *Équipe entraînée*
Bon équilibre entre exérèse maximale et morbidité pour ne pas retarder la mise en route de la chimiothérapie complémentaire.

► *Cas particuliers*
• Si l'intervention chirurgicale initiale est jugée insuffisante par l'équipe entraînée :
– soit reprise chirurgicale immédiate ;
– soit différée après 2 à 3 cycles de traitement médical par chimiothérapie.
• En cas de blindage pelvien, d'évolution métastatique importante, d'altération de l'état général ne permettant pas d'envisager une chirurgie maximale, peuvent être discutées, après entretien avec l'équipe entraînée, une chirurgie limitée pour biopsie, une exploration pour inventaire de l'atteinte et la mise en route d'une chimiothérapie première, avant de rediscuter en fonction de l'évolution d'une chirurgie d'exérèse tumorale.

Traitement médical : chimiothérapie

• Polychimiothérapie à base de platine : **paclitaxel-carboplatine** pour une durée de 6 cycles (stades II, III).
La place de la **doxorubicine** reste controversée.
• En cas d'intervention chirurgicale initiale suboptimale : éventuelle réintervention après le 2e ou le 3e cycle, puis reprise de la chimiothérapie.

► *Toxicité de la chimiothérapie*
Paramètres hématologiques.

Chirurgie de réévaluation (*second look*)

Elle n'est plus systématique.
Même si elle assure la meilleure évaluation de la réponse obtenue par les traitements de première ligne (chirurgie d'exérèse, puis chimiothérapie), elle ne modifie pas le pronostic, tant qu'aucun traitement de consolidation n'a fait la preuve de son efficacité.
Elle est limitée aux situations où elle modifie l'orientation thérapeutique qui reste du domaine de la recherche clinique.

Traitement de consolidation

Aucun traitement de consolidation (chimiothérapie ou intensification de chimiothérapie ou radiothérapie) n'a fait la preuve de son efficacité.
En pratique :
– pas de traitement de consolidation ;
– inclusion dans essai thérapeutique prospectif.

CANCER DE L'OVAIRE - CHIMIOTHÉRAPIE

Protocoles

PROTOCOLE	MÉDICAMENTS (DCI)	DOSES /m²/j	VOIE D'ADMINISTRATION	RYTHME D'ADMINISTRATION
CISPLATYL	**Cisplatine**	75 mg	IV (3 à 4 h)	J1
—				
ENDOXAN ASTA	**Cyclophosphamide**	750 mg	IV	J1 J1 = J21
ou	**Cisplatine**	100 mg	IV (3 à 4 h)	J1
	Cyclophosphamide	600 mg	IV	J1 J1 = J21
ou	**Cisplatine**	100 mg	intrapéritonéal	J1
	Cyclophosphamide	600 mg	IV	J1 J1 = J21
TAXOL	**Paclitaxel**	175 mg 135 mg	IV (sur 3 h) IV (sur 24 h)	J1
—				
CISPLATYL	**Cisplatine**	75 mg	IV (3 à 4 h)	J1 J1 = J21
TAXOL	**Paclitaxel**	175 mg	IV (sur 3 h)	J1
—				
PARAPLATINE	**Carboplatine**	AUC à 6 mg/mL/j	IV (en 30 min, après le **paclitaxel**)	J1 J1 = J21

CANCER DU COL DE L'UTÉRUS (1)

• Bilan clinique et évaluation de l'appareil urinaire.
• Classification en stades selon la FIGO.
• Décision de la stratégie thérapeutique en comité pluridisciplinaire.
• À noter dans les moyens thérapeutiques :
– l'exploration chirurgicale à visée diagnostique et d'inventaire peut être réalisée par laparotomie ou par cœlioscopie ;
– l'hystérectomie élargie peut être réalisée par laparotomie ou par voie basse ;
– la lymphadénectomie peut être réalisée par laparotomie ou par cœlioscopie ;
– *toujours* envisager une transposition ovarienne lors de la laparotomie ou de la cœlioscopie.

Indications thérapeutiques des stades IA de la FIGO (carcinome invasif infraclinique)

• Enjeu curatif.
• Conisation à visée diagnostique et pronostique (profondeur de l'invasion et emboles vasculaires ou lymphatiques tumoraux).
• Stade IA1 avec invasion inférieure à 1 mm :
conisation en territoire sain (endo- et exocol), plutôt qu'hystérectomie, si surveillance post-thérapeutique régulière réalisable.
• Stade IA1 avec invasion de 1 à 3 mm :
– soit *conisation* en territoire sain, si pas d'emboles tumoraux, et femme en âge de procréer et désirant une grossesse,
– soit *hystérectomie* simple ou élargie (Piver II) ± *lymphadénectomie* si emboles lymphatiques tumoraux.
• Stade IA2 avec invasion de 3 à 5 mm :
hystérectomie simple ou élargie (Piver II) ± *lymphadénectomie* si emboles lymphatiques tumoraux.

Indications thérapeutiques des stades limités IB, IIA, IIB proximaux de la FIGO de bon pronostic (taille < 4 cm, N_0)

• Enjeu curatif.
• Soit *chirurgie* par hystérectomie totale élargie (Piver III ou IV) + *lymphadénectomie* pelvienne + *radiothérapie externe complémentaire* si adénopathies envahies ou si exérèse incomplète.
• Soit *radiothérapie exclusive* par *radiothérapie externe* + *curiethérapie* adaptée à la taille tumorale :
Soit :
– radiothérapie externe pelvienne de 20 à 40 Gy ;
– curiethérapie 85 Gy dose totale au point A ;
– radiothérapie latéro-pelvienne complémentaire pour une dose totale de 50 Gy.
Soit :
– curiethérapie 85 Gy dose totale au point A + radiothérapie latéro-pelvienne de 50 Gy.
L'intérêt d'une hystérectomie totale élargie post-radiothérapique n'est pas démontré, mais elle peut être envisagée en présence d'un échec à la radiothérapie dans les 6 à 8 sem. après la fin de celle-ci.
• *Soit association radiochirurgicale* :
– curiethérapie ;
– ± radiothérapie externe pelvienne ;
– + hystérectomie élargie (Piver III) + lymphadénectomie pelvienne.

CANCER DU COL DE L'UTÉRUS (2)

Indications thérapeutiques des stades limités IB, IIA, IIB proximaux de la FIGO de mauvais pronostic (taille ≥ à 4 cm, atteinte ganglionnaire pelvienne)

• Radiochimiothérapie concomitante, dont chimiothérapie contenant un sel de platine. Hystérectomie complémentaire si réponse insuffisante.
• Enjeu curatif.
• Plutôt radiothérapie externe pelvienne + curiethérapie + radiothérapie lombo-aortique si envahissement ganglionnaire lombo-aortique prouvé que chirurgie d'exérèse associée à une radiothérapie.
• La place de la chimiothérapie première ou en association concomitante avec la radiothérapie reste à démontrer ; elle ne doit s'envisager que dans des protocoles prospectifs.

Indications thérapeutiques des stades métastatiques IV de la FIGO

• Enjeu palliatif.
• Contrôle symptomatique loco-régional.
• Radiothérapie externe ou chimiothérapie.
• Peut se discuter dans certains cas de forme tumorale centro-pelvienne une pelvectomie ; uniquement par équipe entraînée.

Prévention

La prévention repose sur :
– le frottis cervicovaginal tous les 2 ou 3 ans si le frottis précédant est normal ;
– vaccination préventive (***GARDASIL***) [1] : il existe un vaccin contre 4 *Papillomavirus* oncogènes (HPV 6, 11, 16, 18) indiqué pour la prévention des dysplasies de haut grade et les cancers du col de l'utérus ainsi que les verrues génitales externes dues à ces virus. Le schéma recommandé est de 3 injections (0, 2 et 6 mois). L'indication est fondée sur la démonstration de l'efficacité du vaccin chez les femmes de 16 à 26 ans et sur l'immunogénicité (la fabrication d'anticorps spécifiques après vaccination) chez les enfants et adolescents de 9 à 15 ans. *Voir aussi* dans le chapitre *Gynécologie - Obstétrique* : Vaccination contre les *Papillomavirus*.

CANCER DU CORPS DE L'UTÉRUS

Traitement du cancer localisé du corps de l'utérus

• Enjeu curatif.
• Chirurgie : hystérectomie + ovariectomie bilatérale.
• + Radiothérapie pelvienne :
– si tumeur de grade histologique élevé,
– si envahissement tumoral en profondeur > 1/3 de l'épaisseur.
• ± Curiethérapie endovaginale.
• Pas de traitement adjuvant médical.

Traitement de la forme métastatique

• Enjeu palliatif.
• Dépend du traitement antérieur de la tumeur primitive :
– à commencer après la radiothérapie palliative le plus souvent symptomatique ;
– traitement médical : chimiothérapie (pas de protocole de référence), hormonothérapie (progestérone).

CONSENSUS

[1] Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre les Papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18, *DGS*, 2007, www.sante.gouv.fr

CANCERS DU TESTICULE

L'enjeu est curatif même au stade métastatique.
La prise en charge se fait par une équipe entraînée pour éviter une perte de chance.
Les objectifs sont les suivants :
– contrôle des micrométastases ;
– éradication des métastases ;
– diminution des séquelles.

Éléments de la décision thérapeutique

• Type histologique : séminome *versus* tumeur germinale non séminomateuse.
• Stade d'extension : TNM.
• Classification du risque primitif : extragonadique, métastases viscérales non pulmonaires ; βhCG, αFP, LDH.

Traitement

Le diagnostic est porté par l'orchidectomie.
Ne pas oublier de proposer systématiquement au patient un prélèvement de sperme pour cryopréservation dans un Centre d'étude et de conservation des ovocytes et du sperme (CECOS) avec au moins un prélèvement avant l'orchidectomie si possible.

Stade I : T_x N_0 M_0

► *Séminome*

Radiothérapie des aires ganglionnaires lombo-aortiques (25 Gy).
Chimiothérapie par un cycle de **carboplatine** (ASC = 7).
Surveillance armée.

► *Tumeurs germinales non séminomateuses*

3 options :

• Surveillance si absence de critères de rechute et si surveillance stricte et régulière : examen clinique, RP, αFP, βhCG tous les mois pendant un an, puis plus espacé.
• Si non-observance prévisible à la surveillance ou si critères exposant à la rechute :
– soit chimiothérapie : 2 cycles de BEP ;
– soit évidement ganglionnaire rétro-péritonéal sélectif avec risque d'éjaculation rétrograde, d'infertilité.

Stade II : T_x $N_{1 \text{ à } 3}$ M_0

► *Séminome*

Radiothérapie des aires ganglionnaires lombo-aortiques (25 Gy), sauf si élément de mauvais pronostic.

► *Tumeurs germinales non séminomateuses*

Traitement médical par chimiothérapie + traitement de la maladie résiduelle.

• Tumeurs germinales de bon pronostic : 3 cycles de BEP ou 4 cycles d'EP :

– respecter doses et intervalles entre les cycles ;
– ne pas différer même si toxicité hématologique ;
– ne pas substituer le **cisplatine** par du **carboplatine** ;
– surveillance du risque de fibrose pulmonaire, syndrome de Raynaud.

• Tumeurs germinales de mauvais pronostic : 4 cycles de BEP.
• Traitement de la maladie résiduelle :
– si marqueurs tumoraux normalisés et résidus ganglionnaires > 5 mm, si adénopathies rétropéritonéales initiales < 3 cm ou si adénopathies initiales > 3 cm quel que soit le résidu post-chimiothérapique : évidement ganglionnaire rétropéritonéal ;
– en fonction des résultats de l'analyse anatomopathologique, si persistance de cellules tumorales actives : avis spécialisé pour la poursuite d'une chimiothérapie contenant en général de l'**ifosfamide** (type VIP) pour 1 à 2 cycles.

Stade III : T_x N_x M_1 soit d'emblée, soit en reprise évolutive

• Chimiothérapie : adaptée aux chimiothérapies antérieurement reçues :
– soit à base de platine, type BEP,
– soit en association platine-**ifosfamide**, type VIP.
La mise en rémission complète peut faire discuter une intensification de chimiothérapie dans le cadre de protocoles prospectifs.
• Chirurgie des masses résiduelles si normalisation des marqueurs, avec résidus macroscopiques, quel que soit le siège ; doit faire discuter l'éradication chirurgicale.

CANCERS DU TESTICULE - CHIMIOTHÉRAPIE

Protocoles

PROTOCOLE	MÉDICAMENTS	DOSES /m²	VOIE D'ADMINISTRATION	ADMINISTRATION RYTHME
PVeB	**Cisplatine**	120 mg	IV 4 h	J1
	Étoposide	100 mg	IV 1 h	J1 à J5
	Bléomycine	50 mg	IV ou IM	J1 et J8 J1 = J21
BEP	**Bléomycine**	30 mg	IV	J1, J8, J15
	Étoposide	100 mg	IV 1 h	J1 à J5
	Cisplatine	20 mg	IV 4 h	J1 à J5 J1 = J21
EP	**Étoposide**	100 mg	IV 1 h	J1 à J5
	Cisplatine	20 mg	IV 4 h	J1 à J5 J1 = J21
VIP Protocole fortement toxique, notamment hématologique	**Étoposide**	100 mg	IV	J1 à J5
	Ifosfamide	1,5 g	IV 3 h	
	Cisplatine	20 mg	IV 4 h	
	Mesna	1,5 g	IV	J1 = J21

LEUCÉMIES AIGUËS

Mesures générales

• Pathologie grave justifiant une prise en charge spécialisée ou du moins concertée, en urgence.
• Prévoir des mesures d'isolement, grouper le patient et sa fratrie pour les groupes HLA, si le patient a moins de 50 ans.

Mesures anti-infectieuses

• *En préventif* par bains de bouche systématiques et réguliers par mélange antiseptique et antifongique (***BÉTADINE*** ou ***FUNGIZONE*** + bicarbonate), par nettoyage du périnée par eau et savon (éviter le papier), par nettoyage régulier de la peau (bain ou douche). Lavage systématique des mains avant tout contact avec le patient quelle qu'en soit la nature (toilette, repas, traitement ou simple examen clinique), utiliser masque et gants si soins avec effraction cutanée, limiter les visites et interdire le contact avec toute personne « grippée ».
• *En curatif* par antibiothérapie à large spectre couvrant les germes Gram+ et Gram- puis adaptation en fonction de l'antibiogramme.

Mesures transfusionnelles

• Pour les plaquettes en cas d'hémorragie (épistaxis, gingivorragies, autres). La transfusion « préventive » peut se justifier avant les gestes traumatisants (cathéter ou incision) ou si l'état du patient est jugé sévère nécessitant une telle prévention.
• Prévoir de préférence des concentrés unitaires d'aphérèse CMV-négatifs si le patient l'est. Pour les érythrocytes, maintenir l'hémoglobine au-dessus de 8 g/dL. Sauf urgence vitale, les concentrés phénotypés doivent être phénotypés, et CMV-négatifs si le patient l'est.

LA myéloblastiques (LAM)

► *Chimiothérapie d'induction*
Basée sur l'association soit de **cytarabine** (***ARACYTINE***) 100 à 200 mg/m²/j et **anthracycline** selon divers protocoles dits 3 + 7, soit **cytarabine** à fortes doses et une **anthracycline**. Toutes ces associations, hautement aplasiantes, seront suivies du traitement de l'aplasie.

► *Chimiothérapie post-induction*
Mise en place après deux cures d'induction et la vérification de la rémission. Le choix se porte sur trois « techniques » différentes : chimiothérapie de consolidation avec **cytarabine** à hautes doses et **anthracyclines** suivies ou pas d'un traitement d'entretien avec l'association initiale aux doses plus faibles, utilisation d'allogreffe ou de mini-allogreffe de moelle après conditionnement radiochimiothérapique suivant la compatibilité du donneur dans la fratrie ou du fichier des donneurs bénévoles, ou enfin utilisation d'autogreffe de la moelle ou cellules souches après conditionnement. En termes de survie, il n'y a pas de différence significative entre les trois « techniques ».

LA lymphoblastiques (LAL)

Utilisation hebdomadaire d'***ONCOVIN*** à 1 mg/m², ***ENDOXAN*** 300 à 600 mg/m² et **corticoïdes** à 1 mg/kg/j. Les formes graves justifient l'utilisation de **doxorubicine** à 30-50 mg/m² les 1er et 14e jours. La rémission est en général rapide au bout de 8 à 15 j. Après une consolidation par **asparaginase**, une chimioprophylaxie neuroméningée par **méthotrexate** à fortes doses (3 g/m²) est justifiée sur 2 à 3 mois, compte tenu du tropisme méningé et testiculaire.
À l'obtention de la rémission complète, l'attitude thérapeutique peut différer. L'intensification suivie d'autogreffe et plus rarement d'allogreffe est une voie de recherche, en comparaison avec le traitement d'entretien.

Formes particulières des LAM

Leucémie à promyélocytes (LAP)

Le traitement du syndrome de coagulation intravasculaire aiguë disséminée se fait en parallèle à l'induction de la rémission par l'acide tout-trans rétinoïque (***ATRA VESANOÏD***) 45 mg/m²/j (30 à 90 j) seul ou en association à la chimiothérapie suivi du traitement post-induction.

Chez le sujet de plus de 65 ans

Les LAM sont souvent secondaires, les rémissions moins fréquentes et la toxicité plus importante. Le choix se situe entre un traitement intense avec plus de toxicité et un traitement moins toxique et moins efficace (**cytarabine** à dose de 10 mg/m²/j, 15 à 20 j une fois toutes les 4 à 6 sem. ou ***ZAVEDOS***). Il faut tenir compte de l'âge et de l'état cardiaque pour décider.

LEUCÉMIES AIGUËS - PROTOCOLE D'INDUCTION

Protocole LAP

■ Trétinoïne

ATRA VESANOÏD					
45 mg/m²/j en 2 prises pendant les repas, 30 à 90 j selon la rémission complète	100 caps. de 10 mg	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Métabolite endogène de la vitamine A (classe des **rétinoïdes**). La **trétinoïne** pourrait modifier l'action d'un récepteur nucléaire à l'acide rétinoïque (RAR). Elle induirait une différenciation des cellules et une inhibition de la prolifération dans les lignées hématopoïétiques transformées, notamment au cours de la leucémie aiguë promyélocytaire où le récepteur alpha de l'acide rétinoïque est fusionné avec une protéine appelée PML.

INDICATIONS

Leucémie aiguë promyélocytaire.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse, **allaitement**, allergie aux **rétinoïdes**.

EFFETS SECONDAIRES

Syndrome d'hypervitaminose A. Syndrome d'activation leucocytaire (hyperleucocytose, fièvre, dyspnée, œdèmes et épanchements séreux, hypotension et insuffisance hépatorénale, infiltrats pulmonaires), justifiant corticothérapie et admission en réanimation si nécessaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avec les **tétracyclines** (risque d'hypertension intracrânienne) et les **progrestatifs**.

Protocole LAM

PROTOCOLE	MÉDICAMENTS	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSES /m²/j	ADMINISTRATION RYTHME
7 + 3	**Cytarabine**	Perfusion continue	100 à 200 mg	J1 à J7
	Doxorubicine ou	bolus IV	30 mg	J1 à J3
	daunorobicine	bolus IV	13 mg	
	Cytarabine	en 3 h, matin et soir (à 12 h d'intervalle)	3 000 mg/m² x 2/j	J1 à J3

Protocole LAL

PROTOCOLE	MÉDICAMENTS	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSES /m²/j	ADMINISTRATION RYTHME
Induction	**Vincristine**	bolus IV	1 mg	J1, J7, J15, J22
	Cyclophosphamide	bolus IV	300 à 600 mg	J1, J7, J15, J22
	Doxorubicine	bolus IV	30 à 50 mg	J1 à J15
	Prednisone	PO	40-60 mg	JJ1 à J18
Consolidation	**Asparaginase**	IV	60 000 U/m²	J1 à J10

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

La leucémie lymphoïde est encore incurable. Son traitement vise à prolonger la survie en respectant la qualité de vie. Cependant les progrès actuels ont rendu son traitement plus complexe, et justifient la prise en charge de cette maladie par des équipes spécialisées. Sa prise en charge ne peut plus se passer des *Réunions de concertation pluridisciplinaire* (RCP).

Évaluation préalable

Ganglions et nombre de territoires atteints, splénomégalie et troubles hématologiques (anémie et thrombopénie) permettent de définir 3 groupes pronostiques selon Binet.

- Stade A : lymphocytose exclusive sans anomalie hématologique et atteinte ganglionnaire (≤ 3 territoires).
- Stade B : tableau précédent avec polyadénopathie et/ou splénomégalie.
- Stade C : l'un des stades précédents, mais avec anémie ou thrombopénie.

À côté des groupes pronostiques cliniques, il faut réunir aussi les facteurs pronostiques biologiques qui conditionnent le choix thérapeutique.

Moyens thérapeutiques

► *Chimiothérapie*

Le **chlorambucil** est l'**alkylant** le plus employé, du moins en monochimiothérapie.

Le **cyclophosphamide** est utilisé rarement en monochimiothérapie, plutôt en polychimiothérapie.

La **doxorubicine** est utilisée en association.

La **vincristine** est employée en association.

La **fludarabine** est utilisée seule ou en association.

Les **corticoïdes** sont souvent utilisés en association, plus rarement en monothérapie, en particulier en cas de complication immunitaire à la dose de 1 mg/kg.

► *« Immunothérapie » par des **anticorps monoclonaux***

Alemtuzumab anticorps antileucocytes.

Rituximab.

► *Radiothérapie*

D'une grosse rate ou de masses ganglionnaires massives résistant à la chimiothérapie.

Indications thérapeutiques

Le traitement précoce des stades A ne prolonge pas la survie. Leur surveillance est de rigueur pour traiter lors du passage aux stades B ou C. Les stades B et C sont à traiter.

► *Monochimiothérapie*

Par **chlorambucil** chez les patients âgés, en cure continue ou discontinue ± associée aux **corticoïdes**, sa tolérance est en général bonne. L'objectif est de réduire les adénopathies et la lymphocytose et de restaurer les constantes hématologiques.

La **fludarabine** en monothérapie mensuelle donne de bons résultats. Selon les facteurs pronostiques, elle peut être associée au **cyclophosphamide** et au **rituximab**.

► *Radiothérapie splénique*

C'est un très bon palliatif en cas d'hypersplénisme. À faible dose journalière, la dose de 20 à 25 Gy permet en général de mettre la rate en rémission.

► *Polychimiothérapie (CHOP, FC, R-FC)*

À discuter devant la résistance ou la rechute après monochimiothérapie, voire suspicion de syndrome de Richter. L'association de **cyclophosphamide** et **fludarabine** (FC) seule ou en combinaison avec **rituximab** (R-FC) tend à prendre une place prépondérante dans le traitement de première ligne des LLC mais ses indications doivent être établies et confirmées par la RCP de référence.

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE - MALADIE DE WALDENSTRÖM CHIMIOTHÉRAPIE (1)

Protocoles

Mini-CHOP (LLC)

MÉDICAMENTS	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSES	RYTHME
Doxorubicine	IV	25 mg/m²/j	J1 mensuel
Vincristine	IV	1,4 mg/m²/j (max. 2 mg)	J1 mensuel
Cyclophosphamide	orale	300 mg/m²/j	J1-J15 mensuel
Prednisone	orale	40 mg/m²/j	J1-J15 mensuel

R-FC (LLC)

MÉDICAMENTS	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSES mg/m²/j	RYTHME
Rituximab	IV en perfusion	375	J1
Fludarabine	IV	25	J1, J2, J3
Cyclophosphamide	orale	300	J1, J2, J3
Reprise J28 (une cure toutes les 4 sem.)			

MALADIE DE WALDENSTRÖM

Maladie de Waldenström

Au préalable : anémie (aggravée par la dilution), syndrome tumoral, syndrome d'hyperviscosité ; une IgM à faible taux ne justifie pas à elle seule le traitement.

Moyens thérapeutiques

• *Échanges plasmatiques* en cas d'hyperviscosité.

• *Chimiothérapie* par association de **chlorambucil-corticoïdes** selon le schéma discontinu mensuel ou en continu, si la masse est élevée, remplacée par **fludarabine** ou **cyclophosphamide** en cas d'échec.

• *Radiothérapie palliative* d'une splénomégalie symptomatique, s'il y a un hypersplénisme.

Indications thérapeutiques

IgM < à 20 g/L et absence de syndrome tumoral justifient une simple surveillance. Autrement, association **chlorambucil** + **corticoïdes**, ou **fludarabine** en cas d'échec.

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE - MALADIE DE WALDENSTRÖM CHIMIOTHÉRAPIE (2)

CHLORAMBUCIL – CORTICOÏDES CONCENTRÉS (LLC et maladie de Waldenström)

MÉDICAMENTS	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSES mg/m²/j	RYTHME
Chlorambucil	orale	10	4 j toutes les 4 sem.
Prednisone	orale	40 à 80	toutes les 4 sem.

FLUDARABINE (LLC et maladie de Waldenström)

MÉDICAMENTS	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSES mg/m²/j	RYTHME
Fludarabine	IV	25	5 j de suite, reprise J28
	orale	40	5 j de suite, reprise J28

SURVEILLANCE

Clinique : état général, poids, adénopathies, splénomégalie.
Hémogramme.
État immunitaire : test de Coombs, dosage d'immunoglobulines.

Penser au syndrome de Richter :
– en cas d'évolution aiguë d'adénopathie localisée ;
– confirmer l'acutisation par biopsie ;
– et traiter comme un lymphome non hodgkinien de grande malignité.

LYMPHOMES NON HODGKINIENS DE FAIBLE MALIGNITÉ

Préalables au traitement

Anatomie pathologique

- Biopsie ganglionnaire ou d'un viscère.
- Classement en différents groupes :

– folliculaire (centroblasto-centrocytique) ;
– lymphocytique, voisin de LLC ;
– lymphoplasmocytairevoisin de la maladie de Waldenström ;
– lymphome du manteau de comportement variable ;
– de type MALT.

Stade d'extension

- Selon le nombre de territoires envahis, lymphoïdes (examen clinique des ganglions superficiels, de l'anneau de Waldeyer, la rate, radio pulmonaire, TDM thoraco-abdominale) et viscéraux (selon clinique, scanner et BOM). Dans certains cas une tomographie à émission de positons peut être nécessaire

> – Stade I : un territoire ganglionnaire ou viscéral (IE) envahi.
> – Stade II : plusieurs territoires contigus d'un seul côté du diaphragme.
> – Stade III : territoires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme, discrètement d'un côté (III1) ou massivement des deux côtés (III2).
> – Stade IV : territoires ganglionnaires et non ganglionnaires multiples.

- Selon le volume tumoral, important si masse > 10 cm de diamètre ou nombreuses tumeurs plus petites.

Signes généraux

- Fièvre, sueurs profuses, amaigrissement > 10 %.
- A (absents), B (présents).

Signes biologiques

- LDH.
- β_2-microglobuline.
- Sous-types histologiques.

Autres

- Âge presque toujours > 40 ans, plus défavorable après 60-65 ans.
- Sexe masculin plus défavorable que sexe féminin.
- Vitesse évolutive, selon ancienneté des troubles.

Préparation

- Information du malade.
- Bilan et soins bucco-dentaires.
- Repérage des « cibles » tumorales sur schéma avec mesures, date, signature.

Indications

Stades I et II, rares

Irradiation à visée radicale du territoire envahi. La discussion sur une éventuelle chimio-immunothérapie est du ressort des RCP.

Stade III1

Chimio-immunothérapie de type **rituximab**-CVP (***MABTHERA***-CVP) suivie de radiothérapie optionnelle des territoires envahis.

Stade III2

Chimio-immunothérapie ± radiothérapie optionnelle des territoires les plus volumineux (icebergs).

Stade IV

Chimio-immunothérapie jusqu'à rémission complète, puis selon la réponse abstention thérapeutique ou chimiothérapie d'entretien par **cyclophosphamide** ou **anticorps monoclonaux**.

Rechutes

- À confirmer par une nouvelle biopsie.
- Reprendre bilan préthérapeutique.
- Selon intervalle depuis traitement initial.
- Selon traitement antérieur : par ex. CEC.
- Si acutisation : *cf.* Lymphones non hodgkiniens de grande malignité.

Traitement

Chirurgie

À côté du diagnostic, parfois exérèse d'une localisation viscérale (thyroïde, tube digestif, sein).

Radiothérapie

Capable de stériliser les volumes irradiés à 40 Gy en 4 sem. (5 séances de 2 Gy par semaine).

Chimiothérapie

- En induction : association de type R-CVP ou **chlorambucil** + **corticoïdes** (*cf.* LLC), voire R-CHOP.
- En entretien : **chlorambucil** + **corticoïdes** ou **cyclophosphamide** oral.

LYMPHOMES NON HODGKINIENS DE FAIBLE MALIGNITÉ CHIMIOTHÉRAPIE

Protocoles

Protocole CVP

MÉDICAMENTS	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSES UNITAIRE mg/m²	RYTHME
Vincristine	IV	1,4	J1
Cyclophosphamide	PO	500	J1 à J5
Prednisolone	PO	40	J1 à J5

Reprise J21

Protocole R-CVP

MÉDICAMENTS	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSES UNITAIRE mg/m²	RYTHME
Rituximab	IV en perfusion	375	J1
Vincristine	IV	1,4	J1 à J5
Cyclophosphamide	PO	500	J1
Prednisolone	PO	40	J1 à J5

Reprise J21

Protocole CEC

MÉDICAMENTS	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSES UNITAIRE mg/m²	RYTHME
Lomustine (CCNU)	orale	80	J1
Étoposide (VP 16)	orale	100	J1-J5
Chlorambucil (CLB)	orale	10	

SURVEILLANCE

Toxicité immédiate minime et différée (hémogramme).
Efficacité après 4 cycles de chimiothérapie : si elle est insuffisante, changer de protocole.

COMPLICATIONS

Acutisation : transformation en LNH de grande malignité.

LYMPHOMES NON HODGKINIENS (LNH) DE GRANDE MALIGNITÉ (1)

Le traitement des lymphomes agressifs nécessite une décision collégiale préalable en RCP dédiée.

Préalables au traitement

Anatomopathologie agressive

- Biopsie ganglionnaire ou d'un viscère.
- Classement en différents groupes, principalement :

– à grandes cellules, centroblastique ou immunoblastique ;
– anaplasique à grandes cellules ;
– lymphoblastique, Burkitt, *cf.* LAL ;
– typage en B (80 %) ou T (20 %) par immuno-histochimie.

Stade d'extension

- Selon le nombre de territoires envahis, lymphoïdes (examen clinique des ganglions superficiels, de l'anneau de Waldeyer, de la rate, radio pulmonaire, TDM abdominale) et viscéraux (selon clinique, BOM). La tomographie à émission de positons est le standard pour ces lymphomes agressifs.

> Stade I : un territoire ganglionnaire ou viscéral (IE) envahi.
> Stade II : plusieurs territoires contigus d'un seul côté du diaphragme.
> Stade III : territoires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme, discrètement d'un côté (III1) ou massivement des deux côtés (III2).
> Stade IV : territoires ganglionnaires et non ganglionnaires multiples.

L'introduction de IPI (index pronostique international) permet de moduler l'intensité thérapeutique et de l'adapter aux facteurs pronostiques.

- Selon le volume tumoral, important si masse > 10 cm de diamètre ou nombreuses tumeurs plus petites.
- Parfois localisé par acutisation (Richter) d'un lymphome de faible malignité généralisé.

Signes généraux

- Fièvre, sueurs profuses, amaigrissement > 10 % sont inconstants.

Signes biologiques

- LDH.
- β_2-microglobuline.
- Sous-types histologiques.
- Sérologie VIH.

Autres

- Âge : avant ou après 40 ans (voire enfants).
- Sexe masculin plus défavorable que féminin.
- Vitesse évolutive, selon ancienneté des troubles.

Préparation

- Information du malade.
- Bilan et soins bucco-dentaires.
- Repérage des « cibles » tumorales sur schéma avec mesures, date, signature.

Indications

► *Stade I, fréquent*
Chimiothérapie initiale de type CHOP ou plutôt R-CHOP suivie d'irradiation radicale du territoire envahi.

► *Stade II*
Chimiothérapie initiale de type R-CHOP suivie d'irradiation radicale des territoires envahis.

► *Stade III*
Chimiothérapie de type R-CHOP ± radiothérapie optionnelle des territoires les plus volumineux.

► *Stade IV*
Chimiothérapie de type R-CHOP ± radiothérapie optionnelle des territoires les plus volumineux.

► *Rechutes*
- À confirmer par une nouvelle biopsie.
- Reprendre bilan préthérapeutique.
- Selon intervalle depuis traitement initial.
- Selon traitement antérieur : par ex. VPH.

LYMPHOMES NON HODGKINIENS DE GRANDE MALIGNITÉ CHIMIOTHÉRAPIE (1)

Protocole CHOP

MÉDICAMENTS	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSES UNITAIRE mg/m²	RYTHME
Cyclophosphamide	IV en injection lente dans la tubulure d'une perfusion de 250 mL de soluté salé isotonique ou en glucosé à 5 % l'un après l'autre, séparément dans l'ordre et après un autre de 100 mL : – **doxorubicine** – **cyclophosphamide** – **vincristine**	750	J1
Doxorubicine		50	puis J21
Vincristine		1,4	puis J42
Prednisolone	orale	40	de J1 à J7

Protocole R-CHOP

MÉDICAMENTS	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSES UNITAIRE mg/m²	RYTHME
Rituximab	IV en perfusion	375	J1
Cyclophosphamide	IV en injection lente dans la tubulure d'une perfusion de 250 mL de soluté salé isotonique ou en glucosé à 5 % l'un après l'autre, séparément dans l'ordre et après un autre de 100 mL : – **doxorubicine** – **cyclophosphamide** – **vincristine**	750	J1
Doxorubicine		50	puis J21
Vincristine		1,4	puis J42
Prednisolone	orale	40	de J1 à J7

LYMPHOMES NON HODGKINIENS (LNH) DE GRANDE MALIGNITÉ (2)

Traitement

Chirurgie

À côté du diagnostic, parfois exérèse d'une localisation viscérale (thyroïde, tube digestif, sein).

Radiothérapie

Capable de stériliser les volumes irradiés à 40 Gy en 4 sem. (5 séances de 2 Gy par semaine).

Chimiothérapie

Association de type R-CHOP avec relais si échec après 2 cycles par R-VPH ou associations plus complexes de type LAL.

LYMPHOMES NON HODGKINIENS DE GRANDE MALIGNITÉ CHIMIOTHÉRAPIE (2)

Protocole VPH

MÉDICAMENTS	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSES UNITAIRE mg/m²	RYTHME
Cisplatine (CDDP)	Perfusion IV en 1/2 h dans 250 mL de soluté salé isotonique + CDDP	20	de J1 à J5 puis J29, J57
Étoposide (VP 16)	Perfusion IV en 1/2 h dans 250 mL de soluté glucosé à 5 %	100	
Ifosfamide (IFM)	Perfusion IV en 1/2 h, 30 min. après CDDP dans 50 mL de soluté salé isotonique	1 500	
Mesna	Perfusion IV continue de 2 L/m² de soluté salé isotonique sur 8 h dès la fin de l'**ifosfamide**	375	

SURVEILLANCE

Toxicité immédiate (vomissements) ou différée (hémogramme, alopécie).

Efficacité après 2 séries de chimiothérapie : si insuffisante changer de protocole ; éventuellement chimiothérapie intensive avec support de cellules souches sanguines.

COMPLICATIONS RETARDÉES

Deuxième cancer généralisé (leucémie aiguë myéloïde) ou localisé dans le territoire irradié.

MALADIE DE HODGKIN

Préalables au traitement

Anatomopathologie

Biopsie ganglionnaire indispensable au diagnostic ; classement en deux groupes principaux : sclérose nodulaire plus favorable que cellularité mixte.

Stade d'extension

• Selon le nombre de territoires envahis, ganglionnaires (appréciés par examen clinique des ganglions superficiels et de la rate, par radio pulmonaire et éventuelles TDM thoracique et abdominale) et extra-ganglionnaires (en particulier moelle osseuse) par biopsie ostéo-médullaire. La tomographie à émission de positons est le standard dans la maladie de Hodgkin.

– Stade I : 1 territoire ganglionnaire envahi.
– Stade II : plusieurs territoires ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme.
– Stade III : territoires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme ; III1 : un seul territoire d'un côté du diaphragme ; III2 : atteintes multiples de part et d'autre du diaphragme.
– Stade IV : atteinte d'un territoire non ganglionnaire, par ex. moelle osseuse.

• Selon le volume tumoral (important si diamètre ganglionnaire > 10 cm ou si dans le médiastin le ratio médiastin/thorax est ≥ 0,35 ou s'il y a plus de 3 territoires ganglionnaires atteints).

Signes généraux

• Fièvre (38 °C plus d'une semaine sans autre cause), sueurs profuses, amaigrissement (10 %), accessoirement prurit.
• A (absents) ou B (présents).

Signes inflammatoires biologiques

• VS, fibrinogène.
• a (absents) ou b (présents).

Autres

• Âge défavorable au-delà de 40 ans.
• Sexe masculin moins favorable.
• Vitesse évolutive, selon l'ancienneté des troubles.

Préparation

• Information du malade.
• Bilan et nettoyage stomato-dentaire.
• Conservation du sperme ou contraception hormonale.
• Repérage précis des « cibles » tumorales sur schéma avec mesures, date, cosignature avec le radiothérapeute.

Indications

Stades I et II

• Et autres facteurs favorables : association de chimiothérapie et de radiothérapie limitée.
• Et facteur défavorable (âge > 40 ans, VS accélérée à plus de 50 mm, B, volume) : chimiothérapie préalable suivie de radiothérapie du volume envahi.

Stades III et IV

Chimiothérapie ± radiothérapie optionnelle des territoires les plus volumineux.

Rechutes

• À confirmer par une nouvelle biopsie.
• Reprendre bilan préthérapeutique.
• Selon intervalle depuis traitement initial.
• Selon traitement antérieur.

Traitement

Chirurgie

N'a pas d'autre place que diagnostique.

Radiothérapie

Capable de stériliser les volumes irradiés à 40 Gy en 4 sem. (5 séances de 2 Gy/séance). Ex. : mantelet sus-diaphragmatique, Y inversé sous-diaphragmatique.

Chimiothérapie

• Toujours administrée en associations (ABVD pour formes favorables, ABVD ou MOPP-ABV pour formes défavorables ou rechutes, VPH pour rechutes : *cf.* Lymphomes non hodgkiniens).
• Possibilité de relais quand le traitement commencé n'est pas (assez) efficace.

MALADIE DE HODGKIN - CHIMIOTHÉRAPIE

Protocoles

Protocole ABVD

MÉDICAMENTS	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSES UNITAIRE mg/m²	RYTHME
Doxorubicine	En injection lente dans la tubulure d'une perfusion de soluté glucosé à 5 % l'un après l'autre, dans l'ordre etc.	25	J1 et J15
Bléomycine		10	
Vinblastine		6	
Dacarbazine	En perfusion lente d'une heure dans soluté glucosé 250 mL	375	reprise J28

Protocole MOPP/ABV

MÉDICAMENTS	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSES UNITAIRE mg/m²	RYTHME
Chlorméthine	IV dans la tubulure d'une perfusion de 250 mL de soluté glucosé à 5 %	6	J1
Vincristine		1,4	
Doxorubicine	IV dans la tubulure d'une perfusion de 500 mL de soluté glucosé à 5 %	35	J8
Bléomycine		10	
Vinblastine		6	
Procarbazine	orale	100	J1 à J7
Prednisone	orale	40	J1 à J14
		Arrêt progressif dans les 48 h suivantes	

SURVEILLANCE

- Toxicité immédiate (vomissements) et différée (hémogramme).
- Efficacité après deux cycles de chimiothérapie : si elle est insuffisante, changer de protocole.

COMPLICATIONS RETARDÉES

- Deuxième cancer généralisé (rarement leucémie aiguë myéloïde) ou localisé dans le territoire irradié (sein chez les jeunes femmes irradiées).
- Rétrécissement vasculaire (infarctus du myocarde) en territoire irradié.

MYÉLOME MULTIPLE (1)

Mesures générales

La prise en charge médicale justifie le transfert à un service spécialisé en raison des choix thérapeutiques variables selon le tableau initial et les progrès récents qui ont amélioré la prise en charge mais ont aussi compliqué les décisions.

Le bilan préalable évalue les os, la moelle osseuse et l'hémogramme, la fonction rénale.

L'objectif principal est de permettre la mobilisation du malade le plus longtemps possible, notamment en réduisant les douleurs invalidantes.

Les gammapathies monoclonales bénignes et les myélomes avérés mais débutants et non symptomatiques (stade I) justifient une abstention thérapeutique.

Classification de Durie et Salmon

Stade I à faible masse tumorale (< 0,6.10^{12} cellules/m2) : avec tous ces critères
Plasmocytome ou absence de lésions osseuses
Hémoglobine > 10 g/dL
Calcémie < 3 mmol/L
Taux des Ig monoclonales si :
– IgA < 30 g/L
– IgG < 50 g/L
– Protéinurie de chaînes légères < 4 g/24 h
Stade II à masse tumorale intermédiaire (de 0,6 à 1,2.10^{12} cellules/m2)
Ne répond à la définition ni du stade I, ni du stade III
Stade III à forte masse tumorale (> 1,2.10^{12} cellules/m2) : avec l'un de ces critères
Lésions osseuses multiples (> 3)
Hémoglobine < 8,5 g/dL
Calcémie > 3 mmol/L
Taux des Ig monoclonales si :
– IgA > 50 g/L
– IgG > 70 g/L
– Protéinurie de chaînes légères > 12 g/24 h

Selon qu'il y a une insuffisance rénale ou pas : A (créatininémie < 180 µmol/L) ou B (créatininémie ≥ 180 µmol/L).

À ces éléments classiques, il faut rajouter d'autres facteurs de pronostic sévère :

– un taux élevé de LDH et un taux bas d'albumine ;

– un taux de β_2-microglobuline supérieur à 3 mg/L en l'absence d'insuffisance rénale ;

– une infiltration massive de la moelle et/ou des formes jeunes ou dysplasiques dans la moelle ;

– les anomalies du chromosome 13, délétion ou translocation ;

– le type D d'immunoglobuline (très rare) ;

– un taux élevé de IL-6 ;

– un index de marquage élevé ;

– et surtout la réponse au traitement, beaucoup plus concrète.

Classification pronostique internationale

- Stade I : β2 microglobuline < 3,5 mg/L et albumine ≥ 35 g/L.
- Stade III : β2 microglobuline ≥ 5,5 mg/L.
- Stade II : ni I ni III.

MYÉLOME MULTIPLE - CHIMIOTHÉRAPIE

Protocoles

Protocole MP (ALEXANIAN)

PRODUIT	VOIE / MODALITÉ	DOSE QUOTIDIENNE mg/m²	CALENDRIER
Melphalan	orale/prise unique	10	J1-J4
Prednisone	orale/prise unique	40	J1-J4
			Cycle de 6 sem.

Protocole ABOP

PRODUIT	VOIE / MODALITÉ	DOSE QUOTIDIENNE mg/m²	CALENDRIER
Doxorubicine	IV	30	J1
Carmustine	IV	30	J1
Vincristine	IV	1,4	J1
Prednisone	orale	60	J1-J4
			Cycle de 3-4 sem.

Protocole VAD

PRODUIT	VOIE / MODALITÉ	DOSE QUOTIDIENNE	CALENDRIER
Vincristine	IV perfusion continue 24 h/24	0,4 mg	J1-J4
Doxorubicine	IV perfusion continue 24 h/24	9 mg/m²	J1-J4
Dexaméthasone	orale	40 mg	J1-J4, J9-J12, J17-J20
			Cycle de 4 sem.

MYÉLOME MULTIPLE (2)

Traitement spécifique

Chimiothérapie

► *Dans les stades II et III de Durie et Salmon (DS) des sujets de plus de 60 ans*

• Protocole MP dit d'Alexanian.

• Surveillance clinique, hématologique et dosage des immunoglobulines (Ig) sériques avant chaque cure.

• En cas de réduction des Ig, poursuite du traitement de la même manière 18 à 24 mois selon la vitesse de réduction des Ig (jusqu'à 6 mois après l'obtention du plateau).

• En cas d'échec (non-réduction voire augmentation des Ig) et/ou apparition des troubles métaboliques, passage :

– au **bortézomib** (***VELCADE***) en injection IV dès la deuxième ligne ;

– à une association : ABOP ou VAD ;

– à l'association de MP et **thalidomide** ;

– ou en cas d'insuffisance rénale majeure ***SOLUMÉDROL*** 1 g/m²/j IV, 4 j de suite une fois par mois, ou **dexaméthasone** 40 mg/j en 3 séries de 4 j : J1 à J4, J9 à J11 et J17 à J20.

• En cas de rechute après une réponse initiale, on peut reprendre le schéma général ou avoir recours au **thalidomide** (***THALIDOMIDE PHARMION***) ou **lénalidomide** (***REVLIMID***) dans le cadre de l'ATU de cohorte.

► *Dans les stades II et III DS des sujets « jeunes » de moins de 50 ans*

Des protocoles d'intensification avec autogreffe sont en évaluation. La chimiothérapie de référence reste valable pour ceux qui, pour une raison ou une autre, ne recevront pas un traitement intensifié.

Radiothérapie

• Sur lésion douloureuse ou menaçante.

• Après fracture et correction chirurgicale.

• Irradiation de préférence concentrée et courte.

Traitements symptomatiques

Traitement de la douleur

Primordial d'emblée et tout au long de la maladie. Les douleurs locales peuvent être traitées par radiothérapie et doivent l'être s'il y a menace de fracture ou tassement (membres ou vertèbres). Les douleurs diffuses peuvent bénéficier d'un traitement antalgique oral (*cf.* Douleurs).

Traitement des infections

En particulier respiratoires favorisées par les lésions osseuses des côtes. Préférer les **antibiotiques** à tropisme pulmonaire et non néphrotoxiques.

Traitement de l'anémie

Transfusions ponctuelles si l'hémoglobine est inférieure à 8 g/dL ; préférer les transfusions phénotypées et déleucocytées pour retarder les réactions d'allo-immunisation anti-érythrocytaires et anti-HLA qui risquent d'apparaître à terme. L'utilisation de l'**érythropoïétine** peut se justifier dans les conditions de l'AMM.

Traitement de l'hypercalcémie

Initial et symptomatique (*cf.* encadré).

Hypercalcémie

– Hydratation salée isotonique de 2 à 3 L/24 h et obtention d'une diurèse équivalente après correction de la déshydratationv.

– **Acide ibandronique**, ***BONDRONAT***, 2 à 4 mg en perfusions de 2 h, renouvelable au 4e jour.

– **Pamidronate de sodium**, 60 à 90 mg en 2 à 4 h en perfusion salée de 500 mL, renouvelable après 3e jour si réponse partielle, ou **acide clodronique**, ***CLASTOBAN***, 300 mg en perfusion salée de 500 mL, 3 à 5 j de suite, ou **acide zolédronique**, ***ZOMETA***, 4 mg en perfusion de 15 min.

– **Corticoïdes** à fortes doses (120 mg/j).

– Surveillance : fonction rénale, ionogramme, calcémie, poids et diurèse.

ANTIANGIOGÈNES

■ Thalidomide

THALIDOMIDE PHARMION					
Myélome réfractaire à la dose de 200 à 400 mg/j en 1 ou 2 prises journalières Dose cible : 400 mg qui peut être réduite à 200, voire à 100 mg en cas d'intolérance ATU de cohorte	28 gél. 50 mg		I		

INDICATIONS

Myélome non traité, en association avec le **melphalan** et la **prednisone**, chez les patients de plus de 65 ans ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose.
Myélome multiple réfractaire et/ou en rechute.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **thalidomide**.
Grossesse.
Absence de contraception féminine efficace.
Absence de contraception masculine.
Allaitement : éviter.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque tératogène. Homme fertile. Surveillance neurologique. Neuropathie périphérique.
Majoration par l'alcool de l'effet sédatif du **thalidomide**.

EFFETS SECONDAIRES

Effet tératogène. Neuropathie périphérique des membres. Bradycardie. Somnolence. Vertige. Céphalée. Modification de l'humeur. Accident thromboembolique veineux. Nausée. Constipation. Sécheresse cutanée. Xérostomie. Œdème des extrémités. Éruption maculopapuleuse. Syndrome de Lyell. Hypotension orthostatique. Neutropénie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Zalcitabine, **didanosine**, **stavudine** : risque majoré de survenue de neuropathies périphériques par addition d'effets indésirables.

■ Lénalidomide

REVLIMID					
Myélome réfractaire à la dose de 25 mg/j, cycles de 21 j sur 28 (une semaine de repos) ATU de cohorte	21 gél. 5 mg 21 gél. 10 mg 21 gél. 15 mg 21 gél. 25 mg		I I I I		

INDICATIONS

Myélome multiple réfractaire et/ou en rechute en association avec la **dexaméthasone**.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **lénalidomide**.
Grossesse.
Allaitement : éviter.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque thromboembolique et de neuropathie périphérique.
Surveillance NFS, plaquettes, hormones thyroïdiennes.
ECG.

EFFETS SECONDAIRES

Neutropénie, thrombocytopénie, anémie, asthénie, constipation, crampe musculaire, diarrhée et rash.
Fibrillation auriculaire, palpitations.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Warfarine, **digoxine**.

OSTÉOSARCOME

L'enjeu est curatif même au stade métastatique.
La prise en charge se fait par équipe spécialisée pour éviter la perte de chance vitale et/ou fonctionnelle.

Traitement des formes localisées

• Biopsie faite par chirurgien devant assurer le geste chirurgical curatif.
• Diagnostic par anatomopathologiste spécialisé.

Chimiothérapie première pour prévention des micrométastases

• **Méthotrexate** (**MTX**) à fortes doses (3 cures hebdomadaires) + **doxorubicine**.
– **MTX** : 12 g/m² pour enfant,
8 g/m² pour adolescent.
– Associé à antidote à partir de la 24e h (***LEDERFOLINE***).
– Suivi de la concentration sérique du **MTX** pour surveillance de la toxicité et recherche d'efficacité.
– Risque iatrogène mortel +++ → uniquement en unité spécialisée.
– 3 cycles.
– Suivi clinique, radiologique (radio standard, TDM, IRM) pour adaptation du protocole si inefficacité du traitement.
• Ou protocole à base de **cisplatine**, **ifosfamide** et **doxorubicine** si adulte ou échec 1re ligne **MTX** à fortes doses.
Pas de protocole de référence. Inclusion dans protocoles prospectifs.

Chirurgie

• Elle doit avoir lieu dans les 21 j suivant la fin de la chimiothérapie préopératoire.
• Plutôt conservatrice qu'amputation.
• Elle doit comprendre :
– résection de la cicatrice de biopsie ;
– exérèse de la tumeur en bloc sans l'ouvrir ;
– limites larges ;
– reconstruction pour la fonction.
• Elle permet l'analyse anatomopathologique de la tumeur pour analyser le pourcentage de cellules viables de la pièce opératoire. Elle précise l'efficacité de la chimiothérapie préopératoire qui conditionne la poursuite thérapeutique.

Chimiothérapie postopératoire

• Protocole identique à la phase préopératoire si la pièce opératoire est classée en bonne réponse, pour 3 cycles supplémentaires.
• Modification de protocole préopératoire si la pièce opératoire est classée en mauvaise réponse. Pas de protocole standard.
• Inclusion dans protocoles prospectifs.

Traitements des formes métastatiques

• **Chimiothérapie première** : protocoles identiques à la forme localisée.
• **Chirurgie** : doit se discuter si efficacité de la chimiothérapie sur la tumeur primitive aussi bien que sur les métastases.

OSTÉOSARCOME - CHIMIOTHÉRAPIE

Protocoles

PROTOCOLE	MÉDICAMENTS	DOSES /m²	VOIE D'ADMINISTRATION	ADMINISTRATION RYTHME
MTX fortes doses + **DOXORUBICINE**	**Méthotrexate**	8 g après la puberté 12 g avant la puberté	IV sur 4 h	J1, J8, J15 Débuté à H0
	LEDERFOLINE	15 mg toutes les 6 h à partir de H24	PO	J2 H24
	Doxorubicine	75 mg/m2	IV	J21
Protocole hautement toxique. Les concentrations sériques de **MTX** doivent être : – < 5 µmol/L à H24 – < 1,5 µmol/L à H48 Surveillance : hydratation, diurèse, poids, troubles digestifs, pH urinaire. En cas de surdosage, discuter le recours à la **carboxypeptidase** (***VORAXASE***).				

SARCOME DES TISSUS MOUS DE L'ADULTE

Traitement des tumeurs primitives sans métastases

L'enjeu est curatif :
– préservation de la fonction ;
– tumeur rare justifiant la prise en charge par une équipe spécialisée et une décision pluridisciplinaire ;
– diagnostic et grading pronostique apportés par anatomopathologiste spécialisé.

Tumeur primitive opérable d'emblée

► *Chirurgie*
• Chirurgie large conservatrice :
– exérèse de la tumeur en bloc, sans l'ouvrir, sans être vue pendant la dissection ;
– exclusive uniquement si tumeur superficielle ou profonde de faible grade de malignité ;
– ou associée à une radiothérapie.
• Résection compartimentale ou amputation ou désarticulation si chirurgie exclusive.

► *Radiothérapie*
• Pour améliorer le contrôle local et la préservation fonctionnelle.
• Radiothérapie externe de 50 Gy + 10 Gy sur volume réduit si résidu microscopique.
• Curiethérapie non validée.

► *Chimiothérapie adjuvante*
• Discuter au cas par cas de l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante en RCP.
• Protocoles contenant de la **doxorubicine** mais pas de protocoles de référence : seule ou associée.
• À considérer pour les sarcomes des tissus mous de grade élevé de malignité. À discuter pour les tumeurs de grade intermédiaire en fonction de la taille de la tumeur, de l'envahissement en profondeur, de la qualité de l'exérèse.

Tumeur primitive non opérable d'emblée

► *Traitement premier*
• Chimiothérapie néoadjuvante par le protocole de référence, polychimiothérapie contenant de la **doxorubicine**, ou
• Radiothérapie préopératoire.
• Suivie d'une chirurgie fonctionnelle ± radiothérapie.

► *Amputation ou désarticulation*
Perfusion isolée de membre avec TNF, **melphalan** et hyperthermie (centres spécialisés).

Traitements des formes métastatiques

• Enjeu : palliatif. Peut être curatif pour certaines formes pulmonaires.
• Monochimiothérapie par **doxorubicine**.
• Polychimiothérapie de type MAID si enjeu curatif comprenant une association chirurgicale sur les sites tumoraux.
• Inclusion recommandée dans des essais thérapeutiques.

SARCOME DES TISSUS MOUS DE L'ADULTE - CHIMIOTHÉRAPIE

Protocoles

PROTOCOLE	MÉDICAMENTS (DCI)	DOSES ($/m^2/j$)	VOIE D'ADMINISRATION	ADMINISTRATION RYTHME
DOXO	**Doxorubicine**	50 mg	IV	J1 J1 = J21
MAID	**Mesna** **Doxorubicine** **Ifosfamide** **Dacarbazine**	2,5 g 20 mg 2,5 g 300 mg	IV perf. continue IV IV 3 h IV	J1, J2, J3 J1, J2, J3 J1, J2, J3 J1, J2, J3 J1 = J21

SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS (1)

Les quatre syndromes myéloprolifératifs - la leucémie myéloïde chronique, la polyglobulie de Vaquez, la thrombocytémie, la splénomégalie myéloïde - ne posent pas des problèmes identiques même s'ils partagent un mécanisme de prolifération (de l'une des lignées myéloïdes) semblable.

Leucémie myéloïde chronique (LMC)

Sa prise en charge par une équipe spécialisée est nécessaire en raison des différents choix thérapeutiques selon les facteurs pronostiques et les formidables avancées de la biologie moléculaire de décision et de monitoring. Le traitement doit s'efforcer d'obtenir une rémission hématologique et si possible une éradication complète et durable des cellules à chromosome Philadelphie Ph+.

Moyens thérapeutiques

► *Inhibiteur de tyrosine-kinase, Bcr-Abl*

Imatinib (***GLIVEC***) : 400 à 600 mg/j selon la phase de la maladie. C'est le traitement de choix de la leucémie myéloïde chronique quelle que soit la forme. Le traitement est prescrit à la dose initiale de 400 mg/j tous les jours, en une prise le matin. La surveillance est clinique, hématologique, et surtout cytogénétique et moléculaire.

Dasatinib (***SPRYCEL***) : pour les échecs (en raison de mutations de Bcr-Abl conférant une résistance à l'**imatinib**) ou intolérance à l'**imatinib** des phases chroniques ou accélérées, 400 à 800 mg/j selon la phase de la maladie et la tolérance.

Nilotinib (***TASIGNA***) : pour les échecs ou intolérance à l'**imatinib** des phases chroniques ou accélérées, 800 mg/j. Certaines mutations de Bcr-Abl ne sont pas sensibles au **nilotinib**, alors que d'autres (qui sont insensibles au **dasatinib** comme la mutation F317L) restent sensibles au **nilotinib**.

► *Cytokine* (***interféron***)

Elle a un effet de cytoréduction lente mais dose dépendante et peut s'accompagner d'un effet réducteur sur le nombre de cellules chromosome Phi+ (réponse cytogénétique) ; len association avec la **cytarabine** dans les cas où le patient est résistant à l'**imatinib** et où il n'y a pas de possibilité de greffe de cellules souches hématopoïétiques.

► *Chimiothérapie*

Par **hydroxyurée** (***HYDRÉA***) ou par **busulfan** (***MYLERAN***).

La **cytarabine**, en cure discontinue de 10 j/mois (10 à 20 mg/m²/j) en association avec l'**interféron**, peut donner des résultats plus rapides au prix d'une intolérance plus marquée.

► *Greffe de moelle*

L'allogreffe est la seule méthode thérapeutique radicale, sous réserve d'un donneur familial compatible. Dans cette technique, seule la survie compte. Elle garde ses indications en cas d'échec de l'**imatinib**, ou pour les sujets jeunes si les facteurs de risques sont importants et si l'on suspecte d'emblée une résistance à l'**imatinib**. Elle est indiquée secondairement dans les très rares cas où le traitement par **imatinib** n'est pas bien toléré ou inefficace.

Indications thérapeutiques

- Information du patient sur la nature et le pronostic de la maladie. Hydratation orale de 2 L/j.
- Réalisation de cytaphérèses et mise en congélation des cellules souches avant tout traitement en prévision d'une éventuelle utilisation est de moins en moins d'actualité, surtout depuis l'avènement des **inhibiteurs de tyrosine-kinase**.
- En première intention, quelle que soit la phase de la maladie : **imatinib** 400 mg/j dont la dose sera adaptée secondairement à la toxicité et à la réponse cytogénétique et moléculaire (possibilité d'augmenter la dose à 600 ou 800 mg).
- En cas d'intolérance ou de résistance à l'**imatinib** : recours aux inhibiteurs de seconde génération (**nilotinib** et **dasatinib**), en particulier en fonction des mutations secondaires.
- Possibilité d'allogreffe en cas d'échec de l'**imatinib** ou rarement d'emblée en cas de sujets jeunes avec prévision de résistance primaire à l'**imatinib**.
- En cas de résistance aux **inhibiteurs de tyrosine-kinase** et en cas d'impossibilité d'allogreffe, possibilité de traitement par **interféron** seul ou associé à la **cytarabine**.

INHIBITEUR DE PROTÉINE-TYROSINE KINASE (1)

■ Imatinib

GLIVEC					
LMC en phase chronique 400 mg (en une seule prise/j) LMC en phase accélérée 600 mg (en une seule prise/j) LMC en phase blastique : 800 mg (en 2 prises/j) Les doses peuvent être augmentées en phase chronique ou accélérée, d'abord à 600 puis à 800 mg s'il n'y a pas de réponse après 3 mois ou s'il y a une perte de réponse après réponse initiale Tumeur stromale gastro-intestinale : 400 mg/j	60 cp. à 100 mg 30 cp. à 400 mg	1272,16 2518,67	I I	100 % 100 %	21,20 83,96

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur de la tyrosine kinase Bcr-Abl. L'**imatinib** inhibe la prolifération dans les lignées Bcr/Abl+ et en induit l'apoptose.
Inhibiteur de la prolifération et inducteur d'apoptose des cellules de tumeur gastro-intestinales Kit positives.
Inhibiteur des tyrosine-kinases du récepteur PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*) PDGF-R et du SCF (*Stem Cell Factor*) C-Kit

INDICATIONS

LMC chromosome Philadelphie (bcr-abl) positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention.
LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'**interféron alpha**, ou en phase accélérée ou en crise blastique.
Leucémie aiguë lymphoïde Ph+ nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie. LAL Ph+ réfractaire ou en rechute en monothérapie.
Syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (*Platelet-Derived Growth Factor Receptor*).
Syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFR alpha.
Tumeurs stromales gastro-intestinales malignes Kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques.
Dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résécable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical

CONTRE-INDICATIONS

Allergie.
Grossesse et allaitement.

EFFETS SECONDAIRES

Neutropénie, thrombopénie.
Myalgies, rash, œdèmes périorbitaux et des membres inférieurs.
Céphalées, nausées, douleurs abdominales, constipation, insomnie, anorexie.
Élévation des enzymes hépatiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Prudence avec les inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple : **kétoconazole**, **itraconazole**, **érythromycine**, **clarithromycine**) et les inducteurs du CYP3A4 (**dexaméthasone**, **phénytoïne**, **carbamazépine**, **rifampicine**, **phénobarbital**, **fosphénytoïne**, **primidone**, *Hypericum perforatum* (millepertuis).

SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS (2)

Polyglobulie de Vaquez

Elle expose à deux types de complications à prévenir : hypertension artérielle et thromboses.

Mesures générales

• Contrôle et traitement éventuel de l'hypertension artérielle. Une adaptation du traitement sera nécessaire après l'obtention de l'efficacité thérapeutique de la maladie de Vaquez.
• Surveillance de l'état veineux, traitement éventuel des thromboses veineuses.

Moyens thérapeutiques

Saignées de réduction sanguine de 300 à 500 mL. Elles sont parfois nécessaires au début de la maladie, mais doivent être remplacées par les autres méthodes car elles favorisent la thrombose.

► *Chimiothérapie*
L'**hydroxyurée** (***HYDRÉA***), à la dose journalière de 500 à 1 500 mg/j, est très maniable mais contraignante pour le patient.
Ou **pipobroman** (***VERCYTE***) : 25 à 50 mg/j.

► *Cytokine (interféron)*
Elle donne de bons résultats mais sa tolérance est médiocre, à la dose de 3 à 5.10^6 unités x 3/sem.

► *Radiothérapie*
Par phosphore 32, de tolérance excellente, peu contraignante ; mais elle pourrait entraîner une leucémie secondaire. Il pose surtout le problème de sa disponibilité.

Indications thérapeutiques

Après la réduction éventuelle de la masse sanguine (une à deux saignées) l'option thérapeutique est soit ***HYDRÉA*** (2 à 3 gél./j), soit phosphore 32, une injection x 2 à 3/an. L'absence de réponse durable au ^{32}P (< 3 mois) justifie son abandon au profit de l'***HYDRÉA*** ou de ***VERCYTE***. L'**interféron** est à conserver pour les échecs à l'***HYDRÉA***, et au phosphore 32.
En cas de traitement antihypertensif, il convient de l'adapter après correction de l'hémogramme.
Chez les patients jeunes de moins de 55-60 ans, le traitement par ***HYDRÉA*** est préférable dans l'incertitude quant aux effets leucémogènes du phosphore 32 à long terme.

Thrombocytémie essentielle

Elle a pour complication majeure la thrombose, mais d'abord des signes forts inconfortables d'ischémie des extrémités.

Moyens thérapeutiques

• **Antiagrégants** légers tels que l'**aspirine** de 100 à 200 mg/j.
• **Cytokines** (interférons) à la même dose que pour la polyglobulie.
• Radiothérapie interne par $^{32}P \rightarrow$ dans les mêmes conditions.
• Chimiothérapie orale par **hydroxyurée** (***HYDRÉA***). Nouveau produit : **anagrélide** (***XAGRID***).

Indications thérapeutiques

Toute thrombocytémie dépassant le million ou s'il y a des signes vasculaires, justifie un traitement. Chez des personnes relativement jeunes, ***HYDRÉA*** (1 à 3 gél./j) de façon à maintenir les plaquettes entre $150\text{-}300.10^9$/L.
Quand l'observance est limite, et/ou le patient âgé, le phosphore 32 (^{32}P) à 1 mCi/10 kg (x 1 à 3/an) permet souvent de maintenir les plaquettes dans ses limites.

Splénomégalie myéloïde

• Radiothérapie d'une grosse rate gênante ou s'il y a un hypersplénisme majeur.
• Chimiothérapie par **hydroxyurée** selon le même schéma que pour les autres syndromes myéloprolifératifs.

INHIBITEUR DE PROTÉINE-TYROSINE KINASE (2)

■ Dasatinib

SPRYCEL					
70 mg x 2/j	60 cp. 20 mg 60 cp. 50 mg 60 cp. 70 mg	2207,56 4388,4 4388,4	I I I	100 % 100 % 100 %	36,79 73,14 73,14

■ Nilotinib

TASIGNA					
400 mg x 2/j	28 gél. 200 mg 112 gél. 200 mg	1043,64 4097,65	I I	100 % 100 %	37,27 36,59

PROPRIÉTÉS

Le **dasatinib** inhibe l'activité de la kinase BCR-ABL, des kinases de la famille SRC, d'un certain nombre d'autres kinases oncogènes sélectives dont le c-KIT, des récepteurs de l'éphrine (EPH), et du récepteur bêta du PDGF.

INDICATIONS

LMC en phase chronique, accélérée ou blastique, en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur incluant l'**imatinib** mésylate.
LAL Ph+ et LMC en phase blastique lymphoïde en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur.
TASIGNA est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome de Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique et en phase accélérée, résistant ou intolérant à un traitement antérieur incluant l'**imatinib**.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active.
Grossesse, allaitement.
Intolérance au galactose.
Déficience en lactase.
Malabsorption du glucose.
Malabsorption du galactose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance hépatique modérée à sévère. Surveillance NFS. Symptomatologie respiratoire. QT long. Hypokaliémie. Hypomagnésémie.

EFFETS SECONDAIRES

Rétention hydrique, épanchement pleural, diarrhée, rash, céphalée, hémorragie, fatigue, nausée et dyspnée. Neutropénie fébrile.
Allongement du QT.
Hypokaliémie, hypomagnésémie.
Élévation des enzymes hépatiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Prudence avec les inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple : **kétoconazole**, **itraconazole**, **érythromycine**, **clarithromycine**) et les inducteurs du CYP3A4 (**dexaméthasone**, **phénytoïne**, **carbamazépine**, **rifampicine**, **phénobarbital**, **fosphénytoïne**, **primidone**, *Hypericum perforatum* (millepertuis).
Éviter la prise concomitante d'**antihistaminiques H2** et les **inhibiteurs de pompe à protons**.

AGRANULOCYTOSE IATROGÈNE

Elle est définie par la diminution à moins de $0{,}5.10^9$ granulocytes/L. Sont exclues de cette partie les granulopénies de la chimiothérapie ou de la radiothérapie.

Elle met en jeu un mécanisme souvent immunologique (le médicament joue le rôle d'haptène), plus rarement directement toxique.

Mesures générales

- Précision sur la nature du (ou des) médicament(s) susceptible(s) d'avoir entraîné un premier épisode et qu'il faut absolument écarter chez le patient. L'agranylocytose une fois reconnue nécessite l'isolement du patient en chambre seule avec limitation des visites, associée aux mesures anti-infectieuses préventives : bains de bouche (***BÉTADINE***), nettoyage périnéal, réduction des gestes invasifs inutiles (piqûres), nettoyage cutané.
- Dans tous les cas, faire le nécessaire pour affirmer le diagnostic (anamnèse, examen clinique et prélèvement de moelle).

Mesures thérapeutiques

En cas de fièvre

Après prélèvements bactériologiques (3 hémocultures en 3 à 4 h, prélèvement de bouche et de périnée), antibiothérapie à large spectre mono (***TAZOCILLINE***) ou bithérapie (par exemple association **céphalosporine**, **aminosides** ou **quinolones**, comme association d'***AMIKLIN***, 500 mg matin et soir ou ***NEBCINE***, 75 mg matin et soir et ***AUGMENTIN*** ou ***ROCÉPHINE***, 1 g matin et soir, en perfusion de 1/2-1 h) en attendant les résultats des hémocultures, puis adaptation à la bactériologie, sinon jusqu'à l'apyrexie. En fonction du contexte, ce traitement peut être complété par des **antifongiques** et des **antiviraux**.

En dehors de la fièvre

Le traitement par les **facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF)** peut être envisagé si la granulopénie est précoce et profonde.

Les neutropénies modérées (aux environs de $0{,}5.10^6$ granulocytes/L) sans conséquence clinique (fièvre, aphtose, etc.) justifient des mesures préventives.

MÉDICAMENTS SUSCEPTIBLES D'ENTRAÎNER UNE AGRANULOCYTOSE

(seuls les produits les plus utilisés sont cités)

	DCI	NOM COMMERCIAL
Anti-inflammatoires	**Phénylbutazone**	***BUTAZOLIDINE***
	Indométacine	***INDOCID***
	Fénoprofène	***NALGESIC***
Antiulcéreux	**Cimétidine**	***TAGAMET*** ***CIMÉTIDINE*** ***STOMÉDINE***
	Ranitidine	***AZANTAC*** ***RANIPLEX***
Psychotropes	**Diazépam**	***VALIUM ROCHE*** ***DIAZÉPAM RATIOPHARM***
	Carbamazépine	***TÉGRÉTOL***
	Clomipramine	***ANAFRANIL***
	Chlorpromazine	***LARGACTIL***
	Imipramine	***TOFRANIL***
	Méprobamate	***ÉQUANIL*** ***MÉPRONIZINE***
	Alimémazine	***THÉRALÈNE***
	Phénytoïne	***DI-HYDAN***
	Primidone	***MYSOLINE***
Anti-infectieux	**Céphalosporines**	***RÉTROVIR***
	Pénicillines	
	Zidovudine	
Anti-uriques	**Allopurinol**	***ZYLORIC***
	Colchicine	***COLCHICINE OPOCALCIUM*** ***COLCHIMAX***
Antihypertenseurs	**Propranolol**	***AVLOCARDYL***
	Captopril	***LOPRIL*** ***CAPTEA***
Antiarythmiques	**Disopyramide**	***RYTHMODAN***
Anticoagulants et **antiagrégants**	**Ticlopidine**	***TICLID***
Antithyroïdiens	**Carbimazole**	***NÉO-MERCAZOLE***
	Benzylthiouracile	***BASDÈNE***

ANÉMIES (1)

Au préalable

• En déterminer l'*importance sur l'hémogramme par l'évaluation du taux de l'hémoglobine (Hb) et de l'hématocrite, et les répercussions* sur le système cardiovasculaire (dyspnée, palpitations, étourdissement, voire douleurs précordiales) ou à l'inverse simple fatigue physique et/ou intellectuelle.

• En déterminer la cause et prévoir la démarche diagnostique avant toute tentative thérapeutique : anémies carentielles, insuffisance rénale, endocrinopathies, insuffisance médullaire primitive et secondaire.

• En déterminer le type qui oriente le diagnostic étiologique, par l'évaluation du volume globulaire moyen (VGM) :
– *anémie microcytaire* souvent liée à un trouble de métabolisme du fer ;
– *anémie macrocytaire* plutôt liée aux troubles de la synthèse de l'ADN et donc parfois due aux déficits vitaminiques ;
– *anémie normocytaire* plutôt d'origine centrale.

Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique

Indépendamment de la cause, mais adapté aux troubles cliniques : *repos* au lit ou au fauteuil ou simple réduction de l'activité physique selon le cas. Ce repos réduit les besoins en oxygène.
Une *oxygénothérapie* par voie nasale, discontinue ou continue selon les cas, de 1 à 3 L selon les besoins, est justifiée s'il y a une dyspnée de repos ou des signes encéphaliques (céphalées, acouphènes).
Une *transfusion* érythrocytaire est à discuter au cas par cas, elle n'est pas toujours nécessaire et dépend des répercussions de l'anémie. Dans tous les cas, mesurer le rapport risque/bénéfice. Ces transfusions peuvent même être parfois contre-indiquées, comme dans les anémies auto-immunes, où elles doivent être compatibles.

Traitement étiologique

• *Certaines anémies* n'ont aucun traitement étiologique : anémies hémolytiques congénitales, dysérythropoïèses congénitales type I/II, maladie de Fanconi.

• *D'autres* peuvent faire l'objet de mesures prophylactiques ou l'arrêt de la cause : alcoolisme, chimiothérapie.

• Les *autres* peuvent faire l'objet d'un traitement étiologique.

Traitement des anémies carentielles

► *Traitement de la carence martiale*
Apport de fer sous forme de **sel ferreux** (***FUMAFER***, ***TARDYFERON***), par voie orale sauf trouble d'absorption intestinale (IV).

• En thérapie : 2 à 6 mg/kg/j. Pour enfants de moins de 30 kg, utiliser les formes en poudre plus faciles à administrer, 5 à 10 mg/kg. Efficacité à évaluer au bout de 1 à 3 mois sur l'hémogramme, le fer sérique et la ferritine ; la charge du stock du fer demande 3 à 6 mois.

• En prophylaxie, 1 à 2 mg/kg pour adulte, 5 à 10 mg/kg pour jeune enfant.
Ce traitement est à prescrire si une carence martiale est documentée. La correction de la fuite du fer doit être assurée.

► *Traitement des anémies par carence vitaminique documentée*

• En acide folique : apport d'acide folinique par voie orale en l'absence de troubles d'absorption : **foldine** (***SPÉCIAFOLDINE***), 5 mg/j pour adulte, moitié pour enfant (évaluer l'efficacité au bout d'un mois). En cas de troubles d'absorption, un traitement parentéral peut se justifier. Le traitement en l'absence de troubles digestifs n'excède pas un mois.

SELS FERREUX (1)

Fer seul oral (sel ferreux)

■ Ascorbate ferreux

ASCOFER					
A. : 100 à 200 mg/j en 1 à 2 prises, jusqu'à reconstitution du stock en fer (3 mois) E. et N. : 6 à 10 mg/kg/j	30 gél. 33 mg	3,18		65 %	0,11

■ Ferédétate de sodium

FERROSTRANE					
Idem ***ASCOFER***	25 càc à 34 mg (fl. 125 mL)	2,46	II	65 %	0,10

■ Fumarate ferreux

FUMAFER					
Idem ***ASCOFER***	100 cp. à 66 mg 50 cp. à 66 mg 50 doses à 33 mg	2,62 HOP 4,39		65 % NR	0,03 0,09

■ Succinate ferreux + acide succinique

INOFER					
Idem ***ASCOFER***	25 cp. séc. à 100 mg 100 cp. séc. à 100 mg	5,28 5,68		NR 65 %	0,21 0,06

■ Sulfate ferreux

TARDYFERON					
Idem ***ASCOFER***	30 cp. à 80 mg	3,47		65 %	0,12

Fer et vitamine C oral (sulfate)

■ Sulfate ferreux + acide ascorbique

FERO-GRAD VITAMINÉ C 500					
Idem ***ASCOFER***	30 cp. 105 mg + ac. ascorbique 500 mg	3,04		65 %	0,10

Fer injectable

■ Fer

VENOFER					
Quantité de fer (mg) = poids (kg) x 2,4 x [Hb_{cible} - $Hb_{actuelle}$] (g/100 mL) Ne pas dépasser 300 mg/inj. en IV lente (90 min)	5 amp. de 5 mL (100 mg)	HOP			

ANÉMIES (2)

Anémies hémolytiques et secondaires

Traitement des anémies hémolytiques auto-immunes

• En attaque : corticothérapie de 1 à 2 mg/kg/j jusqu'à extinction du test de Coombs et arrêt du processus hémolytique ; cette phase peut durer 1 à 3 mois.
• En entretien : diminution progressive de la dose, par paliers de 5 mg pour atteindre 0,2 à 0,5 mg/kg/j, si la corticothérapie doit rester le seul traitement. Relais éventuel par immunosuppresseur de type **alkylant**.
• Traitement étiologique : LLC, lymphomes, lupus, etc. ; c'est le traitement le plus adapté qui permet de maîtriser indirectement l'anémie hémolytique.
Dans tous les cas, abstention transfusionnelle en l'absence de troubles cliniques secondaires.

Traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale sévère ou dialysée

Les anémies de l'insuffisance rénale sont essentiellement liées à un déficit en **érythropoïétine** (EPO). Les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) (***NÉORECORMON***, ***EPREX***) restent le traitement de base à la dose de 20 UI/kg x 3/sem. par voie sous-cutanée ou intraveineuse, ou ***ARANESP*** 2,25 µg/kg/sem. L'augmentation de la dose peut se faire au bout d'un mois, par paliers de 20 UI/kg, si l'évolution n'est pas satisfaisante, jusqu'à la correction de l'anémie. En entretien, réduire la dose par paliers de 2 sem. pour obtenir un hématocrite de 30 %.

Traitement des anémies des endocrinopathies déficitaires (hypothyroïdie, insuffisance thyroïdienne)

Traitement de la cause.

Traitement des anémies secondaires des maladies inflammatoires chroniques

Traitement de la cause, l'apport de fer ou des **vitamines** n'est ni logique ni efficace.

Traitement des anémies de l'insuffisance médullaire acquise

► *Traitement de la cause*
• Traitement de l'hémopathie ou de la toxicité, du cancer avec métastases médullaires.
• Traitement des aplasies médullaires aiguës liées à une hémopathie ou par chimiothérapie.

► *Traitement symptomatique*
L'EPO constitue une bonne alternative pour des anémies modérées ne justifiant pas de transfusions (hémoglobine entre 8 et 10 g/dL). Pour les anémies sévères leur efficacité est moins nette et on peut se demander si l'absence du compartiment de prolifération ne rendrait pas ce traitement peu efficace.
• Dans tous les cas, réduction des besoins en oxygène par repos, ou apport d'oxygène.
• Traitement des anémies de la chimiothérapie : la possibilité de l'EPO est à envisager à la dose de 450 UI/kg/sem. pour ***NÉORECORMON*** et ***EPREX*** et de 2,25 à 6,75 µg/kg pour ***ARANESP*** selon l'intervalle choisi (7 à 21 j), avec évaluation au bout de 4 à 6 sem.
Chez les patients sous chimiothérapie avec un taux d'hémoglobine situé entre 80 et 100 g/L, en cas de nécessité d'une correction rapide (moins de 3 sem.), il faut commencer par une compensation par transfusion. Dans le cas contraire, un traitement par ASE doit être envisagé en tenant compte des facteurs de risque thromboemboliques. Si un traitement par ASE est instauré, l'Hb ne doit pas dépasser la valeur de 120 g/L [1].

SELS FERREUX (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Le fer administré sous forme de **sels ferreux** par voie orale est absorbé dans le duodénum et le jéjunum, le fer ferreux entre dans la formation de l'hémoglobine. 10 à 20 % du fer ingéré est absorbé. Cette absorption intéresse l'ion ferreux.

INDICATIONS

Carence martiale.

CONTRE-INDICATIONS

Surcharge martiale normale ou hypersodéremique : thalassémie, anémie réfractaire, anémie par insuffisance médullaire.

EFFETS SECONDAIRES

Les **sels ferreux** sont à l'origine d'une irritation du tube digestif à l'initiation du traitement. Les doses utiles peuvent être atteintes par paliers.
Nausées, épigastralgies, diarrhée ou au contraire constipation. Ces effets sont rares.
Selles noires (avertir le patient).
La voie IV peut entraîner exceptionnellement une réaction anaphylactique.

INTERACTIONS

Absorption diminuée par l'alimentation.
Absorption augmentée par la prise concomitante d'**acide ascorbique**.

> Conduite à tenir devant une anémie hémolytique

• Avant toute correction, il convient de prendre des échantillons de sang pour déterminer la cause. Toute transfusion ou corticothérapie intempestive « brouille » la démarche diagnostique quand elle n'aggrave pas la situation.
• Anémie hémolytique congénitale chez l'enfant, dans un contexte connu : rechercher une hémoglobinopathie (électrophorèse), une enzymopathie (dosage), ou anomalie membranaire (tests appropriés).
• Anémie hémolytique acquise souvent auto-immune : aucune transfusion avant d'avoir précisé la nature de l'anticorps :
– hémolyse immunologique par accident transfusionnel ou auto-immune ;
– hémolyse toxique ou chimique parfois médicamenteuse ;
– hémolyse infectieuse (germe de type streptocoque) dans un contexte fébrile ou de choc ;
– hémolyse mécanique des valves (rarement) ou des CIVD (parfois), même de cause toxique (morsure de serpent).
• Définir l'auto-anticorps de l'anémie hémolytique immunologique de façon à prévoir une transfusion compatible (pas forcément isogroupe, iso-Rhésus).

ANÉMIES (3)

Anémies par carence martiale

Traitement de la cause

• Ulcère gastrique ou hernie hiatale, recherche et traitement d'une tumeur colique, d'une néoplasie gynécologique, d'un fibrome.
• Traitement hormonal des troubles des règles et traitement préventif chez la femme enceinte ou après une hémorragie massive.
• Prévention chez patient dénutri ou en cas de troubles d'absorption après amputation digestive ou chez le donneur de sang.

Traitement martial

Essentiellement par voie orale s'il n'y a pas de troubles d'absorption gastrique ou grêle. Le fer peut être apporté seul ou en association avec la **vitamine C** qui en favoriserait l'absorption : apport de fer sous forme de **sel ferreux**, par voie orale sauf trouble d'absorption intestinale (voie IV).
• En thérapie : 2 à 6 mg/kg/j. Pour enfants de moins de 30 kg, utiliser les formes en poudre plus faciles à administrer, 5 à 10 mg/kg. Efficacité à évaluer au bout de 1 à 3 mois sur l'hémogramme, le fer sérique et la ferritine ; la charge du stock du fer demande 3 à 6 mois.
• En prophylaxie, 1 à 2 mg/kg pour adulte, 5 à 10 mg/kg pour jeune enfant.
Ce traitement est à prescrire si une carence martiale est documentée.
En cas de troubles d'absorption ou s'il y a une amputation du grêle, un traitement parentéral peut se justifier (***VENOFER***). Pour nourrisson, préférer le sirop.

Conduite à tenir devant une anémie microcytaire hypochrome

• Éliminer la cause inflammatoire et les hypochromies congénitales (fer sérique bas, ferritine normale ou élevée, électrophorèse de l'hémoglobine).
• Rechercher l'origine :
– carence d'apport (anamnèse),
– troubles d'absorption (examen digestif),
– perte digestive distillante bénigne ou maligne (exploration digestive),
– pertes gynécologiques bénignes ou malignes (examen gynécologique),
– dons répétés de sang (anamnèse),
– automutilation (anamnèse, bilan psychologique).
• Compenser parfois, corriger la carence martiale toujours.

Carence en fer (pour adulte)
et en l'absence de carence vitaminique et d'amputation digestive

TARDYFERON: comprimés à 80 mg, 4 boîtes de comprimés :
• 1 cp. x 2/j, avant les repas pendant 1 mois ;
• 1 cp./j par la suite pendant 3 mois ;
ou
FUMAFER : comprimés à 66 mg, 3 boîtes de comprimés :
• 1 cp. x 3/j avant les repas pendant 1 mois ;
• puis 1 cp. x 2/j pendant 3 mois.

ÉRYTHROPOÏÉTINE HUMAINE

Époétine alpha

EPREX					
Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie : 150 UI/kg x 3/sem ou 450 UI/kg x 1/sem. En pratique : 30 000 UI/sem. à 60 000 UI/sem. SC initialement puis adapter Transfusion autologue programmée 600 UI/kg x 2/sem. IV pendant 3 sem.	1 ser. pr 0,5 mL (40 000 UI/mL soit 20 000 UI) 1 ser. pr 0,75 mL (40 000 UI/mL soit 30 000 UI) 1 ser. pr 1 mL (40 000 UI/mL soit 40 000 UI)	192,68 280,28 367,88	I I I	65 % 65 % 65 %	192,68 280,28 367,88

Époétine bêta

NÉORECORMON					
Idem ***EPREX***.	1 ser. pr 0,6 mL (20 000 UI/mL) 1 ser. pr 0,6 mL (30 000 UI/mL) 4 ser. pr 0,6 mL (30 000 UI/mL)	198,10 288,41 1089,33	I I I	NR NR 65 %	198,10 288,41 272,33

Darbépoétine alpha

ARANESP					
Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie : 2,25 µg/kg/sem en 1 inj. SC ou 6,75 µg/kg/3 sem En pratique : 500 µg/3 sem. ou 150 à 300 µg/sem.	1 ser. pr 0,3 mL (150 µg) 1 styl. pr SureClik 0,3 mL (150 µg) 1 ser. pr 0,6 mL (300 µg) 1 styl. pr SureClik 0,6 mL (300 µg) 1 ser. pr 1 mL (500 µg) 1 styl. pr SureClik 1 mL (500 µg)	288,41 288,41 557,49 557,49 912,05 912,05	I I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	288,41 288,41 557,49 557,49 912,05 912,05

Voir la pharmacologie des **agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)** en néphrologie.

ANÉMIES (4)

Anémies par carence en folates

Traitement des anémies par carence vitaminique documentée : anémie mégaloblastique par carence en acide folique

Traitement des carences en acide folique

► *Traitement de fond*

Suppression de la cause quand cela est possible : alcoolisme, troubles du transit, prophylaxie de la malnutrition, arrêt de la chimiothérapie (ce qui n'est pas toujours possible).

► *Apport de l'acide folique ou de l'acide folinique*

• *Par voie orale* en l'absence de troubles d'absorption : **foldine** (***SPÉCIAFOLDINE***) 5 mg par jour pour adulte, moitié pour enfant (évaluer l'efficacité au bout d'un mois). Apport d'**acide folinique**.

• *Par voie parentérale* si troubles d'absorption.

Causes de carence en acide folique

• Besoins journaliers : 3 à 4 mg/kg/j.
• Causes acquises à chercher :
– déficit d'apport,
– troubles digestifs par diarrhée chronique ou amputation du grêle,
– alcoolisme-chimiothérapie par antifolique (**méthotrexate**).
• Causes congénitales : déficits enzymatiques du métabolisme des folates.

Carence en acide folique et anémie mégaloblastique et en l'absence d'autres carences (partielle, vitamine B12, etc.)

1. En l'absence de troubles du transit ou d'absorption
LEDERFOLINE : cp. à 2 mg, 2 boîtes :
• 1 cp. x 2/j pendant 10 j,
• 1 cp./j après le 10e j, pendant 20 j ;
ou
SPÉCIAFOLDINE : cp. à 5 mg, 2 boîtes :
• un 1 cp. x 2/j pendant 10 j,
• puis 1 cp./j pendant 20 j.
2. En cas de troubles du transit ou d'absorption (amputation digestive)
FOLINATE DE CALCIUM : 25 mg, 1 boîte de 10 amp. :
• une injection intramusculaire de 25 mg tous les 2 j pendant 10 j ;
• une injection de 50 mg (2 ampoules) par la suite, une fois par sem.

FOLATES - FOLINATES

■ Acide folique

SPÉCIAFOLDINE					
5 à 10 mg/j soit 1 à 2 cp./j En l'absence de troubles de transport ou de métabolisme ou de folate	20 cp. 5 mg	2,14		65 %	0,11

■ Folinate de calcium

FOLINATE DE CALCIUM AGUETTANT					
2 à 5 mg/j par voie injectable en cas de trouble de transit	25 amp. à 2 mL à 5 mg	33,73		NR	1,35

■ Acide folinique

FOLINATE DE CALCIUM DAKOTA					
5 à 10 mg par voie injectable Les fortes doses sont réservées pour le sauvetage de **méthotrexate**	25 amp. de 2 mL à 5 mg 10 amp. de 10 mL à 25 mg 10 fl. 50 mg 1 inj 100 mg 1 inj 200 mg 1 inj. 350 mg	HOP HOP HOP HOP HOP HOP			
FOLINORAL					
5 à 10 mg/j, soit 1 à 2 gél.	28 gél. à 5 mg	9,97		65 %	0,36
LEDERFOLINE					
5 à 10 mg/j, soit 1 à 2 cp Les fortes doses sont réservées pour le sauvetage de **méthotrexate**	30 cp. à 5 mg 10 cp. à 10 mg 30 cp. à 25 mg	10,64 HOP 31,61		65 % 65 %	0,35 1,05

PROPRIÉTÉS

L'**acide folinique** entre dans la synthèse de l'ADN de la lignée érythroblastique. Il permet la maturation harmonieuse du noyau parallèlement à l'évolution du cytoplasme et de la charge en hémoglobine. Normalement les **folates** sont apportés par l'alimentation diversifiée.

INDICATIONS

Carence en acide folique.

CONTRE-INDICATIONS

L'apport de l'**acide folinique** ou de l'**acide folique** doit être réservé aux anémies mégaloblastiques par déficit en vitamine B12 sans apport de **vitamine B12**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En l'absence de troubles d'absorption, la voie orale doit être préférée. En cas de troubles d'absorption, la voie parentérale peut être utilisée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Possibilité de réduction de l'activité des **antiépileptiques**.

ANÉMIES (5)

Anémies par carence en vitamine B12

Traitement des anémies par carence vitaminique documentée : anémie mégaloblastique par carence en vitamine B12

Conduite à tenir devant une anémie mégaloblastique
- Voir si le patient est sous chimiothérapie (quel que soit le produit).
- En établir le type (déficit en **acide folique** ou en **vitamine B12**).
- En établir la cause :
  – carence d'apport (souvent),
  – troubles d'absorption fonctionnels ou mécaniques (parfois),
  – causes congénitales (rarement).
- Compenser selon la cause par apport oral ou parentéral.

Les anémies par carence en **vitamine B12** sont rares et dominées de nos jours par l'origine végétarienne mais aussi la sous-alimentation d'origine sociale. Toute entrave à l'absorption de **vitamine B12** entraîne la même pathologie.

- *Le traitement de la cause* est prépondérant si cela est possible (ce qui est plutôt rare) : prévention chez les végétariens et les gastrectomisés.
- Apport de **vitamine B12** plutôt par voie parentérale : les carences vraies sont exceptionnelles, les troubles souvent liés aux problèmes d'absorption. Apport journalier de 1 000 µg/j pendant 8 j, puis 1 000 µg par sem. pendant 1 mois, puis 1 000 µg une fois par mois tant que la cause persiste. Chez les végétariens un relais oral peut être envisagé, mille à 3 000 µg, ampoules *per os*.

Causes de la carence en vitamine B12
- Besoins journaliers (0,1 mg/j pour l'enfant, 1 mg/j pour l'adulte, 1,4 mg/j pour la femme enceinte).
- Troubles acquis à chercher :
  – déficit d'apport (essentiellement végétariens),
  – gastrectomie totale non compensée,
  – maladie de Biermer et atrophies assimilées,
  – exceptionnellement parasitose de type *tænia*.
- Troubles congénitaux (rares) :
  – déficit du facteur intrinsèque,
  – troubles du transport *(Imerslund)*,
  – déficit en haptocarrin,
  – déficit en transcobalamine II,
  – acidurie méthylmalonique.

Carence en vitamine B12 et anémie mégaloblastique et en l'absence d'autres carences (acide folique, fer, etc.)

Vitamine B12
- 1 injection de 1 000 µg/j par voie IM profonde pendant 8 j ;
- puis 1 injection/sem. pendant 1 mois ;
- maintenir ensuite le rythme d'une injection mensuelle de 1 000 µg par voie IM.

CONSENSUS

[1] Indication des agents stimulants l'érythropoïèse (ASE : époétine alpha, époétine bêta et darbepoétine) dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie, *SOR*, 2007, www.sor-cancer.fr

VITAMINE B12

■ Cyanocobalamine

VITAMINE B12 DELAGRANGE					
Traitement d'attaque : 1 000 µg/j pendant 7 j, puis 1 000 µg 1/sem. pendant 1 mois Traitement d'entretien : 1 000 µg x 1/mois Chez le végétarien : 1 ampoule par voie orale dans 1/2 verre d'eau	6 amp. de 2 mL dosées à 1 000 µg	2,57		65 %	0,43
VITAMINE B12 GERDA					
Carence d'apport chez les végétariens : 1 à 3 cp./j à faire fondre sous la langue 1 amp. par voie orale dans 1/2 verre d'eau	24 cp. 250 µg 6 amp. 1 000 µg	6,49 2,57		NR 65 %	0,27 0,43
VITAMINE B12 BAYER					
Idem ***VITAMINE B12 DELAGRANGE***	40 cp. 1 mg	7,87		NR	0,20

■ Hydroxocobalamine

DODÉCAVIT					
Traitement d'attaque : 1 mg (1 amp.) en IM/j ou x 3/sem., soit 10 mg au total Traitement d'entretien : 1 mg (1 amp.) en IM/mois	6 amp. de 2 mL dosée à 1 mg	3,26		35 %	0,54

PROPRIÉTÉS

La **vitamine B12**, ou plus exactement la **cobalamine** est un composé de substances présentes exclusivement dans les produits d'origine animale (l'œuf) ; les végétaux en sont dépourvus. Elle permet la maturation de noyaux de la lignée érythroblastique en intervenant dans la synthèse des acides nucléiques.
Il y a deux types de produits :
– soit **cyanocobalamine** ;
– soit **hydroxocobalamine**.
Il faudrait préférer l'**hydroxocobalamine** dans les prescriptions.

INDICATIONS

Traitement correcteur et préventif des anémies mégaloblastiques par déficit en **vitamine B12** ou par troubles d'absorption de la **vitamine B12**.

CONTRE-INDICATIONS

Toute néoplasie évolutive, hypersensibilité aux cobalamines.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Chez les végétariens, la voie orale peut être utilisée. Dans les amputations digestives ou en cas de troubles d'absorption ou d'anémie de Biermer, la voie injectable est indispensable.

EFFETS SECONDAIRES

Réactions allergiques : prurit, urticaire, action eczématiforme, possibilité de choc anaphylactique, nécrose cutanée ou œdème de Quincke. Possibilités de douleurs aux points d'injection ou de coloration rouge des urines. Risque d'acné.

APLASIE MÉDULLAIRE

Bases thérapeutiques

Ces déficits de production des cellules sanguines dans la moelle hématopoïétique ont une origine variée, souvent néoplasique. Leur traitement est donc double : symptomatique contre les conséquences les plus visibles, les plus gênantes, étiologique contre la cause quand cela est possible.

Traitement symptomatique

Les aplasies médullaires associent à des degrés divers une anémie centrale, une granulopénie et une thrombopénie.

Traitement de l'anémie

Il se fait plutôt en fonction des signes cliniques que des taux de l'hémoglobine, même si le chiffre plancher de 7 g/dL ne doit pas être dépassé. Il est à base de transfusions et doit prévenir les conséquences lointaines d'une allo-immunisation anti-érythrocytaire, ou d'une allo-immunisation anti-HLA, et prévenir une contamination virale. D'où la règle de transfuser en sang phénotypé après précautions d'usage (*cf.* Transfusions). Les anémies bien tolérées ne sont pas à transfuser rapidement. Une immobilisation pour d'autres raisons réduit les besoins en oxygène.

Traitement de la granulopénie

Une prophylaxie anti-infectieuse est de rigueur : bains de bouche par **antiseptique** bicarbonaté, lavage des mains et de la peau, nettoyage du périnée au savon, limitation des gestes traumatisants (piqûres, plaies opératoires, etc.), limitation des visites, suppression des fleurs surtout en pots, alimentation cuite. La granulopénie apyrétique sera ainsi surveillée. En cas de fièvre, après prélèvements sur un site infecté ou pour hémoculture, antibiothérapie à large spectre jusqu'à la remontée des granulocytes au-dessus de $0{,}5.10^9$/L et apyrexie sans documentation bactériologique. L'adjonction d'un **antifongique**, comme le **fluconazole**, ou d'un 3e **antibiotique** peut se justifier au bout de quelques jours de fièvre persistant malgré les **antibiotiques**. Il n'y a pas lieu d'utiliser des **immunoglobulines**, ni des transfusions granulocytaires désuètes.

Traitement de la thrombopénie et de ses conséquences

À titre prophylactique, il convient d'éviter les situations hémorragiques : injections intramusculaires, interventions diverses (pose de chambre implantable, de cathéter), traitements risqués tels que **aspirine**, **héparine**, **antiagrégants**, **anticoagulants** ; utiliser une brosse à dents souple. Les transfusions plaquettaires prophylactiques sont discutables, en revanche des transfusions à titre curatif sont nécessaires devant un purpura pétéchial diffus et/ou des hémorragies muqueuses. On s'adresse de préférence aux concentrés plaquettaires d'aphérèse pour plus d'efficacité et pour prévenir une allo-immunisation.

Traitement étiologique

Les aplasies toxiques (chimiothérapie ou autre) sont en général aiguës, spontanément résolutives dans des délais variables. Les aplasies courtes sont souvent bien tolérées, les aplasies longues en revanche entraînent des complications à traiter. L'utilisation des facteurs de croissance granulocytaires peut être discutée à raison de 5 µg/kg/j (***GRANOCYTE***, ***NEUPOGEN*** et ***NEULASTA*** en préventif), ils peuvent accélérer la récupération médullaire. Les aplasies néoplasiques sont en principe l'indication d'une chimiothérapie si le cancer est sensible au traitement. L'aplasie s'aggrave provisoirement après le traitement. Les autres aplasies (radiations, virus, etc.) sont plus rares et les principes du traitement restent les mêmes, même si, en général, les durées d'aplasie sont plus longues.

FACTEURS DE CROISSANCE GRANULOCYTAIRE (1)

■ Lenograstime

GRANOCYTE					
Lyoph. + solvant 1 mL + ser. + aiguilles pour inj. SC Perf. IV 150 µg/m² ou 19,2.10⁶ UI/m²	1 fl. à 13,4.10⁶ UI 1 fl. à 33,6.10⁶ UI 5 fl. à 33,6.10⁶ UI	HOP 115,37 HOP	I I I	100 %	115,37

■ Filgrastime

NEUPOGEN					
Solution inj. SC ou perf. IV 5 µg/kg/j	5 fl. de 1 mL à 30 MU	545,95	I	NR	109,19
	1 ser. de 0,5 mL à 30 MU	119,10	I	100 %	119,10
	5 ser. de 0,5 mL à 30 MU	545,95	I	NR	109,19
	1 ser. de 0,5 mL à 48 MU	187,18	I	100 %	187,18
	5 ser. de 0,5 mL à 48 MU	858,47	I	NR	171,69

PROPRIÉTÉS

Facteurs de croissance de la lignée neutrophile, humain recombinant glycosylé (G-SCF, *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*), hématopoïétiques produits par génie génétique. Stimulant la croissance de la lignée neutrophile.

INDICATIONS

Les indications des facteurs de croissance sont actuellement de deux ordres :

• Mobilisation des cellules souches périphériques en prévision de recueil pour greffe.

• Granulopénie sévère dans les conditions suivantes :

– réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des granulopénies fébriles suites de la chimiothérapie anti-néoplasique (sauf affections myéloïdes) ou dans les suites de greffe de moelle ou greffe des cellules souches périphériques ;

– neutropénies sévères congénitales avec moins de 0,5 G/L de neutrophiles et antécédents d'infections ;

– neutropénies persistantes de moins de 1 G/L chez des patients atteints de VIH pour réduire les risques d'infection bactérienne.

L'indication peut être préventive quand le risque granulopénique est établi. Elle est curative devant une neutropénie fébrile, sévère et durable.

CONTRE-INDICATIONS

Ne pas administrer simultanément à une chimiothérapie cytotoxique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance de la trame osseuse, de l'état rénal et hépatique.

EFFETS SECONDAIRES

Douleurs osseuses, myalgies, vomissements, diarrhées, atteintes hépatiques et rénales.

FACTEURS DE CROISSANCE GRANULOCYTAIRE (2)

■ Pegfilgrastim

NEULASTA					
6 mg pour chaque cycle de chimiothérapie, en SC 24 h après la fin de la chimiothérapie cytotoxique	1 ser. prér. de 0,6 mL (6 mg)	1132,84	I	100 %	1132,84

PROPRIÉTÉS

Le *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* humain (facteur de croissance de la lignée granulocytaire, G-CSF) est une glycoprotéine qui régule la production et la libération des polynucléaires neutrophiles à partir de la moelle osseuse. Le **pegfilgrastim** est une forme conjuguée covalente de G-CSF humain recombinant attaché à une molécule de polyéthylène-glycol (PEG) de 20 kd. Le **pegfilgrastim** est une forme à durée prolongée de G-CSF, par diminution de la clairance rénale.
Une dose unique est administrée à la différence du **lenograstime** et du **filgrastime**.

INDICATIONS

Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des LMC et des syndromes myélodysplasiques).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **pegfilgrastim** et au **filgrastime**. Syndrome myélodysplasique. LMC. LAM secondaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

LAM. Antécédent de pneumonie. Toux. Fièvre. Dyspnée. Signes radiologiques d'infiltration pulmonaire. Détérioration de la fonction respiratoire. Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte. Surveillance rate. Douleur au sommet de l'épaule. Douleur de l'hypocondre droit. Drépanocytose.

EFFETS SECONDAIRES

Réaction allergique. Anaphylaxie. Rash cutané. Angio-œdème. Dyspnée. Hypotension. Augmentation de la lactate-déshydrogénase. Rupture splénique. Pneumonie interstitielle. Fibrose pulmonaire. Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte. Crise drépanocytaire. Douleur osseuse. Myalgie. Douleur. Céphalée.

COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSÉMINÉE (CIVD)

Liés à une cause générale, les symptômes de ce syndrome complexe associent ceux de coagulation et d'obstruction vasculaire dans les microcirculations (rein, foie, poumons, cerveau) et ceux de l'effondrement des facteurs labiles garants d'une coagulation normale, d'où un syndrome hémorragique.

Traitement de la cause

La CIVD est déclenchée par des circonstances pathologiques diverses, susceptibles d'activer l'une des voies de la coagulation : infections graves (septicémies), leucémies aiguës et cancers (en libérant du contenu tumoral une activité thromboplastinique), mort fœtale *in utero* et macération de l'œuf, hémolyse par incompatibilité transfusionnelle ou autre cause, et enfin dans d'autres conditions comme une morsure par des serpents dont les venins sont très riches en thromboplastine. Tout état de choc peut entraîner également une CIVD.

Évolution biologique

Le déclenchement de la coagulation intravasculaire consomme les facteurs labiles que sont les plaquettes, le fibrinogène, l'accélérine et le facteur antihémophilique A, et fait apparaître par réaction des produits de dégradation de la fibrine (formée dans les microvaisseaux).

Principes thérapeutiques

Le traitement est axé sur deux points : arrêter le processus de coagulation et compenser les facteurs manquants.

Arrêter le processus de coagulation

Supprimer la cause est fondamental quand cela est possible et peut suffire : traiter l'infection, le cancer (certaines CIVD apparaissent à l'induction du traitement antinéoplasique), évacuer l'œuf mort de l'utérus.

► *Héparine*

Les **héparines de bas poids moléculaire** sont à manier prudemment en cas d'atteinte rénale fonctionnelle. Leur utilisation est controversée. L'héparine en injection ou mieux en perfusion continue est utilisée à faibles doses de l'ordre de 100 à 200 UI/kg/j. Il existe une résistance relative en raison de l'abaissement du taux de l'antithrombine III liée à la CIVD. Son effet est variable, elle peut même aggraver le syndrome hémorragique. L'ajustement de la dose doit se faire au fur et à mesure, en raison de la remontée de l'antithrombine III, le cofacteur de l'héparine.

► *Antifibrinolytiques*

Ils sont à éviter *a priori* car ils bloquent la réponse fibrinolytique physiologique ; à n'utiliser qu'en cas de forte réaction fibrinolytique et exclusivement des antienzymes.

Compenser les déficits de la coagulation

Surtout plaquettes et fibrinogène. La thrombopénie de plus de 30.10^9 n'a pas à être traitée ; en deçà et en cas de syndrome hémorragique, l'apport plaquettaire peut se justifier dans de rares cas (surtout en hématocancérologie). La fibrinémie doit être maintenue au-dessus de 0,5 g/L. L'apport de plasma peut se justifier si le taux de l'accélérine est inférieur à 20 % ; le PPSB n'a pas d'indication dans ces cas et doit être évité (il s'agit de facteurs stables). Dans tous les cas, les risques potentiels (viraux) doivent être mesurés.

GREFFE DE MOELLE (1)

Sous le terme de greffe de moelle, on englobe deux techniques très différentes et qui ne posent pas les mêmes problèmes en termes de réalisation, de surveillance et de complications potentielles :
– *l'allogreffe* avec le greffon étranger est une véritable greffe d'organe, voire plus complexe ;
– *l'autogreffe* utilise le « greffon » du patient et est assimilable à une auto-transfusion.

Allogreffe

L'*allogreffe* de moelle a pour but de restaurer une nouvelle moelle après la destruction de la moelle de l'hôte et son immunosuppression (sub)totale par un conditionnement. La prise de la nouvelle moelle suppose sa tolérance par le receveur (d'où l'immunosuppression) et l'absence de rejet de l'hôte par le greffon injecté (d'où la possibilité d'une réaction plus ou moins importante, plus ou moins tardive). Elle suppose presque toujours un donneur HLA plus ou moins compatible. La technique de greffe voire de mini-allogreffe est complexe et hautement spécialisée, sa description détaillée sort du cadre de cet ouvrage.

Indications potentielles

► *Maladies néoplasiques*
• Leucémies aiguës graves (LAM en rechute ou secondaire, LAL en deuxième rémission complète ou de pronostic grave, LAM en poussée).
• Leucémie myéloïde chronique de moins de 50 ans.
• Myélodysplasies évolutives.
• Lymphomes et myélomes ne font pas partie des indications reconnues.

► *Maladies non néoplasiques*
• Anémies aplasiques, post-hépatite, constitutionnelle ou hémoglobinurie paroxystique, maladie de Fanconi.
• Hémoglobinopathies dans leurs formes graves : thalassémie, drépanocytose.
• Syndromes d'immunodépression congénitaux de diverses formes.
• Maladies métaboliques congénitales.
Ces indications sont rares en soi, mais l'absence de néoplasie sous-jacente et l'évolution spontanément grave en font des indications de choix.

Complications potentielles

• Initialement, incompatibilité érythrocytaire, réaction greffon contre hôte (GVH) précoce, insuffisance médullaire de rejet, maladie veino-occlusive, pneumopathie interstitielle, déficit immunitaire.
• Secondairement, leuco-encéphalite démyélinisante, syndrome myélodysplasique, cataracte, stérilité, troubles de la puberté, hypothyroïdie, seconde néoplasie et enfin rechute de la maladie initiale.

GREFFE DE MOELLE (2)

Autogreffe

L'autogreffe se fait à partir de la moelle ou des cellules souches hématopoïétiques en quantité suffisante (comptage au prélèvement). Cette autogreffe a pour but de compenser la toxicité hématologique du traitement (conditionnement) fait pour la destruction de la tumeur sous-jacente par chimiothérapie et/ou radiothérapie. Elle suppose que le prélèvement soit indemne de contamination tumorale, ou qu'il soit purgé par chimiothérapie, immunothérapie (anticorps monoclonal ciblé), ou les deux, même si la clonogénicité des cellules résiduelles anormales ne peut être démontrée. En revanche, il n'y a pas de problème immunologique.

Indications potentielles

- Maladies néoplasiques sensibles à une chimiothérapie et sans atteinte médullaire.
- *Lymphomes* de haut degré de malignité en rechute chimiosensible, *myélomes* de stade B ou C du sujet jeune de moins de 60 ans, tumeurs non hématopoïétiques telles que cancer pulmonaire, cancer du sein potentiellement évolutif, cancer de l'ovaire et quelques cas de tumeurs testiculaires.

Complications potentielles

Il n'y a pas de rejet ou de troubles immunitaires, mais possibilité de rechute de la maladie, de syndrome myélo-dysplasique, de deuxième cancer. Les complications précoces (infection) sont faibles.

Problème global

En dehors des troubles hématologiques d'origine génétique, la greffe de moelle dans les néoplasies mérite une réflexion préalable, celle de son évaluation. Il s'agit d'une technique thérapeutique lourde, pour le patient et pour la société, dont l'utilité à terme et la supériorité par rapport à la chimiothérapie doivent être évaluées. Cela suppose que toute auto- ou allogreffe soit effectuée dans le cadre précis d'un protocole d'étude. Les greffes effectuées au cas par cas sont à éviter.

Traitements myéloablatifs (conditionnement) avant la greffe allogénique ou autologue (J1)*

1. Chimiothérapie		
cytarabine (*ARACYTINE*)	200 mg/m²	J-5 ou J-2
carmustine (*BICNU*)	250 à 300 mg/m²	J-6 à J-5 ou J-2
cyclophosphamide (*ENDOXAN*)	45 à 60 mg/m²	J-5 à J-2
melphalan (*ALKÉRAN*)	140 mg/m²	J-1
étoposide (*VÉPÉSIDE*)	120 à 150 mg/m²	J-5 à J-2
thioguanine (*LANVIS*)	150 à 200 mg/m²	J-5 à J-2
2. Radiothérapie		
TNI : irradiation ganglionnaire totale		
ICT : irradiation corporelle totale (10 à 12 GY)		

* Association de 3 à 4 médicaments et/ou de radiothérapie

HÉMOGLOBINOPATHIES (1) - DRÉPANOCYTOSE

C'est une anomalie de la synthèse de l'hémoglobine (hémoglobine S de *sickle cell* ou hématie en faucille) qui se traduit par sa gélification en cas de baisse de la pression d'oxygène et la perte de la déformation des globules rouges conduisant *in fine* à sa forme en faucille et des phénomènes vaso-occlusifs qui expliquent la symptomatologie : douleurs osseuses ou abdominales simulant une urgence chirurgicale, troubles rénaux biologiques puis cliniques (hématuries, lithiase, syndrome néphrotique), priapisme. La maladie constitue une anémie hémolytique modérée mais avec hyperactivité de la moelle, d'où risque de carence secondaire.

Mesures générales

- Prise en charge en milieu spécialisé pour un meilleur traitement à terme.
- Prévention des crises et des complications chez l'enfant afin de diminuer les conséquences médicales et socio-éducatives.
- Supplémentation en protéines (**acide folique**, 1 à 2 mg/j), **vitamine B12** et autres **vitamines**.
- Prophylaxie anti-infectieuse par vaccination de tous les germes disponibles.

Traitement préventif des crises douloureuses

- Éviter les changements brutaux de température, les efforts violents qui entraînent une hypoxémie, de même qu'un séjour au-dessus de 1 500 m, ou hypoxémie peropératoire.
- Antibiothérapie en cas d'infection et éradication des foyers potentiels.

Traitement de la crise

- Le traitement de la crise douloureuse est fondamentale. On utilise des **antalgiques** ou opiacés par voie parentérale, puis éventuellement par voie orale dès l'amélioration, en association à des **anti-inflammatoires** (*cf.* Le traitement de la douleur). Il faut prévoir une hydratation salée et alcalinisation par voie intraveineuse, ou par voie orale, de l'ordre de 2 à 4 L en fonction du poids. L'apport d'oxygène est souhaitable sinon nécessaire.
- Les transfusions sanguines ont des indications absolues en particulier en cas de baisse de 2 g du taux d'hémoglobine en deçà de la valeur habituelle, devant une atteinte cérébrale, un syndrome douloureux thoracique ou éventuellement une thrombose d'un organe « noble ». Elle est également nécessaire devant une anémie symptomatique, et en préventif, pour le syndrome d'atteinte cérébrale, en cas d'infection ou de chirurgie. Le but de la transfusion est en principe de réduire le taux d'hémoglobine S à moins de 30 %.
- Une allogreffe de moelle peut être discutée en cas de donneur HLA compatible. Sa mortalité ou le rejet sont de 10 à 20 %. L'allogreffe n'est actuellement suggérée que pour les patients homozygotes SS avec des manifestations vaso-occlusives et des douleurs, surtout chez l'enfant. Sont éliminées de la greffe, les formes déjà compliquées.
- Les traitements géniques sont en cours d'évaluation.

HÉMOGLOBINOPATHIES (2) - THALASSÉMIES

Troubles de régulation de la synthèse de la globine (chaînes α, β ou δ), les thalassémies ont une expression variable, dans un tableau clinique également variable. C'est une anomalie très répandue dans le pourtour de la Méditerranée, où dans certaines zones la fréquence du gène atteint 1 % de la population. Son tableau clinique peut être parfaitement asymptomatique ou aller jusqu'à l'anémie majeure (de Cooley). Sa prise en charge doit être assurée par une équipe spécialisée.

Mesures générales

Les mesures préventives concernent d'abord le conseil génétique, le dépistage des couples à risques (voire diagnostic prénatal) et, chez le sujet atteint, la recherche et la prévention des complications, en particulier l'hémosidérose, les troubles cardiaques et endocriniens.

Traitements de la forme majeure, la maladie de Cooley (β-thalassémie homozygote)

• Transfusions : plutôt que de compenser une anémie majeure (de 6-7 g/dL), il convient de maintenir le chiffre de l'hémoglobine stable dans la fourchette de 9,5-11 g/dL. Cette stabilité permet de prévenir les complications cardiaques, l'hépatospénomégalie et les déformations inesthétiques majeures (visage mongoloïde). Les transfusions répétées justifient le recours systématique aux produits déleucocytés (actuellement obligatoires) et les plus proches du phénotype du patient.

• **Déféroxamine** (***DESFÉRAL***) : chélateur du fer, 1 à 4 g en perfusion sous-cutanée par pompe portative programmable, après chaque transfusion et dans le traitement de l'hémosidérose. La contre-indication ou l'inadaptation de la **déféroxamine** conduit à son remplacement soit par **défériprone** (***FERRIPROX***) soit par **déférasirox** (***EXJADE***) qui ont au moins l'avantage de la voie orale.

• Traitement des endocrinopathies, de l'hypothyroïdie et de l'hypogonadisme éventuels, recherche et prévention du diabète.

• Supplémentation orale en **vitamine B12** (1 000 µg/mois) et **acide folique** (1 mg/j) en raison de la forte consommation protéique et vitaminique de la moelle dans l'érythropoïèse inefficace.

• Vaccination anti-hépatite B et A dans le cadre de la polytransfusion.

• Traitement de la défaillance cardiaque.

• La splénectomie peut se justifier si un hypersplénisme se manifeste. Une vaccination antipneumocoque et antiméningocoque et à envisager auparavant.

• Traitement orthopédique éventuel en cas de fracture spontanée (actuellement raréfiée).

• Allogreffe de la moelle osseuse : c'est le seul traitement curatif de la thalassémie majeure.

CHÉLATEURS DU FER (1)

■ Déféroxamine

DESFÉRAL					
Hémochromaose primitive ou secondaire aux transfusions, intoxication martiale ou aluminique aiguë À perfuser en SC au moyen d'une pompe portable sur 8-24 h, 5 à 7 j/sem.	1 fl. 500 mg + 5 mL solv. 1 fl. 2 g + 20 mL solv.	6,78 25,49	I I	100 % 100 %	6,78 25,49

■ Déférasirox

EXJADE					
Surcharge en fer des patients thalassémiques de plus de 6 ans, et surcharge transfusionnelle pour patients de 2-5 ans en cas de contre-indication à la **déféroxamine** 20 mg/kg en une prise 30 min avant un repas (le même) en suspension dans un demi-verre d'eau ou jus de fruit	28 cp.125 mg 28 cp. 500 mg	202,73 752,95	I I	65 % 65 %	7,24 26,89

■ Déférirprone

FERRIPROX					
Surcharge en fer dans thalassémie et pour contre-indication à la **déféroxamine** 25 mg/kg x 3/j	100 cp. séc. 500 mg	239,94	I		2,40

CHÉLATEURS DU FER (2) - PHARMACOLOGIE

INDICATIONS

DESFÉRAL :
– hémochromatose primitive non curable par les saignées;
– hémosidérose secondaire;
– intoxications martiales aiguës;
– intoxications aluminiques chez l'insuffisant rénal dialysé;
– indications diagnostiques : dépistage des surcharge ferrique, de l'hémochromatose et de l'intoxication aluminique.
EXJADE : surcharge en fer post transfusionnelle.
FERRIPROX : surcharge en fer des patients présentant une thalassémie majeure et pour lesquels le traitement par la **déféroxamine** est contre-indiqué ou inadapté.

CONTRE-INDICATIONS

DESFÉRAL : hypersensibilité à la **déféroxamine**, insufisance rénale sévère non dialysée, infection bactérienne, grossesse, déconseillé pendant l'allaitement.
EXJADE : hypersensibilité au **déférasirox**, insuffisance rénale, intolérance au galactose, malabsorption du galactose et du glucose ; déconseillé pendant la grosses et l'allaitement et en cas d'insuffisance hépatique sévère.
FERRIPROX : hypersensibilité à la **défériprone**, antécédent d'agranulocytose, grossesse, allaitement, absence de contraception féminine efficace, enfant de moins de 6 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Respect des doses maximales.
Examen ophtalmologique et audiométrique en cas de traitement prolongé.
Surveillance cardiaque en cas d'association du traitement avec la vitamine C.
Surveillance des courbes de croissance chez l'enfant.
Surveillance de la créatinine, des transaminases et de la ferritinémie.
Surveillance hebdomadaire de la NFS (PNN) car risque de neutropénie et d'agranulocytose (***FERRIPROX***).
Risque tératogène (***FERRIPROX***).
Sérologie HCV avant traitement par ***FERRIPROX*** car aggravation de la fibrose hépatique.

EFFETS SECONDAIRES

Réaction anaphylactique.
Céphalée, vertige, encéphalopathie aluminique.
Scotome, dégénérescence pigmentaire de la rétine, névrite optique, cataracte, baise de l'acuité visuelle, dyschromatopsie.
Surdité, acouphènes.
Asthme, syndrome de détresse respiratoire aiguë.
Retard de croissance.
Érythème et douleur au point d'injection (***DESFÉRAL***).
Hépatite, lithiase biliaire (***EXJADE***).
Agranulocytose, neutropénie (***FERRIPROX***).
Troubles neurologiques : diplopie, nystagmus, ralentissement psychomoteur (***FERRIPROX***).
Coloration des urines rouge-marron (***FERRIPROX***).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

DESFÉRAL :
– surveillance cardiaque si association avec la **vitamine C**;
– risque de résultats faussés lors d'examens au gallium 67 (arrêt du ***DESFÉRAL*** 48 h avant scintigraphie).
EXJADE :
– association avec les **antiacides** contenant de l'aluminium déconseillée;
– diminution de la concentration plasmatique si association avec des inducteurs des UGT (**rifampicine**, **phénobarbital** et **phénytoïne**).
FERRIPROX :
– association prudente avec la **vitamine C** (surveillance de la fonction cardiaque);
– association avec les **antiacides** contenant de l'aluminium déconseillée;
– association avec d'autres médicaments pouvant entraîner une agranulocytose contre-indiquée.

HÉMOPHILIES (1)

Mesures générales

• Informer le patient et son entourage des risques hémorragiques et des mesures immédiates à envisager.
• Proscrire les médicaments susceptibles d'aggraver les troubles d'hémostase. Prévoir une vaccination antihépatite B en prévision des transfusions. Assurer la prise en charge administrative du patient et sa surveillance par une équipe médicale spécialisée.

Traitement transfusionnel

Il doit tenir compte de la possibilité, de l'apparition d'inhibiteur de facteur VIII (FAHA) et des risques viraux connus et non connus.

Produits antihémophiliques disponibles

Cf. Transfusions.

► *En traitement curatif*
• Pour les accidents mineurs : atteindre la concentration plasmatique de 30 % en injections discontinues.
• Pour les accidents sérieux : atteindre 50 % de la concentration normale.
• Pour les accidents graves ou en cas de chirurgie, il faut 70 %, en perfusion continue de façon à maintenir le taux constant.

► *En traitement prophylactique*
• Prévoir un accès veineux, site implantable nécessaire. La **desmopressine** peut être une alternative en cas d'hémophilie fruste si le FAHA est de 5 à 10 %.
• Chez le petit enfant prévoir 3 inj./sem. de 25-30 U/kg jusqu'à la fin de l'adolescence, pour l'hémophilie B, 2 fois par semaine.

Transfusion éventuelle

• Avec concentrés phénotypés.
• Prévention de surcharge en fer si nécessaire.

Traitement de l'hémorragie

• Compression locale quand c'est possible (peau, nez) elle permet parfois d'arrêter l'hémorragie sans autre intervention.
• Protection avec une gouttière en résine synthétique adaptée à la denture pour extraction dentaire éventuelle.
• Immobilisation en cas d'hémarthrose ou hématome musculaire, suivie de la kinésithérapie dès que possible.
• Traitement substitutif : dépend de la nature de l'hémophilie et de la gravité de l'hémorragie :
– hémophilie A :

D'abord une dose de charge suivie du maintien du taux du facteur VIII. La dose de charge est en UI : le poids (en kg) x l'augmentation souhaitée (%) x 0,5.
Pour l'hémorragie grave, maintenir le facteur VIII > à 50 %, pendant 7 j.
Pour l'hémorragie mineure, maintenir le facteur VIII entre 30 et 50 %, pendant 4 j.
Pour l'hémorragie minime, maintenir le facteur VIII entre 15 et 30 %, pendant 1 j.

– hémophilie B :

D'abord en dose de charge initiale suivie du maintien du taux du facteur IX.
La dose de charge est en UI : poids (en kg) x l'augmentation souhaitée (%).
Puis maintenir le taux à 15-30 % pour hémorragie minime, pendant 3 j et à 30-50 % pour hémorragie grave, pendant 7 j.

FACTEURS ANTIHÉMOPHILIQUES (1)

■ Facteur antihémophilique A recombinant

HELIXATE					
Poudre + solvant pour IV	1 fl. (2,5 mL : 250 UI) 1 fl. (5 mL : 500 UI) 1 fl. (10 mL : 1 000 UI)	HOP HOP HOP	I I I		
KOGENATE BAYER					
Poudre + solvant pour IV	1 fl. (2,5 mL : 250 UI) 1 fl. (5 mL : 500 UI) 1 fl. (10 mL : 1 000 UI)		I I I		
RECOMBINATE					
Poudre + solvant pour IV	1 fl. (2,5 mL : 250 UI) 1 fl. (5 mL : 500 UI) 1 fl. (10 mL : 1 000 UI)	HOP HOP HOP	I I I		
ADVATE					
Poudre + solvant pour IV	1 fl. à 250 UI de 5 mL 1 fl. à 500 UI de 5 mL 1 fl. à 1 000 UI de 5 mL 1 fl. à 1 500 UI de 5 mL	HOP HOP HOP HOP	I I I I		

■ Facteur antihémophilique A cryodesséché

HÉMOFIL M					
Poudre + solvant pour IV Dose de charge puis dose d'entretien	1 fl. (10 mL : 500 UI) 1 fl. (10 mL : 1 000 UI)	HOP HOP	I I		

HÉMOPHILIES (2)

Conseils pratiques pour l'hémophile et sa famille

Tout enfant hémophile récemment diagnostiqué doit être pris en charge par le centre de référence local et régional formé d'une équipe d'hématologistes, de médecins transfuseurs, de pédiatres et disposant d'un laboratoire d'hémostase performant disponible 24 h/24. Ce centre de référence doit avoir accès en consultations spécialisées d'orthopédistes, de rhumatologues, de stomatologues et d'infectiologues de référence.

Le centre de référence local participe avec le médecin traitant à l'éducation du patient. Ce centre de référence est en principe en connexion avec des kinésithérapeutes, des psychologues et des assistantes sociales entrant dans le cadre de l'éducation globale du patient et de sa famille avec l'aide de l'Association française des hémophiles qui permet de disposer d'une carte et d'un livret de santé d'hémophiles et procure des revues d'information.

Des stages d'apprentissage pour autotransfusions sont souhaitables, sinon nécessaires, autant pour le patient que pour éventuellement un membre de la famille. Ils sont organisés et dirigés par le centre spécialisé. Il est également important que l'équipe de référence informe et conseille les médecins généralistes du patient.

FACTEURS ANTIHÉMOPHILIQUES (2)

■ Facteur antihémophilique B cryodesséché

MONONINE					
Poudre + solvant pour injection IV	1 fl. 2,5 mL de 250 UI 1 fl. 10 mL de 1 000 UI	HOP HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Les facteurs antihémophiliques A et B permettent la coagulation du sang par la voie intrinsèque et vont participer à la formation de la thromboplastine qui va, à son tour, transformer la prothrombine en thrombine. L'intégrité de la voie extrinsèque ne compense pas le déficit de la voie intrinsèque.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Respecter les posologies en fonction de la gravité de l'hémorragie et du taux du facteur VIII avant le traitement.

EFFETS SECONDAIRES

Possibilité de réactions allergiques au cours de l'administration. Possibilité de transmission d'agents infectieux viraux connus ou inconnus, VHB, VHC, VIH, *Parvovirus* B19. Apparition d'un inhibiteur de facteur VIII dans 10 à 20 % des cas.

PURPURA THROMBOPÉNIQUE

Les purpuras thrombopéniques (à l'exclusion des thrombopénies de chimiothérapie ou d'hypersplénisme) sont en général liés à un mécanisme immunitaire ; leur traitement est surtout étiologique.
Au préalable, il convient d'en vérifier la réalité en éliminant les fausses thrombopénies par agrégation ou coagulation *in vitro*.

Mesures générales

- Éviter toutes situations hémorragipares : injection IM, avulsion dentaire, injection intra-articulaire ou biopsie.
- Éliminer et éviter tous les médicaments qui pourraient favoriser une hémorragie (**aspirine**, **anti-inflammatoires**, **antiagrégants** et **anticoagulants**).
- Prévoir une information et des mesures d'éducation du patient.
- Suppression de la cause.

Traitement de fond

Transfusion plaquettaire

Elle n'est pas justifiée chez les patients chroniques, est contre-indiquée dans les purpuras thrombopéniques thrombotiques ou liés à l'héparine et fortement déconseillée dans les thrombopénies auto-immunes s'il n'y a pas menace vitale directe. Elle peut se justifier devant une urgence vitale potentielle.

Thrombopénie auto-immune

► *Corticothérapie (cf. Anémie hémolytique)*
Elle a pour objectif de ramener le chiffre plaquettaire à un taux de sûreté, de 1 à 1,5 mg/kg jusqu'à la remontée, puis à 0,5 mg pendant 3 à 4 sem., puis arrêt progressif : 20 % des patients guérissent avec ce traitement.

► *Splénectomie*
Après vaccination antipneumococcique et antiméningococcique, elle permet de « rattraper » la moitié des patients ayant rechuté après les **corticoïdes**.

► *Immunodépresseurs*
Les immunodépresseurs tels que l'**azathioprine** ou le **cyclophosphamide** peuvent être tentés si le traitement est nécessaire, à la dose de 50 mg/j en relais après une nouvelle corticothérapie.

► *Traitement étiologique (du lupus, des syndromes lymphoprolifératifs, du VIH, etc.)*

► *Immunoglobulines (**TÉGÉLINE**, **SANDOGLOBULINE**)*
À fortes doses (0,4 g/kg/j x 5 j), tous les mois, en perfusion, répétées plusieurs fois. Anticorps moncoclonal anti-CD20 (**rituximab**) en cas de purpura thrombopénique idiopathique.

Thrombopénie médicamenteuse

Arrêt du traitement causal.

Thrombopénie post-transfusionnelle

Corticoïdes, éventuelle plasmaphérèse.

THROMBOPATHIES

Troubles des fonctions plaquettaires liées aux anomalies fonctionnelles des plaquettes, sans qu'il y ait thrombopénie, elles entraînent des troubles de l'hémostase d'intensité variable. La plupart des thrombopathies « symptomatiques » sont d'origine congénitale chez des familles répertoriées. Les thrombopathies acquises sont souvent de manifestations discrètes au cours de pathologies diverses.

Mesures générales

Thrombopathies constitutionnelles

Elles doivent faire l'objet de mesures générales de prévention et d'éducation du patient, en dehors des traitements ponctuels. Il convient de ne pas entreprendre des actes hémorragipares tels que injection IM, interventions, en particulier dans les cas congénitaux.

Thrombopathies acquises

Elles sont parfois d'origine médicamenteuse et nécessitent la suppression du produit en cause (**aspirine**, **anti-inflammatoires**, **antagonistes calciques**, certains **antibiotiques**), parfois dans le cadre d'une pathologie sous-jacente (syndrome myéloprolifératif, insuffisance rénale, dysglobulinémies monoclonales malignes), enfin parfois délibérée (**antiagrégants** dont l'**aspirine**).

Quelle que soit la cause, le mécanisme de l'atteinte fonctionnelle concerne soit les interactions plaquettes/paroi vasculaire (adhésion), soit les interactions interplaquettaires et/ou interactions plaquettes/-plasma (agrégation, et *release*).

Traitement des manifestations hémorragiques

Corticothérapie (sauf dans la maladie de Glanzmann)

Elle améliore le temps de saignement par un mécanisme peu élucidé. Elle doit être brève : 0,5 à 1 mg/kg (dans les dysglobulinémies monoclonales, son indication est d'une autre nature).

Transfusion plaquettaire

Elle est à discuter au cas par cas, et en fonction du rapport risque/bénéfice. Dans les anomalies plaquettaires intrinsèques, elle peut se justifier en cas d'hémorragie, dans les maladies de Glanzmann ou Bernard-Soulier, on doit mesurer le risque de développement des allo-anticorps antiplaquettaires.

Plasma frais

Il peut améliorer le temps de saignement, dans les déficits en fibrinogène, dans l'insuffisance rénale et surtout l'insuffisance hépatique.

Desmopressine (*MINIRIN*)

Elle est utilisée en particulier dans la maladie de Willebrand (*cf.* Maladie de Willebrand) mais aussi dans d'autres thrombopathies (par exemple insuffisance rénale) par un mécanisme inconnu.

TRANSFUSION SANGUINE (1)

Règles générales

• Éviter de transfuser dans des conditions d'urgence sauf urgence vitale des anémies aiguës traumatiques ou opératoires. Éviter de transfuser la nuit quand le patient - sans et surtout avec **somnifères** et **anxiolytiques** - s'est assoupi et a des réflexes peu vifs ; il pourrait ne pas alerter devant les premiers signes d'intolérance. La commande urgente d'une transfusion non urgente augmente les risques d'erreur.
• Toujours respecter les indications. L'anémie n'est pas synonyme de transfusion, les besoins transfusionnels sont variables selon l'âge, la protopathie, le terrain et le devenir à moyen terme de la cause (disponibilité d'un traitement ?).
• Toujours respecter le protocole transfusionnel en vigueur, indication de la qualification du sang (ou ses dérivés).

Règles à respecter absolument

• Groupage ABO et Rhésus avec double détermination, recherche des agglutinines irrégulières (RAI) avant la prescription.
• Disponibilité du phénotype érythrocytaire Rhésus et Kell en cas de nécessité de sang phénotypé.
• Proposition des sérologies virales de VIH, d'hépatites B et C, à présent plus obligatoires et optionnelles en fonction du contexte.

Prescription

Elle doit comporter les indications précises sur la qualité du produit (concentré érythrocytaire phénotypé, lavé, CMV négatif, etc.), sa quantité (prévoir en général 2 concentrés simultanés par jour, ne pas dépasser 2 à la fois), les résultats de la dernière RAI de moins de 72 h, et surtout l'identité précise du patient (sa date de naissance) *et* l'identité du prescripteur.

Installation du patient

• S'assurer de son accord et vérifier son identité, sa date de naissance et la concordance avec le sang commandé (il convient de respecter scrupuleusement le protocole d'identification du receveur).
• Lui expliquer la nécessité, la nature et le caractère habituellement anodin de la transfusion, oralement et par un support écrit.

Vérifications ultimes

• Prendre la pression artérielle (PA) et vérifier l'état cutané et la coloration des urines.
• Vérifier le groupe sur la carte, faire minutieusement l'épreuve ultime de compatibilité sur le carton spécial (elle doit être bien faite et bien lue !).

Initialisation de la transfusion

Il faut démarrer la transfusion avec un faible débit et faire passer quelques millilitres lentement, la plupart des accidents surviennent aux premières gouttes. En l'absence de troubles, on peut accélérer la transfusion pour la terminer en 45 à 60 min par poche. Prendre la PA en cours de transfusion.

Fin de la transfusion

Il faut terminer la transfusion par la conservation des données concernant l'identité du patient et du prescripteur, la date de la transfusion, l'heure de début et de fin, le numéro du lot de la poche transfusée (qui est le numéro du don) et les incidents éventuels. Ces informations doivent être conservées indéfiniment et doivent être disponibles dans les deux sens (traçabilité réciproque).

Information du patient et de son médecin traitant

On informe le patient et le médecin traitant sur la nature de la transfusion, de préférence par écrit au moyen de la fiche transfusionnelle qui comporte en plus les données de la RAI et du groupe. Au 8^{e} jour une RAI doit être refaite, les réactions éventuelles apparaissent vers le 8^{e} jour.
Les examens post-transfusionnels recommandés à 3 et à 6 mois après les transfusions sont :
– transaminases ALAT ;
– sérologie VIH ;
– sérologie hépatites B et C.
La circulaire DGS/DH n° 609 du 1er octobre 1996 est cependant abrogée.

Information du correspondant

Il faut informer le correspondant de l'hémovigilance de l'établissement de santé et/ou de l'établissement de transfusion sanguine ainsi que le médecin traitant de tout incident ou accident pendant ou après la transfusion ; l'imputabilité sera secondairement établie ou écartée par ces correspondants.

TRANSFUSION SANGUINE (2) - INCIDENTS (1)

Mesures préventives

Elles sont toujours de rigueur : groupage en double détermination, recherche d'agglutinine irrégulière (RAI) récente de moins de 72 h, prescription adéquate, vérification du groupe, vérification du nom et du numéro de dossier, test ultime (suivre le protocole transfusionnel).

Mesures immédiates

- Clamper pour arrêter le flux sanguin transfusionnel, ne pas débrancher.
- Vérifier la concordance du sang délivré avec le patient (groupe, identité complète, prescription, test ultime), répéter le contrôle ultime.
- En déterminer la nature : fièvre, fièvre/frissons, urticaire et manifestations cutanées, hausse tensionnelle, anxiété et oppression thoracique, douleurs lombaires et/ou abdominales, émission d'urines colorées, état d'hypotension voire de collapsus, infection bactérienne.
- En déterminer l'importance et la gravité : évaluer l'état respiratoire du patient, la fréquence du pouls et sa consistance, la pression artérielle et son écart par rapport à la PA prétransfusionnelle.

Mesures thérapeutiques

En cas de fièvre et/ou frissons et en l'absence de troubles cardiorespiratoires

- **Antipyrétiques** non salicylés et **antihistaminiques** en injection.
- Faire 1 ou 2 hémocultures chez le patient.
- Attendre la sédation des signes.

En cas de non-sédation

- **Corticoïdes** 40 mg.
- Reprendre très lentement la transfusion.
- En cas de reprise fébrile/frissons, arrêter la transfusion de cette poche, en prendre un échantillon pour contrôle éventuel.
- L'ensemble de la poche et du dispositif transfusionnel est adressé au laboratoire de bactériologie, pour culture, RAI le lendemain.

En cas de hausse tensionnelle

- Ralentir la transfusion.
- Utiliser des **diurétiques** (**furosémide** 20 mg).
- Espacer les transfusions de différentes poches (1 par demi-journée).

En cas d'anxiété et d'oppression thoracique (en général d'origine allergique)

- Ralentir le sang.
- **Antihistaminiques**.

En cas de manifestations cutanées

- Justification des **antihistaminiques** et/ou rajout des **corticoïdes** en cas de résistance.

En cas de douleurs lombaires et émission d'urines foncées

- Équivalent à une hémolyse intravasculaire.
- Arrêt immédiat de la transfusion, conservation de la (des) poche(s) pour vérification immunologique.
- État de collapsus et insuffisance rénale : appeler le réanimateur de garde.

En cas d'infections bactériennes

- Elles ne sont pas de diagnostic immédiat sauf si fièvre et collapsus, en particulier avec les plaquettes.
- Faire des hémocultures chez le patient et adresser la poche de plaquettes au laboratoire de bactériologie.
- Une antibiothérapie peut s'avérer nécessaire s'il y a certitude de la nature infectieuse de la fièvre post/pertransfusionnelle.
- Accidents rares à prévoir (mesures préventives éventuelles) :

– purpura post-transfusionnel immunologique ;
– maladies virales diverses ;
– GVH chez les patients immunodéprimés ;
– surcharge en fer ;
– toxicité de citrate ou hyperkaliémie en cas de transfusions massives.

- En cas de labilité tensionnelle, transfert en réanimation et soins intensifs.

En cas de troubles respiratoires

Évoquer le *Transfusion Related Acute Lung Injury* (TRALI) certes rare mais grave et pourrait se confondre avec d'autres incidents tels que surcharge volémique, œdème aigu du poumon, accidents infectieux ou hémolytique, et qui requiert une prise en charge en réanimation.

TRANSFUSION SANGUINE (3) - INCIDENTS (2)

Mesures ultérieures

• Si fièvre/frissons unique et isolée : pas de mesure particulière.
• RAI systématique au 8-10e jour, recherche d'anti-HLA à distance.
• La répétition de ces réactions conduit à une préparation prétransfusionnelle par **antihistaminiques** et/ou **corticoïdes**.
• Rediscuter le seuil transfusionnel.
• En cas d'allergie, préparation préalable aux **antihistaminiques**.
• La suspicion ou le diagnostic du TRALI justifie l'exclusion éventuelle des donneurs (et la rétention des dons), d'où la nécessité de déclaration rapide de l'effet indésirable à l'EFS (Établissement français du sang) concerné.

Dans tous les cas, il convient de conserver les données sur fiche transfusionnelle et d'assurer la traçabilité des produits. Déclaration obligatoire au correspondant d'hémovigilance et/ou à l'Agence française du sang.

Tarifs des produits sanguins *(arrêté du 2 janvier 2008)*

Concentré de globules rouges humains homologues déleucocyté	**179n07** €
Concentré unitaire de granulocytes d'aphérèse	**524,84** €
Concentré de plaquettes standard	**73,07** €
Concentré de plaquettes d'aphérèse, concentration minimalede 2 x 10^{11} plaquettes par poche	**211, 91** €
puis par tranche supplémentaire d'unité thérapeutiquede 0,5 x 10^{11}	52,98 €
Plasma frais congelé viro atténué par solvant détergent ou par bleu de méthylène (200 mL au minimum)	**94,69** €
Forfait pour concentrés globules rouges autologues	**419,61** €
Majoration pour transformation « mélange de concentrés de plaquettes standard » (partfixe)	22,32 €
Majoration pour transformation « déleucocyté »	24,28 €
Majoration pour transformation « cryoconservé »	115,21 €
Majoration pour qualification « phénotypé Rh Kell »	3,15 €
Majoration pour qualification « phénotype étendu »	14,61 €
Majoration pour qualification « CMV négatif »	10,34 €
Majoration pour transformation « déplasmatisé »	69,95 €
Majoration pour transformation « irradié » (applicable sur chaque produit)	14,14 €
Majoration pour transformation « réduction de volume »	22,23 €
Majoration pour transformation « reconstitution du sang à usage pédiatrique »	23,41 €

PRODUITS SANGUINS

Seuls les produits labiles les plus utilisés sont mentionnés.

Produits sanguins labiles

Produits cellulaires

► *Concentrés de globules rouges*
(déleucocytés systématiquement depuis 1998)
• Unité adulte d'environ 200 mL avec minimum 45 g d'Hb, 80 % d'hématocrite.
• Unité enfant :
– qualification déplasmatisée : protéines plasmatiques résiduelles < 0,5 g de conservation de courte durée, d'environ 6 h ;
– qualification phénotypée : avec détermination des groupes Cc Ee Kell ou détermination étendue des phénotypes ;
– qualification irradiée : pour la destruction de toutes les cellulaires nucléées (leucocytes).

► *Concentrés plaquettaires*
• Standard (CPS) isolé à partir d'un don de sang : plaquettes $0{,}5.10^{11}$, volume 40-60 mL de plasma. La dose est d'une unité par 10 kg de poids.
• D'aphérèse (CPA), préparé par cytaphérèse chez un donneur, toujours déleucocyté :
– 1re catégorie : de 2 à 4.10^{11} plaquettes ;
– 2e catégorie : de 4 à 6.10^{11} plaquettes ;
– 3e catégorie : > 6.10^{11} plaquettes.
• Qualification irradiée : pour la destruction des leucocytes résiduels.
• Qualification CMV négative : donneur CMV négatif.

Produits non cellulaires (plasmatiques)

• Plasma frais congelé isogroupe.
• Indication : coagulopathie de consommation, déficits graves et/ou complexes.
• Qualification viro-atténuée par traitement par solvant-détergeant contre les virus à enveloppes.

Produits sanguins stables

Ils ont le statut de médicaments.
• Immunoglobulines polyvalentes : du LFB (laboratoire français de biofractionnement), ***SANDOGLOBULINE***, ***TÉGÉLINE***, ***VIVAGLOBIN***.
• Immunoglobulines spécifiques : ***GAMMATÉTANOS***.
• Facteur VII : ***FACTEUR VII LFB***, ***NOVOSEVEN***.
• Facteur VIII : ***ADVATE***, ***RECOMBINATE***, ***HELIXATE***, ***KOGENATE***.
• Facteur IX : ***MONONINE***.
• Facteur de Willebrand : ***WILFACTIN***.
• Albumine.
• Hémine.
• Fibrinogène : seul ou associé (***BIOCOL*** : avec facteur XIII et fibronectine).

WILLEBRAND (MALADIE DE)

Mesures générales

• Informer le patient et son entourage des risques hémorragiques et des mesures immédiates à envisager.
• Proscrire les médicaments susceptibles d'aggraver les troubles d'hémostase.
• Chez les jeunes filles et femmes, prévoir une contraception hormonale.
• Prévoir une vaccination anti-hépatite B en prévision des transfusions.
• Assurer la prise en charge administrative du patient, sa surveillance et son éducation par une équipe médicale spécialisée.

Mesures ponctuelles

En cas d'hémorragie

Compression de la lésion, méchage des épistaxis, colle hémostatique en cas d'avulsion dentaire.

Traitement hémostatique

Il n'y a pas de nécessité thérapeutique constante ni d'obligation de traitement prophylactique.

Traitement préventif en cas d'intervention chirurgicale ou dentaire

Desmopressine (***MINIRIN***) à la dose de 0,3 µg/kg en petite perfusion de 15 à 30 min, juste avant l'intervention, répétée 8 à 12 h après si nécessaire.

Surveillance

• Risque de rétention hydrique : en cas d'injections répétées, prévoir la restriction hydrique.
• Risque de tachycardie : surveiller le cœur et réduire les doses chez les personnes avec troubles cardiovasculaires et les personnes âgées (0,2 g/kg).
• La **desmopressine** est peu efficace dans les maladies de Willebrand de type 2A, contre-indiquée dans le type 2B, et inefficace dans le type 3, d'où la nécessité de préciser le type de la maladie et le degré de réponse à la **desmopressine** aussitôt après le diagnostic.
• Concentrés plasmatiques riches en facteur Willebrand viro-inactivés. Ils s'adressent aux formes graves et surtout aux types 2B et 3. Les taux des facteurs VIII et de Willebrand doivent être maintenus à un niveau suffisant pour permettre la cicatrisation (80 % au début et 40 % par la suite).

Traitement curatif des accidents hémorragiques

• Les accidents mineurs (et à domicile) peuvent bénéficier de **desmopressine** en spray (***MINIRIN***, ***OCTIM***).
• Transfusion de concentrés plasmatiques riches en facteur Willebrand.
• Transfusion de concentré érythrocytaire en cas de baisse majeure de l'hémoglobine (*cf.* Transfusions).

AGENTS HÉMOSTATIQUES

■ Desmopressine

MINIRIN					
Solution injectable à 4 µg/mL	10 amp. 1 mL	HOP	II		
OCTIM					
Solution pour pulvérisation nasale à 150 µg/dose	25 doses sol. endonasales (une dose = 0,1 mL) fl. pulvérisateur de 2,5 mL + embout nasal	269,62	I	65 %	10,78

PROPRIÉTÉS

Analogue de l'hormone antidiurétique (vasopressine). Induit la libération du facteur de Willebrand et du facteur VIII.

INDICATIONS

Traitement correcteur et préventif des accidents hémorragiques de la maladie de Willebrand en dehors des formes sévères ou de type 2B.

CONTRE-INDICATIONS

Maladie de Willebrand de type 2B et hypersensibilité aux constituants de la préparation.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Perfusion intraveineuse lente (15 à 30 min), la dose totale doit être diluée dans 50 à 100 mL de sérum physiologique.
La posologie est de 0,3 à 0,4 µg/kg de poids corporel. Elle doit être réduite à 0,2 µg/kg chez le sujet âgé ou présentant des troubles cardiovasculaires.
En cas de traitement préventif, l'administration doit avoir lieu immédiatement avant l'acte chirurgical.
Si une augmentation suffisante du facteur VIII est observée après la première perfusion de ***MINIRIN*** injectable, les administrations peuvent être répétées toutes les 12 h tant que la prophylaxie est jugée nécessaire, sous réserve des contrôles répétés du facteur VIII.

EFFETS SECONDAIRES

Céphalées, bouffées vasomotrices, crampes abdominales, rares et aux doses élevées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Précautions d'emploi avec la **carbamazépine** (***TÉGRÉTOL***) en raison de son effet hyponatrémiant.

Intoxications

SOMMAIRE

MALADIES

Intoxications - généralités (1) 921
Intoxications - généralités (2) 922
Intoxications - généralités (3) 923
Intoxications - généralités (4) 924
Intoxications - généralités (5) 925
Intoxications - généralités (6) 926
Intoxications - généralités (7) 927
Intoxications par antidépresseurs (1) 928
Intoxications par antidépresseurs (2) 929
Intoxications aux neuroleptiques 930
Intoxication aux benzodiazépines 932
Intoxications par produits illicites ou liées à une toxicomanie (1) 934
Intoxications par produits illicites ou liées a une toxicomanie (2) 935
Intoxications par produits illicites ou liées a une toxicomanie (3) 936
Intoxications au lithium 937
Intoxications par le paracétamol (1) 938
Intoxications par le paracétamol (2) 940
Intoxications aiguës aux salicylés (1) 942
Intoxications aiguës aux salicylés (2) 943
Intoxication aiguë au monoxyde de carbone (CO) (1) 944
Intoxication aiguë au monoxyde de carbone (CO) (2) 945
Intoxication aux bêtabloquants 946
Intoxications aux inhibiteurs calciques . 947
Intoxications aiguës aux alcools, glycols ... 948
Intoxication aiguë à la chloroquine (1) . 950
Intoxication aiguë à la chloroquine (2) . 951
Intoxications par les champignons (1) ... 952
Intoxications par les champignons (2) ... 954

MÉDICAMENTS

Adsorbant intestinal 931
Antagoniste des benzodiazépines 933
Mucolytiques 939
Fomépizole 949
Coumarine 953

Piqûres d'hyménoptères : abeille, guêpe, frelon, bourdon 955
Envenimations par morsure de serpents 956
Intoxications par gaz de combat (1) 958
Intoxications par gaz de combat (2) 960
Immunoglobulines spécifiques 957
Antidote des organophosphorés 959

INTOXICATIONS - GÉNÉRALITÉS (1)

Principes généraux de prise en charge

Diagnostic

Il repose sur des données anamnestiques et sur l'examen clinique du patient, beaucoup plus que sur les examens complémentaires.

L'examen clinique comporte deux temps : l'évaluation rapide des fonctions vitales, puis un examen plus détaillé permettant une orientation toxicologique :

– évaluation de la conscience chiffrée (score de Glasgow) ;

– évaluation respiratoire : mesure de la fréquence respiratoire, amplitude des mouvements thoraciques, coloration des téguments, existence ou non d'un encombrement ;

– évaluation circulatoire : fréquence cardiaque, pression artérielle, ECG ;

Ce premier bilan rapide permet d'évaluer la nécessité de traitement urgent :

– mise en place d'un abord vasculaire ;

– perméabilité des voies aériennes ;

– oxygénation ou ventilation assistée ;

– traitement d'une arythmie ou d'un trouble de conduction ;

– remplissage vasculaire ;

– traitement inotrope ou vasoactif.

Réalisation dans un second temps d'un examen plus complet qui permettra une orientation vers un diagnostic plus précis de l'intoxication (recherche de toxidromes) :

• examen des téguments à la recherche de traces d'injection, de traces de traumatisme, d'une cyanose ;

• examen de la sphère oropharyngée (ingestion de caustique) ;

• examen neurologique (mouvements anormaux, diamètre pupillaire) (*cf.* encadrés comas, Toxiques convulsivants et tableau pupilles et mouvements oculaires + score de Glasgow en neurologie) ;

• température (*cf.* tableau : Troubles de la température) ;

• évaluation respiratoire ;

• évaluation cardiocirculatoire (*cf.* encadré : Atteintes cardiovasculaires toxiques) :

– dépression myocardique effet inotrope négatif (**méprobamate**, **colchicine**, **bêtabloquants**, **inhibiteurs calciques**),

– vasoplégie,

– hypovolémie diarrhée (**colchicine**, arsenic) : vomissements (**théophylline**), troisième secteur (caustiques),

– troubles du rythme ou de conduction : bradycardie (**bêtabloquants**, **diltiazem**, **vérapamil**, **digitaliques**), troubles du rythme ventriculaire (**tricycliques**, **chloroquine**, **digitaliques**), poussées hypertensives (**amphétamines**, cocaïne, cannabis, **L-dopa**, **IMAO**) ;

• examen abdominal : iléus, globe vésical ;

• examen des membres : lésions de compression, syndrome des loges, compression nerveuse.

INTOXICATIONS - GÉNÉRALITÉS (2)

Critères d'admission en réanimation*

Coma
– score de Glasgow < 12 (patient ne répondant pas aux stimulations verbales),
– crises convulsives.
Détresse respiratoire :
– OAP toxique,
– pneumopathie d'inhalation.
Acidose respiratoire ($PaCO_2$ > 45 mmHg).
Pression artérielle < 80 mmHg.
BAV 2 ou 3e degré.
Hyperexcitabilité ventriculaire.
Intoxication aux antidépresseurs et/ou neuroleptiques avec syndrome anticholinergique (tachycardie), troubles neurologiques, QRS > 0,12 s ou QT > 0,5 s.
Acidose métabolique.
Body packers.
Envenimation avec signes généraux (ou extension de l'œdème sur tout le membre ou le tronc).
Hypothermie profonde.
Hyperthermie maligne (syndrome malin des neuroleptiques).
Hyperkaliémie ± insuffisance rénale aiguë sévère.

Critères d'admission en réanimation en fonction des toxiques [1]

L'admission en réanimation ou en unité de surveillance continue des intoxications par psychotropes est en particulier indiquée :
– pour l'intoxication par les **benzodiazépines**, chez le sujet âgé ou insuffisant respiratoire ;
– pour les barbituriques, en raison du risque prolongé de coma et d'arrêt respiratoire d'apparition parfois brutale (barbituriques d'action rapide) ;
– pour les neuroleptiques, en raison du risque de troubles de la repolarisation voire de la conduction ; pour le méprobamate, en raison du risque de choc d'allure vasoplégique ou cardiogénique ;
– pour le lithium, chez le sujet préalablement traité ou en cas de surdosage.
Les toxiques à l'origine d'une surmortalité sont les cardiotropes et notamment les toxiques avec effet stabilisant de membrane. Toute intoxication par cardiotrope doit être admise en réanimation.
Les intoxications aiguës par les antidépresseurs polycycliques sont potentiellement graves, en raison du risque de convulsions, d'arythmie ventriculaire et de défaillance myocardique. Le principal facteur pronostique est l'élargissement des QRS.

CONSENSUS

[1] Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation, *SRLF, Réanimation, 2006 ; 15 : 332-342*, 2006

* Adapté de Moleski *et al. Chest.* 2003 ; 123 : 577-592.

INTOXICATIONS - GÉNÉRALITÉS (3)

Place des examens complémentaires

► *Analyse toxicologique*

• Inutile dans la plupart des cas où l'histoire et la présentation cliniques sont concordantes, elle se justifie comme moyen diagnostique dans la situation de troubles de la conscience inexpliqués. Dans certains cas, l'analyse quantitative est nécessaire pour évaluer la gravité de l'intoxication ou surveiller l'efficacité du traitement

• Le dosage sanguin du toxique est indiqué s'il a une incidence sur la prise en charge. C'est le cas de l'acide valproïque, de la carbamazépine, du fer, de la digoxine, du lithium, du paracétamol, du phénobarbital, des salicylés et de la théophylline.

► *Examens biologiques*

Les anomalies biologiques peuvent être un élément diagnostique, notamment lorsqu'elles sont liées à un effet direct du toxique.

• La recherche d'une hypoglycémie doit être systématique. Associée à un syndrome hyperadrénergique, elle oriente vers une intoxication par la théophylline, les amphétamines ou le trichloréthylène.

• Urée et créatinine : les atteintes rénales secondaires à un effet néphrotoxique direct sont rares (métaux lourds, éthylène glycol, paraquat, certains **antibiotiques**). L'hypovolémie et la déshydratation sont responsables d'insuffisances rénales fonctionnelles alors que les insuffisances rénales organiques sont le plus souvent dues aux états de choc, aux hémolyses intravasculaires ou rhabdomyolyses.

• Natrémie : risque d'hypernatrémie liée à l'administration de sels de sodium hypertoniques (intoxication par les **tricycliques**). Les diarrhées importantes (syndrome phalloïdien, colchicine) peuvent être responsables d'une hyponatrémie.

• Kaliémie : hyperkaliémie de l'intoxication digitalique (inhibition de l'ATPase membranaire). Hypokaliémie lors de l'intoxication par la **chloroquine** (corrélée avec la gravité de l'intoxication).

• Osmolalité : une hyperosmolalité non liée à l'élévation de l'urée, du glucose ou d'électrolytes indique la présence plasmatique d'une substance non dosée. Il existe alors une différence entre l'osmolalité mesurée et l'osmolalité calculée. Ce trou osmolaire fait préférentiellement évoquer une intoxication par un alcool, un glycol ou de l'acétone.

• L'ECG doit être systématique ; il permet en cas d'anomalie d'évoquer une absorption de produit toxique non avouée et/ou d'évaluer la gravité de certains produits (*cf.* encadré : Atteintes cardiovasculaires toxiques).

► *Troubles acido-basiques*

L'étude des gaz du sang artériel permet d'évaluer les effets respiratoires centraux ou périphériques des toxiques. Une alcalose ventilatoire est évocatrice d'une intoxication salicylée ; une acidose respiratoire est un facteur de risque et justifie une surveillance en réanimation. Les alcaloses métaboliques sont le plus souvent secondaires aux vomissements ou aux perfusions de **bicarbonate**. Les acidoses métaboliques permettent une orientation diagnostique (*cf.* tableau : Acidoses métaboliques toxiques). Les examens radiologiques sont utiles pour évaluer les conséquences pulmonaires de l'intoxication, ou éliminer une autre cause aux troubles neurologiques ou métaboliques.

Critères de gravité et d'admission en réanimation

À l'évidence, les intoxications très graves (coma profond, détresse respiratoire, état de choc, arrêt cardiorespiratoire) justifient une admission directe en réanimation. Le risque beaucoup plus fréquent est de sous-évaluer la gravité d'une intoxication et donc de ne pas proposer un transfert dans une unité où la surveillance est continue. Les indications pour un transfert en réanimation sont résumées dans l'encadré : Critères d'admission en réanimation.

INTOXICATIONS - GÉNÉRALITÉS (4)

TOXIQUES CONVULSIVANTS

► *Toxiques hypoglycémiants :*
• Insuline.
• **Biguanides**.
• **Sulfamides hypoglycémiants**.
• Alcool, surtout chez l'enfant.
► *Psychotropes :*
• **Antidépresseurs tri-** et **tétracycliques**,
• **Phénothiazines** antihistaminiques,
• **Lithium** (intoxication aiguë/chronique),
• **IMAO**.
► *Autres médicaments :*
• **Carbamazépine**.
• **Salicylés** (enfant).
• **Dextropropoxyphène**.
• **Isoniazide**.
• **Théophylline**.
• ***XYLOCAÏNE***, **lidocaïne** (IV, inhalée).
• **Phénytoïne**.
• **Bêtabloquants**.
► *Toxicomanie :*
• Cocaïne, crack.
• **Amphétamines** et dérivés.
• Ecstasy.
• Strychnine.
► *Produits industriels :*
• Carbamates anticholestérasiques.
• Organophosphorés, organochlorés.
• Méthanol, éthylène glycol.
• Paraldéhyde.
► *Monoxyde de carbone*

PUPILLES ET MOUVEMENTS OCULAIRES

Myosis serré	Mydriase peu réactive	Nystagmus horizontal	Multidirectionnel ou rotatoire
– **Opiacés** – **Phénothiazines** sédatives – **Anticholinestérasiques** – Organophosphorés – **Clonidine** – Nicotine – Acétone – Bromures	– **Antidépresseurs tricycliques** – **Atropiniques** – Cocaïne – Haschich – **Carbamazépine** – **Antihistaminiques** – **Sympathicomimétiques** – Méthanol – Méthaquilone – Butyrophénones.	– Alcool – **Carbamazépine** – **Lithium** – **Méprobamate** – **Quinine** – **Primidone** – Solvants	– **Phénylcyclidine** – **Diphénylhydantoïne** – Encéphalopathie de Wernicke

En cas de coma profond, soit myosis, soit mydriase
• Alcool (alternance rapide possible)
• **Benzodiazépines**
• **Barbituriques**

INTOXICATIONS - GÉNÉRALITÉS (5)

Prise en charge thérapeutique

Le traitement des intoxications comporte trois axes :

• Une prise en charge symptomatique : support hémodynamique, ventilatoire, correction des troubles métaboliques, prévention des complications.

• Une prise en charge spécifique ayant pour but de :

– diminuer la dose absorbée (soustraction du site toxique, charbon activé, etc.) ;

– favoriser l'élimination du toxique (oxygénothérapie hyperbare, alcalinisation des urines, hémodialyse) ;

– neutraliser le toxique : antidote.

Les modalités thérapeutiques spécifiques dépendent du toxique et de la dose absorbée, mais très peu d'intoxications justifient le recours aux méthodes visant à augmenter l'élimination du toxique, ou peuvent être contrecarrées par des antidotes.

• Très souvent secondaires à un acte volontaire, les intoxications traduisent un syndrome dépressif qui doit être systématiquement évalué par un psychiatre. En cas d'intoxication collective type CO, une enquête est obligatoire.

COMAS

Éliminer une atteinte organique

• Signes de localisation.
• Asymétrie pupillaire.
• Anomalies des paires crâniennes (les réflexes du tronc sont rarement atteints en cas d'intoxication).

Coma calme, hypotonique avec hyporéflexivité

• **Benzodiazépines**.
• **Barbituriques**.
• **Carbamates**.
• **Opiacés**.
• **Phénothiazines sédatives**.

Coma avec agitation, hypertonie, hyperréflexivité

Avec hypertonie extrapyramidale :
• **antidépresseurs tricycliques**,
• CO.

Avec hypertonie pyramidale :
► *Coma toxique*
• **Antidépresseurs tri-** ou **tétracycliques**
• **Anticholinergiques**
• CO
• Cocaïne, **amphétamines**
• **Lithium**
• **Phénothiazines**
► *Coma non toxique*
• Hémorragie méningée
• Méningite
• Encéphalite
• Hypoglycémie

INTOXICATIONS - GÉNÉRALITÉS (6)

TROUBLES DE LA TEMPÉRATURE

Hypothermie	Hyperthermie
– Éthanol – **Barbituriques** – **Benzodiazépines** – **Tricycliques** – **Hypoglycémiants** – **Opiacés** – **Paracétamol** – **Phénothiazines** – CO – Exposition au froid associée	**Infection** : pneumopathie d'inhalation ou autre cause – Syndrome de sevrage – **Amphétamines** – Cocaïne – **Lithium** – LSD – Ecstasy et dérivés – **IMAO** – **Phénothiazines** – **Théophylline** – **Salicylés** (enfants) – **Sérotoninergiques** (**inhibiteurs de recaptage de la sérotonine**) – **Fibrates** – Certains **anti-inflammatoires** – Syndrome malin des neuroleptiques

ACIDOSES MÉTABOLIQUES TOXIQUES*

Trou anionique normal	**Trou anionique augmenté**
(Perte de bicarbonates)	(en l'absence de signes de choc)
• **Pertes digestives** – Champignon – Colchicine – Trichloréthylène ingéré – Arsenic, mercure – **Digitaliques**	• **Acidose lactique** – Convulsions – Colchicine – Intoxication au CO – Méthémoglobinémie – Cyanure – **Biguanides** – Éthanol – Inhibiteur reverse transcriptase
• **Acidoses rénales** (défaut d'excrétion) – **Lithium** – Mercure – Cadmium – Paraquat	• **En l'absence d'hyperlactatémie** Trou osmolaire augmenté : – Éthylène glycol – Méthanol – Paraldéhyde Acidocétose alcoolique diabétique – Dissolvants (acide acétique)
• Acidoses tubulaires Avec hypokaliémie – **Amphotéricine** – **Lithium** Avec hyperkaliémie – **Amiloride**, **spironolactone**, **triamtérène** – **Ciclosporine** – **Méticilline** – **Bêtabloquants**	• **Insuffisance rénale sévère**

* en l'absence de perfusion de soluté salé isotonique en pré-hospitalier.

INTOXICATIONS - GÉNÉRALITÉS (7)

ATTEINTES CARDIOVASCULAIRES TOXIQUES

Tachycardie supraventriculaire (hors infection et choc)

- Alcool
- **Amphétamines**
- Cocaïne
- **Atropine**
- **Antihistaminiques anti-H_1**
- **Salbutamol**
- **Théophylline**

Bradycardie sans collapsus

- **Digitaliques**
- **Bêtabloquants**
- **Amiodarone**
- **Inhibiteurs calciques (diltiazem)**
- **Alpha-méthyldopa**
- **Aconitine**

Bradycardie avec collapsus

- **Bêtabloquants**
- **Alphabloquants**
- **Anticholinestérasiques**
- Effet stabilisant de membrane
- **Diltiazem**
- **Clonidine**
- Hypothermie

Collapsus et tachycardie à complexes fins (hors hypovolémie et infection)

- **Carbamates**
- **Salbutamol**
- **Théophylline**
- **Dérivés nitrés**
- **Alphabloquants**
- **Inhibiteurs calciques**
- **Inhibiteurs enzyme de conversion**, ou **angiotensine II**
- Effet antabuse

Collapsus et tachycardie à complexes larges

► *Effet stabilisant de membrane*

- **Antidépresseurs polycycliques**, **chloroquine**, certains **bêtabloquants**, **antiarythmiques de classe I**, **dextropropoxyphène**.
- Hypokaliémie.
- **Digitaliques**
- Cocaïne
- Phéncyclidine ou PCP (Angel Dust ou Angel Hair)
- Aconitine

INTOXICATIONS PAR ANTIDÉPRESSEURS (1)

Antidépresseurs polycycliques

Les intoxications par les **antidépresseurs polycycliques** représentent 20 % des intoxications médicamenteuses admises en réanimation. La mortalité est proche de 2 %.

Pharmacologie

Dose toxique : à partir de 500 mg, les intoxications sévères se voient pour des doses supérieures à 1 g. Le pronostic vital est menacé pour des doses supérieures à 3 g. Les **antidépresseurs polycycliques** peuvent être détectés dans le sang, les urines ou le liquide gastrique par des méthodes semi-quantitatives peu spécifiques (croisement avec les **phénothiazines**), la **maprotiline** (***LUDIOMIL***) n'est pas détectée.

Symptomatologie

Apparition des signes cliniques après un intervalle libre de quelques heures. Ils sont maximums avant la sixième heure.

• Encéphalopathie anticholinergique associant :

– un syndrome confusionnel, une dysarthrie, un tremblement des extrémités ;

– un syndrome pyramidal avec hyperréflexie, hypertonie, parfois signe de Babinski bilatéral ;

– un syndrome atropinique avec sécheresse de bouche, mydriase bilatérale symétrique peu réactive, tachycardie, rétention d'urine.

• Coma souvent peu profond en cas d'intoxication pure, sans signe de localisation.

• Convulsions fréquentes (incidence estimée à 11 %, première cause toxique de convulsions). Elles sont précoces et surviennent exceptionnellement après les 24 premières heures. Une dose ingérée supérieure à 3 g ou un élargissement du QRS supérieur à 0,10 s sont prédictifs du risque de survenue de convulsions.

• Dépression respiratoire liée à la profondeur du coma et à la réduction de l'amplitude thoracique favorisée par l'hypertonie. L'acidose respiratoire et l'hypoxémie aggravent la toxicité cardiaque.

• Atteinte cardiovasculaire liée à un effet direct stabilisant de membrane quinidine-like et à une action indirecte en rapport avec un blocage de la recapture des catécholamines et à l'activité anticholinergique. Elle se manifeste par une tachycardie sinusale, des troubles de la repolarisation à type d'aplatissement des ondes T, un allongement du QT, des troubles de conduction intraventriculaires (élargissement du QRS $>$ 0,10 s). Des troubles du rythme ventriculaire à type de tachycardie ventriculaire ou de torsades de pointes sont possibles mais beaucoup plus rares.

• Manifestations biologiques : hypokaliémie fréquemment associée aux intoxications graves.

INTOXICATIONS PAR ANTIDÉPRESSEURS (2)

Traitement

► *Traitement évacuateur ou épurateur*

Les indications du lavage gastrique se limitent aux patients conscients après ingestion d'une dose potentiellement mortelle sous réserve que le lavage soit réalisé dans l'heure qui suit l'ingestion. Le charbon activé peut être proposé dans les intoxications bénignes ou vues tardivement.

► *Traitement des troubles cardiovasculaires :*

• Bloc intraventriculaire : le traitement des blocs intraventriculaires doit être débuté dès que la durée du QRS dans les dérivations frontales dépasse 0,12 s. Administration de **bicarbonate de sodium** molaire (84 ‰) ou de **lactate** molaire (100 à 250 mmol), à renouveler en cas de persistance de QRS larges (en l'absence de bloc de branche préexistant). Des administrations itératives de **bicarbonate** peuvent être nécessaires (tenir compte du risque d'hypokaliémie induite) jusqu'à une dose totale maximale de 750 mL. Les critères d'efficacité sont la correction du QRS et de l'hypotension.

• Tachycardie ventriculaire : peut être confondue avec une tachycardie supraventriculaire à complexes larges. L'alcalinisation constitue un moyen diagnostique. En l'absence d'affinement des complexes, réalisation d'un choc électrique externe (les **antiarythmiques de classe I** sont dangereux). Correction associée des dyskaliémies.

• Collapsus : habituellement lié à l'élargissement des QRS, il faut donc rechercher une autre cause (autre toxique associé, pneumopathie précoce). En cas de persistance après alcalinisation, utilisation de **catécholamines** à effet alpha (**noradrénaline**, éventuellement **dopamine**). En cas de bradycardie à complexe large sans effet de l'alcalinisation, utilisation d'**isoprénaline** ou d'**adrénaline** (l'entraînement électrosystolique est peu efficace compte tenu du siège distal intraventriculaire du bloc).

► *Traitement des crises convulsives*

En cas de crise unique, utilisation de **benzodiazépine** (**diazépam** : 10 mg IVD ou **clonazépam** 1 mg IVD). L'intubation doit être envisagée rapidement car les crises sont multiples dans la moitié des cas et le risque d'état de mal élevé.

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (*SÉROPRAM, DEROXAT, ZOLOFT, FLOXITRAL*)

La majorité des intoxications est bénigne. Le diagnostic est clinique : agitation, hyperthermie, myoclonie, ataxie, syndrome pyramidal, coma, tachycardie, polypnée. Une hyperthermie maligne, une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale peuvent survenir dans les intoxications graves.

Le traitement est symptomatique ; l'efficacité du lavage gastrique ou du charbon activé sur l'absorption digeste et l'évolution clinique est sujette à caution.

INTOXICATIONS AUX NEUROLEPTIQUES

Pharmacologie

Les neuroleptiques recouvrent plusieurs classes pharmacologiques :

- **Phénothiazines** : **aliphatiques** (dérivés de la **chlorpromazine** : ***TERCIAN***, ***NOZINAN***), **pipérazinées** (dérivés de la **fluphénazine** : ***MODITEN***), **pipéridinées** (dérivés de la **pipotiazine** : ***PIPORTIL***).
- **Butyrophénones** (dérivés de l'halopéridol : ***SÉMAP***, ***ORAP***).
- **Benzamides** (dérivés du **métoclopramide** : ***SOLIAN***).

L'absorption orale est importante (70 à 90 %) avec un pic plasmatique à la troisième heure pour les **phénothiazines**, plus retardé (sixième heure) pour les butyrophénones.

Symptomatologie

Phénothiazines

Coma calme, volontiers prolongé, associé à une hypotonie pour les **phénothiazines** sédatives aliphatiques. À l'inverse, coma agité avec hypertonie extrapyramidale et parfois dyskinésies buccolinguofaciales et myosis fréquent pour les dérivés pipérazinés.

Butyrophénones et benzamides

Agitation, confusion, troubles modérés de la vigilance, signes extrapyramidaux. Association possible de troubles circulatoires à type de collapsus ou d'anomalies de la conduction auriculoventriculaire ou intraventriculaire.

Traitement

Traitement des troubles circulatoires

Troubles de la conduction auriculoventriculaire : ***ISUPREL*** ou entraînement électrosystolique. Troubles de la conduction intraventriculaire : **lactate de sodium**.

Traitement des anomalies neurologiques

Purement symptomatique. Les manifestations de dystonie sont améliorées par l'***ARTANE*** (1/2 à 3 amp. par j par voie IM). Le traitement doit être poursuivi 48 à 72 h (relais *per os* possible).

ADSORBANT INTESTINAL

■ Charbon activé

CARBOMIX					
50 g après adjonction de 250 mL d'eau	1 fl. de 500 mL (granulés 50 g pour susp buv)	HOP			
TOXICARB					
1 fl. (50 g)	50 fl. de 250 mL (20 g/100 mL)	14,69		NR	0,29

PROPRIÉTÉS
Absorbant de substances toxiques.

INDICATIONS
Intoxications et surdosages médicamenteux consécutifs à une prise orale.

CONTRE-INDICATIONS
Intoxication par les produits caustiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Troubles de la vigilance ; fausses routes.

INTOXICATION AUX BENZODIAZÉPINES

Pharmacologie

- Absorption rapide avec pic plasmatique en 1 à 3 h.
- Volume de distribution élevé, fixation protéique importante.
- Le métabolisme est hépatique.
- La demi-vie plasmatique est très variable selon les différentes molécules (de 3 à 70 h), elle ne reflète pas la durée de l'action clinique : **les dosages quantitatifs sont donc inutiles**.

Symptomatologie

- Troubles neurologiques à type d'obnubilation, de somnolence, de coma.
- Dépression respiratoire soit d'origine centrale, soit liée à la relaxation des muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures.

L'évolution est parfois très lente (réveil au bout de plusieurs jours), notamment chez les sujets âgés.

Traitement

Traitement évacuateur

Le lavage gastrique est inutile compte tenu de la rapidité d'absorption de ces molécules et de la faible quantité réellement évacuée. Le charbon activé (une dose unique de 50 g) peut être justifié dans les 30 min suivant l'ingestion.

Traitement symptomatique

Représente l'essentiel de la thérapeutique. Surveillance neurologique et respiratoire, ventilation mécanique si nécessaire.

Place du flumazénil

Le **flumazénil** (***ANEXATE***) est un **antagoniste des benzodiazépines**. Il modifie l'apparence clinique mais ne modifie pas la toxico-cinétique du produit. Ses indications doivent être limitées à l'obtention d'un réveil satisfaisant pour éviter l'intubation dans quelques situations particulières comme le sujet âgé ou l'insuffisant respiratoire chronique, et au diagnostic étiologique d'un coma calme, hypotonique, sans mydriase d'étiologie inconnue (dans ce cas, l'absence d'effet sur les troubles de la conscience permet d'exclure une intoxication par les **benzodiazépines**).

Les antécédents épileptiques ou la co-ingestion d'agents proconvulsivants sont des contre-indications relatives à l'utilisation du **flumazénil**.

L'administration doit être titrée et effectuée sous surveillance clinique. Un schéma possible est l'administration d'une dose initiale de 0,3 mg en 1 min, suivie de doses additionnelles de 0,1 mg/min jusqu'à une dose cumulative de 1-2 mg. L'absence de réponse clinique au-delà de 2 mg remet en cause le diagnostic d'intoxication pure aux **benzodiazépines**.

Il n'existe aucune étude validant l'administration de **flumazénil** en perfusion continue. Cette pratique impose une surveillance prolongée au moins dans une unité de surveillance continue [1].

CONSENSUS

[1] Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation, *SRLF, Réanimation, 2006 ; 15 : 332-342*, 2006

ANTAGONISTE DES BENZODIAZÉPINES

■ Flumazénil

ANEXATE					
Injection de 0,2 à 0,3 mg jusqu'au réveil (sans dépasser 2 mg)	6 amp. 1 mg/10 mL 6 amp. 0,5 mg/5 mL	HOP HOP	I I		

PROPRIÉTÉS

Antagoniste des benzodiazépines par inhibition compétitive de leurs effets sur le système nerveux central.

INDICATIONS

L'***ANEXATE*** est indiqué pour neutraliser les effets sédatifs exercés par les **benzodiazépines** sur le système nerveux central. En soins intensifs :
– diagnostic et/ou traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en **benzodiazépines** ;
– diagnostic étiologique d'un coma inexpliqué afin de distinguer ce qui revient à une **benzodiazépine** ou à une autre cause (pharmacologique ou neurologique) ;
– annulation spécifique des effets exercés sur le système nerveux central par des doses excessives de **benzodiazépines** (rétablissement de la ventilation spontanée afin d'éviter une intubation ou d'interrompre l'assistance ventilatoire).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

L'***ANEXATE*** peut être administré par perfusion, dilué dans du G5 % ou du NaCl 9 ‰. D'autres mesures de réanimation peuvent être prises parallèlement.
En soins intensifs : la dose initiale IV recommandée est de 0,3 mg ; si le degré de conscience souhaité n'est pas obtenu dans les 60 s, de nouvelles injections d'***ANEXATE*** peuvent être pratiquées jusqu'au réveil du patient ou jusqu'à concurrence d'une dose totale de 2 mg.
En cas de récurrence de la somnolence, la perfusion IV de 0,1 à 0,4 mg/h s'est avérée utile. La vitesse de la perfusion doit être réglée individuellement en fonction du degré d'éveil souhaité. Si l'état de conscience du patient et sa fonction respiratoire ne présentent pas une amélioration significative après administration répétée des doses d'***ANEXATE***, il faut admettre que le tableau clinique n'est pas dû à des **benzodiazépines**.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité ou intolérance connue à ce produit ou aux **benzodiazépines**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La durée d'action du produit étant souvent plus courte que celle des **benzodiazépines**, la surveillance doit être poursuivie jusqu'à l'épuisement prévisible de l'action du **flumazénil** car des réendormissements secondaires peuvent survenir. Chez les sujets à haut risque, il convient de mettre en balance les avantages de la suppression de la dépression liée aux **benzodiazépines** avec les inconvénients d'un réveil rapide. Chez des patients traités de façon chronique par les **benzodiazépines**, l'injection rapide de forte dose de **flumazénil** (plus de 1 mg) peut provoquer l'apparition de symptômes de sevrage et devrait donc être évitée. En cas de manifestation inattendue de symptôme de sevrage, il convient d'injecter lentement en IV une **benzodiazépine**. Chez des patients traités au long cours par les **benzodiazépines** ou présentant un surdosage polymédicamenteux (notamment en **antidépresseurs imipraminiques** associés aux **benzodiazépines**), l'antagonisme par le **flumazénil** de l'effet des **benzodiazépines** peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions) et de troubles du rythme cardiaque supraventriculaire.

EFFETS SECONDAIRES

Lors de l'administration en anesthésiologie, il a été fait état, dans de rares cas, de nausées et (ou) vomissements. Il a parfois été fait mention d'anxiété, de palpitations et de peur, surtout après injection rapide d'***ANEXATE***. Habituellement, les effets indésirables mentionnés n'ont pas nécessité de traitement particulier. Même lors d'administration à raison de 100 mg IV, aucun signe de surdosage n'a été observé.

INTOXICATIONS PAR PRODUITS ILLICITES OU LIÉES À UNE TOXICOMANIE (1)

Les drogues impliquées peuvent être ingérées (éthanol, **codéine**, **benzodiazépines**), inhalées permettant l'absorption rapide au niveau pulmonaire (cannabis, cocaïne, substances volatiles, phencyclidine) absorbées à travers la muqueuse nasale (cocaïne), ou injectés le plus souvent par voie veineuse (**morphine**, **produits de substitution**). Les consommateurs sont souvent polyintoxiqués (produits illicites, alcool, médicaments), association majorant la toxicité à laquelle s'ajoutent le « degré de pureté » du produit et les risques inconnus des additifs.

Opiacés

L'héroïne, qui peut être fumée ou injectée, est la plus fréquemment utilisée. Il peut aussi s'agir de préparation commerciale (***MOSCONTIN***, ***SKÉNAN***), de **codéine** ou de **produits de substitution** (**méthadone**, ***SUBUTEX*** IV). L'association coma, bradypnée, myosis, sites d'injections IV permet de porter le diagnostic d'overdose qui peut être compliquée d'œdème pulmonaire, d'arrêt cardiorespiratoire, de pneumopathie d'inhalation, de rhabdomyolyse. La **naloxone** (***NARCAN***) peut être administrée par voie veineuse ou intramusculaire. Antagoniste compétitif, elle permet d'obtenir en 30 à 40 s une régression spectaculaire des troubles, mais sa demi-vie brève (20 min), beaucoup plus courte que celle de l'héroïne, expose aux risques de rechute et d'arrêt respiratoire secondaire. Titration de 0,1 mg par 0,1 mg à répéter toutes le 2-3 min jusqu'à la réversibilité de la dépression respiratoire. En cas d'échec d'une dose cumulée de 2 mg, il faut rechercher une autre étiologie au coma. Il est impossible de prédire la durée clinique de l'antagonisation par la **naloxone**, et une surveillance continue est indispensable après l'injection. Une perfusion continue est recommandée s'il existe un risque de remorphinisation secondaire. La **naloxone** n'est pas logique en cas de complications pulmonaires justifiant une ventilation mécanique. Son efficacité en cas d'intoxication par ***SUBUTEX*** IV est controversée.

Amphétamines - Ecstasy

Les amphétamines stimulent la vigilance, rendent l'utilisateur plus confiant, euphorique, extraverti, logorrhéique. Elles peuvent induire après plusieurs prises, une agitation, un délire paranoïaque, des hallucinations, une hypertonie, des convulsions, une hyperthermie, une rhabdomyolyse voire des troubles du rythme cardiaque mortels. Le traitement est essentiellement symptomatique.

L'ecstasy (MDMA), dont la consommation augmente régulièrement, est essentiellement utilisée par des jeunes adultes lors de « rave party » (sessions de danses intenses pouvant durer plusieurs jours). Elle est souvent associée à la prise d'alcool, LSD, cocaïne. Plus souvent vendue sous forme de comprimés de 50 à 150 mg de MDMA, elle peut être fumée « crystal » ou injectée par voie veineuse (comprimé écrasé, dilué, filtré).

Les intoxications mineures se traduisent par une agitation, une tachycardie, une hypertension artérielle, une mydriase, un trismus, une sudation. Les intoxications graves entraînent des troubles psychiatriques, neurologiques (myoclonies, épilepsie, état de mal, AVC), cardiovasculaires (collapsus, tachycardie, troubles du rythme) et une hyperthermie qui peut être maligne, responsable d'un syndrome de défaillance multiviscérale parfois mortel. Le traitement est symptomatique, il n'existe pas d'antidote.

INTOXICATIONS PAR PRODUITS ILLICITES OU LIÉES A UNE TOXICOMANIE (2)

LSD - Phénylcyclidines (« Angel Dust », « Peace Pill »)

Substances entraînant des hallucinations visuelles et un état d'excitation, et un haut niveau d'adhérence du sujet avec risques de violences, de défenestration. Elles induisent une mydriase, une tachycardie, une hypertension, une hyperthermie, une ataxie, une dysarthrie, un nystagmus. Dans les formes massives : un coma, des crises convulsives, un arrêt respiratoire peuvent survenir.

Cocaïne

Alcaloïde présent dans les feuilles de coca, elle peut être consommée sous forme : de feuilles sèches à mastiquer ; de « pasta » ou sulfate de cocaïne, fumable ; de chlorydrate inhalable ou injectable. Mélangée avec du bicarbonate de sodium, elle peut être chauffée « crack » et fumée. Le « speed ball » correspond à un mélange cocaïne-héroïne. La voie muqueuse oropharyngée est la plus utilisée (« sniffer une ligne de cocaïne »), mais les voies sous-cutanée, rectale ou vaginale peuvent être utilisées. L'absorption digestive est importante et risque de poser problème en cas de transport intracorporel (*Body packing*). L'absorption est rapide, la durée d'action courte (2 h), les métabolites urinaires sont retrouvés jusqu'à 1 sem. après la prise. La cocaïne entraîne un état de désinhibition ; aux doses élevées surviennent une agitation, une confusion, des mouvements stéréotypés, des convulsions, une hypertension artérielle, des sueurs, une mydriase, une hyperthermie maligne. L'effet vasoconstricteur explique les ischémies myocardiques, cérébrales ou digestives.
Le traitement est symptomatique, l'***AVLOCARDYL*** est déconseillé si nécrose myocardique. **La naloxone majore la toxicité de la cocaïne**, elle ne doit pas être utilisée en cas de « speed ball ».

« Body packing » (transport intracorporel)

Cause d'intoxication accidentelle et létale pour les transporteurs ayant ingéré ou placé par voie rectale ou vaginale un nombre important de petits sachets contenant de grandes quantités de produits dangereux (cocaïne, héroïne, cannabis). La toxicité peut être secondaire à la rupture du conditionnement ou à la diffusion à travers l'emballage. En cas d'ingestion digestive, l'administration de **mucilages** ± des **accélérateurs du transit** est en général suffisante.

INTOXICATIONS PAR PRODUITS ILLICITES OU LIÉES A UNE TOXICOMANIE (3)

Cannabis

Essayé par la majorité des adultes américains, australiens, et beaucoup d'Européens, le cannabis est fumé. Sa consommation est souvent collective, mais limitée dans le temps ; la majorité des utilisateurs arrêtent vers 30 ans. Le principe actif est rapidement absorbé, mais son élimination est lente : on peut le retrouver plus de 5 semaines après une prise. Il peut être fumé directement (**marijuana**) ou mélangé avec du tabac (**haschich** : « joint »).

Il provoque une euphorie, une sensation de relaxation, une augmentation des sensations habituelles (vision des couleurs, des sons, des sensations tactiles) et des risques lors de la conduite automobile ; une anxiété, un état de panique apparaissent (à la première prise). À doses élevées : hallucinations, syndrome de dépersonnalisation, tachycardie, injection conjonctivale, hypotension et ataxie. Un traitement symptomatique, une sédation (**diazépam** : 10 mg IV) sont parfois nécessaires. Des effets au long cours (bronchite chronique, cancer ORL/œsophagien) sont probables.

Ces intoxications sont également responsables de répétition des hallucinations à distance de la prise : **flash-back**. Le traitement des formes graves reste symptomatique (pas d'antidote).

Toxicomanie aux substances volatiles (« inhalation de colle »)

Toxicomanie de l'adolescent qui « sniffe » un « chiffon imprégné » ou un récipient ou dans un sac (risque de suffocation surajouté). Il peut s'agir d'essence, de white-spirit, d'acétone, de butane (gaz de briquet), de produits de nettoyage, de peinture, de vernis (hydrocarbures chlorés) ou de fluorocarbone (aérosols, extincteur d'incendie). L'inhalation entraîne une euphorie, des hallucinations, des troubles du comportement, une agitation, et à fortes doses un coma et un arrêt respiratoire. Un décès sur deux est dû à l'anoxie ou à une inhalation par utilisation d'un sac plastique autour de la tête ! À long terme, une atteinte cérébelleuse apparaît. Le traitement est symptomatique, une sédation est parfois nécessaire. S'agissant d'un adolescent, il ne peut quitter les urgences qu'en présence d'un parent (+++).

Au décours de la phase aiguë, chaque patient devrait se soumettre à une évaluation psychiatrique et être pris en charge par les intervenants en toxicomanie.

INTOXICATIONS AU LITHIUM

Le **lithium**, traitement de référence de la psychose maniaco-dépressive, à index thérapeutique étroit (concentration plasmatique thérapeutique : 0,6 à 0,8 mmol/L) peut être responsable de trois formes cliniques, posant des problèmes particuliers, qui doivent être impérativement précisées.

Formes cliniques

Surdosage thérapeutique

De loin le plus fréquent, sans doute le plus grave, favorisé par les **anti-inflammatoires non stéroïdiens**, les **diurétiques**, la déplétion sodée (déshydratation) et l'insuffisance rénale.

Au début : tremblements fin des extrémités persistant au repos, asthénie, nausées, vomissements, diarrhées, troubles de l'élocution.

En l'absence de diagnostic : encéphalopathie myoclonique avec tremblements entre les accès cloniques, hypertonie, hyper-réflectivité, troubles de la repolarisation, collapsus.

Intoxication volontaire du sujet traité

Responsable d'une symptomatologie sévère, souvent retardée : encéphalopathies, convulsions, collapsus.

Intoxication aiguë en l'absence de traitement antérieur

- Nettement moins grave : somnolence ± diarrhée.
- Discordance (+++) entre lithémie et symptomatologie.

Diagnostic biologique

Absence de corrélation entre la sévérité clinique et la lithémie car la forme active est intracellulaire (dosage intra-érythrocytaire ; non de pratique courante).

Traitement

Évacuateur

Charbon activé non efficace.

Lavage gastrique dans les 60 min (doit tenir compte des contre-indications liées au patient : absence de protection efficace des voies aériennes).

Corriger la déshydratation : soluté salé isotonique (sauf en cas de diabète insipide néphrogénique).

Épurateur

L'élimination du lithium est accélérée par une diurèse saline (minimum 2 L de soluté salé isotonique).

L'hémodialyse (clairance : 60 à 120 mL/min, soit 5 fois la clairance rénale) n'est pas une urgence. Elle est discutée en cas de symptomatologie neurologique grave (coma, convulsion), avec lithémie élevée et demi-vie sérique > 36 h, et/ou insuffisance rénale organique, surtout dans les intoxications aiguës et chroniques.

INTOXICATIONS PAR LE PARACÉTAMOL (1)

Doses toxiques

- Adultes > 150 mg/kg.
- Adolescent > 125 mg/kg.
- Enfant moins de 10 ans : serait plus tolérant.

Mécanismes de toxicité

Aux doses thérapeutiques, 90 % du paracétamol subit une sulfo- et une glucuroconjugaison hépatique, 10 % sont transformés en N-acétyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI), via le cytochrome P450 (2E1) et inactivés par le glutathion réduit. Après une intoxication aiguë, les réserves en glutathion s'épuisent, le NAPQI formé en grande quantité se fixe par une liaison « SH » aux protéines des hépatocytes et les dénature. Par ailleurs, il existe une dégradation des lipides membranaires et une activation des enzymes cytolytiques, une sécrétion de TNF-α et d'IL-1. Ces anomalies induisent une nécrose hépatique centrolobulaire, qui peut être prévenue par l'administration précoce de molécules possédant un groupement « SH » qui, en se combinant au métabolite, suppléent le glutathion déficient. La **N-acétylcystéine**, précurseur du glutathion, corrigerait aussi les lésions oxydatives.

Symptomatologie

Intervalle libre de plusieurs heures (12 à 24 h).

Phase précoce

Asymptomatique, nausées ou vomissements.

- Cytolyse hépatique :
  – à partir de la 12e-24e h ;
  – maximale au 3e j (hépatite grave : ALTA > 1 000 UI/L).
- Allongement du temps de prothrombine.

Phase tardive (3e - 6e j)

En l'absence de traitement antidote : douleurs abdominales, de l'hypochondre droit, ± tableau d'insuffisance hépatocellulaire (clinique et biologique).
L'atteinte rénale est rare (nécrose tubulaire).

Patients à risque accru de toxicité

Alcoolisme chronique, dénutrition.
Cirrhose.
Traitement par **phénobarbital**, **phénytoïne**, **carbamazépine**, **isoniazide**, **rifampicine**, **zidovudine**, ***BACTRIM***.
Prise en charge tardive.
Prise chronique.

Attention à ne pas confondre une hépatite alcoolique aiguë (ASAT le plus souvent < 300 UI/L) avec une intoxication au **paracétamol** vue tardivement (ASAT > 1 000).

MUCOLYTIQUES

■ Acétylcystéine

FLUIMUCIL					
Dose de charge : 150 mg/kg dans 250 mL de G5 % en 15 min. puis 50 mg/kg dans 500 mL de G5 % en 4 h puis 100 mg/kg dans 1 000 mL de G5 % en 16 h Poursuite du traitement jusqu'à négativation de la paracétamolémie.	1 fl. 5 g/25 mL	HOP	II		

PROPRIÉTÉS

Précurseur du glutathion. Neutralisation des entités électrophiles produites par les métabolites du paracétamol.

INDICATIONS

Intoxications aiguës par le paracétamol.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité ou intolérance connue à ce produit ou aux **benzodiazépines**.

EFFETS SECONDAIRES

Nausées, vomissements.

Réactions anaphylactoïdes (urticaire, œdème facial, œdème laryngé, bronchospasme, hypotension) régressant à l'arrêt de la perfusion.

Réaction inflammatoire locale en cas d'extravasation.

INTOXICATIONS PAR LE PARACÉTAMOL (2)

Traitement

Prise en charge urgente (+++).

Admission précoce

Lavage gastrique dans les 2 h suivant une prise > 125 mg/kg.
Le charbon activé réduit l'absorption mais impose la voie veineuse pour l'antidote.
En fonction de la paracétamolémie, déterminée au moins 4 h après l'ingestion, **N-acétylcystéine** par voie IV.

Risques toxiques	H4	H12
Hépatite fulminante	≥ 300 mg/L	≥ 75 mg/L
Absence de risque	<150mg/L	< 30 mg/L (pas de TT)

Nomogramme valable uniquement en cas d'intoxication aiguë, de prise unique chez un sujet en bonne santé.
Non utilisable en cas de surdosage chronique, de prises répétées, de préparation à libération prolongée, de sujets à hauts risques (abaisser le seuil de toxicité de 30 %).

N-acétylcystéine (NAC) (***FLUIMICIL***) : IV
– 150 mg/kg en 20 à 30 min*
– + 50 mg/kg en 4 h (G5 % : 500 mL)
– + 100 mg/kg - 16 h suivantes
Durée : jusqu'à négativation de la paracétamolémie.

Phase tardive

En cas d'absorption supérieure à 125 mg/kg, débuter NAC avant les résultats de la paracétamolémie.

► *Indications de transfert en unité de greffe hépatique*

Encéphalopathie + taux de prothrombine < 40 %, ou temps de thrombine supérieure à 100 s.

► *Critères de transplantation hépatique du King's College***

• Lactate artériel > 3,5 mmol/L (après correction de l'hypovolémie).
• Patients « super urgents » :
– pH < 7,30 ou lactate > 3 mmol/L (après correction de l'hypovolémie) ;
– ou présence simultanée : encéphalopathie = stade III, INR > 6,5, créatinine > 300 µmol/L.

* Risque de réaction anaphylactoïde si perfusion trop rapide.
** Bernard et al., *Lancet.* 2002 ; 359 : 558-563.

NOTES

INTOXICATIONS AIGUËS AUX SALICYLÉS (1)

Doses toxiques

• Adultes : 10 à 15 g (ou > 300 mg/kg).
• Enfants > 100 mg/kg.

Toxicocinétique

• Absorption digestive ralentie (doses thérapeutiques : 30 min).
• Pic plasmatique : 2-24 h.
• Saturation de la voie hépatique (glycine/acide glucuronique) : élimination rénale prépondérante (++).
• Demi-vie augmentée (jusqu'à 40 h ; doses thérapeutiques : 2-4 h).

Physiopathologie

• Stimulation des centres respiratoires : alcalose respiratoire.
• Inhibition de la synthèse des prostaglandines.
• Toxicité cellulaire directe :
– découplage des réactions de phosphorylation oxydative mitochondriale, avec baisse de production d'ATP ;
– inhibition de l'ATPase membranaire ;
– consommation d'O_2 augmentée ;
– surproduction de CO_2 ;
– baisse de la synthèse du glycogène et de la glutamine et des protéines.
• Stimulation sympathique :
– troubles de la glycorégulation : augmentation de la glycogénolyse (hyperglycémie), hyperconsommation périphérique + baisse de la néoglucogenèse (hypoglycémie) ;
– augmentation de la lipolyse : cétose ;
– augmentation du catabolisme protidique.

Facteurs de gravité

Enfants (+++), vieillards.
Troubles de la conscience, convulsions.
Hypoglycémie.
Acidose métabolique.
Acidose mixte.
Taux sériques > 500 mg/L.
Retard de prise en charge.

INTOXICATIONS AIGUËS AUX SALICYLÉS (2)

Symptomatologie

Troubles neurosensoriels

Céphalées, bourdonnements d'oreilles, hypoacousie, vertiges, somnolence voire coma (enfants +++), convulsions (enfants +++).

Troubles digestifs

Épigastralgies, nausées, vomissements.

Troubles respiratoires

• Hyperventilation (+++) initiale (salicylémie = 300 mg/L).
• Dépression respiratoire secondaire (enfants ++).
• Œdèmes pulmonaires lésionnels (rares, intoxications massives).

Troubles de la thermorégulation

Hyperthermie, hypersudation, vasodilatation, tachycardie.

Troubles acidobasiques

Alcalose respiratoire initiale, constante, rapidement associée à une acidose métabolique (*Standard Base Excess* < - 5).
Hyperlactatémie.
Acidose métabolique et respiratoire [gravité (+++), enfants (+++)].

Troubles biologiques

Hyperglycémie.
Hypoglycémie secondaire [gravité (+++), enfants (+++)].
Hypokaliémie (transfert cellulaire + fuite rénale par alcalose respiratoire).
Déshydratation extra ± intracellulaire.

Chez l'enfant

Alors que chez l'adulte, la conscience est très longtemps conservée, les troubles de la conscience sont précoces, les convulsions fréquentes, la déshydratation intense. L'absence d'anamnèse, l'hyperglycémie initiale, la cétose et l'acidose métabolique peuvent faire évoquer à tort une acidocétose diabétique. L'hypoglycémie et l'acidose lactique sont des facteurs pronostiques.

Traitement

• Le lavage gastrique reste efficace en cas d'intoxication massive même vue tardivement ; le charbon activé absorbe l'acide acétylsalicylique, mais l'intérêt clinique n'a pas été démontré.
L'alcalinisation des urines (pH urinaire > 7,5) accroît l'élimination urinaire.
La diurèse forcée est inutile.
• Symptomatique :
– réhydratation ;
– apport de glucose, de KCl ;
– correction de l'acidose métabolique.
• Hémodialyse (corrige l'acidose, multiplie par 4 l'épuration du toxique) : si salicylémie ≥ 1 000 mg/L.

INTOXICATION AIGUË AU MONOXYDE DE CARBONE (CO) (1)

Le CO, gaz incolore, inodore, très diffusible, de densité proche de l'air, reste la première cause de décès par intoxication en France (300 à 350 décès par an). Le CO est produit par la combustion incomplète des dérivés carbonés. Les causes domestiques sont prédominantes (convecteur à charbon, chauffe-eau et chauffage au gaz), et responsables d'intoxications collectives.

Toxicité du CO

• La très grande affinité du CO (230 fois celle de l'O_2) pour l'hémoglobine forme la carboxyhémoglobine (HbCO) (HbO_2 + CO ⇌ HbCO + O_2), responsable d'une anoxie tissulaire aiguë.
• L'affinité spécifique pour le cerveau et le myocarde accentue le déficit en O_2.
• Au niveau mitochondrial : fixation sur les enzymes de la chaîne respiratoire (cytochrome A3, P450, catalase, peroxydase).
• Lésions d'ischémie - reperfusion lors de la phase de réoxygénation.
• Femme enceinte : traverse la barrière placentaire, et se fixe sur Hb fœtale (affinité supérieure à celle de l'Hb adulte).

Élimination du CO

1/2 vie :
– air ambiant : 4 h ;
– O_2 pur : 1 atmosphère : 90 min ;
– O_2 pur : 2 atmosphères : 20 min.

Diagnostic [1]

Signes aigus

Forme immédiatement mortelle (teinte cochenille, problème médico-légal).

Formes graves

Coma inaugural :
– 3 à 13 % sur lieu d'intoxication ;
– peut persister (malgré soustraction de l'atmosphère toxique + oxygénothérapie) ;
– syndrome pyramidal, extrapyramidal.
• Agitation, crises hypertoniques, convulsions (rares).
• Collapsus, troubles du rythme, insuffisance coronarienne/ arrêt cardiorespiratoire.

Formes bénignes

• Céphalées, vertiges, faiblesse musculaire, troubles digestifs.
• Perte de connaissance brève (+++).
• Manifestations psychiatriques.
• Troubles visuels.
• Y penser (+++) : plus de 30 % des cas non diagnostiqués.

Diagnostic biologique

• Détection/mesure du CO dans l'atmosphère.
• Dosage sanguin : HbCO > 10 % (sensibilité élevée, spécificité faible).

Complications neurologiques tardives (syndrome post-intervallaire)

• 30 à 40 % des victimes.
• Facteurs favorisants : absence d'oxygénothérapie (diagnostic non fait), retard au traitement, âge > 60 ans, existence d'un coma initial.
• Syndromes neuropsychiques : asthénie, troubles visuels ou de la mémoire, céphalées, irritabilité, syndrome parkinsonien.

INTOXICATION AIGUË AU MONOXYDE DE CARBONE (CO) (2)

Traitement [1]

Antidote : O_2.

Sur les lieux de l'intoxication

• Soustraction de la victime (risque d'explosion, protection des sauveteurs).
• Administration d'O_2 à fort débit à l'aide de masque à haute concentration.
• En cas de coma :
– intubation+ ventilation à FiO_2 : 100 % ;
– transfert vers centre d'oxygénothérapie hyperbare (OHD).
Prélèvements sanguins, si possible.

En milieu hospitalier

• O_2 normobare avec masque à haute concentration minimum 6 h.

Indications à l'oxygénothérapie hyperbare :
– coma,
– perte de connaissance brève,
– grossesse.

• Pas d'indication en l'absence de trouble initial de la conscience, quel que soit le taux d'HbCO.
• Traitement symptomatique des formes graves.

Prévention des récidives

• Enquête technique obligatoire sur l'installation responsable.
• Informer du danger d'utilisation de cette installation avant l'enquête et la mise en conformité.

CONSENSUS

[1] Repérer et traiter les intoxications oxycarbonées, *CSHPF*, 2005, www.sante.gouv.fr

INTOXICATION AUX BÊTABLOQUANTS

Symptomatologie

Elle est souvent de survenue brutale, sans prodrome.

Manifestations cardiovasculaires

• État de choc par vasoplégie (effet stabilisant de membrane) ou par dépression de la contractilité myocardique.
• Troubles du rythme et de conduction à type de bradycardie sinusale, de bloc auriculoventriculaire ou intraventriculaire (effet stabilisant de membrane), allongement de l'espace QT et torsades de pointe (***SOTALEX***).

Manifestations respiratoires

Le plus souvent liées aux troubles neurologiques et cardiovasculaires. Bronchospasme chez les sujets asthmatiques.

Manifestations neurologiques

Convulsions (effet stabilisant de membrane).

Signes biologiques

Hypoglycémie, hyperkaliémie.

Facteurs de gravité et pronostic

La mortalité globale est faible (0,3 %). La liposolubilité des produits ingérés est un facteur de gravité (le **propranolol** est responsable de 71 % des décès). Plus de la moitié des arrêts cardiaques surviennent en milieu hospitalier. La co-ingestion de psychotropes ou d'autres cardiotropes est un facteur d'augmentation de la mortalité, comme l'existence d'une cardiopathie associée.

Traitement

Nécessité d'une prise en charge immédiate.

Traitement épurateur

Peut être proposé à la phase très précoce de l'intoxication. Le lavage gastrique ne doit être réalisé que chez un patient parfaitement conditionné et stabilisé. Absence d'efficacité démontrée du charbon activé.

Traitement du choc

Remplissage initial prudent lors de la prise en charge, mais l'hypotension est le plus souvent secondaire à une vasodilatation ou à une altération de la contractilité myocardique justifiant l'utilisation de **sympathomimétiques** :
– **dobutamine** (5 à 15 µg/kg/min) ou **adrénaline** (0,2 à 1 µg/kg/min). Des posologies parfois très élevées peuvent être nécessaires ;
– **glucagon** (5 à 10 mg IVD puis 1 à 5 mg/h IVSE) : il peut être utilisé précocement pour son action chronotrope et inotrope positive mais ne peut constituer à lui seul le traitement des complications hémodynamiques de l'intoxication.

Troubles de conduction

Catécholamines en première intention (collapsus généralement associé). Entraînement electrosystolique en cas d'inefficacité.

Convulsions

Traitement symptomatique par **benzodiazépines**, ventilation artificielle.

Troubles respiratoires

Oxygénothérapie. Ventilation mécanique d'autant plus qu'il existe un état de choc, des troubles du rythme graves, un OAP.

INTOXICATIONS AUX INHIBITEURS CALCIQUES

Pharmacologie

Mécanisme d'action

Diminution de l'influx de calcium dans les cellules à travers les canaux calciques lents entraînant une altération de la contractilité myocardique, une dépression sinusale et de la conduction auriculoventriculaire, et une vasodilatation.

Pharmacocinétique

Absorption digestive importante et rapide avec un effet de premier passage hépatique important. La fixation protéique est faible, le volume de distribution élevé.

Symptomatologie

Manifestations cliniques :

– arrêt circulatoire par dissociation électromécanique compliquant des troubles de conduction dans 20 % des intoxications ;

– collapsus secondaire soit à une vasoplégie, soit à une atteinte de la contractilité myocardique ;

– anomalies de la fréquence cardiaque bradycardie (**vérapamil**, **diltiazem**) ou tachycardie (**dihydropyridines**) ;

– troubles de conduction : bloc auriculoventriculaire, dépression du nœud sinusal ;

– rares cas d'œdème lésionnel.

Anomalies biologiques : hyperglycémie possible.

Facteurs de gravité et pronostic

La gravité dépend de la dose ingérée. Elle est plus importante en cas de cardiopathie préexistante ou en cas d'intoxication associant d'autres **antiarythmiques**. La mortalité globale est estimée à 18 % (variant de 25 % pour le **vérapamil** à 7 % pour le **diltiazem** ou la **nifédipine**).

Traitement

Traitement épurateur : pas d'efficacité démontrée du charbon activé. Un traitement évacuateur peut être réalisé avant la quatrième heure si l'état hémodynamique est stabilisé.

Traitement symptomatique d'un arrêt cardiocirculatoire.

Traitement d'un état de choc : correction de la vasoplégie par **dopamine** (5-20 µg/kg/min) ou **norépinéphrine (ou noradrénaline)**, restauration de la contractilité myocardique par **dobutamine** (5-20 µg/kg/min) ou **épinéphrine (ou adrénaline)** (les doses de **catécholamines** nécessaires peuvent être très supérieures à celles habituellement préconisées).

Un traitement par insuline-glucose peut être proposé en complément des autres thérapeutiques (bolus de 10 unités, suivi d'une perfusion continue à la vitesse de 0,5 U/kg/h).

Traitement des troubles de la conduction : préférentiellement par **bêtamimétiques**. L'entraînement électrosystolique est justifié en cas d'inefficacité des traitements pharmacologiques, de troubles conductifs préexistants ou d'association avec d'autres **antiarythmiques** (**bêtabloquants** notamment).

INTOXICATIONS AIGUËS AUX ALCOOLS, GLYCOLS

Les intoxications aiguës par l'éthanol sont fréquentes, banalisées, parfois associées à des intoxications médicamenteuses ou à des complications liées à l'état de conscience (insuffisance respiratoire, pneumopathie d'inhalation, hypothermie, hypotension, hypoglycémie, rhabdomyolyse). Elles relèvent d'un traitement avant tout symptomatique, à la différence des intoxications par les glycols (dont l'éthylène glycol) et les alcools toxiques (dont le méthanol) qui sont rares, mais potentiellement graves et justifient l'utilisation précoce d'inhibiteur de l'alcool déshydrogénase hépatique (ADH).

Intoxication aiguë par l'éthylène glycol (EG) (dose létale : 1-2 mL/kg)

Principal composant des antigels, lave-vitres, produits de nettoyage, l'EG, liquide incolore à saveur aromatique, est rapidement absorbé, et métabolisé au niveau du foie par l'ADH en glycolaldéhyde puis en acide glycolique, principal responsable de l'acidose métabolique à trous anionique et osmolaire augmentés. Après un intervalle libre, l'EG peut entraîner une insuffisance rénale aiguë, une hypocalcémie, un coma convulsif, des troubles respiratoires par précipitations (dans les tissus) de cristaux d'oxalate de calcium.

Intoxication aiguë par le méthanol (dose létale : 1,2 mL/kg)

Présent dans l'alcool à brûler, l'alcool dénaturé ou les alcools frelatés (responsables d'épidémie de décès), le méthanol n'est pas toxique lui-même, ce qui explique l'intervalle libre de 12 h. L'ADH le transforme en formaldéhyde qui forme l'acide formique, métabolite toxique. Après une période de latence (12-24 h), surviennent une hyperventilation, des troubles digestifs, des céphalées, des vertiges, des troubles visuels et une mydriase aréactive puis un coma.

Diagnostic biologique

- Acidose métabolique à trou anionique augmenté, non expliqué par le taux de lactates, associé à un trou osmolaire.
- Dosage spécifique.
- Cristaux d'oxalate de calcium dans les urines (intoxication par EG).

Traitement des intoxications par glycols ou alcools toxiques

Lavage gastrique (dans les 2 h après l'ingestion)
Apport hydrique important.
Alcalinisation en cas d'acidose métabolique.
Éthylène glycol : **vit. B6** (100 mg/j) par voie veineuse.
Méthanol : **acide folinique** (50 mg/6 h) par voie veineuse.

Blocage de l'ADH (+++) - **4 méthyl-pyrazole (*FOMÉPIZOLE*)**
– IV : 10 mg/kg toutes les 12 h en 30 min (sérum physiologique)
– Durée du traitement : 60 h (5 demi-vies)

Hémodialyse

Éthylène glycol : insuffisance rénale et/ou cardiaque.
Méthanol :
– insuffisance rénale, troubles visuels, acidose majeure non corrigée, par alcalinisation ;
– méthanolémie > 500 mg/L.

FOMÉPIZOLE

■ Fomépizole

FOMÉPIZOLE AP-HP					
Dose de charge de 15 mg/kg (diluée dans 250 mL de G5 % ou de NaCl 9 ‰) en 45 min puis dose d'entretien toutes les 12 h en fonction du taux sérique initial d'éthylène glycol.	5 amp. de 20 mL à 100 mg (5 mg/mL)		I		

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur compétitif de l'alcool déshydrogénase.

INDICATIONS

Intoxication par l'éthylène glycol.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie connue aux pyrazolés.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réactions allergiques mineures (éruption cutanée, éosinophilie) ou plus importantes (bronchospasme, choc anaphylactique).

Dosage du fomépizole en fonction de l'éthylène glycol

Taux sérique initial d'éthylène glycol		Dose de charge du **fomépizole**	Dose d'entretien du **fomépizole** (mg/kg) toutes les 12 h				
g/L	mmol/L	mg/kg	D2	D3	D4	D5	D6
6	96	15	10	10	10	7,5	5
3	48	15	10	10	10	7,5	
1,5	24	15	10	10	7,5		
0,75	12	15	10	7,5			
0,35	5,6	15	7,5				
0,1-0,3	1,6-5,5	15					

INTOXICATION AIGUË À LA CHLOROQUINE (1)

Toute la gravité de cette intoxication tient aux manifestations cardiovasculaires qui très rapidement vont mettre en jeu le pronostic vital. Les troubles digestifs, neurosensoriels ont une valeur d'alarme.

Toxicocinétique

L'absorption est rapide avec une biodisponibilité de 90 % ; 60 % des intoxiqués présentent des signes cliniques dans la première heure ; la totalité dans les 3 h. L'élimination rénale est lente avec une 1/2 vie de 25 h (mais avec des variations individuelles très importantes 278 h, 30-60 j !).

Clinique

Signes neurosensoriels : céphalées, agitation, obnubilation voire coma, vertiges, bourdonnements d'oreille, hypoacousie, vision floue, diplopie.

Troubles digestifs : nausées, vomissements.

Valeurs d'alarmes, ces troubles attestent de l'intoxication et peuvent survenir avant les **complications cardiaques** :
- hypotension ;
- collapsus (effet inotrope négatif, stabilisant de membrane) ;
- arrêt cardiaque ;
- troubles du rythme.

ECG :
- troubles de la repolarisation précoces, fréquents ;
- signes d'alarmes : T négatif, QRS $< 0{,}10$ s ;
- bradyarythmie, torsades de pointe ;
- tachycardie ventriculaire.

Biologie : hypokaliémie profonde, rapide (moins de 2 h), par transfert intracellulaire, corrélée à la dose absorbée.

Critères de gravité

Intoxication	DSI*	PAS**		dQRS***
Bénigne	< 2 g	≥ 100 mmHg	et	$\leq 0{,}10$ s
Intermédiaire	$\geq 2 \leq 4$ g	≥ 100 mmHg	et	$\leq 0{,}10$ s
Grave	> 4 g	< 100 mmHg	ou	$> 0{,}10$ s

En plus :
- chloroquinémie > 25 µmol/L ;
- acidose lactique (en l'absence de choc) ;
- délai entre prise et troubles.

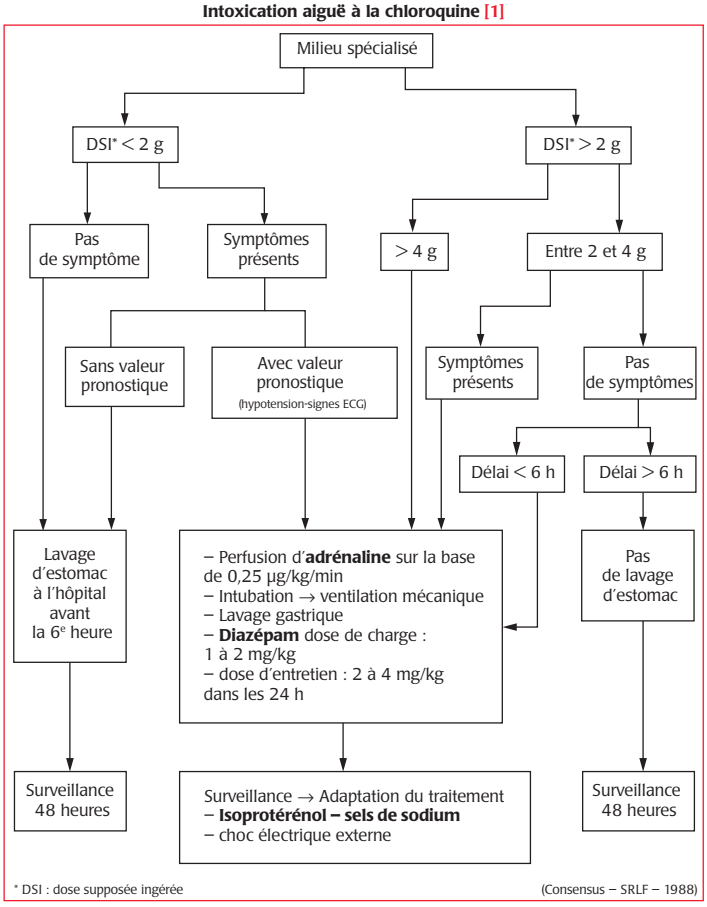
Traitement

L'extrême brutalité de survenue d'un arrêt cardiaque, de torsade de pointes ou de tachycardie ventriculaire impose une prise en charge immédiate, pré-hospitalière médicalisée. Les modalités de prise en charge reposent sur l'**épinéphrine (ou adrénaline)**, le **diazépam** et la ventilation mécanique. Elles ont fait l'objet d'un consensus [1]. En l'absence de symptômes initiaux, une chloroquinémie permet de confirmer ou d'infirmer l'intoxication et « d'alléger » le traitement en cas de dose supposée ingérée ≥ 4 g.

* DSI : dose supposée ingérée
** PAS : pression artérielle systolique
*** dQRS : durée de QRS

INTOXICATION AIGUË À LA CHLOROQUINE (2)

Intoxication aiguë à la chloroquine [1]



* DSI : dose supposée ingérée

(Consensus – SRLF – 1988)

CONSENSUS

[1] Traitement de l'intoxication aiguë à la chloroquine, *SRLF*, 1987, www.srlf.org

INTOXICATIONS PAR LES CHAMPIGNONS (1)

Les intoxications par les champignons ne sont pas exceptionnelles et certaines sont particulièrement graves ; le pronostic dépend du champignon ingéré mais l'identification est souvent difficile. Le délai écoulé entre l'ingestion et le début des symptômes est un élément clé pour suspecter le syndrome et établir un pronostic ; le diagnostic étant fondé sur l'anamnèse, la symptomatologie, les données biologiques ± l'identification du champignon, voire des toxines. L'interrogatoire recherchera en plus le nombre de repas, d'espèces ingérées, le mode de cuisson, l'absorption d'éthanol, le nombre de convives atteints ou indemnes.

Syndromes précoces = délai d'incubation < 6 h

Six syndromes peuvent être individualisés, ils dépendent de l'espèce; la symptomatologie plus moins sévère, de la quantité (donc de la dose de toxine) absorbée.

Syndrome coprinien (antabuse)

La coprine bloque l'acétyldéshydrogénase et inhibe le métabolisme de **l'éthanol absorbé pendant le repas** : nausées, vomissements, bouffées de chaleur, sueurs, goût métallique, tachycardie et vasodilatation (face, thorax) sont les principaux symptômes. Parfois, collapsus et fibrillation auriculaire. L'évolution est spontanément favorable dans la majorité des cas. Le traitement est symptomatique ; le 4-méthyl pyrazole pourrait être discuté dans les formes sévères et prolongées.

Syndrome muscarinien (ou sudorien)

La muscarine se fixe de façon compétitive mais réversible sur les récepteurs d'acétylcholine des muscles lisses, de certaines glandes, du tissu nodal et du myocarde. Les troubles apparaissent entre 30 et 120 min après l'ingestion et durent en général 15 à 20 min, parfois 24 h : nausées, vomissements, diarrhées, larmoiement, sueurs profuses, hypersécrétion salivaire et bronchique, myosis serré, bradycardie, hypotension, bronchospasme. Le traitement est symptomatique ; dans les formes sévères : **atropine** 0,5 mg IV, à répéter si besoin toutes les 30 min.

Syndrome narcotinien (hallucinatoire)

Les champignons hallucinogènes sont rares en Europe, mais peuvent être utilisés par les toxicomanes. 30 à 60 min après l'ingestion apparaissent des hallucinations visuelles, auditives, tactiles, une anxiété, une désorientation, une psychose, une tachycardie, une mydriase, une hypertension voire des troubles digestifs. La régression est spontanée, des « flashs back » tardifs sont possibles.

Syndrome myco-atropinien (panthérien)

Les toxines, à effet *atropine-like*, agissent comme un faux neurotransmetteur agoniste du GABA. En quelques minutes : hallucinations, sensation d'ébriété, agitation, délire, ataxie, mydriase, tachycardie, parfois collapsus, coma, convulsion. Les formes mineures régressent spontanément, les formes sévères justifient un traitement symptomatique.

Syndrome résinoïdien (irritation gastro-intestinale)

Débute en 15 min, régresse en 4 h. Les troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, sont rarement responsables de déshydratation et/ou troubles hydroélectrolytiques sévères.

Syndromes immuno-allergiques (*Paxillus*)

Chez les patients initialement sensibilisés, l'ingestion induit 1 à 2 h après une hémolyse intravasculaire aiguë. Le traitement reste symptomatique.

COUMARINE

■ Silymarine

LÉGALON					
5 mg/kg en 60 min, puis 20 mg/kg/j	40 cp. à 70 mg	8,20		NR	0,21

PROPRIÉTÉS
La silymarine favoriserait l'intégrité des hépatocytes.

INDICATIONS
Intoxication aux champignons sécréteurs d'amatoxine cytolytique (amanite phalloïde ou vireuse).

Proposé dans les troubles fonctionnels digestifs au cours des hépatopathies.

EFFETS SECONDAIRES
Rarement : gastralgies, nausées.
Exceptionnellement : allergie.

INTOXICATIONS PAR LES CHAMPIGNONS (2)

Syndromes tardifs : délai d'incubation > 6 h

Ce sont les intoxications les plus graves, provoquées le plus souvent par les champignons contenant des amatoxines cytolytiques (amanite phalloïde ou vireuse). Toute intoxication survenant après un délai d'incubation supérieur à 6 h impose l'hospitalisation de tous les convives du repas incriminé.

Syndrome phalloïdien

Les premiers signes digestifs, apparaissent dans les 12 h après l'ingestion, l'atteinte hépatique entre le deuxième et le cinquième jour.

► *Mécanisme de toxicité*

Les amatoxines, rapidement absorbées, se fixent à l'ARN polymérase II des hépatocytes, bloquent la transcription, inhibent la synthèse de l'ARN messager et entraînent la cytolyse hépatique.

Dose létale : 1 seule amanite phalloïde (5 à 6 mg d'amatoxine).

► *Symptomatologie*

Après une incubation totalement silencieuse (6 à 24 h), surviennent des troubles digestifs intenses avec **syndrome cholériforme**, responsables, en l'absence de traitement symptomatique de déshydratation, d'acidose métabolique, de collapsus et d'insuffisance rénale (initialement fonctionnelle). Ces troubles peuvent durer plusieurs jours. Vers le 3e-4e j apparaissent les signes de **l'insuffisance hépatocellulaire** (ictère, encéphalopathie, troubles de la coagulation), alors que la cytolyse débute vers la 36e h.

L'insuffisance rénale est due soit au bas débit, soit à un syndrome hépatorénal.

► *Facteurs de mauvais pronostic*

- Jeune âge.
- Bilirubine > 50 mg/L (85 µmol/L).
- Acidose lactique.
- Encéphalopathie (grade ≥ III).
- Syndrome hépatorénal.
- Chute précoce et brutale du TP et du facteur V.

► *Traitement symptomatique*

- Admission en réanimation (même en cas de suspicion).
- Correction rapide et agressive de l'hypotension et de l'hypovolémie.
- Maintien d'une diurèse (85 % de la toxine absorbée sont éliminés par le rein).
- Maintien de la diarrhée (élimination de la toxine).
- Aspiration gastroduodénale + charbon activé en l'absence de vomissements (empêche le cycle entérohépatique).
- Surveillance clinique et biologique complète (toutes les 6 h).

► *Traitements spécifiques*

Discutés, efficacité clinique non prouvée.

- Soit ***PENI G*** : 1 MU/kg J1, puis 0,5 MU/kg à J2-J3.
- Soit **silymarine** (***LÉGALON***) : 5 mg/kg en 60 min puis 20 mg/kg/j.

(agiraient comme inhibiteur du système de transport).

► *Transplantation hépatique*

Facteur V < 10 %, acidose lactique, encéphalopathie, insuffisance rénale.

Syndrome orellanien (*Cortinarius orellanus*)

Après une période de latence de quelques jours : troubles digestifs, douleurs lombaires, céphalées, somnolence, puis insuffisance rénale aiguë oligo-anurique.

- Séquelles rénales sévères dans 30 à 50 % des cas.
- Le traitement est uniquement symptomatique.

PIQÛRES D'HYMÉNOPTÈRES : ABEILLE, GUÊPE, FRELON, BOURDON

La sévérité des lésions est très variable, allant de la réaction locale au choc anaphylactique fatal (États-Unis : 50 décès/an ; France : 10/an).

Piqûres d'abeille (*Apis mellifera*)

Survivant à l'hiver, les abeilles se nourrissant uniquement de pollens, reprenant leur activité dès le printemps, piquent lorsqu'elles se sentent menacées. Leur dard est muni de crochets. En s'envolant, l'abeille abandonne le dard avec le réservoir et l'appareil musculaire associé permettant l'injection pendant 20 min après la piqûre. L'élimination doit être réalisée en raclant la peau avec l'ongle ou la lame d'un couteau (éviter de pincer le réservoir !). Lors de la piqûre, elle libère une phéromone qui alerte la colonie et incite à venir à son aide (attaque massive de l'agresseur).

Piqûres de guêpes (*Vespula vulgaris* et *germanica*)

Omnivores (recherchent les habitations), les guêpes, sauf la reine, ne survivent pas à l'hiver. La plupart des piqûres surviennent en été. Dotées d'un dard lisse, elles peuvent piquer plusieurs fois. Leur venin contient un puissant neurotoxique utilisé pour neutraliser les larves (la guêpe est un prédateur).

Piqûres de frelon (*Vespa crabro*)

Plus gros, moins agressif, il a un dard lisse.

Piqûres de bourdon (*Bombus terrestris*)

Les piqûres sont rares (faible agressivité) mais l'utilisation des bourdons dans les serres risque d'accroître le nombre de victimes.

Réactions anaphylactiques au venin d'hyménoptères

Réaction d'hypersensibilité immédiate de type 1. Lors d'un second contact, les substances antigéniques se fixent aux IgE, déclenchent une dégranulation mastocytaire et libèrent l'histamine en grande quantité. Si 5 à 45 % de la population possèdent des IgE spécifiques, le choc ne survient que dans 0,02 à 4 % des piqûres.

Tableaux cliniques

Réactions locales directes

Placard érythématopapuleux, induré, douloureux, prurigineux maximum à H24, pouvant atteindre tout le membre (10 %). Risque lors de l'ingestion accidentelle d'obstruction des voies respiratoires.

Réactions systémiques directes

Peuvent être sans risque vital (urticaire, œdème angiocutané), ou correspondre à des risques vitaux majeurs (choc anaphylactique, arrêt cardiorespiratoire) ou potentiels (bronchospasme, œdème de Quincke) ; en cas de piqûres multiples (> 50), risque de cytolyse, de rhabdomyolyse, de nécrose tubulaire aiguë.

Traitement

Affections potentiellement létales

Administration immédiate d'**épinéphrine (ou adrénaline)** (IV, SC, sublingual).
+ Remplissage.
+ O_2 ± aérosols de β2 (si bronchospasme).
Les **corticoïdes** et les **antihistaminiques** sont sans effet à la phase aiguë, permettent d'éviter la récidive.

Affections locales sans caractère vital

- S'assurer que le dard n'est plus en place (abeille).
- **Crème anti-inflammatoire**.
- **Antalgique (paracétamol)** ± **antihistaminique**.
- Vérifier VAT.

Angio-œdème cutané

Corticoïdes (5 à 8 j) + **antihistaminiques**.
Discuter désensibilisation ultérieure.

ENVENIMATIONS PAR MORSURE DE SERPENTS

Épidémiologie

Dans la majeure partie de l'Europe, les seuls serpents venimeux sont les vipères (aspi, berus). En dehors du milieu naturel, les morsures par des serpents exotiques surviennent chez les éleveurs, ou après abandon de ces espèces dans la nature.

Vipères européennes

Circonstances

Les morsures (3,5/100 000 habitants ; décès : 10/an en France) surviennent au cours de promenades pieds nus dans un terrain herbeux (75 % des cas), lors de l'exploration à mains nues d'un taillis, chez les jeunes enfants du fait de leur curiosité.

Physiopathologie

Le venin, mélange complexe de protéines toxiques (protéase, hyaluronidase, hydrolases, phosphodiestérases), de toxines et de diverses autres substances (métalloprotéines), est rapidement détecté dans le sang (30 min après la morsure) ; les conséquences dépendent de la quantité de venin et de l'espèce.

Conséquences

Une morsure sur deux est blanche, sans injection de venin (grade 0).

Signes locaux

Une douleur locale immédiate témoigne de la pénétration du venin responsable d'un œdème local, douloureux (grade 1). Les signes généraux et l'extension à tout le membre (grade 2) ou **au tronc** (grade 3) nécessitent, en dehors du traitement symptomatique, des **immunoglobulines antivenin** (SAV).

Patients à risque

Enfants, femmes enceintes, sujets âgés ou débilités.

Signes de gravité

- Extension à tout le membre et/ou au tronc.
- Œdème de Quincke, bronchospasme, œdème pulmonaire.
- Choc hypovolémique : fuite capillaire intense associée à des troubles digestifs (diarrhées, vomissements).
- Acidose métabolique.
- Insuffisance rénale par bas débit prolongé ± hémolyse ± rhabdomyolyse.
- Troubles de la coagulation avec syndrome hémorragique, hématurie.

Traitement immédiat

- Allonger le patient, repos, immobiliser le membre mordu.
- Enlever les garrots éventuels (bracelets, colliers, bagues).
- Bandage non serré.
- Glace locale.
- Éviter : garrot, incision, aspiration, cautérisation, antivenin hors service hospitalier, injection de **SAV** autour de la morsure.

Milieu hospitalier

Cf. tableau.

Envenimation scorpionique (ES)

Accident fréquent des pays tropicaux, véritable problème de santé publique, l'ES n'entraîne, dans 80 % des cas, que des simples douleurs locales. Les manifestations systémiques sont essentiellement une hypertension (11 % des cas), une hypersudation (8 %), un état de choc (6 %), une détresse respiratoire (4 %). Elles sont secondaires à la libération massive de catécholamines responsables de la défaillance myocardique ultérieure. Le traitement est symptomatique ; l'effet de l'immunothérapie antiscorpionique est loin d'être évident dans les études randomisées, contrôlées et double aveugle.

IMMUNOGLOBULINES SPÉCIFIQUES

■ Sérum antivenimeux

VIPERFAV					
1 fl. de 4 mL dilué dans 100 mL de NaCl 9 ‰, en perfusion d'une heure Peut être renouvelé 2 fois, à 5 h d'intervalle, selon évolution clinique.	1 fl. 4 mL	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Fragments F (ab')2 d'immunoglobuline équine neutralisant le venin des vipères : *Vipera aspis*, *Vipera berus* et *Vipera amnodytes*.

INDICATIONS

Traitement des envenimations (grade II ou III) pour les vipères européennes chez les patients qui présentent un œdème rapidement extensible et/ou l'apparition de signes systémiques.

CONTRE-INDICATIONS

Contre-indication relative en cas d'allergie connue aux protéines hétérologues d'origine équine.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Traitement débuté sous surveillance médicale à un rythme lent (50 mL/h).

Échelle de gravité des envenimations par vipères européennes et conduite à tenir

Grade 0	Envenimation nulle	Pas d'œdème Crochets visibles ou non	Désinfection locale + antibiothérapie (***AUGMENTIN***), vérifier VAT
Grade 1	Envenimation minime	Œdème localisé Pas de signes généraux	Hospitalisation 24 h minimum, surveillance rapprochée Désinfection locale + antibiothérapie (***AUGMENTIN***), vérifier VAT
Grade 2	Envenimation modérée	Œdème extensif isolé Ou signes généraux modérés	Traitement local + symptomatique + **antibiotique** (***AUGMENTIN*** + **aminosides**) ± antivenin : **immunoglobulines purifiées équines *VIPERFAV*** 4 mL dilués 100 mL de NaCl 0,9 % en 60 min ; à répéter toutes les 5 h jusqu'à disparition des signes généraux et diminution de l'œdème
Grade 3	Envenimation sévère	Œdème très étendu Signes généraux Complication viscérale	Idem grade 2 ± **héparine** si CIVD ; les **corticoïdes** n'ont pas d'effet

INTOXICATIONS PAR GAZ DE COMBAT (1)

Les gaz de combat (gaz, vapeur ou aérosol) attaquent préférentiellement l'appareil respiratoire, mais la toxicité percutanée est parfois très importante (gaz vésicants). Depuis l'attentat de New York du 11/9/2001, le plan vigipirate a été réactivé et tous les centres d'urgences ont reçu des instructions et du matériel de protection pour le personnel. L'intoxication collective peut être connue, et donc le gaz responsable. Par contre, tout SAU pouvant être amené à recevoir le « cas-index », le diagnostic doit pouvoir être fait très rapidement afin de mettre en route le traitement adapté et donner l'alerte.

Neurotoxiques ou organophosphorés

Les organophosphorés (sarin, soman, tabun) inhibent les cholinestérases et provoquent :

– un syndrome muscarinique : vision floue, diminution de l'acuité visuelle (myosis +++), hypersécrétion bronchique, bradycardie, hypotension, crampes abdominales associées à des troubles digestifs ;
– un syndrome nicotinique : fasciculations musculaires (+++), faiblesse musculaire avec risque respiratoire ;
– un syndrome central : confusion, somnolence, tremblements, ataxie, dysarthrie.
Les formes graves associent : coma, épilepsie, détresse respiratoire et choc.

L'association vision floue, myosis, fasciculation, bronchospasme, confusion chez 2 patients consultant en très peu de temps et venant du même endroit permet le diagnostic.

Gravité

Cf. tableau ci-dessous.

Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
– Aucun signe	– Patient conscient – Majoration des sécrétions – Fasciculations +	– Somnolence – Bronchorrhée sévère – Fasciculations (+++) – OAP – PA systolique < 90 mmHg	– Coma + – Tous les signes – Ventilation spontanée avec FiO_2 élevée	– Coma – Détresse respiratoire – OAP – Ventilation mécanique +

Traitement

- Protection du personnel.
- Décontamination cutanée et oculaire.
- Symptomatique.
- Spécifique : **atropine** dose de charge : adulte 2 mg IVD (enfant 0,02 mg/kg) toutes les à 10 min jusqu'à disparition du myosis, de la bradycardie et tarissement bronchique. Entretien : 0,02 à 0,08 mg/kg/h. ***CONTRATHION*** : 1 à 2 g/100 mL NaCl 0,9 % en 30 min (adulte) (enfant : 20 à 40 mg/kg) puis 10 mg/kg/h. En l'absence d'action sur les cholinestérases cérébrales, n'améliore pas les troubles de la conscience (l'usage préventif de la **pyridostigmine** pourrait être responsable du syndrome de la guerre du Golfe).

ANTIDOTE DES ORGANOPHOSPHORÉS

■ Pralidoxime

CONTRATHION					
1re administration : 1 ou 2 fl. 2e administration : 1 fl. une 1/2 h après Puis 1 fl. toutes les 4 à 6 h	10 fl. 200 mg	57,97		NR	5,80

PROPRIÉTÉS

Antidote des produits organophosphorés anticholinestérasiques (poisons du système neurovégétatif agissant indirectement en inactivant par phosphorylation les enzymes régulatrices de la transmission nerveuse).

Faible résorption digestive, faible diffusion au niveau du système nerveux central, métabolisme hépatique, excrétion rénale tubulaire entraînant une élimination rapide (quelques heures) du produit.

INDICATIONS

Intoxication par les organophosphorés anticholinestérasiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce produit n'est pas indiqué dans les intoxications par insecticides carbamates anticholinestérasiques.

Il est d'autant plus efficace qu'il est administré peu de temps après l'intoxication. Il a peu d'effet si le délai entre l'intoxication et le début du traitement est supérieur à 36 h.

Grossesse : absence de données. Son indication chez la femme enceinte doit donc se limiter aux intoxications engageant le pronostic vital.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles visuels : diplopie, vision floue.

Malaise, vertiges, céphalées, tachycardie.

À doses très élevées, la **pralidoxime** pourrait aggraver le bloc neuromusculaire dû à l'organophosphoré.

INTOXICATIONS PAR GAZ DE COMBAT (2)

Vésicants : ypérite, lewisite, oxyme de phosgène

Après une période de latence variable (absorption non douloureuse), des lésions cutanées, oculaires et trachéobronchiques surviennent.

Symptômes

Atteinte oculaire : conjonctivite, photophobie, œdème palpébral.
Atteinte cutanée : érythème avec des douleurs intolérables, vésicules, bulles confluentes responsables de phlyctènes évoluant vers la nécrose (régions humides).
Atteinte respiratoire : toux, inflammation voire nécrose extensive des muqueuses, responsables de broncho-pneumonie voire de détresse respiratoire. Une aplasie médullaire peut survenir ultérieurement.

Traitement

Prophylaxie pour le personnel (+++) : tenue spéciale (TOM).
Décontamination
– Attention : une douche augmente la surface contaminée (+++).
– Limiter contamination : poudre absorbante (terre de foulon, talc, farine).
– Puis décontamination : solution d'eau de Javel à 1 %.
Spécifique : intoxication à lewisite BAL : 3 mg/kg IM toutes les 6 h

Suffocants : chlore, phosgène (+++)

• La majorité des agents suffocants sont à base de chlore, gaz très volatile (phosgène + H_2O → HCl) responsable d'OAP lésionnel.
• Cette intoxication peut aussi survenir lors du nettoyage des cuvettes de WC avec un détartrant acide et l'utilisation malencontreuse d'eau de Javel : « coup de chlore » : toux douloureuse, barre constrictive, céphalées, vomissements avec risque secondaire d'OAP.
• **Exposition au phosgène** : gaz à odeur caractéristique de « foin coupé », le phosgène provoque 2 à 6 h après l'exposition, une irritation des yeux et des voies aériennes supérieures (larmoiement, irritation pharyngée, toux, oppression thoracique), un OAP lésionnel responsable d'une détresse respiratoire (2 ppm). En cas d'intoxication massive, la suffocation peut aboutir à la mort en moins de 3 min (3 ppm).
Le traitement est symptomatique, l'efficacité des **corticoïdes** n'est pas démontrée.

Maladies infectieuses

SOMMAIRE

MALADIES

Maladies à déclaration obligatoire (1) ... 966
Maladies à déclaration obligatoire (2) ... 967

MÉDICAMENTS

Pénicillines G et V (1) 968
Pénicillines G et V (2) - pharmacologie . 969
Pénicillines A (1) - orales 970
Pénicillines A (2) - injectables 970
Pénicillines A (3) - pharmacologie 971
Aminopénicillines et inhibiteurs de bêtalactamases (1) 972
Aminopénicillines et inhibiteurs de bêtalactamases (2) - pharmacologie .. 973
Pénicillines M : antistaphylococciques (1) . 974
Pénicillines M : antistaphylococciques (2) - pharmacologie 975
Carboxypénicillines (1) 976
Carboxypénicillines (2) - pharmacologie 977
Acyluréidopénicillines (1) 978
Acyluréidopénicillines (2) - pharmacologie 979
Monobactam 980
Carbapénème 981
Céphalosporines de 1re génération (1) .. 982
Céphalosporines de 1re génération (2) .. 983
Céphalosporines de 1re génération (3) - pharmacologie 984
Céphalosporines de 2e génération (1) ... 985
Céphalosporines de 2e génération (2) ... 986
Céphalosporines de 2e génération (3) ... 987
Céphalosporines de 3e génération injectables (1) 988
Céphalosporines de 3e génération injectables (2) - pharmacologie 989
Céphalosporines de 3e génération injectables (3) 990

Céphalosporines de 3e génération injectables (4) 991
Céphalosporines de 3e génération orales (1) 992
Céphalosporines de 3e génération orales (2) - pharmacologie 993
Aminosides (1) 994
Aminosides (2) - pharmacologie (1) 995
Aminosides (3) - pharmacologie (2) 996
Aminosides (4) - pharmacologie (3) 997
Macrolides (1) 998
Macrolides (2) 999
Macrolides (3) 1000
Macrolides (4) - pharmacologie 1001
Macrolides de 2e génération (1) 1002
Macrolides de 2e génération (2) - pharmacologie 1003
Lincosamides (1) 1004
Lincosamides (2) - pharmacologie 1005
Synergistines (1) 1006
Synergistines (2) 1007
Kétolides (1) 1008
Kétolides (2) 1009
Tétracyclines (1) 1010
Tétracyclines (2) 1011
Tétracyclines (3) 1012
Quinolones classiques 1013
Fluoroquinolones (1) 1014
Fluoroquinolones (2) 1015
Fluoroquinolones (3) - pharmacologie (1) 1016
Fluoroquinolones (4) - pharmacologie (2) 1017
Nouvelles fluoroquinolones (1) 1018
Nouvelles fluoroquinolones (2) - pharmacologie 1019
Sulfamides (1) 1020
Sulfamides (2) - pharmacologie 1021
Nitro-imidazolés (1) 1022
Nitro-imidazolés (2) - pharmacologie 1023
Glycopeptides (1) 1024
Glycopeptides (2) 1025
Oxazolidones (1) 1026
Oxazolidones (2) 1027
Acide fusidique 1028
Fosfomycine 1029
Phénicolés 1030
Polymyxines 1031
Antiseptiques intestinaux 1033
Antibilharziens 1035

Amibiase 1032
Bilharziose 1034
Brucellose 1036
Candidoses systémiques aiguës (1) 1037
Candidoses systémiques aiguës (2) 1038
Candidoses systémiques aiguës (3) 1039

Candidoses systémiques aiguës (4) 1040
Coqueluche 1052
Grippe (1) 1054
Grippe (2) 1055
Herpès (1) 1060
Herpès (2) 1062
Hydatidose (1) 1064
Hydatidose (2) 1065
Infections nosocomiales (1) 1066
Infections nosocomiales (2) 1067
Infections nosocomiales (3) 1068
Infections nosocomiales (4) 1069
Leishmaniose 1070
Maladie de lyme (1) 1072
Maladie de lyme (2) 1073
Maladie de lyme (3) 1074
Mononucléose infectieuse (MNI) (1) 1076
Mononucléose infectieuse (MNI) (2) 1077
Paludisme (1) 1078
Paludisme (2) 1080
Paludisme (3) 1082
Paludisme (4) 1084
Paludisme (5) 1086
Paludisme (6) 1088
Paludisme (7) 1090
Paludisme (8) 1092
Paludisme (9) 1094
Parasitoses digestives (1) 1096
Parasitoses digestives (2) 1098
Parasitoses digestives (3) 1100
Rage (1) 1105
Rage (2) 1106
Rougeole 1108
Antifongique - amphotéricine B (1) 1041
Antifongique - amphotéricine B (2) - pharmacologie 1042
Antifongique - amphotéricine B (3) - liposomale 1043
Antifongiques azolés (1) 1044
Antifongiques azolés (2) 1045
Antifongiques azolés (3) 1046
Antifongiques azolés (4) 1047
Antifongiques azolés (5) 1048
Antifongiques azolés (6) 1049
Antifongiques - aspofungine 1050
Antifongiques-5-fluorocytosine 1051
Vaccin anticoquelucheux 1053
Antiviral antigrippal 1056
Antiviral antigrippal - pharmacologie 1057
Vaccin antigrippal 1058
Vaccin antigrippal - pharmacologie 1059
Anti-herpétiques (1) 1061
Anti-herpétiques (2) - pharmacologie 1063
Antileishmaniens 1071
Antipaludéens (1) 1079
Antipaludéens (2) 1081
Antipaludéens (3) 1083
Antipaludéens (4) 1085
Antipaludéens (5) 1087
Antipaludéens (6) - quinine 1089
Antipaludéens (7) - quinine - pharmacologie 1091
Antipaludéens (8) 1093
Antipaludéens (9) 1095
Anti-helminthiques (1) 1097
Anti-helminthiques (2) 1099
Anti-helminthiques (3) 1101
Anti-helminthiques (4) 1102
Anti-helminthiques (5) 1103
Vaccin antirabique 1107
Vaccin antirougeoleux (1) 1109
Vaccin antirougeoleux (2) 1110
Vaccin antirougeoleux, antirubéoleux, antiourlien 1111

Rubéole 1112
Septicémies - états septiques graves (1) 1114
Septicémies - états septiques graves (2) 1115
Sida - classification (1) 1116
Sida - classification (2) 1117
Sida - prophylaxies primaires 1118
Sida - schéma thérapeutique 1119
Sida - traitement antirétroviral (1) 1120
Sida - traitement antirétroviral (2) 1122
Sida - traitement antirétroviral (3) 1124
Sida - traitement antirétroviral (4) 1125
Sida - complications des antirétroviraux ... 1144
Sida - complications cutanéo-muqueuses (1) 1145
Vaccin antirubéoleux 1113
Antiviraux anti-VIH (1) - analogues nucléosidiques (1) 1121
Antiviraux anti-VIH (2) - analogues nucléosidiques (2) 1123
Antiviraux anti-VIH (3) - analogues nucléosidiques (3) 1126
Antiviraux anti-VIH (4) - analogues nucléosidiques (4) 1127
Antiviraux anti-VIH (5) - analogues nucléosidiques (5) 1128
Antiviraux anti-VIH (6) - analogues nucléosidiques (6) 1129
Antiviraux anti-VIH (7) - analogue nucléotidique 1130
Antiviraux anti-VIH (8) - inhibiteurs de protéases (1) 1131
Antiviraux anti-VIH (9) - inhibiteurs de protéases (2) 1132
Antiviraux anti-VIH (10) - inhibiteurs de protéases (3) 1133
Antiviraux anti-VIH (11) - inhibiteurs de protéases (4) 1134
Antiviraux anti-VIH (12) - inhibiteurs de protéases (5) 1135
Antiviraux anti-VIH (13) - inhibiteurs de protéases (6) 1136
Antiviraux anti-VIH (14) - inhibiteurs de protéases (7) 1137
Antiviraux anti-VIH (15) - inhibiteurs de protéases (8) 1138
Antiviraux anti-VIH (16) - Inhibiteur de fusion (1) 1139
Antiviraux anti-VIH (17) - Inhibiteur de fusion (2) 1140
Antiviraux anti-VIH (18) - inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (1) 1141
Antiviraux anti-VIH (19) - inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (2) 1142
Antiviraux anti-VIH (20) - inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (3) 1143

Sida - complications cutanéo-muqueuses (2) 1146
Sida - complications pulmonaires (1) 1147
Sida - complications pulmonaires (2) 1148
Sida - complications pulmonaires (3) 1149
Sida - complications pulmonaires (4) 1150
Sida - complications pulmonaires (5) 1152
Sida - complications neurologiques (1) . 1154
Sida - complications neurologiques (2) . 1155
Sida - complications neurologiques (3) . 1156
Sida - complications neurologiques (4) . 1158
Sida - complications rétiniennes (1) 1160
Sida - complications rétiniennes (2) 1161

Sida - complications digestives hautes (1) . 1166
Sida - complications digestives hautes (2) . 1167
Sida - complications digestives hautes (3) . 1168
Sida - complications digestives basses (1) . 1169
Sida - complications digestives basses (2) . 1170
Sida - accident d'exposition au sang (1) 1171
Sida - accident d'exposition au sang (2) 1172
Sida - accident d'exposition au sang (3) 1173
Sida - accident d'exposition sexuelle (1) ... 1174
Sida - accident d'exposition sexuelle (2) ... 1175
Accident d'exposition au VHB 1176
Accident d'exposition au VHC 1177
Tétanos 1178

Typhoïde 1184
Varicelle - Zona (1) 1186
Varicelle - Zona (2) 1187
Varicelle - Zona (3) 1188
Voyageurs (conseils) (1) 1190
Voyageurs (conseils) (2) 1191
Voyageurs (conseils) (3) 1192
Voyageurs (conseils) (4) 1193

Anti-pneumocystose (1) 1151
Anti-pneumocystose (2) 1153

Anti-toxoplasmose (1) 1157
Anti-toxoplasmose (2) 1159

Antiviraux anti-CMV (1) 1162
Antiviraux anti-CMV (2) 1163
Antiviraux anti-CMV (3) 1164
Antiviraux anti-CMV (4) 1165

Vaccin antitétanique 1179
Vaccins combinés infantiles (1) 1180
Vaccins combinés infantiles (2) 1181
Vaccin combiné chez l'adulte 1182
Vaccin combiné de rappel chez l'adolescent et l'adulte 1182
Immunoglobulines antitétaniques 1183
Vaccin antityphique 1185

Vaccin antivaricelleux 1189

Vaccin antiamaril 1194

MALADIES À DÉCLARATION OBLIGATOIRE (1)

Liste des 30 maladies faisant l'objet d'une transmission obligatoire des données individuelles à l'autorité sanitaire (2007)

Maladie	Cas à signaler sans délai par téléphone ou télécopie	Cas à notifier par fiche*
Botulisme	probables et confirmés	probables et confirmés
Brucellose	probables et confirmés	probables et confirmés
Charbon	suspects, probables et confirmés	probables et confirmés
Chikungunya importé ou autochtone	suspects et confirmés, en particulier dans les Alpes-Maritimes et en Haute-Corse	confirmés
Choléra	suspects et confirmés	confirmés
Dengue importée ou autochtone	suspects et confirmés, en particulier dans les Alpes-Maritimes et en Haute-Corse	confirmés
Diphtérie	suspects, confirmés et tout isolement de souche toxinogène	confirmés et tout isolement de souche toxinogène
Fièvres hémorragiques africaines	suspects, probables et confirmés	probables et confirmés
Fièvre jaune	suspects et confirmés	confirmés
Fièvre typhoïde et paratyphoïde	confirmés	confirmés
Hépatite A aiguë	confirmés	confirmés
Hépatite B aiguë symptomatique	aucun	confirmés
Infection à VIH et sida quel que soit le stade	aucun	confirmés
Infection invasive à méningocoques	probables et confirmés	confirmés
Légionellose	probables et confirmés	probables et confirmés

* Les fiches VIH et hépatite B sont à retirer à la Ddass (feuillets autocopiants non téléchargeables). Les autres peuvent être téléchargés sur le site de l'Institut de veille sanitaire (www.invs.sante.fr).
Suspects : à signaler sur la base d'une présomption clinique sans attendre la confirmation

MALADIES À DÉCLARATION OBLIGATOIRE (2)

Liste des 30 maladies faisant l'objet d'une transmission obligatoire des données individuelles à l'autorité sanitaire (2007) - suite

Maladie	Cas à signaler sans délai par téléphone ou télécopie	Cas à notifier par fiche
Listériose	confirmés	confirmés
Orthopoxviroses dont la variole	suspects et confirmés	confirmés
Paludisme autochtone	confirmés	confirmés
Paludisme d'importation dans les DOM	confirmés	confirmés
Peste	suspects et confirmés	confirmés
Poliomyélite	suspects, confirmés et tout isolement de poliovirus au laboratoire	confirmés et tout isolement de poliovirus sauvage ou dérivé d'une souche vaccinale
Rage	suspects et confirmés	confirmés
Rougeole	cliniques et confirmés	cliniques et confirmés
Saturnisme de l'enfant mineur	suspects	confirmés
Suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et autres encéphalites spongiformes transmissibles (ESST)	suspects de MCJ ou autre ESST	suspects de MCJ ou autre ESST
Tétanos	aucun	confirmés
Toxi-infection alimentaire collective	tout foyer	tout foyer quels que soient les résultats des enquêtes épidémiologiques et environnementales (y compris en l'absence de résultats)
Tuberculose	probables et confirmés	probables et confirmés
Tularémie	suspects, probables et confirmés	probables et confirmés
Typhus exanthématique	suspects et confirmés	confirmés

PÉNICILLINES G ET V (1)

■ Benzylpénicilline sodique

PÉNICILLINE G PANPHARMA					
En 3 à 4 perf. IV de 30 min ou perf. continue A. : 50 000 à 100 000 UI/kg/j (max. 50 M UI/j) E. : 50 000 à 100 000 UI/kg/j (max. 20 M UI/j) N. : 75 000 à 20 000 UI/kg/j (max. 750 000 UI/kg/j)	25 inj. 5 M UI	HOP	I		

■ Pénicilline V (ou phénoxyméthylpénicilline)

ORACILLINE					
En 3 à 4 prises *per os* en dehors des repas A. : 3 à 4 M UI/j E. et N. : 50 000 à 100 000 UI/kg/j (max. 500 000 UI/kg/j)	12 cp. séc. 1 M UI	5,06	I	65 %	0,42
	24 c-mes. à 250 000 UI (fl. de 120 mL)	6,93	I	65 %	0,29
	24 c-mes. à 500 000 UI (fl. de 120 mL)	8,71	I	65 %	0,36
	18 c-mes. de 1 000 000 UI (fl. de 180 mL)	13,60	I	65 %	0,76

■ Benzathine-benzylpénicilline

EXTENCILLINE					
1 inj. par voie IM stricte A. : 2,4 M UI/inj. E. > 25 kg : 1,2 M UI/inj. E. < 25 kg : 0,6 M UI/inj.	1 fl. 0,6 M UI + amp. 2 mL	2,62	I	65 %	2,62
	1 fl. 1,2 M UI + amp. 4 mL	2,69	I	65 %	2,69
	1 fl. 2,4 M UI + amp. 8 mL	3,14	I	65 %	3,14

PÉNICILLINES G ET V (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Antibiotiques bactéricides qui se lient, comme toutes les **bêtalactamines**, aux protéines enzymatiques (PLP) responsables des dernières étapes de la synthèse du peptidoglycane. L'inhibition de ces enzymes situées à la face externe de la membrane cytoplasmique conduit à un arrêt de la croissance puis à la mort bactérienne.

PHARMACOCINÉTIQUE

Pénicilline G : usage parentéral (détruite par l'acidité gastrique), distribution dans tout l'organisme sauf le système nerveux central, l'œil, la prostate et l'os, faible passage dans le liquide céphalorachidien, élimination rénale sous forme active (90 %), passage transplacentaire et dans le lait maternel.

Pénicilline V : usage *per os*, à distance des repas, biodisponibilité de 60 %, distribution et élimination similaires à la **pénicilline G**.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : streptocoques (sauf entérocoques), pneumocoque, gonocoques, méningocoque, *Corynebacterium*, *Erysipelothrix*, *Listeria*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Actinomyces*, *Treponema*, *Leptospira*, *Borrelia*, *Streptobacillus monoliformis*, *Spirillum minus*, *Pasteurella multocida*.

Résistance naturelle : entérocoques, bacilles gram-négatifs, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydiae*, *Rickettsiae*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Bacteroides fragilis*.

Résistance acquise : staphylocoques producteurs de pénicillinases (≥ 95 %) et staphylocoques méti-R, pneumocoque (> 35 %), gonocoque (15 %).

INDICATIONS

– Infections à streptocoques des groupes A, B, C, et G.
– Angine streptococcique (prévention du rhumatisme articulaire aigu).
– Infections à pneumocoque sensible.
– Infections à méningocoque.
– Infections à staphylocoque non producteur de pénicillinase.
– Infections à spirochètes.
– Infections à anaérobies : clostridies, actinomycoses.
– Autres infections : pasteurellose, rouget du porc, sodoku, charbon.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux **pénicillines**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale : adapter la dose à la clairance de la créatinine ; **pénicilline G** :
– < 80 mL/min : 30 M UI/j ;
– < 50 mL/min : 15 M UI/j ;
– < 10 mL/min : 10 M UI/j.

Apports sodés : 1,7 mmol de Na^+ par million d'UI de **pénicilline G**.

EFFETS SECONDAIRES

Réactions allergiques : exanthème maculopapuleux, urticaire, œdème de Quincke, fièvre, vascularite, éosinophilie, cytopénie, syndrome de Stevens-Johnson, choc anaphylactique.

Toxicité neurologique (à fortes doses et favorisée par une insuffisance rénale) : agitation, convulsions, myoclonies, hallucinations, encéphalopathie.

Rares : réaction de Pick-Herxheimer dans la syphilis, neutropénie, anémie hémolytique, thrombopénie, allongement du TS.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Synergie avec les **aminosides**, l'**acide fusidique** et l'**acide clavulanique**.

PÉNICILLINES A (1) - ORALES

■ Amoxicilline *per os*

CLAMOXYL					
En 3 à 4 prises/j minimum	12 gél. 500 mg	2,06	I	65 %	0,17
A. : 1 à 3 g/j (max. 6 g/j)	6 cp. 1 g disp.	2,62	I	65 %	0,44
E. et N. : 25 à 50 mg/kg/j	14 cp. 1 g disp.	5,28	I	65 %	0,38
(max. 150 mg/kg/j)	6 sach. 1 g	2,68	I	65 %	0,45
	12 càc à 125 mg	1,60	I	65 %	0,13
	12 càc à 250 mg	2,00	I	65 %	0,17
	12 càc à 500 mg	2,47	I	65 %	0,21

■ Pivampicilline

PROAMPI					
En 2 à 3 prises	12 cp. 500 mg	6,26	I	65 %	0,52
A. : 1 à 3 g/j					
E. et N. : 25 mg/kg/j					

■ Pivmecillinam chrohydrate

SELEXID					
En 2 à 3 prises	12 cp. 200 mg	18,59	I	NR	1,55
A. : 3 à 4 cp./j					

PÉNICILLINES A (2) - INJECTABLES

■ Amoxicilline injectable

CLAMOXYL					
CLAMOXYL IV	10 fl. 2 mg		I		
En 3 à 4 inj. IV	10 fl. 1 g		I		
A. : 2 à 12 g/j	10 fl. 500 mg		I		
E. et N. : 100 à 200 mg/kg/j					
CLAMOXYL IM	1 fl. 500 mg + amp. 5 mL	1,44	I	65 %	1,44
En 3 à 4 inj. IM					
A. : 2 g/j	2 fl. 1 g + amp. 5 mL	1,58	I	65 %	0,79
E. et N. : 50 mg/kg/j					

■ Ampicilline injectable

AMPICILLINE PANPHARMA					
En 4 à 6 inj. IV ou en perfusion continue	25 fl. 500 mg	HOP	I		
A. : 2 à 12 g/j	25 fl. 1 000 mg	HOP	I		
E. et N. : 100 à 300 mg/kg/j	25 fl. 2 000 mg IV	HOP	I		
En 2 inj. IM					
A. : 2 g /j					
E. et N. : 50 mg/kg/j					

PÉNICILLINES A (3) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Pénicillines actives sur les entérocoques, les streptocoques, les entérobactéries et les *Haemophilus* non producteurs de bêtalactamases.

PHARMACOCINÉTIQUE

Biodisponibilité *per os* > 80 % pour l'**amoxicilline**, la **pivampicilline** et de 40 % (diminuée en présence d'aliments) pour l'**ampicilline**, distribution dans tout l'organisme (y compris le LCR), faible métabolisation hépatique, élimination rénale prépondérante sous forme active, passage transplacentaire et dans le lait maternel.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : streptocoques, pneumocoque, entérocoques, *Neisseria*, *Corynebacterium*, *Erysipelothrix*, *Listeria*, *Bacillus*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Brucella*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella*, *Eikenella corrodens*, *Pasteurella*, *Vibrio choleræ*, *Helicobacter pylori*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Actinomyces*, *Treponema*, *Leptospira*, *Borrelia*, *Streptobacillus monoliformis*, *Spirillum minus*.
Résistance naturelle : *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella morganii*, *Proteus indole-positifs*, *Providencia*, *Serratia*, *Yersinia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Campylobacter*, *Bacteroides*, *Clostridium difficile*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydiae*, *Rickettsiae*, *Mycobacterium*, *Nocardia*.
Résistance acquise : staphylocoque producteur de pénicillinase (> 95 % en ville) ou méti-R, *E. coli* (≥ 40 %), *P. mirabilis* (10 à 15 %), *Salmonella* (≤ 10 %), *Shigella* (≤ 30 %), *H. influenzae* (25 %), *Moraxella catarrhalis* (75 %), gonocoque (≤ 15 %), pneumocoque (> 35 %).

INDICATIONS

– Infections des voies respiratoires supérieures (sauf otites moyennes aiguës et sinusites).
– Pneumonie communautaire non compliquée du sujet sain, bronchite aiguë.
– Méningite bactérienne à *Listeria*, *S. pneumoniae*, ou *N. meningitidis* (chez enfant > 6 ans et adulte jeune immunocompétent).
– Infections urinaires : cystite non compliquée de la femme jeune, bactériurie asymptomatique de la femme enceinte, infections à entérocoques.
– Infections à streptocoques, traitement et prophylaxie de l'endocardite bactérienne et du rhumatisme articulaire aigu.
– Maladie de Lyme, listériose, pasteurellose, syphilis.
– Infections à *Helicobacter pylori* (en association).

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux **bêtalactamines**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éruptions non allergiques plus fréquentes au cours d'une infection à CMV, du psoriasis, de leucémie lymphoïde.
Insuffisance rénale : adapter la dose d'**amoxicilline** à la clairance de la créatinine :
– 30 à 10 mL/min : 500 mg à 1 g toutes les 12 h ;
– < 10 mL/min : 500 mg à 1 g toutes les 24 h.
Apports sodés : 2,7 mmol de Na^+ par g d'**ampicilline** ; 1,35 mmol de Na^+ par g d'**amoxicilline**.

EFFETS SECONDAIRES

Réactions cutanées allergiques : exanthème maculopapuleux, urticaire, œdème de Quincke, fièvre, vascularite, éosinophilie, cytopénie, syndrome de Stevens-Johnson, choc anaphylactique.
Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, colite pseudo-membraneuse, candidose.
Toxicité neurologique (à fortes doses, favorisée par une insuffisance rénale) : convulsions, encéphalopathie.
Rares : élévation transitoire des phosphatases alcalines et des transaminases, néphrite interstitielle aiguë, neutropénie, anémie hémolytique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Allopurinol et **tisopurine** (éruption cutanée).

AMINOPÉNICILLINES ET INHIBITEURS DE BÊTALACTAMASES (1)

■ Amoxicilline + acide clavulanique

AUGMENTIN					
AUGMENTIN per os En 3 à 4 prises au début des repas A. : 1 500 à 3 000 mg/j E. > 30 mois : 40 à 50 mg/kg/j	16 cp. 500 mg + **ac. clav.** 62,5 mg	7,44	I	65 %	0,47
	24 cp. 500 mg + **ac. clav.** 62,5 mg	9,24	I	65 %	0,39
	12 sach. 250 mg + **ac. clav.** 31,25 mg		I		
	12 sach. 500 mg + **ac. clav.** 62,5 mg		I		
	8 sach. 1 000 mg + **ac. clav.** 125 mg	7,44	I	65 %	0,93
	12 sach. 1 000 mg + **ac. clav.** 125 mg	9,24	I	65 %	0,77
	1 fl. 100 mg + **ac. clav.** 12,5 mg 60 mL (enf.)	6,58	I	65 %	6,58
	1 fl. 100 mg + **ac. clav.** 12,5 mg 30 mL (nour.)	3,85	I	65 %	3,85
AUGMENTIN injectable En 2 à 4 inj. IV ou perfusions de 30 min A. : 2 à 4 g/j (max. 8 g/j) E. > 3 mois : 25 à 50 mg/kg en 3 à 4 inj.	10 fl. à 500 mg + **ac. clav.** 50 mg	14,67	I	65 %	1,47
	1 fl. à 1 g + **ac. clav.** 200 mg	4,17	I	65 %	4,17
	10 fl. à 2 g + **ac. clav.** 200 mg	28,04	I	65 %	2,80
CIBLOR					
Idem ***AUGMENTIN***	24 cp. 500 mg **ac. clav.** 62,5 mg	9,24	I	65 %	0,39
	12 sach. 1000 mg + **ac. clav.** 125 mg	9,24	I	65 %	0,77

■ Ampicilline + sulbactam

UNACIM					
UNACIM injectable IV En 2 à 4 inj. IV ou perfusions A. : 2 à 8 g (max. 12 g/j et 4 g de **sulbactam**) E. : 100 à 150 mg/j (max. 300 mg/kg/j et 75 mg/kg/j de **sulbactam**) Par voie IM (adulte) A. : 1 g x 2/j	1 fl. 250 mg + **sulbactam** 125 mg	HOP			
	1 fl. 500 mg + **sulbactam** 250 mg	HOP			
	1 fl. 1 000 mg + **sulbactam** 500 mg + **lidocaïne** 3,2 mL de à 0,5 %	5,32	I	65 %	5,32
UNACIM injectable IM Par voie IM (adulte) A. : 1 g x 2/j	1 fl. 1 000 mg + **sulbactam** 500 mg + **lidocaïne** 3,2 mL de à 0,5 %	5,32	I	65 %	5,32

AMINOPÉNICILLINES ET INHIBITEURS DE BÊTALACTAMASES (2) PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Les **inhibiteurs de bêtalactamases** agissent comme des substrats compétitifs-suicides des bêtalactamases. Ils permettent de restaurer l'activité des aminopénicillines dans les infections à bactéries qui produisent une pénicillinase à un bas niveau (inactifs sur les céphalosporinases).

PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique des **inhibiteurs de bêtalactamases**, proche de celle des **aminopénicillines**, n'est pas modifiée par l'absorption d'aliments (faible diffusion dans les méninges ne permettant pas une activité synergique dans les méningites), élimination rénale prépondérante sous forme active.

MICROBIOLOGIE

Spectre d'action des aminopénicillines étendu aux : staphylocoque méti-S (y compris producteur de pénicillinase), gonocoque producteur de pénicillinase, *Escherichia coli, Klebsiella, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Citrobacter diversus, Yersinia enterolitica, Campylobacter fetus, Moraxella catharralis, Haemophilus influenzae, Haemophilus ducreyi*, anaérobies dont *Bacteroides*.

Résistance naturelle : *Enterobacter*, *Citrobacter freundii*, *Providencia*, *Serratia*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Legionella*, *Clostridium difficile*, *Mycoplasma*, *Chlamydiae*, *Rickettsiae*, *Mycobacterium*.

Résistance acquise : staphylocoque méti-R, entérobactérie productrice de céphalosporinases ou de pénicillinase à un haut niveau.

INDICATIONS

– Infections urinaires basses chez la femme (pas d'indication probabiliste au cours des pyélonéphrites et des prostatites en raison de la fréquence d'*E. coli* résistants à l'association).
– Infections ORL : otites moyennes, sinusites, épiglottite à *H. influenzae*.
– Infections respiratoires basses au cours des BPCO en cas d'infections à *H. influenzae* sécréteur de pénicillinase ou plurimicrobienne, pneumopathie de déglutition communautaire.
– Infections cutanées ou des parties molles sur un terrain fragilisé (diabète, sujet âgé, etc.), ou après morsure non délabrante.
– Infections gynécologiques en particulier salpingite de la femme jeune (en association avec une tétracycline).
– Urétrite gonococcique non compliquée.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux bêtalactamines ou à l'**acide clavulanique** ou au **sulbactam**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement** : non tératogène mais innocuité non établie.

Éruptions cutanées plus fréquentes au cours d'une infection à CMV, du psoriasis, de leucémie lymphoïde.

Insuffisance rénale : adapter la dose d'**amoxicilline** à la clairance de la créatinine : 1 g puis 500 mg toutes les 12 h (< 30 mL/min) ou 250 mg toutes les 12 h (< 10 mL/min).

> Ne pas dépasser 750 mg/j d'**acide clavulanique** *per os* ou 1 200 mg/j par voie IV ni 4 g/j de **sulbactam** chez l'adulte ou 75 mg/kg/j chez l'enfant.

EFFETS SECONDAIRES

***Cf.* Aminopénicillines**.

Troubles digestifs : plus fréquents qu'avec une **Aminopénicilline** seule.

Hépatites cholestatiques liées à l'**acide clavulanique**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Synergie avec les **aminosides**.

Allopurinol et **tisopurine** (éruption cutanée).

PÉNICILLINES M : ANTISTAPHYLOCOCCIQUES (1)

Oxacilline

BRISTOPEN					
35 à 50 mg/kg/j en 2 à 3 prises *per os* 30 min avant les repas A. : 1 g x 2/j E. : 250 mg x 2/j N. : 1/2 c-mes. à 250 mg/5 kg x 2/j En 2 à 4 perfusions IV de 60 min ou IM profonde A., E. et N. : 50 à 100 mg/kg/j (max. 200 mg/kg/j)	12 c-mes. à 250 mg (susp. buv.) 1 fl. 1 g + amp. 5 mL	3,15 2,54	I I	65 % 65 %	0,26 2,54

Cloxacilline

ORBÉNINE					
25-50 mg/kg/j en 2 à 4 prises *per os* A. et E. > 12 ans : 2 gél. 500 mg x 2/j E. < 12 ans : 1 gél. 500 mg x 2/j 25-50 mg/kg/j en 2 à 6 perf. IV ou IM profonde	16 gél. 500 mg 1 fl. 1 g (IM) + amp. 5 mL 10 fl. 1 g (IV)	8,07 2,86 HOP	I I I	65 % 35 %	0,50 2,86

PÉNICILLINES M : ANTISTAPHYLOCOCCIQUES (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Pénicillines antistaphylococciques bactéricides qui résistent à l'hydrolyse de la pénicillinase staphylococcique présente chez plus de 95 % des souches en ville.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os*, à distance des repas, biodisponibilité de 30 % pour l'**oxacilline** et de 50 % pour la **cloxacilline**, distribution comparable à la **pénicilline G**, faible métabolisation hépatique (**oxacilline** 45 %, **cloxacilline** 20 %), élimination rénale prépondérante sous forme active, passage transplacentaire.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : staphylocoque méti-S (y compris producteur de pénicillinase), streptocoques (sauf entérocoques et streptocoques du groupe D), *Clostridium perfringens*.
Résistance naturelle : entérocoques, streptocoques du groupe D, bacilles gram-négatifs, *Legionella, Mycoplasma, Chlamydiae, Rickettsiae, Mycobacterium, Bacteroides*.
Résistance acquise : staphylocoque méti-R (1 % des souches en ville mais jusqu'à 50 % dans certains services hospitaliers).

INDICATIONS

(en association dans les infections sévères)
– Septicémies et endocardites à staphylocoques méti-S.
– Infections cutanées et des parties molles à staphylocoques méti-S.
– Infections osseuses et ostéo-articulaires à staphylocoques méti-S (préférer des **antibiotiques** avec une meilleure pénétration osseuse).
– Staphylococcie pleuropulmonaire.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux **bêtalactamines**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Tenir compte du risque d'allergie croisée avec les **céphalosporines**.
Insuffisance rénale : adaptation des doses à la clairance de créatinine :
– 30-10 mL/min : 30 mg/kg toutes les 4 à 6 h ;
– < 10 mL/min et hémodialyse : 30 mg/kg toutes les 12 h.
Insuffisance hépatocellulaire : demi-vie sérique augmentée pour la **cloxacilline**.
Apports sodés : 2,2 mmol de Na^+ par g d'**oxacilline** et de la **cloxacilline**.

EFFETS SECONDAIRES

Réactions allergiques : exanthème maculopapuleux, urticaire, œdème de Quincke, fièvre, vascularite, éosinophilie, cytopénie, syndrome de Stevens-Johnson, choc anaphylactique.
Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée.
Rares : hépatites, néphrites interstitielles aiguës.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Synergie avec la **fosfomycine** en particulier sur *Staphylococcus aureus*, augmentation de la bactéricidie en association avec les **aminosides**.

Certaines souches de staphylocoques ont acquis une résistance à l'ensemble des **bêtalactamines** appelée communément résistance à la méticilline (méti-R). Il s'agit d'une résistance par modification de la cible (PLP) des **bêtalactamines** et non par la production de bêtalactamase (**acide clavulanique** inefficace). Les souches méti-R sont fréquemment résistantes à d'autres **antibiotiques** (**fluoroquinolones**, **aminosides**, **macrolides**, etc.) et se rencontrent quasi exclusivement en milieu hospitalier. En cas de suspicion d'infection à staphylocoque méti-R, il faut utiliser un glycopeptide en première intention (**vancomycine**), puis adapter le traitement à l'antibiogramme.

CARBOXYPÉNICILLINES (1)

■ Ticarcilline

TICARPEN					
En 3 à 8 inj. IV de 3 à 4 min, perfusions de 20 à 30 min ou IM A. : 250 mg/kg/j E. : 300 mg/kg/j N. : 225 à 300 mg/kg/j	10 fl. 1 g 1 fl. 5 g	40,14 14,51	I I	65 % 65 %	4,01 14,51

■ Ticarcilline + acide clavulanique

CLAVENTIN					
En 3 à 6 inj. IV de 3 à 4 min ou perfusions de 20 à 30 min A. : 12 à 15 g/j de **ticarcilline** (max. 250 mg/kg/j) Ne pas dépasser plus de 200 mg d'**ac. clav.** par inj. E. : 225 à 300 mg/kg/j de **ticarcilline** Ne pas dépasser plus de 5 mg/kg d'**ac. clav.** par inj.	10 fl. 1 500 mg + **ac. clav.** 100 mg 10 fl. 3 000 mg + **ac. clav.** 200 mg 1 fl. 5 000 mg + **ac. clav.** 200 mg	63,40 92,24 13,57	I I I	65 % 65 % 65 %	6,34 9,22 13,57

CARBOXYPÉNICILLINES (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Pénicilline à large spectre, active sur *Pseudomonas*, hydrolysée relativement stable à l'activité des céphalosporinases. Son spectre d'action n'inclut pas les entérocoques à la différence des **acylauréidopénicillines** (**pipéracilline**).

PHARMACOCINÉTIQUE

Voie parentérale stricte, diffusion dans tout l'organisme y compris le LCR (sauf l'**acide clavulanique**), pas de métabolisation pour la **ticarcilline**, élimination rénale (> 80 %).

MICROBIOLOGIE

Spectre antibactérien des **aminopénicillines** étendu aux entérobactéries naturellement productrices de céphalosporinases *(Enterobacter, Citrobacter freundii, Serratia, Proteus* indole-positif, *Providencia, Morganella), Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter*, bacilles anaérobies gram-négatifs *(Bacteroides fragilis, Fusobacterium)*.

Résistance naturelle : entérocoque, *Klebsiella, Yersinia enterocolitica, Pseudomonas putida et cepacia, Xanthomonas maltophila, Moraxella catharralis, Flavobacterium, Nocardia*.

Résistance acquise : staphylocoque producteur de pénicillinase (> 80 %) ou méti-R, pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline, *Enterococcus faecium* (50 %), *E. coli* (20 %), *Proteus mirabilis* (10-25 %), *Providencia* (> 50 %), *Salmonella* et *Shigella* (5-20 %) *Enterobacter* (> 30 %), *Serratia* (> 30 %), *C. freundii* (40-50 %), *Morganella* (5-10 %), *P. aeruginosa* (30 %), *Acinetobacter* (40-60 %).

De nombreux bacilles gram-négatifs produisent une bêtalactamase (pénicillinase) hydrolysant la **ticarcilline** (voir ci-dessus). L'association d'**acide clavulanique** permet de restaurer l'activité de la **ticarcilline** vis-à-vis de ces bactéries. En raison de son très large spectre d'action, **ticarcilline-acide clavulanique** induit une pression de sélection qui peut conduire à l'émergence de bactéries multirésistantes. Sa prescription doit être parcimonieuse, mûrement réfléchie et adaptée à l'antibiogramme.

INDICATIONS

– Infection plurimicrobienne gynécologique ou digestive (mais absence d'activité sur l'entérocoque).
– Fièvre chez le neutropénique (préférer l'association **ticarcilline-acide clavulanique** en raison de la fréquence des bacilles gram-négatifs producteurs de bêtalactamases).
– Infection à *Pseudomonas aeruginosa* sensible.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux **bêtalactamines** ou à l'**acide clavulanique**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement** : non tératogène mais innocuité non établie de l'**acide clavulanique**.

Insuffisance rénale : adapter la dose de **ticarcilline** à la clairance de la créatinine :
– 60 à 30 mL/min : 5 g toutes les 8 h ;
– 30 à 10 mL/min : 5 g toutes les 12 h ;
– < 10 mL/min : 2 g par 24 h ;
– hémodialyse : 2 g en fin de séance.

Ticarcilline-acide clavulanique :
– 30 à 10 mL/min : 3 g/200 mg toutes les 12 h ;
– 10 mL/min : 1,5 mg/100 mg toutes les 12 h ;
– hémodialyse : 3 g/200 mg en fin de séance.

Apports sodés : 5,2 mmol de Na^+ par g de **ticarcilline**

EFFETS SECONDAIRES

Réactions allergiques, troubles digestifs et toxicité neurologique (***Cf.* Aminopénicillines**).

Rares : élévation transitoire des phosphatases alcalines et des transaminases, néphrite. interstitielle aiguë, neutropénie, anémie hémolytique à Coombs direct positif, hépatites.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Synergie avec les **aminosides** (et l'**acide clavulanique**).

ACYLURÉIDOPÉNICILLINES (1)

■ Pipéracilline

PIPÉRACILLINE MERCK					
En 3 perfusions IV de 30 min A. : 200 mg/kg/j E. : 200 à 300 mg/kg/j	10 fl. 1 g 10 fl. 2 g 10 fl. 4 g	HOP HOP HOP	I I I		

■ Mezlocilline

BAYPEN					
En 3 perfusions IV de 30 min A. et E. : 240 à 300 mg/kg/j	1 fl. 5 g		I		

■ Pipéracilline + tazobactam

TAZOCILLINE					
En 3 perfusions IV de 30 min A. et E. > 12 ans : 12 à 16 g/j	1 fl. 2 g + 250 mg **tazocilline** 1 fl. 4 g + 500 mg **tazocilline**	HOP HOP	I I		

ACYLURÉIDOPÉNICILLINES (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Pénicilline à large spectre, active sur *Pseudomonas aeruginosa* et les entérocoques, relativement stable à l'hydrolyse des céphalosporinases.

PHARMACOCINÉTIQUE

Voie parentérale stricte, bonne diffusion tissulaire (y compris le LCR sauf pour le **tazobactam**), pas de métabolisation (métabolite inactif pour le **tazobactam**), élimination rénale (60-70 %) et biliaire (20-30 %).

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : spectre antibactérien des **aminopénicillines** étendu aux entérobactéries produisant naturellement une céphalosporinase (*Enterobacter, Citrobacter freundii, Serratia, Proteus indole-positif, Providencia, Morganella morganii*), *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter*, bacilles anaérobies gram-négatifs (*Bacteroides fragilis, Fusobacterium*).
Résistance naturelle : *Citrobacter diversus*, Klebsiella, *Pseudomonas putida* et *cepacia, Xanthomonas maltophila, Nocardia*.
Résistance acquise : staphylocoque producteur de pénicillinase (> 80 %) ou méti-R, pneumocoque de sensibilité diminuée à la **pénicilline**, *Enterococcus faecium* (50 %), entérobactérie (*E. coli* (20 %), *P. mirabilis* (10-25 %), *Providencia* (> 50 %), *Salmonella et Shigella* (5-20 %) *Enterobacter* (> 30 %), *Serratia* (> 30 %), *C. freundii* (40-50 %), *M. morganii* (5-10 %), *Providencia, P. aeruginosa* (30 %), *Acinetobacter* (40-60 %).

De nombreux bacilles gram-négatifs produisent une bêtalactamase (pénicillinase) hydrolysant la **pipéracilline** (voir ci-dessus). L'association du **tazobactam** permet de restaurer l'activité de la **pipéracilline** vis-à-vis de ces bactéries. En raison de son très large spectre d'action, **pipéracilline-tazobactam** induit une pression de sélection qui peut conduire à l'émergence de bactéries multirésistantes. Sa prescription doit être parcimonieuse, mûrement réfléchie et adaptée à l'antibiogramme.

INDICATIONS

– Fièvre chez le neutropénique (préférer l'association **pipéracilline-tazobactam** en raison de la fréquence des bacilles gram-négatifs producteurs de bêtalactamases hydrolysant les **pénicillines**).
– Infections plurimicrobiennes (gynécologique, digestive, etc.).
– Infections à *Pseudomonas aeruginosa* ou à *Acinetobacter sensible*.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux **bêtalactamines** ou au **tazobactam**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale : adapter les doses de **pipéracilline** à la clairance de la créatinine ; < 20 mL/min : 4 g toutes les 12 h. **Mezlocilline** : < 40 mL/min doubler l'intervalle entre deux doses ; < 10 mL/min ou tripler l'intervalle entre deux doses. **Pipéracilline-tazobactam** ; 40 à 20 mL/min : 12 g/1,5 g en 3 injections ; < 20 mL/min 8 g/1 g en 2 injections.
Apports sodés : 1,85 mmol de Na^+ par g de **pipéracilline**, 2,35 mmol de Na^+ par g de **pipéracilline-tazobactam**.

EFFETS SECONDAIRES

Réactions allergiques et troubles digestifs communs avec l'**amoxicilline** (dont risque de colite pseudo-membraneuse et sélection de germes résistants).
Risque d'hypokaliémie.
Rares : élévation transitoire des transaminases, néphrite interstitielle aiguë, neutropénie, anémie hémolytique à Coombs direct positif.
Risque de fausse positivité de la recherche d'antigène aspergillaire sérique. Contrôle à l'arrêt de l'antibiotique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Diminution de l'efficacité des **aminosides**, des **contraceptifs oraux** et des **anticoagulants** oraux, antagonisme avec la **céfoxitine** sur *Pseudomonas*, augmentation du blocage neuromusculaire sous **vécuronium**.

MONOBACTAM

■ Aztréonam

AZACTAM					
En 2 à 3 perfusions IV A. : 2 à 8 g/j En 1 à 2 inj. IM A. : 1 à 2 g/j	1 fl. 1 g	22,90	I	65 %	22,90

PROPRIÉTÉS

Antibiotique bactéricide de la famille **bêtalactamines** dont le spectre est limité aux bactéries gram-négatives.

PHARMACOCINÉTIQUE

Voie parentérale, bonne diffusion tissulaire (y compris le LCR), faible métabolisation (6-7 %), élimination rénale prépondérante (> 75 %).

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : *Neisseria*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* indole-positif, *Providencia*, *Morganella morganii*, *Serratia*, *Yersinia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Campylobacter*, *Moraxella catharralis*, *Haemophilus*.
Résistance naturelle : cocci gram-positif, *Acinetobacter*, *Xanthomonas maltophila*, *Pseudomonas cepacia*, *Mycoplasma*, *Chlamydiae*, *Rickettsiae*, *Legionella*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, anaérobies.
Résistance acquise : *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*.

INDICATIONS

– Infections nosocomiales abdominales, urinaires, gynécologiques, cutanées et pulmonaires à bacille gram-négatif.
– Septicémies et sepsis grave nosocomial (en réanimation).
– Fièvre chez le neutropénique.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux **monobactams**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale : adapter les doses à la clairance de la créatinine :
– < 30 mL/min : 1/2 dose ;
– < 10 mL/min : 1/4 de dose ;
– hémodialyse : 7,5 mg/kg en fin de séance.

EFFETS SECONDAIRES

Douleurs et thrombophlébite au point d'injection.
Réactions allergiques : exanthème maculopapuleux, urticaire, œdème de Quincke, fièvre, vascularite, éosinophilie, cytopénie, choc anaphylactique.
Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, candidose, colites pseudo-membraneuses.
Rares : saignements, hypoprothrombinémie, élévation transitoire des transaminases.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aminosides (diminution de leur efficacité en cas d'insuffisance rénale très sévère).
Contraceptifs oraux (diminution de leur efficacité).

CARBAPÉNÈME

■ Imipénème + cilastatine

TIENAM					
TIENAM injectable IV En 3 à 4 perfusions IV A. et E. > 40 kg : 1 à 4 g/j En 4 perfusions IV E. < 40 kg et N. > 3 mois : 60 mg/kg/j	1 fl. 250 mg + **cilastatine** 250 mg 1 fl. 500 mg + **cilastatine** 500 mg	9,22 17,90	I I	65 % 65 %	9,22 17,90
TIENAM injectable IM En 2 inj. IM A. : 500 à 750 mg/j	1 fl. 500 mg + **cilastatine** 500 mg + **lidocaïne** 2 mL à 1 %	17,90	I	65 %	17,90

PROPRIÉTÉS

Antibiotique bactéricide de la famille **bêtalactamines** dont le spectre très large inclut la totalité des germes rencontrés en pratique quotidienne y compris la plupart des bactéries productrices de bêtalactamases. La **cilastatine** prévient l'inactivation rénale de l'**imipénème** et rétablit des concentrations urinaires thérapeutiques.

> En raison de leur large spectre d'action, les **carbapénèmes** induisent une pression de sélection qui peut conduire à l'émergence de bactéries multirésistantes. Leur prescription doit être parcimonieuse et mûrement réfléchie.

PHARMACOCINÉTIQUE

Voie parentérale, bonne diffusion tissulaire (y compris le LCR), métabolisation entre 20 et 30 %, élimination rénale prépondérante (90 % dont 75 % sous forme active).

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : bactéries gram-positives (staphylocoques méti-S, streptocoques, pneumocoques, entérocoques, *Listeria*), bactéries gram-négatives (*Neisseria, Moraxella catharralis, Brucella, Haemophilus*), entérobactéries (*Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter freundii, Salmonella, Shigella, Proteus, Providencia, Morganella, Serratia, Yersinia, Campylobacter*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, anaérobies (*Peptococcus, Peptostreptococcus, Veillonella, Clostridium, Bacteroides, Fusobacterium*). Résistance naturelle : *Citrobacter diversus, Enterococcus faecium, corynébactéries JK, Xanthomonas maltophila, Pseudomonas cepacia, Mycoplasma, Chlamydiae, Rickettsiae, Legionella pneumophila, Mycobacterium, Nocardia*.
Résistance acquise : staphylocoque méti-R, entérobactéries (exceptionnel), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*.

INDICATIONS

– Infections nosocomiales (ex. : abdominales, urinaires, gynécologiques, pulmonaires).
– Septicémies et sepsis grave nosocomiaux (en réanimation).
– Infections à germes multirésistants : *Pseudomonas* résistant à la **ceftazidime**, *Acinetobacter*, entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu ou hyperproductrices de céphalosporinases (adapter à l'antibiogramme).
– Infections plurimicrobiennes.
– Fièvre chez le neutropénique en cas de suspicion de germe résistant à la **ceftazidime**.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux bêtalactamines ou à la **cilastatine**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Allergie croisée avec les **céphalosporines** dans 2 % des cas.
Insuffisance rénale : adapter les doses à la clairance de la créatinine :
– 70 à 30 mL/min : 500 mg toutes les 6 à 8 h ;
– 30 à 10 mL/min : 500 mg toutes les 8 à 12 h ;
– < 10 à 5 mL/min : 250 à 500 mg toutes les 12 h ;
– hémodialyse : 7,5 à 15 mg/kg en fin de séance.

EFFETS SECONDAIRES

Douleurs et thrombophlébite au point d'injection.
Réactions allergiques : exanthème maculo-papuleux, urticaire, œdème de Quincke, fièvre, vascularite, éosinophilie, cytopénie, choc anaphylactique.
Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, colites pseudo-membraneuses, candidose.
Rares : neutropénie, anémie hémolytique, élévation transitoire des transaminases, des phosphatases alcalines, néphrite interstitielle aiguë, confusion, convulsions, encéphalopathie dépendante de la dose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aminosides (diminution de leur efficacité en cas d'insuffisance rénale très sévère), augmentation de la ciclosporinémie, **ganciclovir** (convulsions).

CÉPHALOSPORINES DE 1RE GÉNÉRATION (1)

■ Céfaclor

ALFATIL					
En 3 prises *per os*	12 gél. 250 mg	7,89	I	65 %	0,66
A. 750 mg à 1 500 mg/j	12 c-mes. 125 mg	3,75	I	65 %	0,31
E. et N. : 20 mg/kg/j	12 c-mes. 250 mg	5,64	I	65 %	0,47
ALFATIL 375 mg LP	8 cp. 375 mg	10,15	I	65 %	1,27
En 2 prises *per os* après les repas					
A. : 750 à 1 000 mg/j					
ALFATIL 500 mg LP	8 cp. 500 mg	11,93	I	65 %	1,49
Idem ***ALFATIL 375 mg LP***					
HAXIFAL					
Idem ***ALFATIL***	10 cp. eff. 500 mg	11,93	I	35 %	1,19

■ Céfatrizine

CÉFAPEROS					
En 2 prises *per os*	8 gél. 500 mg	5,74	I	65 %	0,72
A. : 1 000 à 1 500 mg/j					
E. et N. : 15 à 50 mg/kg/j					

■ Céfradine

DEXEF					
En 2 à 3 prises *per os*	12 gél. 500 mg	5,58	I	65 %	0,47
A. : 2 g/j					
E. : 50 à 100 mg/kg/j					

■ Céfadroxil

ORACÉFAL					
En 2 prises *per os*	6 cp. 1 g dispersibles	5,29	I	65 %	0,88
A. : 2 g/j	12 gél. 500 mg	5,82	I	65 %	0,49
E. et N. : 50 mg/kg/j	12 c-mes. 125 mg	2,24	I	65 %	0,19
	12 c-mes. 250 mg	3,56	I	65 %	0,30
	12 c-mes. 500 mg	5,72	I	65 %	0,48

■ Céfalexine

KEFORAL					
En 2 ou 3 prises *per os*	10 cp. séc. 500 mg	4,85	I	65 %	0,49
A. : 2 à 3 g/j	6 cp. séc. 1 g	5,89	I	65 %	0,98
E. et N. : 25 à 50 mg/kg/j	12 c-mes. 125 mg	2,60	I	65 %	0,22
	12 c-mes. 250 mg	4,06	I	65 %	0,34

CÉPHALOSPORINES DE 1RE GÉNÉRATION (2)

Céfapirine

CÉFALOJECT					
En 4 à 6 inj. IM ou IV A. : 2 à 6 g/j E. et N. : 50 mg/kg/j	1 fl. 1 g IV	3,76	I	65 %	3,76

Céfazoline

CÉFACIDAL					
En 2 à 3 inj. IM ou IV A. : 1,5 à 3 g/j E. et N. : 25 à 50 mg/kg/j	1 fl. pdre 1 g + solv. 5 mL	HOP			
CÉFAZOLINE					
Idem ***CÉFACIDAL***	25 fl. 500 mg IV 25 fl. 1 g IV 25 fl. 2 g IV	HOP HOP HOP	I I I		

CÉPHALOSPORINES DE 1RE GÉNÉRATION (3) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Antibiotiques bactéricides de la famille des **bêtalactamines** souvent prescrits dans les infections ORL communautaires non compliquées.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os* (biodisponibilité entre 75 et plus de 90 %, tolérance dépendante de la dose) ou par voie parentérale, large distribution (sauf le LCR), faible métabolisation, élimination essentiellement rénale, passage placentaire et dans le lait maternel.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : staphylocoque méti-S, streptocoque, pneumocoque sensible à la **pénicilline**, *Neisseria*, *Corynebacterium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter diversus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus mirabilis*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Treponema*, *Leptospira*.
Résistance naturelle : entérocoque, *Listeria*, *Enterobacter*, *Citrobacter freundii*, *Proteus* indole-positif, *Providencia*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides*, *Mycoplasma*, *Chlamydiae*, *Rickettsiae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium*.
Résistance acquise : staphylocoque méti-R, pneumocoque résistant à la pénicilline, toute entérobactérie, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

INDICATIONS

– Infections ORL (risque d'échec en cas d'infection à *H. influenzae* ou à *M. catarrhalis*).
– Infections cutanées et des tissus mous à staphylocoque méti-S ou à streptocoque.
– Infections à entérobactéries sensibles (ex. : *E. coli*, *P. mirabilis*).

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux **bêtalactamines** (2 % d'allergie croisée avec les **pénicillines**).
Méningites.
Infections à entérocoques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale : adapter la dose à la clairance de la créatinine (*cf.* tableau).

EFFETS SECONDAIRES

Douleur au point d'injection, thrombophlébite
Réactions allergiques : exanthème maculopapuleux, urticaire, œdème de Quincke, fièvre, vascularite, éosinophilie, cytopénie, syndrome de Stevens-Johnson, maladie sérique, choc anaphylactique.
Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, candidose, colites pseudo-membraneuses.
Toxicité neurologique (à fortes doses et favorisée par une insuffisance rénale) : convulsions, encéphalopathie.
Troubles hématologiques (rares) : neutropénie, anémie hémolytique à Coombs direct positif, troubles de la coagulation, agranulocytose ou pancytopénie (exceptionnelles).
Rares : élévation transitoire des transaminases, néphrite interstitielle aiguë.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments néphrotoxiques.

Posologie des céphalosporines de 1re génération chez l'insuffisant rénal

CÉPHALOSPORINES DE 1re GÉNÉRATION	DOSE ET INTERVALLE ENTRE CHAQUE INJECTION EN FONCTION DE LA CLAIRANCE DE LA CRÉATININE (mL/min)		DOSE APRÈS HÉMODIALYSE
	30-10	< 10 et anurie	
Céfaclor	250 mg/12 h	250 mg/24 h	*cf.* anurie
Céfatrizine	0,5 g/24 h	0,5 g/24-48 h	*cf.* anurie
Céfadroxil	7,5 mg/kg/12-24 h	15 mg/kg/48 h	7,5 mg/kg
Céfalexine	7,5 mg/kg/12-24 h	7,5 mg/kg/24-48 h	7,5 mg/kg
Céfradine	4-8 mg/kg/6-12 h	4 mg/kg/12 h	15 mg/kg
Céfapirine	15 mg/kg/12 h	15 mg/kg/12-24 h	15 mg/kg
Céfazoline	7,5-15 mg/kg/24 h	15 mg/kg/48 h	15 mg/kg

CÉPHALOSPORINES DE 2E GÉNÉRATION (1)

■ Céfuroxime axetil

ZINNAT					
A. : 500 à 1 000 mg/j E. : 20 à 30 mg/kg/j (max. : 500 mg/j) En 2 prises *per os* après les repas	8 cp. 125 mg 8 cp. 250 mg 8 cp. 500 mg 8 sach. 125 mg 8 c-mes. 125 mg 16 c-mes. 125 mg	5,32 7,97 14,24 6,47 6,47 11,21	I I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,67 1,00 1,78 0,81 0,81 0,70
CÉPAZINE					
Idem ***ZINNAT***	8 cp. 250 mg	7,97	I	65 %	1,00

■ Céfuroxime

ZINNAT					
ZINNAT injectable En 2 à 4 inj. IV ou IM A. : 1 à 1,5 g/j E. et N. : 30 à 60 mg/kg/j	1 fl. 750 mg		I		

■ Céfamandole

CÉFAMANDOLE PANPHARMA					
En 3 à 4 inj. IV ou IM A. : 3 g/j E. : 50 mg/kg/j	1 fl. 750 mg	HOP	I		

CÉPHALOSPORINES DE 2E GÉNÉRATION (2)

PROPRIÉTÉS

Antibiotiques de la famille des **bêtalactamines** caractérisés par une meilleure activité que les **céphalosporines de 1re génération** sur les entérobactéries, *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis*.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os* (biodisponibilité 30-50 % pour le **céfuroxime axetil**) ou par voie parentérale, large distribution (faible dans le LCR), absence de métabolisation, élimination essentiellement rénale, passage placentaire et dans le lait maternel.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : staphylocoque méti-S, streptocoques, pneumocoque sensible à la pénicilline, *Neisseria, Corynebacterium, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella, Salmonella, Shigella, Enterobacter, Citrobacter, Providencia, M. catarrhalis, H. influenzae, Peptococcus, Peptostreptococcus, Treponema, Leptospira*.

Résistance naturelle : entérocoque, *Listeria*, *Serratia*, *Proteus vulgaris*, *Morganella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides*, *Mycoplasma*, *Chlamydiae*, *Rickettsiae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium*.

Résistance acquise : staphylocoque méti-R, pneumocoque résistant à la **pénicilline**, toute entérobactérie.

INDICATIONS

– Infections ORL communautaires.
– Infections bronchiques (y compris chez le bronchopathe chronique) et pneumopathies communautaires à pyogènes.
– Infections communautaires de la peau et des parties molles.
– Infections urinaires non compliquées.
– Infections à staphylocoques méti-S (**céfamandole**).

Dans les infections à entérobactérie naturellement sécrétrice de céphalosporinase (encore appelée bêtalactamase de classe C) comme *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* indole-positif, *Providencia*, *Morganella*, *Serratia*, il est recommandé d'utiliser une **céphalosporine de 3e génération** associée à un **aminoside** ou une **fluoroquinolone**.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux bêtalactamines.
Grossesse et **allaitement** (formes orales).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale : *cf.* tableau.
Apports sodés : 1,8 mmol de Na^+ par 750 mg de **céfuroxime** ; 2,2 mmol de Na^+ par g de **céfoxitine** ; 2,5 mmol de Na^+ par 750 mg de **céfamandole**.

EFFETS SECONDAIRES

Douleur au point d'injection, thrombophlébite.
Réactions allergiques : exanthème maculopapuleux, urticaire, œdème de Quincke, fièvre, vascularite, éosinophilie, cytopénie, choc anaphylactique.
Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, candidose, colites pseudo-membraneuses.
Troubles hématologiques (rares) : neutropénie, anémie hémolytique à Coombs direct positif, troubles de la coagulation par diminution de la vitamine K (**céfamandole**).
Rares : élévations transitoires des transaminases, des phosphatases alcalines, des LDH et de la bilirubine, néphrite interstitielle aiguë.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Furosémide : augmentation des effets indésirables.
Anticoagulants, **antiagrégants** : augmentation du risque de saignement (**céfamandole**), effet antabuse (**céfamandole**).
Médicaments néphrotoxiques.

Posologie des céphalosporines de 2e génération chez l'insuffisant rénal

CÉPHALOSPORINE DE 2E GÉNÉRATION	DOSE ET INTERVALLE ENTRE CHAQUE INJECTION EN FONCTION DE LA CLAIRANCE DE LA CRÉATININE (mL/min)		DOSE APRÈS HÉMODIALYSE
	30-10	< 10 et anurie	
Céfamandole	7,5-15 mg/kg/12-24 h	7,5-15 mg/kg/24-48 h	15 mg/kg
Céfuroxime	15 mg/kg/24 h	7,5-15 mg/kg/36 h	15 mg/kg
Céfuroxime axetil	7,5 mg/kg/24 h	7,5 mg/kg/48 h	idem anurie
Céfoxitine	7,5-30 mg/kg/12-24 h	7,5-15 mg/kg/24-48 h	1-2 g

CÉPHALOSPORINES DE 2E GÉNÉRATION (3)

■ Céfoxitine

CEFOXITINE PANPHARMA					
En 3 inj. IV ou IM A. : 3 à 6 g/j	25 fl. 1 g IV 25 fl. 2 g IV		I I		

PROPRIÉTÉS

Céphalosporines de 2e génération (de type **ceptamycine**) caractérisées par leur résistance à l'hydrolyse de certaines bêtalactamases mais peu utilisées en raison de leur toxicité.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage par voie parentérale, large distribution (sauf le LCR), absence de métabolisation, élimination essentiellement rénale, passage placentaire et dans le lait maternel.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : staphylocoque méti-S, streptocoque, pneumocoque sensible à la pénicilline, *Neisseria*, *Corynebacterium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus mirabilis*, *Providencia*, *Serratia*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*.
Résistance naturelle : entérocoque, *Listeria*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, *Mycoplasma*, *Chlamydiae*, *Rickettsiae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium*.
Résistance acquise : staphylocoque méti-R, pneumocoque résistant à la **pénicilline**, toute entérobactérie.

INDICATIONS

– Infections communautaires abdominales, pelviennes et gynécologiques.
– Infections d'ulcères de décubitus, du pied diabétique et des parties molles.
– Infection urinaire à entérobactérie productrice de bêtalactamase à spectre étendu ne touchant pas les **céphamycines**.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux **bêtalactamines**.
Méningites.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale : adapter la dose à la clairance de la créatinine (*cf.* tableau).
Troubles de la coagulation.
Insuffisance hépatique.
Apports sodés : 2,2 mmol de Na^+ par g de **céfoxitine**.

EFFETS SECONDAIRES

Douleur au point d'injection, thrombophlébite.
Réactions allergiques : exanthème maculopapuleux, urticaire, œdème de Quincke, fièvre, vascularite, éosinophilie, cytopénie, choc anaphylactique.
Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, colites pseudo-membraneuses, candidose.
Troubles hématologiques : troubles de la coagulation par diminution de l'absorption de la vitamine K (3,2 ‰), neutropénie (2 ‰), anémie hémolytique à Coombs direct positif (0,4-3 ‰), modifications de l'hémoglobine (6,7 ‰).
Rares : élévations transitoires des transaminases, des phosphatases alcalines, des LDH et de la bilirubine, néphrite interstitielle aiguë, élévation de la créatininémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Anticoagulants, **antiagrégants** : augmentation du risque de saignement.
Médicaments néphrotoxiques.

CÉPHALOSPORINES DE 3E GÉNÉRATION INJECTABLES (1)

■ Céfotaxime

CLAFORAN					
En 3 inj. IV lentes ou IM A. : 3 à 12 g/j E. et N. : 50 à 200 mg/kg/j	1 fl. 500 mg IV ou IM 1 fl. 1 g IV 25 fl. 1 g IV ou IM (sans solv.) 1 fl. 2 g + set transfert	HOP HOP HOP HOP	I I I I		

■ Ceftriaxone

ROCÉPHINE					
En 1 inj. IV lente ou IM A. : 1 à 4 g/j E. et N. : 50 à 100 mg/kg/j	1 fl. 250 mg IV 1 fl. 500 mg IM + **lidocaïne** 1 fl. 500 mg IV 1 fl. 1 g IV 1 fl. 2 g IV 1 fl. 500 mg IM + **lidocaïne** 1 fl. 1 g IM + **lidocaïne**	HOP 4,51 4,50 7,78 HOP 4,51 9,49	I I I I I I I	 65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	 4,51 4,50 7,78 4,51 9,49

CÉPHALOSPORINES DE 3E GÉNÉRATION INJECTABLES (2) PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Antibiotiques bactéricides de la famille des **bêtalactamines** caractérisés par une meilleure activité sur les bacilles gram-négatifs et les streptocoques que les **céphalosporines de 1re et 2e générations**.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage par voie parentérale, demi-vie de 8 h pour la **ceftriaxone** permettant une injection par jour, large distribution (y compris dans le LCR), métabolisation de 30-50 %, éliminations rénale et biliaire, passage placentaire et dans le lait maternel.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : staphylocoque méti-S, streptocoques, pneumocoque (y compris de sensibilité diminuée à la pénicilline), *Neisseria, Corynebacterium, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, Citrobacter, Salmonella, Shigella, Proteus mirabilis, Providencia, Morganella, Serratia, Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae, Treponema, Leptospira*.

Résistance naturelle : entérocoques, *Listeria, Pseudomonas, Acinetobacter, Campylobacter, Clostridium difficile, Mycoplasma, Chlamydiae, Rickettsiae, Legionella pneumophila, Mycobacterium*.

Résistance acquise : staphylocoque méti-R, toute entérobactérie hyperproductrice de céphalosporinase ou productrice de bêtalactamases à spectre étendu (BLSE).

INDICATIONS

– Méningites purulentes communautaires (sauf listériose).
– Pyélonéphrite aiguë (sauf entérocoque).
– Pneumopathies bactériennes communautaires (préférer **amoxicilline *CLAMOXYL*** ± **acide clavulanique *AUGMENTIN***).
– Infections communautaires des voies biliaires, du liquide d'ascite (en association).
– Bactériémies et septicémies (sauf suspicion d'entérocoques, d'entérobactérie hyperproductrice de céphalosporines ou de BLSE ou de *Pseudomonas*).
– Typhoïde, maladie de Lyme.
– Traitement minute de la gonococcie simple (**ceftriaxone** 250 à 500 mg en 1 injection).
– Infection nosocomiale pulmonaire ou urinaire à entérobactérie en début d'hospitalisation (sauf suspicion de souche hyperproductrice de céphalosporinase ou de BLSE).

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux bêtalactamines.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale : adapter la dose à la clairance de la créatinine.

Insuffisance rénale (clairance)	Céfotaxime	Ceftriaxone
– 30-10 mL/min – < 10 mL/min	– 10 mg/kg/8 h – 7,5 mg/kg/8 h	– 15-30 mg/kg/24 h – 7-15 mg/kg/24 h
Hémodialyse	15 mg/kg en fin de dialyse	1 g en fin de dialyse

Apports sodés : 2,1 mmol de Na^+ par g de **céfotaxime** et 3,6 mmol de Na^+ par g de **ceftriaxone**.

Des études ont suggéré que l'élimination principalement biliaire de la **ceftriaxone** pourrait favoriser l'émergence de souches d'entérobactéries hyperproductrices de céphalosporinase. Il serait ainsi préférable d'utiliser le **céfotaxime** en première intention.

EFFETS SECONDAIRES

Douleurs au point d'injection.

Réactions allergiques : exanthème maculopapuleux, urticaire, œdème de Quincke, fièvre, vascularite, éosinophilie, cytopénie, choc anaphylactique.

Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, colites pseudo-membraneuses, « pseudo-cholélithiase » (**ceftriaxone**), candidose.

Troubles hématologiques (rares) : neutropénie, anémie hémolytique à Coombs direct positif, thrombocytose.

Rares : élévation transitoire des transaminases, des phosphatases alcalines et de la bilirubine, néphrite interstitielle aiguë.

Réactioin d'Herxheimer dans le traitement de la syphilis secondaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aminosides et **colistine** : néphrotoxicité.

CÉPHALOSPORINES DE 3E GÉNÉRATION INJECTABLES (3)

■ Ceftazidime

FORTUM					
En 3 inj. IV lentes ou IM A. : 3 à 6 g/j E. et N. : 50 à 200 mg/kg/j	1 fl. 250 mg 1 fl. 500 mg 1 fl. 1 g 1 fl. 2 g	HOP 8,24 15,92 HOP	I I I I	 65 % 65 %	 8,24 15,92
FORTUMSET					
Idem ***FORTUM***	1 fl. 1 g pdre/1,182 g 1 fl. 2 g pdre/2,364 g	15,92 31,32	I I	65 % 65 %	15,92 31,32

PROPRIÉTÉS

Céphalosporine de 3e génération particulièrement active sur *Pseudomonas* et d'activité comparable au **céfotaxime** sur les entérobactéries.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage par voie parentérale, large distribution (y compris dans le LCR), absence de métabolisation, élimination rénale prépondérante (80 à 90 %), passage placentaire et dans le lait maternel.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : staphylocoque méti-S, streptocoques, pneumocoque (y compris de sensibilité réduite à la pénicilline), *Neisseria, Corynebacterium, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, Citrobacter, Salmonella, Shigella, Proteus mirabilis, Providencia, Morganella, Serratia, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas cepacia, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas stutzeri, Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae, Treponema, Leptospira*.

Résistance naturelle : entérocoque, *Listeria, Acinetobacter, Clostridium difficile, Mycoplasma, Chlamydiae, Rickettsiae, Legionella pneumophila, Mycobacterium*.

Résistance acquise : staphylocoque méti-R, entérobactéries hyperproductrices de **céphalosporines** ou productrices de bêtalactamases à spectre étendu (*Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Proteus, Providencia, Morganella, Serratia*), *Pseudomonas* (> 10 % de souches résistantes), *Bacteroides fragilis* (40-60 %).

INDICATIONS

– Infections à *Pseudomonas* prouvée ou suspectée.
– Fièvre chez le neutropénique.
– Septicémie ou syndrome septique grave nosocomial (réanimation).
– Infections pulmonaires au cours de la mucoviscidose.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux **bêtalactamines**.

Grossesse et **allaitement** : innocuité non démontrée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale : adapter les doses à la clairance de la créatinine :
– 30-10 mL/min : 15 mg/kg/24-36 h ;
– < 10 mL/min : 7,5 mg/kg/48 h ;
– hémodialyse : 15 mg/kg en fin de séance.

Apports sodés : 2,3 mmol de Na^+ par g de **ceftazidime**.

EFFETS SECONDAIRES

Douleurs au point d'injection, thrombophlébites. Réactions allergiques : exanthème maculo-papuleux, rash, urticaire, œdème de Quincke, fièvre, vascularite, éosinophilie, cytopénie, choc anaphylactique. Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, colites pseudo-membraneuses, candidose. Troubles neurologiques : vertiges, paresthésies, maux de tête. Troubles hématologiques (rares) : neutropénie, anémie hémolytique à Coombs direct positif, thrombocytose. Rares : élévation transitoires des transaminases ou de la créatininémie néphrite interstitielle aiguë.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aminosides (néphrotoxicité), **contraceptifs oraux** (diminution de leur efficacité), **antivitamines K** (augmentation du taux de prothrombine), **allopurinol** (augmente la fréquence des rashs).

CÉPHALOSPORINES DE 3E GÉNÉRATION INJECTABLES (4)

■ Céfépime

AXEPIM					
En 2 à 3 inj. IV lente ou IM A. : 2 à 6 g/j	1 fl. 500 mg 1 fl. 1 g 1 fl. 2 g	13,01 16,90 27,54	I I I	65 % 65 % 65 %	13,01 16,90 27,54

■ Cefpirome

CEFROM					
En 2 inj. IV. A. : 2 à 4 g/j	1 fl. 2 g	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Céphalosporines de 3e génération plus résistantes que le **céfotaxime** à l'hydrolyse des céphalosporinases naturellement produites par certaines entérobactéries (*Entrobacter, Citrobacter, Morganella*, etc.), modérément actives sur *Pseudomonas aeruginosa* et d'activité comparable au **céfotaxime** sur les cocci gram-positifs.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage par voie parentérale, large distribution (y compris dans le LCR), peu ou pas de métabolisation, élimination rénale prépondérante (75-90 %).

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : staphylocoque méti-S, streptocoques, pneumocoque (y compris de sensibilité réduite à la pénicilline), *Neisseria, Corynebacterium, Escherichia coli, Salmonella, Shigella, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, Citrobacter, Providencia, Morganella, Serratia, Pseudomonas aeruginosa, Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae*.

Résistance naturelle : entérocoque, *Listeria, Clostridium difficile, Mycoplasma, Chlamydiae, Rickettsiae, Legionella pneumophila, Mycobacterium*.

Résistance acquise : staphylocoque méti-R, entérobactéries hyperproductrices de céphalosporines ou productrices de bêtalactamases à large spectre (*Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Proteus, Providencia, Morganella, Serratia*), *Pseudomonas aeruginosa* (50 %).

INDICATIONS

À utiliser de préférence sur documentation bactériologique associé à un **aminoside** ou à une **fluoroquinolone**.

– Infections à *Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Morganella, Proteus* indole-positif, *Providencia*.
– Fièvre chez le neutropénique.
– Septicémie ou syndrome septique grave nosocomial (réanimation).
– Suspicion de bactéries hyperproductices de céphalosporinases.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux bêtalactamines.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale : adapter la dose à la clairance de la créatinine (*cf.* le tableau ci-desous.).

Insuffisance rénale (clairance)	Céfépime	Cefpirome
– 50-30 mL/min – 30-10 mL/min – < 10 mL/min	– Pas de changement de dose – 1 à 2 g/j en une injection – 0,5 à 1 g/j	– 0,5 à 1 g/12 h – 0,5 à 1 g/ 24 h – 0,5 g/24 h
Hémodialyse	0,5 g en fin de séance	0,5 g en fin de séance

EFFETS SECONDAIRES

Réactions allergiques : réactions cutanées, rashs, urticaire, fièvre, éosinophilie.

Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, colite pseudo-membraneuse (rare), candidose, élévation des transaminases.

Troubles neurologiques (**céfépime**) : sensations vertigineuses, modification du goût, acouphènes, maux de tête, vision brouillée, paresthésies.

Troubles hématologiques (rares) : neutropénie, anémie hémolytique, thrombocytopénie, granulocytopénie (**céfépime**).

Rares : hypotension, ulcération buccale (**céfépime**), augmentation de la créatinine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments néphrotoxiques.

CÉPHALOSPORINES DE 3E GÉNÉRATION ORALES (1)

■ Céfixime

OROKEN					
En 2 prises *per os* au moment du repas A. : 400 mg/j E. > 6 mois : 8 à 16 mg/kg/j	8 cp. 200 mg 80 doses 40 mg susp. buv. 200 doses 100 mg susp. buv.	10,43 6,42 10,46	I I I	65 % 65 % 65 %	1,30 0,08 0,05

■ Cefpodoxime proxétil

ORELOX					
En 2 prises *per os* au moment du repas A. : 200 à 400 mg/j E. et N. : 8 mg/kg/j	10 cp. 100 mg 1 fl. 50 mL susp. buv. à 8 mg/mL (+ c-mes.) 1 fl. 100 mL susp. buv. à 8 mg/mL (+ c-mes.)	10,32 7,37 12,49	I I I	65 % 65 % 65 %	1,03 7,37 12,49

■ Céfotiam hexétil

TAKETIAM					
En 2 prises *per os* A. : 400 à 800 mg/j	10 cp. 200 mg	11,39	I	65 %	1,14
TEXODIL					
Idem ***TAKETIAM***	10 cp. 200 mg	11,39	I	65 %	1,14

CÉPHALOSPORINES DE 3E GÉNÉRATION ORALES (2) PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Céphalosporines de 3e génération administrables *per os* dont la pharmacocinétique ne permet pas une équivalence thérapeutique avec les formes injectables. Elles sont inefficaces dans les infections à staphylocoques ou à anaérobies et beaucoup moins actives que les **céphalosporines** injectables dans les infections à bacilles gram-négatifs.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os*, biodisponibilité entre 40 et 55 %, distribution tissulaire modérée sauf dans le LCR (poumons, liquide pleural, muqueuses bronchique et amygdalienne) avec des concentrations tissulaires susceptibles d'être inférieures aux concentrations thérapeutiques (CMI), peu ou pas de métabolisation, éliminations rénale et biliaire, passage placentaire et dans le lait maternel.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : streptocoques, pneumocoques (y compris de sensibilité réduite à la pénicilline), *Neisseria, Corynebacterium, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, Citrobacter, Salmonella, Shigella, Proteus mirabilis, Providencia, Morganella, Serratia, Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae*.

Résistance naturelle : entérocoques, *Listeria, Pseudomonas, Clostridium difficile, Mycoplasma, Chlamydiae, Rickettsiae, Legionella pneumophila, Mycobacterium*.

Résistance acquise : staphylocoques, entérobactéries productrices de céphalosporines ou de bêtalactamases à large spectre (*Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Proteus, Providencia, Morganella, Serratia*), *Pseudomonas, Acinetobacter,* anaérobies.

INDICATIONS

– Infections respiratoires hautes et basses non compliquées.
– Infections ORL non compliquées (angines, sinusites, otites).
– Gonococcies simples en 2e intention (**céfixime** 400 mg en 1 prise unique).

> Les **céphalosporines** orales ne sont pas l'équivalent pharmacologique *per os* des **céphalosporines** injectables (en particulier dans les infections urinaires).
> Il est souvent préférable de prescrire un **antibiotique** d'efficacité comparable et de moindre coût (**amoxicilline** (***CLAMOXYL***) ± **acide clavulanique** (***AUGMENTIN***), **céfotaxime** (***CLAFORAN***), **fluoroquinolone**, etc.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux **bêtalactamines**.
Grossesse et **allaitement**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale : adapter la dose à la clairance de la créatinine. **Céfixime** : < 20 mL/min : 200 mg/j ; **cefpodoxime proxétil** : < 40 mL/min : 1/2 dose à administrer en une prise ; **céfotiam hexétil** : < 25 mL/min : diminuer la dose de 75 %.

EFFETS SECONDAIRES

Cf. **céfotaxime** .

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune.

AMINOSIDES (1)

Gentamicine

GENTALLINE					
En 1 à 2 inj. IM ou IV (30 min) A. : 3 à 5 mg/kg/j E. : 1 à 1,5 mg/kg/j en 2 inj. N. : 1 à 2 mg/kg/j en 2 inj. NN. : 2 à 3 mg/kg/j en 2 inj.	1 amp. 10 mg 1 amp. 40 mg 1 amp. 80 mg 1 amp. 160 mg	1,22 1,78 2,51 3,65	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	1,22 1,78 2,51 3,65

Amikacine

AMIKLIN					
En 1 à 2 perfusions IV (30 min), ou inj. IM A. et E. : 15 mg/kg/j 0,5 mg/kg/48 h voie intrarachidienne ***AMIKLIN*** pédiatrique En 1 à 2 perfusions IV (30 min) ou inj. IM E. et N. : 15 mg/kg/j	20 fl. 250 mg 20 fl. 500 mg 1 fl. 1 g (IV) 10 fl. 50 mg	HOP HOP HOP HOP	I I I I		

Nétilmicine

NÉTROMICINE					
En 1 à 2 perfusions IV (> 30 min) ou inj. IM A. : 4 à 6 mg/kg/j E. : 6 à 7,5 mg/kg/j NN. : 7,5 à 9 mg/kg/j en 2 inj.	1 amp. 25 mg 1 amp. 50mg 1 amp. 100 mg 1 amp. 150 mg	1,68 2,37 3,79 4,94	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	1,68 2,37 3,79 4,94

Tobramycine

NEBCINE					
En 1 à 2 perf. IV (30 min) ou inj. IM A., E. et N. : 3 mg/kg/j	1 fl. 25 mg 1 fl. 75 mg 1 amp. 100 mg	3,79 4,24 4,36	I I I	65 % 65 % 65 %	3,79 4,24 4,36
TOBI					
1 amp. x 2/j en inhalation de 15 min pendant 28 j	56 amp. (sol. pour inhalation)	2223,42	I	65 %	39,70

AMINOSIDES (2) - PHARMACOLOGIE (1)

PROPRIÉTÉS

Antibiotiques bactéricides à large spectre qui inhibent la synthèse protéique en se fixant sur les ribosomes, utilisés presque exclusivement en association.

PHARMACOCINÉTIQUE

Pas d'absorption par voie entérale, résorption par voie IM variable dans le temps, distribution limitée (sérum, liquide synovial, poumons, reins), mauvaise diffusion dans le LCR, pas de métabolisation, élimination rénale sous forme active, passage transplacentaire, hémodialysable.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : staphylocoques, gonocoque (spectinomycine), méningocoques, entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa, Xanthomonas, Aeromonas, Acinetobacter*, *Haemophilus influenzae,* bacilles gram-positifs aérobies, *Nocardia asteroides* (**amikacine**), *Mycobacterium tuberculosis* (**amikacine**), *Mycobacterium avium-intracellulare* (**amikacine**), *Entamoeba histolytica,* lambliase.

Résistance naturelle : streptocoques et entérocoques (mais synergie avec les **bêtalactamines**), *Pseudomonas cepacia, Pseudomonas maltophila, Pseudomonas stutzeri*, anaérobies stricts, spirochètes, germes intracellulaires.

Résistance acquise : (le plus souvent par production d'enzymes plasmidiques) staphylocoques méti-R, entérobactéries, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*.

INDICATIONS

– Septicémies et endocardites infectieuses.
– Infections sévères à staphylocoques, à streptocoques, à entérocoques, à bacilles gram-négatifs (en association avec une **bêtalactamine**).
– Fièvre chez le neutropénique et l'immunodéprimé.
– Infections abdomino-pelviennes, arthrites, ostéomyélites, otites, pyélonéphrites et pneumopathies nosocomiales.
– Gonococcie aiguë simple en 2e intention (**spectinomycine**, mauvaise diffusion pharyngée).
– Infection à *Mycobacterium avium-intracellulare* et nocardiose (**amikacine**), tuberculose (**amikacine**).
– Infection à *Listeria* (en association avec **amoxicilline**).
– Préférer la **gentamicine** en cas d'infection à Gram positif, l'**amikacine** en cas d'infection à Gram négatif, la **tobramycine** en cas d'infection à *Pseudomonas*.

Plusieurs études ont montré que la toxicité des **aminosides** était diminuée par l'administration de la dose totale quotidienne en une seule injection. Cependant, cette modalité de prescription ne peut être étendue à toutes les situations cliniques (infections à entérocoque ou à cocci gram-positifs, endocardite, infection osseuse, etc.).

AMINOSIDES (3) - PHARMACOLOGIE (2)

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux **aminosides**.
Myasthénie (blocage neuromusculaire).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il est préférable d'utiliser la **gentamicine** dans les infections à cocci gram-positifs (meilleure activité *in vitro*) et la **tobramycine** en cas de suspicion d'infection à Pseudomonas.
Éviter pendant la **grossesse** et en cas de lésions cochléo-vestibulaires.
Cirrhose : augmentation de la toxicité (contre-indication relative).
Insuffisance rénale : *cf.* tableau.
Nouveau-né : risque de surdosage nécessitant une surveillance des dosages sériques.
Obèse : risque de surdosage lié à une diminution du volume de distribution.
Sujet âgé : à considérer comme un insuffisant rénal.
Grands brûlés, opérés, malades de réanimation, mucoviscidose impliquent d'augmenter les doses.
Surveillance par audiométrie en cas de traitement prolongé.
Il est recommandé de surveiller les dosages sériques pour obtenir un pic sérique élevé (efficacité thérapeutique) et une résiduelle basse (toxicité par accumulation).

EFFETS SECONDAIRES

Toxicité rénale (5 à 25 %) : en moyenne 7 à 10 j après le début du traitement, favorisée par : insuffisance rénale préexistante, acidose, déshydratation, hyponatrémie, hypokaliémie, surdosage, traitement prolongé, médicaments néphrotoxiques, diminuée par l'administration x 1/ j.
Toxicité cochléo-vestibulaire irréversible (atteinte cochléaire 3 à 14 %, atteinte vestibulaire 1 à 10 %) : vertiges, ataxie, nystagmus, acouphènes, surdité. Risque diminué par l'administration x 1/j et augmenté par des doses quotidiennes élevées, une insuffisance rénale préexistante, une atteinte cochléo-vestibulaire préexistante ou des médicaments ototoxiques.
Augmentation du blocage neuromusculaire chez des malades curarisés ou atteints de myasthénie, prévenue par une injection IV $>$ 30 min.
Rash cutané, élévation des transaminases, des phosphatases alcalines (exceptionnelles).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Potentialisation de la néphro-ototoxicité : **vancomycine**, **amphotéricine B**, **furosémide**, **clindamycine**, **pipéracilline**, **céphalosporines**, **méthoxyflurane**, **foscarnet**, **polymyxines**, **ciclosporine**, **cisplatine**, **AINS**, **produits de contrastes iodés**.
Effet curarisant : **curares**, **toxine botulique**.
Synergie avec les **bêtalactamines**, les **glycopeptides**, les **fluoroquinolones**.

AMINOSIDES (4) - PHARMACOLOGIE (3)

Pics et résiduelles d'aminosides en fonction du nombre d'injections quotidiennes

ANTIBIOTIQUES	1 INJECTION PAR JOUR (mg/L)		2 INJECTIONS PAR JOUR (mg/L)	
	PIC	RÉSIDUELLE	PIC	RÉSIDUELLE
Amikacine	40-60	< 2	20-30	< 2
Gentamicine	15-20	< 0,5	4-6	< 0,5
Tobramycine	15-35	< 0,5	4-6	< 0,5

Attendre 24 à 48 h de traitement avant d'effectuer un dosage de la résiduelle (sauf insuffisance rénale). Les pics ne sont dosés que dans des cas particuliers (problème de volume, surdosage inexpliqué, échec thérapeutique, etc.).

Contrôle tous les 2 à 3 j pendant la durée du traitement.
Attendre le résultat de la résiduelle avant de réinjecter.
Pas d'administration en 1 dose par jour en cas d'infections à cocci gram-positifs.

Posologie des aminosides chez l'insuffisant rénal

AMINOSIDES	DOSE PAR INJECTION (mg/kg)	INTERVALLE ENTRE CHAQUE INJECTION EN FONCTION DE LA CLAIRANCE DE LA CRÉATINE (mL/min)					SUPPLÉMENT HÉMODYALISE (mg/kg)	APRÈS DIALYSE PÉRITONÉALE (mg/L)
		> 90	80-90	50-80	10-50	< 10		
Amikacine	7,5	12 h	12 h	12-24 h	24-48 h	48-72 h	5-7	60
Nétilmicine	2	8 h	12 h	12-24 h	24-48 h	48-72 h	2	20
Gentamicine	1,5	8 h	12 h	12-24 h	24-48 h	48-72 h	1-2	20
Tobramycine	1	8 h	12 h	12-24 h	24-48 h	48-72 h	1-2	20

MACROLIDES (1)

■ Dihydrate d'érythromycine

ÉGÉRY					
En 2 prises *per os* A. : 500 mg x 2/j E. > 5 ans : 30 à 50 mg/kg/j	20 gél. 250 mg 40 gél. 250 mg	5,99 10,35	I I	65 % 65 %	0,30 0,26

■ Éthylsuccinate d'érythromycine

ABBOTICINE					
E. : 1/2 à 1 dose x 4/j N. : 1 dose/5 kg/j en 3 à 4 prises	12 doses à 200 mg	2,14	I	65 %	0,18
ÉRY nourrisson					
E. : 1 sach. x 3/j N. : 1 sach. x 2/j	24 sach. 125 mg	3,39	I	65 %	0,14
ÉRYTHROCINE					
En 2 ou 3 prises A. : 1 g x 2 ou 3/j E. et N. : 30 à 50 mg/kg/j	20 cp. 500 mg 12 sach. 500 mg 10 sach. 1 g 12 doses susp. buv. 250 mg	7,58 3,82 7,89 2,58	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,38 0,32 0,79 0,22

■ Éthylsuccinate d'érythromycine + sulfafurazole

PÉDIAZOLE					
Sirop reconstitué à 200 mg d'**érythromycine** et 600 mg de **sulfafurazole**/5 mL Otite moyenne aiguë de l'enfant : 50 mg/kg/j d'**érythromycine** et 150 mg/kg/j de **sulfafurazole**	100 mL 200 mL	8,24 15,19	I I	65 % 65 %	0,08 0,08

■ Propionate d'érythromycine

ÉRY-Gé					
En 2 à 3 prises 45 min avant les repas A. : 1 à 1,5 g E. : 500 à 750 mg N. : 500 mg	20 cp. séc. 500 mg	4,03	I	65 %	0,20

MACROLIDES (2)

Lactobionate d'érythromycine

ÉRYTHROCINE					
En 4 perfusions IV ≥1 h A. : 2 à 4 g/j E. et N. : 30 à 40 mg/kg/j	1 fl. 500 mg 1 fl. 1 g	HOP HOP	I I		

Spiramycine

ROVAMYCINE					
En 2 à 3 prises/j A. : 6 à 9 M UI/j E. et N. : 150 000 à 300 000 UI/kg/j	16 cp. séc. 1,5 M UI 10 cp. séc. 3 M UI 16 cp. séc. 3 M UI 100 cp. séc. 3 M UI 1 fl. de 150 mL 0,375 M UI/5 mL (nourrisson)	10,24 9,65 15,12 HOP 5,37	I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,64 0,97 0,95 5,37
ROVAMYCINE injectable IV En 3 perfusions IV de 1 h A. : 1,5 M UI x 3/j	1 fl. 1,5 M UI	HOP	I		

Josamycine

JOSACINE					
En 2 prises/j 1 h avant les repas A. : 1 à 2 g/j E. : 500 mg/10 kg/j N. : 250 mg/5 kg/j (soit 30 à 50 mg/kg/j)	12 sach. 250 mg 12 sach. 500 mg 20 cp. 500 mg 1 fl. de 60 mL gran. pour sol. buv. 125 mg/5 mL 1 fl. de 60 mL gran. pour sol. buv. 250 mg/5 mL	6,58 10,08 13,58 4,32 6,58	I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,55 0,84 0,68 4,32 6,58

Midécamycine

MOSIL					
En 2 prises pendant les repas A. : 1 600 mg/j	20 cp. 400 mg 20 sach. 800 mg	7,86 14,43	I I	65 % 65 %	0,39 0,72

MACROLIDES (3)

■ Roxithromycine

RULID					
A. : 1 cp. x 2/j 15 min avant les repas	10 cp. 100 mg	5,35	I	65 %	0,54
E. et N. : 5 à 8 mg/kg/j	16 cp. 100 mg	8,22	I	65 %	0,51
≤ 11 kg : 1/2 sach. x 2/j	10 cp. 150 mg	10,65	I	65 %	1,07
≤ 23 kg : 1 sach. x 2/j	16 cp. 150 mg	16,69	I	65 %	1,04
≤ 40 kg : 100 mg x 2/j	10 cp. susp. buv. 50 mg	5,96	I	65 %	0,60
	16 cp. susp. buv. 50 mg	9,22	I	65 %	0,58
CLARAMID					
Idem ***RULID***	10 cp. 100 mg	9,97	I	65 %	1,00
	10 cp. 150 mg	10,65	I	65 %	1,07
	16 cp. 150 mg	16,69	I	65 %	1,04

■ Dirithromycine

DYNABAC					
En 1 prise/j A. : 500 mg/j	16 cp. 250 mg	19,65	I	65 %	1,23

MACROLIDES (4) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Antibiotiques bactériostatiques, qui inhibent la synthèse protéique en se fixant sur la sous-unité 50 S du ribosome.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os* ou IV, biodisponibilité variant pour les différentes formes d'**érythromycine** de 40-50 % (stéarate) à 60-80 % (éthylsuccinate, propionate), absorption dépendante de la prise d'aliments pour certaines molécules, large distribution tissulaire (œil, bile, ascite, oreille moyenne, sinus maxillaire, amygdale, sauf LCR) et intracellulaire (macrophages, polynucléaires), métabolisation hépatique, forte élimination biliaire et fécale, très faible élimination rénale (1-5 %), passage transplacentaire et dans le lait maternel.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : staphylocoques méti-S (50 %), streptocoques du groupe A, C, F, G et non groupables, pneumocoques, *Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Corynebacterium diphteriæ, Bacillus anthracis, Erysipelothrix, Listeria monocytogenes, Lactobacillus, Bordetella pertussis, Campylobacter jejuni, Moraxella catarrhalis, Peptococcus, Propionibacterium, Clostridium perfringens, Treponema pallidum, Mycoplasma, Ureaplasma urealyticum, Chlamydia trachomatis, Rickettsiae, Legionella, Actinomyces israelii, Nocardia asteroides*.
Résistance naturelle : bacilles gram-négatifs, *Pseudomonas, Acinetobacter*.
Résistance acquise : staphylocoques méti-S (10-40 %) et méti-R, streptocoques groupables (1-18 %), streptocoques non groupables (8-30 %), pneumocoques (> 30 %), *Neisseria gonorrhoeae* (> 50 %), *Haemophilus influenzae*.

INDICATIONS

En 1re intention

– Pneumopathies à *Mycoplasma* et *Legionella*.
– Diphtérie, coqueluche.
– Angiomatose bacillaire au cours du sida.

En 2e intention ou en cas d'allergie à la pénicilline

– Infections à streptocoques, pneumocoques et prévention du rhumatisme articulaire aigu.
– Infections à *Chlamydia trachomatis*, lymphogranulomatose vénérienne, syphilis.
– Acné (traitement local).
– Gastro-entérite à *Campylobacter jejuni*.
– Antibioprophylaxie de l'endocardite bactérienne.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux **macrolides**.
Association aux **dérivés de l'ergot de seigle**, à la **terfénadine**, à l'**astémizole**.
Insuffisance hépatique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Allaitement : en cas d'utilisation de la **spiramycine**.
Insuffisance rénale : risque de surdité.
Risque d'allongement de l'espace QT.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs : (puissant stimulateur de la motricité digestive) nausées, gastralgies, vomissements, diarrhées, augmentation des ASAT, hépatite cholestatique.
Troubles neurologiques : vertiges, surdité.
Cardiotoxicité : allongement de l'espace QT, extrasystoles ventriculaires, torsades de pointes, bloc auriculo-ventriculaire.
Allergies : urticaires, œdème de Quincke, réactions anaphylactoïdes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Augmentation du risque d'effets secondaires : **triazolam** (troubles du comportement), **lovastatine** (rhabdomyolyse), **terfénadine** et **astémizole** (cardiotoxicité), **dérivés de l'ergot de seigle** (ischémie périphérique).
Augmentation des concentrations plasmatiques de **carbamazépine**, **ciclosporine**, **digoxine**, **théophylline** (sauf josamycine), **antivitamines K**, **acide valproïque**.
Diminution des concentrations de **zidovudine**.
Aucune interaction rapportée avec la **spiramycine**.

MACROLIDES DE 2E GÉNÉRATION (1)

■ Clarithromycine

ZECLAR					
En 2 prises/j A. : 500 mg/j (infections bronchiques angines) A. : 1 g/j (sinusites, pneumopathies, infections à *H. pylori*) A. : 1 g/j (infections à *Mycobacterium avium-intracellulare*)	10 cp. 250 mg 10 cp. 500 mg 14 cp. 500 mg 30 cp. 500 mg 12 càc 50 mg/mL 1 fl. 100 mL (25 mg/mL)	12,17 22,96 31,93 59,85 14,39 12,75	I I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	1,22 2,30 2,28 2,00 1,20 12,75
MONOZECLAR					
Idem ***ZECLAR***	5 cp. 500 mg 10 cp. 500 mg	11,82 22,29	I I	65 % 65 %	2,36 2,23
NAXY					
Idem ***ZECLAR***	10 cp. 250 mg 10 cp. 500 mg 14 cp. 500 mg 1 fl. 60 mL 50 mg/mL	12,17 22,96 31,93 14,39	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	1,22 2,30 2,28 14,39
MONONAXY					
Idem ***ZECLAR***	5 cp. 500 mg 10 cp. 500 mg	11,82 22,29	I I	65 % 65 %	2,36 2,23

■ Azithromycine

ZITHROMAX					
En 1 prise/j A. : 500 mg à J0 puis 250 mg/j pendant 4 j (angines, bronchites aiguës, surinfection de bronchites chroniques)	6 cp. 250 mg 1 fl. 29,3 g + pip (Enf.) 1 fl. 35,6 g + pip (Enf.)	14,43 13,94 17,29	I I I	65 % 65 % 65 %	2,41 13,94 17,29
ZITHROMAX MONODOSE					
En 1 prise unique A. : 1 g soit 4 cp. Traitement minute des infections à *Chlamydia trachomatis* non compliquées	4 cp. 250 mg	11,26	I	65 %	2,82
AZADOSE					
En 1 prise/j A. : 1 200 mg x 1/sem. Prophylaxie des infections à *Mycobacterium avium* chez les patients infectés par le VIH et avec CD4 < 100/mm³	8 cp. 600 mg	58,72	I	65 %	7,34

MACROLIDES DE 2E GÉNÉRATION (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

L'**azithromycine** et la **clarithromycine** se caractérisent par une meilleure activité que l'**érythromycine** sur : les bactéries à développement intracellulaire, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Borrelia burgdorferi* et *Haemophilus influenzae*.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os*, biodisponibilité de 37 % (**azithromycine**) et 50 % (**clarithromycine**), absorption de l'**azithromycine** diminuée de 50 % en présence d'aliments, large distribution tissulaire (sauf LCR) et intracellulaire (macrophages, polynucléaires), métabolisation hépatique de la **clarithromycine**, forte élimination biliaire et fécale, élimination rénale de la **clarithromycine**.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles (spectre de l'**érythromycine** étendu à) : *Haemophilus influenzae, Mycobacterium avium-intracellulare, Mycobacterium marinum, Toxoplasma gondii ; Helicobacter pylori* (**clarithromycine** seulement).
Résistance naturelle : bacilles gram-négatifs, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*.
Résistance acquise : staphylocoques méti-S (10-40 %) et méti-R, streptocoques groupables (1-18 %), streptocoques non groupables (8-30 %), pneumocoques (> 30 %), *Neisseria gonorrhoeae* (> 50 %), syphilis (échec thérapeutique avec l'**azithromycine**).

INDICATIONS

En 1re intention

– Pneumopathies à *Mycoplasma, Chlamydia* et *Legionella*.
– Traitement minute des infections non compliquées à *Chlamydia trachomatis* (***ZITHROMAX MONODOSE***).
– Infections à *Mycobacterium marinum* (**clarithromycine**).
– Angiomatose bacillaire, infection à *Mycobacterium avium-intracellulare* au cours du sida.
– Infection à *Helicobacter pylori* (**clarithromycine**), en association.
– Proposé dans les formes ganglionnaires de la maladie des griffes du chat.
– Diarrhée du voyageur et choléra, en particulier chez l'enfant (**azithromycine**).

En 2e intention ou en cas d'allergie à la pénicilline

– Infections à streptocoques, pneumocoques et prévention du rhumatisme articulaire aigu.
– Lymphogranulomatose vénérienne, chancre mou, urétrite non gonococcique, syphilis (échecs thérapeutiques décrits avec l'**azithromycine**).
– Gastro-entérite à *Campylobacter jejuni*.
– Antibioprophylaxie de l'endocardite bactérienne.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.
Allergie aux **macrolides**.
Association aux **dérivés de l'ergot de seigle**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance hépatique.
Insuffisance rénale : **clarithromycine** en 1 prise par jour.

EFFETS SECONDAIRES

Cf. **Érythromycine** .

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Cf. **Érythromycine** .
Clarithromycine : **fluconazole** (augmentation de la **clarithromycine**), **rifabutine** (risque d'uvéite), inducteur enzymatique.
Azithromycine : pas d'interaction avec **terfénadine**, **théophylline**, **antivitamines K**.

LINCOSAMIDES (1)

Clindamycine

DALACINE					
En 3 à 4 prises	12 gél. 75 mg	3,74	I	65 %	0,31
A. : 0,6 à 2,4 g/j	12 gél. 150 mg	3,74	I	65 %	0,31
E. > 1 mois : 15 mg/kg/j	16 gél. 300 mg	8,61	I	65 %	0,54
DALACINE injectable	1 amp. 600 mg	HOP	I		
En 3 à 4 perfusions IV ou inj. IM	10 amp. 900 mg	HOP	I		
Idem ***DALACINE***					

Lincomycine

LINCOCINE					
En 3 à 4 prises, 1 à 2 h avant les repas	12 gél. 500 mg	5,99	I	65 %	0,50
A. : 1,5 à 2 g/j					
E. > 1 mois : 30 à 60 mg/kg/j					
LINCOCINE injectable	1 amp. 600 mg	HOP	I		
En 2 à 3 perfusions IV ou inj. IM					
A. : 0,6 à 1,8 g/j					
E > 1 mois : 10 à 20 mg/kg/j					

LINCOSAMIDES (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Antibiotiques apparentés aux **macrolides** caractérisés par leur risque de survenue de colite pseudo-membraneuse.

PHARMACOCINÉTIQUE

Proche des **macrolides**, meilleure absorption digestive pour la **clindamycine** que pour la **lincomycine**, faible pénétration méningée.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : staphylocoques y compris producteurs de pénicillinase, streptocoques, *Bacillus, Corynebacterium*, anaérobies sauf clostridies et *Bacteroides*, *Mycoplasma hominis*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium*.

Résistance naturelle : entérocoques, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Listeria*, *Erysipelothrix*, entérobactéries, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Clostridium difficile*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*.

Résistance acquise : staphylocoques méti-R, clostridies, *Bacteroides*.

INDICATIONS

– Infections peu sévères à staphylocoques ou à anaérobies (sauf *C. difficile*).

– – Infections à streptocoques sur documentation bactériologique (30 % de souches résistantes).

– Toxoplasmose, paludisme.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux **lincosamides**, nourrisson < 1 mois.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement**.

Insuffisance rénale et hépatique : diminuer les doses.

EFFETS SECONDAIRES

Colite pseudo-membraneuse, réactions allergiques, diarrhées, ictère, élévation des transaminases, pancytopénie, effet curarisant, bradyarythmie (en perfusion trop rapide).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Macrolides et **synergistines** déconseillés, **curares**, **antiacides**, **colestyramine**.

SYNERGISTINES (1)

■ Pristinamycine

PYOSTACINE					
En 2 à 3 prises aux repas	16 cp. séc. 250 mg	12,74	I	65 %	0,80
A. : 2 à 3 g/j	16 cp. séc. 500 mg	24,90	I	65 %	1,56
E. : 50 mg/kg/j	100 cp. séc. 500 mg	HOP	I		

PROPRIÉTÉS
Association de 2 composés bactéricides inhibiteurs de la synthèse protéique ribosomale.

PHARMACOCINÉTIQUE
Peu de données chez l'homme, bonne diffusion tissulaire chez l'animal, pas de passage méningé, métabolisme hépatique, élimination principalement biliaire.

MICROBIOLOGIE
Espèces sensibles : staphylocoques y compris producteurs de pénicillinase, streptocoques, pneumocoques, *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Listeria*, *Haemophilus*, anaérobies dont les clostridies et les *Bacteroides*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*.
Résistance naturelle : entérocoques, entérobactéries, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*.
Résistance acquise : staphylocoques méti-R, *Clostridium*, *Bacteroides*.

INDICATIONS
– Infections à staphylocoques, à streptocoques, à *Haemophilus influenzae* et à anaérobies.
– Infections cutanées, bronchites aiguës, surinfection de bronchite chronique, sinusites.
– Prophylaxie de l'endocardite bactérienne.

Le peu de données sur les concentrations plasmatiques à doses usuelles ne permet pas de garantir une efficacité dans les infections graves ou avec un risque de septicémie. Dans ces cas, préférer un antibiotique bactéricide ayant une bonne diffusion sanguine.

CONTRE-INDICATIONS
Allergie aux **synergistines**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Grossesse et **allaitement** : utilisation possible.

EFFETS SECONDAIRES
Nausées, vomissements, épigastralgies, réactions cutanées très rares.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Ciclosporine (risque de surdosage).

SYNERGISTINES (2)

■ Dalfopristine

SYNERCID					
quinupristine : 150 mg, **dalfopristine** : 350 mg Par voie intraveineuse lente sur un cathéter central A. : 7,5 mg toutes les 8 h	1 fl. 10 mL	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Association injectable synergique et bactéricide de 2 streptogramines actives sur les bactéries gram-positives. Résistance croisée avec les **macrolides** : en cas de résistance de type **macrolide-lincosamide-streptogramine B** (MLSb), l'association n'est plus bactéricide.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage intraveineux, bonne distribution tissulaire (dont poumon, parties molles et macrophages), effet post-antibiotique d'environ 9 h, métabolisation hépatique indépendante des cytochromes (mais inhibe le cytochrome CYP3A4), excrétion biliaire (80 %) et urinaire (15 %).

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles (CMI ≤ 0,5 mg/L) : *Staphylococcus aureus* sensible aux **macrolides**, *Enterococcus faecium*, Streptococcus agalacticae, *Streptococcus pyogenes*, pneumocoques.
Résistance naturelle : streptocoques des groupes C et G, *Streptococcus bovis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus gallinarum*, bacilles gram-négatifs, germes intracellulaires, anaérobies.
Résistance acquise : staphylocoques dorés sensibles à la méticilline (5-20 % de résistance aux **macrolides** dans l'Union européenne), staphylocoques dorés résistant à la méticilline (75-80 % de résistance aux **macrolides**).

INDICATIONS

En 2e intention par rapport aux traitements de référence souvent moins chers et aussi efficaces.
Plutôt à réserver aux traitements d'infections nosocomiales ou à germes multirésistants.

Sujet de plus de 18 ans :
– Pneumonies nosocomiales (10 j) à streptocoques ou staphylocoques sensibles.
– Infections de la peau et des parties molles (7 j) à streptocoques ou staphylocoques sensibles.
– Infections à *Enterococcus faecium* résistant à la **vancomycine**.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et allaitement.
Sujet de moins de 18 ans.
Allergie aux streptogramines.
Insuffisance hépatique grave.
Risques liés à l'action inhibitrice sur le CYP3A4.
Dérivés de l'ergot de seigle (**ergotamine**, **dihydroergotamine**) : risque d'ergotisme.
Effet sédatif prolongé : **alprazolam**, **clorazépate**, **diazépam**, **flurazépam**, **lormétazépam**, **midazolam**, **prazépam**, **triazolam**, **zolpidem**.
Terfénadine, **astémizole**, **cisapride**, **pimozide**, **amiodarone**, **quinidine** : risque de torsades de pointe.
Millepertuis.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Administrer en perfusion lente, sur un cathéter central (sauf éventuellement la 1re dose), diluer dans du glucosé à 5 %.
Administrer de façon prudente chez des malades à risque de troubles du rythme cardiaque.
Surveillance biologique régulière sanguine, rénale et hépatique.
Insuffisance rénale : données insuffisantes.
Insuffisance hépatique : données insuffisantes.
Risque de myalgies et arthralgies réversibles à l'arrêt du traitement.

EFFETS SECONDAIRES

Sur plus de 2 000 malades :
– fréquents (1 %) : intolérance veineuse, périphérique, nausées, diarrhée, vomissements, rash, céphalées, prurit ;
– augmentation de la bilirubine, éosinophiles, urée, enzymes hépatiques, LDH, plaquettes. Diminution de l'hémoglobine, potassium, plaquettes.
Les effets secondaires de fréquence inférieure à 1 % ne sont pas cités ici.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Tous médicaments métabolisés par le CYP3A4 dont : **ciclosporine**, **tacrolimus** : surveillance des dosages.
Médicaments pouvant allonger l'espace QT : **antiarythmiques**, **neuroleptiques**, **antidépresseurs**, **antipaludéens**, **fluoroquinolones**, **macrolides**, **antihistaminiques**, etc.

KÉTOLIDES (1)

■ Télithromycine

KETEK					
A. et E. ≥ 12 ans : 2 cp. en une seule prise au coucher	10 cp. 400 mg	34,83	I	65 %	3,48

PROPRIÉTÉS

Antibiotique bactériostatique, de la famille des kétolides proche des **macrolides**, inhibiteur de la synthèse protéique dont la structure originale lui confère une activité *in vitro* sur les souches de pneumocoques résistants aux **macrolides** (pas de résistance croisée identifiée) ou de sensibilité diminuée à la **pénicilline**.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os*, absorption assez rapide indépendante de la prise d'aliments, biodisponibilité de 57 %, large distribution tissulaire, métabolisation hépatique (principalement par CYP3A4), élimination majoritairement fécale (76 %) et faiblement rénale (17 %).

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : staphylocoques méti-S, streptocoques des groupes A, C, G pneumocoques, *Haemophilus influenzae* (activité comparable à l'azithromycine), *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma*, *Chlamydia psittaci*, *C. pneumoniae*, *Legionella*.

Résistance naturelle : bacilles gram-négatifs, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*.

Résistance acquise : staphylocoques méti-S et méti-R, pneumocoques, *Neisseria gonorrhoeae* (> 50 %), *Haemophilus influenzae*.

INDICATIONS

En raison du risque de survenue d'hépatites graves, de troubles visuels ou de perte de connaissance, ***KETEK*** doit être prescrit en 2e intention dans les indications ci-dessous. Les cliniciens doivent mettre en balance le rapport bénéfice/risque à chaque prescription. Le traitement doit être administré le soir au coucher.

Sujets âgés de plus de 18 ans, en alternative au traitement de 1re intention ou en cas d'allergie aux **bêtalactamines** :
– Pneumonies communautaires de gravité minime à modérée (durée : 7 à 10 j).
– Exacerbations de bronchites chroniques sinusites aiguës, angines et pharyngites lorsque les souches en cause sont connues ou suspectées résistantes aux bêtalactamines et/ou aux **macrolides**.
Sujets âgés de plus de 12 ans : angines/pharyngites dues à *Streptococcus pyogenes* en alternative au traitement par une **bêtalactamine** ou un **macrolide** (30 % des souches de streptocoque sont résistantes aux **macrolides** en France).

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et allaitement.
Enfant de moins de 12 ans.
Allergie à la **télithromycine** ou aux **macrolides**.
Myasthénie.
Association à : **dérivés de l'ergot de seigle** (ergotisme), **terfénadine**, **astémizole**, **pimozide**, **cisapride**, **statines** (**simvastatine**, **atorvastatine**, **lovastatine**).
Syndrome du QT long, allongement du QT ou antécédents familiaux.

KÉTOLIDES (2)

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque de troubles visuels, de perte de connaissance transitoire parfois associée à un syndrome vagal : interdiction de conduire un véhicule, d'utiliser une machine ou d'exercer une activité dangereuse.
Inhibiteur du CYP3A4 et *in vitro* du CYP2D6 : ne pas utiliser avec les substrats de ces cytochromes (*cf.* interactions médicamenteuses et contre-indications). Insuffisance rénale (cl < 30 mL/min) : diminuer la dose de moitié.
Risque d'allongement de l'espace QT.
Contient du lactose.

EFFETS SECONDAIRES

Risque d'hépatite grave voire fulminante.
Risque de troubles visuels, notamment vision floue, troubles d'accommodation ou diplopie.
Des épisodes de perte de connaissance transitoire ont été rapportés dont certains associés à un syndrome vagal.
Aggravation d'une myasthénie (contre-indication).
Très fréquents (≥10 %) : diarrhée.
Fréquents (1-10 %) : nausées, vomissements, douleurs gastro-intestinales, flatulence, élévation des enzymes hépatiques, vertiges, céphalées, étourdissements, dysgueusie, candidose vaginale.
Peu fréquents (0,1-1 %) : constipation, anorexie, candidose buccale, stomatite, somnolence, insomnie, nervosité, vision trouble, éruptions cutanées, urticaire, prurit, flush, palpitations, éosinophilie.
Rares (< 0,1 %) : ictère cholestatique, eczéma, paresthésies, perte de connaissance transitoire, arythmie atriale, hypotension, bradycardie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Autres inhibiteurs du CYP3A4 : **inhibiteurs de protéases** du VIH.
Inducteurs du CYP3A4 (diminue les concentrations de **télithromycine**) : **rifampicine**, **phénytoïne**, **carbamazépine**, **phénobarbital**, millepertuis.
Augmentation des concentrations plasmatiques des substrats du CYP34A : **benzodiazépines** (**midazolam**, **triazolam**, **alprazolam**) **carbamazépine**, **ciclosporine**, **tacrolimus**, **sirolimus**, **digoxine**.
Interactions inconnues : **antivitamines K**, **ritonavir**.

TÉTRACYCLINES (1)

■ Doxycycline

VIBRAMYCINE N					
En 1 prise *per os* A. : 200 mg/j; E. > 8 ans : 4 mg/kg/j	5 cp. séc. 100 mg 30 cp. séc. 100 mg 100 cp. séc. 100 mg	2,78 9,22 HOP	I I I	65 % 65 %	0,56 0,31
DOXYCYCLINE MERCK					
Idem ***VIBRAMYCINE N***	5 cp. séc. 100 mg 15 cp. séc. 100 mg 30 cp. séc. 100 mg	2,39 4,23 7,77	I I I	65 % 65 % 65 %	0,48 0,28 0,26

■ Minocycline

MESTACINE					
En 1 prise *per os* A. : 200 mg/j; E. > 8 ans : 4 mg/kg/j	6 cp. séc. 100 mg 15 cp. séc. 100 mg	9,19 4,82	I I	65 % 65 %	1,53 0,32
MYNOCINE					
Idem ***MESTACINE***	28 gél. 50 mg 6 gél. 100 mg 15 gél. 100 mg	8,22 4,82 9,19	I I I	65 % 65 % 65 %	0,29 0,80 0,61

■ Métacycline

PHYSIOMYCINE					
En 2 prises *per os* A. : 600 mg/j E. > 8 ans : 75 à 150 mg/10 kg/j	16 gél. 300 mg	7,61	I	65 %	0,48
LYSOCLINE					
Idem ***PHYSIOMYCINE***	12 gél. 300 mg	5,28	I	65 %	0,44

■ Lymécycline

TÉTRALYSAL					
En 2 prises *per os* A. : 600 mg/j	16 gél. 150 mg 56 gél. 150 mg	3,56 11,08	I I	65 % 65 %	0,22 0,20

TÉTRACYCLINES (2)

PROPRIÉTÉS

Antibiotiques bactériostatiques à large spectre, actifs sur les bactéries à développement intracellulaire.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os*, IV, IM, ou en topiques, biodisponibilité entre 58 % (**métacycline**) et 95 % (**minocycline**, **doxycycline**), bonne distribution tissulaire (faible dans le LCR, inactives dans l'os), métabolisation hépatique (sauf **chlortétracycline**), élimination rénale prépondérante (sauf **minocycline**), passage transplacentaire et dans le lait maternel.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : staphylocoques méti-S, streptocoques, pneumocoques, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Corynebacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia*, *Vibrio*, *Pasteurella*, *Brucella*, *Francisella*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Treponema pallidum*, *Leptospira*, *Borrelia*, *Mycoplasma*, *Chlamydia trachomatis*, *Ehrlichia*, *Rickettsiae*, *Coxiella*, *Nocardia asteroides*, *Mycobacterium marinum*, *Actinomyces*, *Balantidium coli*, *Plasmodium*.
Résistance naturelle : *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus mirabilis*, *Providencia*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Mycobacterium*.
Résistance acquise : staphylocoques (70 %), streptocoques (50 %), pneumocoques (> 30 %), entérocoques (> 75 %), *N. gonorrheae* (> 50 %), *H. influenzae* (10-30 %), *M. catarrhalis* (60-80 %), entérobactéries (25-50 %), *Bacteroides fragilis* (60 %).

INDICATIONS

En 1re intention

– Brucellose.
– Pneumopathies à *Chlamydia* et à *Mycoplasma*.
– Fièvre Q, rickettsiose, ehrlichiose, bartonellose.
– Pasteurellose.
– Maladie de Lyme, autres borrélioses.
– Urétrites non gonococciques, infections génitales à *Chlamydia* ou *Mycoplasma*.
– Prévention du paludisme multirésistant, en particulier dans les zones de méfloquino-résistance.

En 2e intention ou en cas d'allergie

– Acné sévère, rosacée ou juvénile.
– Tularémie, mélioidose, tréponématose.
– Infections après morsure de rat (*Spirillum minus*, *Streptobacillus monoliformis*), peste, leptospirose.
– Actinomycose, nocardiose, infections à *Mycobacterium marinum*.
– Balantidiose.

CONTRE-INDICATIONS

Allaitement, **grossesse** (2e et 3e trimestres).
Enfant d'âge < 8 ans.
Allergie aux **tétracyclines**.
Rétinoïdes et **psoralènes**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Photosensibilisation aux UV et au soleil.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs (diminués par les repas) : nausées (50 %), vomissements (3 %), épigastralgies, diarrhées, stomatites, ulcérations œsophagiennes, entérocolites à staphylocoques, colite pseudo-membraneuse, candidoses, stéatose aiguë.
Fœtus : hypoplasies et dyschromies dentaires.
Troubles cutanés : photosensibilisation cutanée, photo-onychose, rashs, œdèmes de Quincke, pigmentations bleutées des cicatrices et coloration diffuse du visage (minocycline).
Troubles neurologiques (**minocycline**) : femmes (70 %), hommes (30 %), troubles vestibulaires réversibles, syndrome myasthénique.
Rares : neutropénie, thrombopénie, aplasie médullaire, effet anti-ADH.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Absorption diminuée par les pansements gastriques et le tampon contenu dans les comprimés de **didanosine**.
Inducteurs enzymatiques : augmenter la dose ou la répartir en 2 prises.
Potentialisation des **antivitamines K**.
Néphrotoxicité avec le **méthoxyflurane**.
Élévation de l'urée plasmatique avec les **diurétiques**.

TÉTRACYCLINES (3)

■ Tigécycline

TYGACIL					
A. : dose initiale 100 mg puis 50 mg/12 h en perf. de 30 min	10 fl. de 50 mg/5 mL		I		

PROPRIÉTÉS

Antibiotique bactériostatique du groupe des glycylcyclines.
Inhibe la synthèse protéique des bactéries en se fixant sur la sous-unité ribosomale 30S et en bloquant l'entrée de l'ARNt dans le qite A du ribosome.
Échappe aux principaux mécanismes de résistance aux **tétracyclines**.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage IV, biodisponibilité 100 %, faiblement métabolisée, élimination biliaire et fécale (59 %) et rénale (33 %).

MICROBIOLOGIE

Espèces habituellement sensibles : *Enterococcus sp.*, *Staphylococcus aureus*, staphylocoques blancs, *Streptococcus agalactiae* et des groupes *anginosus* et *viridans*, pneumocoque *Citrobacter freundii* et *koseri*, *Enterobacter*, *Escherischia coli*, *Klebsiella*, *Serratia marceans*, *oxytoca*et *pneumoniae*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Prevotella sp*, *Peptostreptococcus*.
Espèces incostamment sensibles : *Acinetobacter baumanii*, *Burkholderia cepacia*, *Morganella morganii*, *Providencia sp.*, *Proteus sp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*.
Résistance naturelle : *Pseudomonas aeruginosa*.

INDICATIONS

Infections compliquées de la peau et des tissus mous. Attention, des malades ayant une comorbidité grave n'ont pas été inclus dans les études (immunodéprimés, ulcère de décubitus infecté, infection nécessitant plus de 14 j de traitement comme par ex. une fasciite nécrosante). Peu d'expérience avec des patients diabétiques avec une infection du pied, ou ayant une comorbidité (diabète, maladie vasculaire périphérique, toxicomanie intraveineuse, infection par le VIH) ou une bactériémie concomitante. Par conséquent, ces patients doivent être traités avec précaution par la **tigécycline** (RCP).
Infections intra-abdominales compliquées. Attention, les infections les plus fréquentes chez les patients traités par la **tigécycline** étaient l'appendicite compliquée, les cholécystites compliquées, les abcès intra-abdominaux, les perforations intestinales et les perforations d'ulcère gastrique ou duodénal de moins de 24 h. Une majorité avaient une péritonite diffuse associée (constatée lors de l'acte chirurgical). Les malades ayant une comorbidité grave (immunodéprimés, score APACHE II > 15, abcès intra-abdominaux multiples) ou ayant une bactériémie concomitante étaient en nombre limité. Par conséquent, ces patients doivent être traités avec précaution par la **tigécycline** (RCP).

CONTRE-INDICATIONS

Allaitement, grossesse (2e et 3e trim.). Enfant d'âge < 8 ans. Allergie aux **tétracyclines** et intolérance à la **tygécycline**. Rétinoïdes et psoralènes.
Déconseillé au 1er trim. de la grossesse et chez l'adolescent de moins de 18 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Photosensibilisation aux UV et au soleil.
Pas d'adaptation en cas d'insuffisance rénale, hémodialyse et hépatique Child A et B.
Surveillance étroite des malades ayant une cholestase. Diminution précautionneuse de la dose d'entretien à 25 mg/12 h en cas de Child C. Pas d'adaptation chez les sujets âgés.
Les substances actives suivantes ne doivent pas être administrées en même temps que ***TYGACIL*** *via* un dispositif en Y sur la tubulure de perfusion : **amphotéricine B**, **chlorpromazine**, **méthylprednisolone** et **voriconazole**.

EFFETS SECONDAIRES

Similaires à ceux induits par les **tétracyclines** : photosensibilité, syndrome d'hypertension intracrânienne, pancréatite, effet anti-anabolique (augmentation de l'urée, azotémie, acidose et hypophosphatémie), colite pseudomembraneuse.
Très fréquents : nausées, vomissements, diarrhées.
Fréquents : abcès, infections, vertiges, allongement du TCA et du TP, phlébite, douleurs abdominales, dyspepsie, anorexie, augmentation des transaminases, de la bilirubine, de l'urée et de l'amylase, prurit, rash, céphalées.
Peu fréquents : choc septique/sepsis, augmentation de l'INR, hypoprotidémie, thrombophlébite, pancréatite aigue, réaction, inflammation, douleur, œdème et phlébite au site d'injection.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Potentialisation des **antivitamines K** (allongement du TP et du TCA nécessitant un contrôle fréquent).
Diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux.

QUINOLONES CLASSIQUES

■ Fluméquine

APURONE					
A. : 1 cp. x 3/j	30 cp. 400 mg	11,56	I	65 %	0,39

■ Acide pipémidique

PIPRAM FORT					
A. : 1 cp. x 2/j	10 cp. 400 mg 50 cp. 400 mg	9,17 HOP	I I	65 %	0,92

PROPRIÉTÉS

Antibiotiques bactéricides, inhibiteurs de l'ADN gyrase, utilisés dans les infections urinaires basses non compliquées et la gonococcie.

PHARMACOCINÉTIQUE

Résorption digestive rapide, métabolisation hépatique forte, mauvaise diffusion tissulaire en dehors de l'appareil urinaire, élimination rénale sous forme active.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : *Neisseria*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus mirabilis*, *Morganella*, *Yersinia*.
Résistance naturelle : bactéries gram-positives, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, bactéries anaérobies strictes, bactéries intracellulaires, spirochètes, mycobactéries.
Résistance acquise : (sensibilité inconstante) *Klebsiella*, *Serratia* et *Providencia*.

INDICATIONS

En 2e intention : infections urinaires basses non compliquées de la femme.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux **quinolones**.
Grossesse et **allaitement**.
Enfant.
Déficit en G6PD.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réduire les doses en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
Risque de photosensibilisation.
Antécédents d'épilepsie ou convulsions.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs : nausées, gastralgies, vomissements, diarrhées.
Troubles cutanés : photosensibilisation, réactions cutanées allergiques, œdème de Quincke.
Troubles neurologiques : céphalées, vertiges, somnolence, sensation de vision colorées, insomnie, hallucinations, convulsions.
Troubles hématologiques : leucopénie, thrombopénie, anémie hémolytique en cas de déficit en G6PD.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Nitrofuranes : antagonisme.
Psoralènes : potentialisation du risque de photosensibilisation.
antivitamines K : potentialisation de l'effet anticoagulant.

FLUOROQUINOLONES (1)

■ Péfloxacine

PÉFLACINE					
En 2 prises/j au cours des repas A. : 800 mg/j (prescription initiale hospitalière)	28 cp. 400 mg	86,83	I	65 %	3,10
PÉFLACINE injectable En 2 perfusion IV de 1 h A. : 800 mg en 2 perfusions	5 amp. 400 mg	HOP	I		
PÉFLACINE MONODOSE					
2 cp. en une prise à l'un des repas A. : 800 mg	2 cp. 400 mg	15,40	I	65 %	7,70

■ Ciprofloxacine

CIFLOX					
En 2 prises/j au cours des repas A. : 1 000 à 1 500 mg/j	12 cp. pell. 250 mg	8,31	I	65 %	0,69
	12 cp. 500 mg	21,60	I	65 %	1,80
	100 cp. 750 mg		I		
	20 càc 500 mg (fl.)	42,37	I	65 %	2,12
CIFLOX injectable En 2 perfusions IV lente A. : 400 mg/j (max. : 600 mg/j)	1 poche 200 mg	HOP	I		
	1 poche 400 mg	HOP	I		
UNIFLOX 500 mg					
En 1 prise orale unique au cours d'un repas A. : 250 mg à 500 mg	1 cp. séc. 500 mg	13,96	I	65 %	13,96

FLUOROQUINOLONES (2)

■ Ofloxacine

OFLOCET					
En 2 prises/j A. : 400 mg/j (max. : 800 mg/j) ***OFLOCET*** 200 mg/40 mL En 2 perfusions IV lente de 30 min A. : 400 mg/j (max. : 600 mg/j)	10 cp. séc. 200 mg 50 cp. séc. 200 mg 1 fl. 200 mg 20 poches 200 mg	11,76 HOP HOP HOP	I I I I	65 %	1,18
MONOFLOCET					
Traitement minute de la cystite 2 cp. en 1 prise	2 cp. 200 mg	10,18	I	65 %	5,09

■ Loméfloxacine

DÉCALOGIFLOX					
En 1 prise quotidienne A. : 400 mg/j pendant 3 j	10 cp. séc. 400 mg	28,12	I	65 %	2,81
LOGIFLOX					
Idem ***DÉCALOGIFLOX***	3 cp. séc. 400 mg	13,87	I	65 %	4,62

Infections urinaires basses non compliquées de la femme en traitement de 3 j et prévention secondaire de l'infection du liquide amniotique.

■ Norfloxacine

NOROXINE					
En 2 prises/j A. : 800 mg/j	10 cp. 400 mg	6,29	I	65 %	0,63

Idem **loméfloxacine**.

■ Énoxacine

ENOXOR					
En 2 prises/j A. : 400 à 800 mg/j	10 cp. 200 mg	8,64	I	65 %	0,86

FLUOROQUINOLONES (3) - PHARMACOLOGIE (1)

PROPRIÉTÉS

Antibiotiques bactéricides à très large spectre, inhibiteurs de l'ADN gyrase et de la topoisomérase de type IV, caractérisés par leur excellente diffusion tissulaire et par leur activité sur les bactéries intracellulaires et les bacilles gram-négatifs.

PHARMACOCINÉTIQUE

Résorption digestive rapide, biodisponibilité > 95 % (**ofloxacine**, **péfloxacine**), > 60 % (**ciprofloxacine**), 35 % (**norfloxacine**), faible liaison protéique, excellente diffusion intracellulaire et tissulaire y compris dans l'os, l'œil, la prostate et le LCR (sauf la **norfloxacine** qui diffuse essentiellement dans les urines), métabolisation hépatique variable < 5 % (**ofloxacine**), 20-25 % (**norfloxacine**, **ciprofloxacine**), > 80 % (**péfloxacine**), élimination rénale variable sous forme active > 85 % (**ofloxacine**), 50-60 % (**ciprofloxacine**), 35-40 % (**norfloxacine**), 10 % (**péfloxacine**).

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : staphylocoques méti-S, *Neisseria*, entérobactéries (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Yersinia*, *Campylobacter*), *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella*, *Haemophilus*. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydiae pneumoniae*, *Legionella* (**ofloxacine**, **ciprofloxacine**) ; *Acinetobacter* et *Pseudomonas aeruginosa* (**ciprofloxacine**) ; *Chlamydia trachomatis* (**ofloxacine**) ; *Mycobacterium fortuitum* et *kansasii* (**ciprofloxacine**).

Résistance naturelle : streptocoques, entérocoques, staphylocoques méti-R, *Listeria*, *Corynebacterium*, *Pseudomonas cepacia*, *Xanthomonas*, anaérobies (sauf *Propionibacterium acnes*), spirochètes, *Nocardia*, *Mycobacterium chelonei*, *Mycobacterium avium-intracellulare*.

Résistance acquise : staphylocoques, gonocoques (> 30 %), entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*.

INDICATIONS

Pour **péfloxacine**, **ofloxacine**, **ciprofloxacine**

– Infections urinaires basses non compliquées, prostatites, pyélonéphrites (augmentation de la fréquence des souches de *E. coli* communautaires résistantes aux **fluoroquinolones**.

– Maladies transmises par voie sexuelle : gonococcies non compliquées, chancre mou, urétrites à *Chlamydia* (**ofloxacine**).

– Diarrhées aiguës bactériennes et diarrhées du voyageur, typhoïde (**ciprofloxacine**, **ofloxacine**), salmonelloses mineures, infections intra-abdominales graves en association, infection du liquide d'ascite.

– Infections ostéo-articulaires à germes sensibles.

– Pneumopathies atypiques, communautaires graves en association à une **bêtalactamine**, nosocomiale après documentation bactériologique, surinfections à pyocyanique au cours de la mucoviscidose.

– Septicémies à germes sensibles.

– Otites externes à *Pseudomonas aeruginosa* (**ciprofloxacine**), infections de la chambre postérieure de l'œil (**ofloxacine**, **péfloxacine**).

– Infections à *Mycobacterium fortuitum* (**ciprofloxacine**).

– Prévention secondaire de l'infection du liquide d'ascite chez le cirrhotique (**norfloxacine**).

La **ciprofloxacine** est la seule **quinolone** ayant une activité sur *Pseudomonas aeruginosa* (antibiogramme), les doses unitaires doivent alors être augmentées (par exemple : *per os* 750 mg x 2/j).

La **norfloxacine** est réservée aux infections urinaires *basses* de la femme, aux infections intestinales et à la prévention de l'infection du liquide d'ascite.

La **loméfloxacine** est indiquée dans les infections urinaires basses de la femme.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.

Allergie connue aux **fluoroquinolones**.

Antécédents de tendinopathie.

Déficit en G6PD.

Insuffisance rénale (**norfloxacine**).

Sujets âgés (**péfloxacine**).

FLUOROQUINOLONES (4) - PHARMACOLOGIE (2)

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Enfants en période de croissance.
Antécédents d'épilepsie ou convulsions.
Myasthénie.
Sujets âgés : risque de tendinite.
Exposition au soleil et aux UV.
Insuffisance rénale : adapter la dose à la clairance de la créatinine.
Ofloxacine :
– < 50 mL/min : 200 mg/24 h ;
– ≤ 20 mL/min : 200 mg/48 h ;
Ciprofloxacine : < 20 mL/min diminuer les doses de moitié.
Insuffisance hépatique sévère : diminuer la dose de **péfloxacine** à 8 mg/kg toutes les 48 h en cas d'ascite et d'ictère, toutes les 36 h en cas d'ascite sans ictère, toutes les 24 h en cas d'ictère, toutes les 12 h en l'absence d'ictère et d'ascite ; diminuer la dose de **ciprofloxacine** de moitié en cas d'ascite.

EFFETS SECONDAIRES

Tendinites avec risque de rupture du tendon d'Achille (en particulier **péfloxacine**) chez les personnes âgées et au cours d'une corticothérapie, douleurs musculaires et/ou articulaires.
Manifestations cutanées : photosensibilisation, érythème, purpura vasculaire, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, urticaire, œdème de Quincke.
Troubles hématologiques : thrombopénie, neutropénie, éosinophilie.
Troubles neurologiques : céphalées, convulsions, myoclonies, troubles de la vigilance et de la conscience ; troubles visuels et insomnie (**ofloxacine**, **ciprofloxacine** et **norfloxacine**) ; sensations ébrieuses, paresthésies, étourdissements (**ciprofloxacine** et **norfloxacine**), polyneuropathie dont syndrome de Guillain-Barré (**norfloxacine**), hallucinations (**ofloxacine**, **norfloxacine**).
Troubles digestifs : gastralgies, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, rares augmentation de la bilirubine, des phosphatases alcalines ou des transaminases ; brûlures rétrosternales, pancréatite et colite pseudo-membraneuse (**norfloxacine**).
Troubles néphrologiques : augmentation de l'urée et de la créatinine, hématurie microscopique (**ciprofloxacine** et **norfloxacine**), insuffisance rénale (**péfloxacine**), néphrite interstitielle (**norfloxacine**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Sels de fer et **topiques gastro-intestinaux** (sels, oxydes et hydroxydes d'Al, Ca, Fe, Mg et Zn) : diminution de l'absorption, à prendre à 4 h d'intervalle.
antivitamines K : augmentation de l'effet anticoagulant.
Cimétidine: augmentation des taux d'**ofloxacine**, de **ciprofloxacine** et de **norfloxacine**.
Nitrofurantoïne : antagonisme *in vitro* avec la **norfloxacine**.
Métronidazole : augmentation des risques de convulsions avec la **ciprofloxacine**.
Augmentation de la théophyllinémie par la **péfloxacine**.
Augmentation des taux de **digitaliques** et de **ciclosporine** par l'**ofloxacine**, la **ciprofloxacine** et la **norfloxacine**.
Diminution des effets des opiacés par la **ciprofloxacine**.
Ciprofloxacine et **norfloxacine** déconseillées avec les médicaments augmentant l'espace QT.

Il est déconseillé d'utiliser une **fluoroquinolone** en présence d'une entérobactérie résistante à l'**acide nalidixique** (résistance croisée).
Le risque de sélection de bactéries résistantes aux **fluoroquinolones** justifie une bithérapie dans certaines situations cliniques : *S. aureus, P. aeruginosa, K. pneumoniae, E. cloacae, S. marcescens*, fort inoculum bactérien, corps étranger, tissu osseux, infections graves, etc.
L'excellente biodisponibilité orale des **fluoroquinolones** permet souvent d'éviter une administration parentérale plus onéreuse.

NOUVELLES FLUOROQUINOLONES (1)

■ Lévofloxacine

TAVANIC					
A. : en 1 ou 2 administrations/j : Sinusites aiguës et exacerbation des bronchites chroniques : 500 mg/j Pneumonies communautaires : 500 à 1 000 mg/j	5 cp. séc. 500 mg 50 cp. séc. 500 mg 1 fl. 50 mL à 50 mg/mL 1 fl. 100 mL à 50 mg/mL	25,11 HOP HOP HOP	I I I I	65 %	5,02

■ Moxifloxacine

IZILOX					
A. : en 1 prise/j Sinusites aiguës : 7 j Exacerbation des bronchites chroniques : 5-10 j Pneumonies communautaires : 10 j	5 cp. séc. 400 mg 7 cp. séc. 400 mg 50 cp. séc. 400 mg	23,18 32,24 HOP	I I I	65 % 65 %	4,64 4,61

PROPRIÉTÉS

Fluoroquinolones actives sur le pneumocoque, y compris de sensibilité diminuée à la **pénicilline**. La **lévofloxacine** est l'isomère L de l'**ofloxacine**.

PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption orale rapide, biodisponibilité indépendante de la prise alimentaire > 90 %, faible liaison protéique (40 %), bonne diffusion intracellulaire et tissulaire en particulier bronchique et pulmonaire, faible métabolisation, élimination rénale (> 85 % **lévofloxacine**) ou digestive (**moxifloxacine**).

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : spectre de l'**ofloxacine** étendu aux streptocoques dont pneumocoque, *Fusobacterium*, *Propionibacterium*, *Peptostreptococcus*, *Mycobacterium tuberculosis* (**moxifloxacine**).
Résistance naturelle : entérocoques, *Pseudomonas*, anaérobies.
Résistance acquise : staphylocoques méti-R, streptocoques dont pneumocoques, entérobactéries, *Mycobacterium tuberculosis*.

INDICATIONS

En 2e intention ou allergie aux traitements de référence.
Sinusites aiguës : en cas de risque de complications (frontales, sphénoïdales et ethmoïdales)
Exacerbations de bronchites chroniques.
Pneumonies communautaires à l'exception des formes graves (il vaut souvent mieux préférer une **bêtalactamine** + un **macrolide**), infections à pneumocoque (préférer une **bêtalactamine**)
Tuberculose à bacilles multirésistants ou en cas d'intolérance à un antituberculeux majeur (*cf.* tuberculose).

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.
Allergie aux **quinolones**.
Enfants et adolescents en période de croissance.
Antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone.
Déficit en G6PD.
Lévofloxacine : épilepsie.
Moxifloxacine : allongement de l'espace QT, troubles hydro-électrolytiques dont hypokaliémie, bradycardie, insuffisance cardiaque gauche significative, antécédents de troubles du rythme, insuffisance hépatique, transaminases à 5 N, clairance de la créatinine < 30 mL/min.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque d'allongement de l'espace QT dépendant de la dose : *cf.* interactions et contre-indications.
Risque de tendinopathie surtout sujets âgés ou prise de **corticoïdes**.
Risque de photosensibilisation.
Risque de négativation de culture de *Mycobacterium tuberculosis* (**lévofloxacine**).
Risque de convulsions (**moxifloxacine**).
Insuffisance rénale : inchangé pour **moxifloxacine** ; adapter **lévofloxacine** à la clairance de créatinine ; après une dose de charge de 500 mg, diminuer selon le schéma à 1 ou 2 prises :
– ≤ 50 mL/min : 250 mg/24 h ou 250 mg/12 h (2 prises) ;
– < 20 mL/min : 125 mg/24 h ou 125 mg/12 h (2 prises) ;
– < 10 mL/min et dialyse : 125 mg/24 h (1 et 2 prises).
Insuffisance hépatique : **moxifloxacine** contre-indiquée, pas d'adaptation pour **lévofloxacine**.

NOUVELLES FLUOROQUINOLONES (2) - PHARMACOLOGIE

EFFETS SECONDAIRES

Lévofloxacine : *cf.* **ofloxacine** .

Moxifloxacine : données incomplètes car mise sur le marché récente.

Fréquents (1-10 %) : douleurs abdominales, céphalées, sensations vertigineuses, nausées, diarrhées, vomissements, dyspepsie, allongement de l'espace QT en cas d'hypokaliémie, dysgueusie, anomalies des tests hépatiques (augmentation ASAT, ALAT ou bilirubine).

Peu fréquents (0,1-1 %) : asthénie, douleurs dorsales ou thoraciques, malaise, allergie, douleurs des membres inférieurs, insomnie, nervosité, somnolence, anxiété, tremblements, paresthésies, confusion, dépression, sécheresse buccale, nausées, vomissements, flatulence, constipation, muguet, anorexie, stomatite, troubles digestifs, glossite, tachycardie, œdèmes, hypertension, palpitations, syncope, fibrillation atriale, dyspnée, arthralgies, myalgies, rash, prurit, hypersudation, urticaire, amblyopie, vaginite, augmentation des γGT, amylasémie, leucopénie, diminution du TP, éosinophilie, thrombocytémie, thrombocytopénie, anémie.

Les effets rares ne sont pas rapportés ici.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Lévofloxacine : *cf.* **ofloxacine** .

Moxifloxacine : **sels de fer** et **topiques gastro-intestinaux** : *cf.* **ofloxacine** .

antivitamines K : ***cf.* ofloxacine**.

Déconseillées avec médicaments augmentant le QT : **antiarythmiques** classes Ia et III, **neuroleptiques**, **tricycliques**, **antimicrobiens** (**érythromycine** IV, **pentamidine**, **halofantrine**), **antihistaminiques** (**astémizole**, **terfénadine**, **mizolastine**), **cisapride**, **vincamine** IV, **bépridil**, **dipémanil**.

Augmentation de la digoxinémie.

Fluoroquinolones à très large spectre (Gram+, Gram-, intracellulaires et anaérobies).
Les mécanismes de résistance sont communs entre toutes les **quinolones**.
Une large utilisation fait courir un risque d'émergence de bactéries multirésistantes (dont pneumocoques résistants aux **fluoroquinolones**) qui doit être mis en balance avec le bénéfice de la prescription.

SULFAMIDES (1)

■ Cotrimoxazole

BACTRIM					
En 2 à 3 prises *per os* A. : 4 à 6 cp./j	20 cp. séc. SMZ 400 mg + TMP 80 mg	2,93	I	65 %	0,15
BACTRIM suspension En 2 prises *per os* N. et E. : 1 mesure/5 kg/j≤ 8 mesures /j	20 mesures dosées à SMZ 200 mg + TMP 40 mg	2,72	I	65 %	0,14
BACTRIM perfusion En 2 perfusions IV A. : 4 à 6 amp./j E. et N. : 2 mL/5 kg/j	30 amp. 5 mL à SMZ 400 mg + TMP 80 mg	HOP	I		
BACTRIM FORTE					
En 2 à 3 prises *per os* A. : 2 à 3 cp./j	10 cp. séc. SMZ 800 mg + TMP 160 mg	2,61	I	65 %	0,26

SMZ : **sulfaméthoxazole**
TMP : **triméthoprime**

SULFAMIDES (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Sulfamides et **triméthoprime** sont des antibiotiques bactériostatiques synergiques inhibiteurs de la synthèse de l'**acide folique**.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os* ou parentéral, bonne biodisponibilité, bonne distribution tissulaire (y compris le LCR, liquides synovial, pleural et péritonéal), métabolisation hépatique, élimination urinaire, passage transplacentaire.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : staphylocoques, streptocoques, pneumocoques, *Neisseria*, *Bacillus*, entérobactéries, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas maltophila*, *Legionella*, *Chlamydia*, *Actinomyces*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*.
Résistance naturelle : entérocoques, *Coxiella*, *Treponema*, *Leptospira*, *Mycobacterium*.
Résistance acquise : streptocoques, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, entérobactéries.

INDICATIONS

En 1re intention

– Infections urinaires basses non compliquées, prostatites, pyélonéphrites aiguës.
– Sinusites aiguës, otites moyennes aiguës.
– Traitement de la pneumocystose pulmonaire (**cotrimoxazole**) et de la toxoplasmose (**sulfadiazine**).
– Salmonellose, shigellose, yersiniose.

En 2e intention

– Bronchites aiguës (au cours de la BPCO), pneumopathies à bacilles gram-négatifs.
– Infections à bacilles gram-négatifs, endocardites bactériennes (en association).
– Méningites listériennes, nocardiose, brucellose.

CONTRE-INDICATIONS

Allergies aux **sulfamides** ou au **triméthoprime**.
Fin de **grossesse**, **allaitement**, nouveau-né.
Insuffisances hépatiques sévères.
Porphyries, déficit en G6PD, anémies par carence en folates.
Exposition aux UV (photosensibilisation).
Méthotrexate, **procaïne**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Déconseillés pendant la **grossesse**.
Surveillance hématologique en cas de traitement prolongé.
Diurèse alcaline avec la **sulfadiazine** (cristallurie).
Insuffisance rénale : adapter la dose à la clairance de la créatinine.

Insuffisance rénale (clairance)	Cotrimoxazole	Sulfadiazine
< 30 mL/min	800/160 à 400/80 mg/ 12 h	1,5 à 3 g/12 h
< 10 mL/min	800/160 mg/24 h	1,5 à 3 g/24 h

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements, stomatite, colite pseudo-membraneuse, ulcérations œsophagiennes, pancréatites (rares), ictère nucléaire du nouveau-né.
Réactions allergiques (fréquentes au cours du sida) : urticaires, érythème maculopapuleux, œdème de Quincke, fièvre, arthralgies, vascularites, hépatites immuno-allergiques, maladie sérique, dermites exfoliatrices, syndrome de Lyell (0,2 cas/million).
Troubles hématologiques : neutropénie réversible, anémie mégaloblastique, méthémoglobinémie, thrombopénie, agranulocytose.
Troubles neurologiques : céphalées, neuropathies périphériques, dépression, convulsions, ataxie, hallucinations visuelles, acouphènes, vertiges, insomnie, surdité, tremblements.
Tubulopathie et insuffisance rénale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Potentialisation des **antivitamines K**, **phénytoïne**, **sulfamides hypoglycémiants**, **zidovudine**.
Diminution de la ciclosporinémie.

NITRO-IMIDAZOLÉS (1)

Métronidazole

FLAGYL					
En 3 prises *per os* aux repas A. : 1 à 1,5 mg/kg/j E. : 20 à 30 mg/kg/j	24 c-mes. (susp. buv. 125 mg) 4 cp. 500 mg	4,65 3,11	I I	65 % 65 %	0,19 0,78
Traitement local de la trichomonase vaginale 1 à 2 ovules/j pendant 10 à 20 j	14 cp. 500 mg 20 cp. à 250 mg 10 ovules à 500 mg	5,11 3,62 3,10	I I I	65 % 65 % 35 %	0,37 0,18 0,31
FLAGYL 0,5 % injectable 2 à 3 perfusions IV de 30 à 60 min	25 poches 500 mg	HOP	I		

Ornidazole

TIBÉRAL					
En 2 prises *per os* aux repas A. : 1 à 1,5 mg/kg/j E. : 20 à 30 mg/kg/j	3 cp. séc. 500 mg	HOP			
TIBÉRAL injectable 2 à 3 perfusions IV de 30 à 60 min	12 amp. 500 mg 12 amp. 1 g	HOP HOP	I I		

Secnidazole

SECNOL					
À prendre *per os* au début des repas Amibiase aiguë digestive : A. : 2 g en 1 prise unique E. : 30 mg/kg en 1 prise unique Amibiase hépatique : A. : 1,5 g/j en 1 ou plusieurs prises pendant 5 j.E. : 30 mg/kg/j en 1 ou plusieurs prises pendant 5 j Infections à *Trichomonas* :2 g en 1 prise unique Giardiase : E. : 30 mg/kg en 1 prise unique	1 sach. dose 2 g granulés	8,26	I	65 %	8,26

NITRO-IMIDAZOLÉS (2) - PHARMACOLOGIE

■ Tinidazole

FASIGYNE					
En 1 prise *per os* aux repas A. : 2 000 mg/j	4 cp. 500 mg	4,04	I	65 %	1,01

■ Métronidazole + spiramycine

BIRODOGYL					
Métronidazole 250 mg et **spiramycine** 1,5 M UI En 2 à 3 prises *per os* au repas A. et E. > 15 ans : 4 à 6 cp./j	10 cp. 250 mg	8,11	I	65 %	0,81
RODOGYL					
Métronidazole 125 mg et **spiramycine** 0,75 M UI En 2 à 3 prises *per os* aux repas A. : 4 à 6 cp./j E. > 5 ans : 2 cp.; E. > 10 ans : 3 cp./j	20 cp. 125 mg	8,51	I	65 %	0,43

■ Ténonitrozole

ATRICAN					
1 caps. x 2/j pendant 4 j	8 caps. 250 mg	2,99	I	65 %	0,37

PROPRIÉTÉS

Antibiotiques bactéricides actifs sur les bactéries anaérobies strictes et certains protozoaires.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os* (biodisponibilité proche de 100 %), par voie parentérale, par voie vaginale (biodisponibilité 20 %) ou par voie rectale, distribution dans tout l'organisme (y compris le système nerveux central et l'humeur aqueuse), métabolisation hépatique en dérivés actifs, élimination urinaire (60-80 %) et biliaire (6-15 %), passage transplacentaire et dans le lait maternel, hémodialysable à 50 %.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : anaérobies (sauf *Propionibacterium* et *Actinomyces*), *Campylobacter fetus*, *Helicobacter pylori*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Balantidium coli*, *Isospora belli*, *Entamoeba histolytica*.

INDICATIONS

En association en cas d'infections mixtes.
– Traitement curatif des infections à anaérobies.
– Colite pseudo-membraneuse.
– Infection à *Helicobacter pylori* (en association avec **amoxicilline** ou **clarithromycine**) : ulcère gastrique et duodénal.
– Trichomonases vaginales.
– Protozooses intestinales : giardiase, balantidiose, isosporose, blastomytose.
– Amibiase.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux **imidazolés**.
Grossesse : 1er trimestre.
Allaitement (pendant et 2 j après l'arrêt de l'antibiotique).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effet antabuse (10-25 % pendant et 2 j après l'arrêt de l'antibiotique).
Antécédents de convulsions.
Insuffisance rénale : 8 mg/kg/12 h lorsque la clairance de la créatinine est < 30 mL/min et en cas d'anurie. En cas d'hémodialysable, administrer 20 mg/kg en fin de séance.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs (5-10 %) : nausées, vomissements, diarrhée, goût métallique, anorexie, épigastralgies, glossite, stomatite, pancréatite.
Troubles neurologiques : céphalées, confusion, vertiges, atteinte cérébelleuse, paresthésies, polynévrite sensitivomotrice réversible.
Autres : neutropénie réversible, thrombopénie, prurit, urticaire, coloration rouge-brun des urines, gynécomastie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Antivitamines K (surdosage).
Alcool, **disulfirame**, **phénobarbital**, **phénytoïne** (surdosage et diminution de l'effet du **métronidazole**), **5 fluoro-uracile**, **curares** type **vécuronium**.

GLYCOPEPTIDES (1)

■ Vancomycine

VANCOMYCINE MERCK					
En 2 à 3 perfusions de 1 h ou perfusion continue A. : 30 à 60 mg/kg/j à adapter aux dosages N. et E. : 40 mg/kg/j	1 fl. pdre. 125 mg 1 fl. pdre. 250 mg 1 fl. pdre. 500 mg 1 fl. pdre. 1 g	HOP HOP HOP HOP	I I I I		

PROPRIÉTÉS

Antibiotique bactéricide, inhibiteur de la synthèse du peptidoglycane, actif sur les bactéries gram-positives y compris les staphylocoques méti-R.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os* (pas d'absorption digestive) ou par voie IV, distribution limitée (sérum, liquide synovial, poumons, reins), diffusion dans le LCR en cas de méningite, très faible métabolisation hépatique, élimination rénale sous forme active (80-90 %), non hémodialysable.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : staphylocoques, streptocoques, pneumocoques, entérocoques, corynébactéries, *Listeria*, *Clostridium*.
Résistance naturelle : bacilles gram-négatifs, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Nocardia*.
Résistance acquise : *Enterococcus faecium*, *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Erysipelothrix*.

INDICATIONS

– Infections sévères à streptocoques, entérocoques ou staphylocoques méti-S en cas d'allergie aux **bêtalactamines**.
– Infections à staphylocoques méti-R.
– Fièvre chez le neutropénique en particulier en cas de suspicion d'infection à cocci gram-positifs.
– Prévention de l'endocardite bactérienne en cas d'allergie à la **pénicilline**.
– Colite pseudo-membraneuse *per os* (déconseillé en raison du risque de sélection d'entérocoque résistant à la **vancomycine**).

CONTRE-INDICATIONS

Allergie à la **vancomycine**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Préférer une administration continue à la seringue électrique précédée d'une dose de charge de 15 mg/kg en 1 h.
Grossesse : innocuité non établie.
Surdité préexistante.
Insuffisance rénale : diminuer la dose journalière et l'adapter aux dosages de la résiduelle.

EFFETS SECONDAIRES

Néphro-ototoxicité, intolérance veineuse, « red man syndrome », réactions allergiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments néphrotoxiques.

GLYCOPEPTIDES (2)

■ Teicoplanine

TARGOCID					
A. : 6 à 8 mg/kg/12 h pendant 1 à 4 j puis 6 à 8 mg/kg/24 h en 1 inj. E. : 10 mg/kg/j toutes les 12 h pour les 3 premières inj. puis 10 mg/kg/24 h en 1 inj. Vérifier la concentration résiduelle avant de passer à 1 inj./j	1 fl. 100 mg 1 fl. 200 mg 1 fl. 400 mg	HOP HOP HOP	I I I		

PROPRIÉTÉS

Similaires à la **vancomycine**.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage parentéral IV ou IM, distribution proche de la **vancomycine** (sauf dans le LCR), peu ou pas de métabolite, élimination rénale sous forme active (80 %), non hémodialysable.

MICROBIOLOGIE

Cf. **vancomycine** .

INDICATIONS

– *Cf.* **vancomycine** et les recommandations ci-dessous.
– Pas d'indication dans les méningites en raison d'un passage méningé insuffisant.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse, allaitement.
Nouveau-né.
Allergie à la **teicoplanine** (pas d'allergie croisée avec la **vancomycine**).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surdité.
Insuffisance rénale : adapter la dose à la clairance de la créatinine à partir du 4e jour de traitement :
– < 60 mL/min : diminuer la dose de 1/2 ;
– < 40 mL/min : diminuer la dose de 1/3.
Surveillance des concentrations.

EFFETS SECONDAIRES

Néphro-ototoxicité.
Réactions allergiques, leucopénie, thrombopénie.
Intolérance veineuse.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments néphrotoxiques.
Synergie avec les autres antistaphylococciques.

Recommandations

Limiter la prescription de **glycopeptides** (risque d'émergence de germes résistants).
En cas d'infection osseuse, associer les premiers jours un ou deux **antibiotiques** à bonne diffusion osseuse.
Préférer la **vancomycine** en 1re en raison de l'existence de staphylocoque coagulase négative de sensibilité diminuée à la **teicoplanine**.
Surveiller les concentrations résiduelles (efficacité et toxicité).

Surveillance des concentrations sériques des glycopeptides

	CONCENTRATION RÉSIDUELLE OU À L'ÉQUILIBRE	CONCENTRATION AU PIC
Vancomycine (délai de 48 h avant le 1er dosage)	20 mg/L (pneumopathie, septicémie)	40 à 60 mg/L
	20 à 30 mg/L (infection osseuse)	(perfusion continue)
	30 à 35 mg/L (méningite)	(perfusion continue)
Teicoplanine (délai de 72 h avant le 1er dosage)	15 à 20 mg/L (septicémies) mal connu dans les autres indications	Sans intérêt

OXAZOLIDONES (1)

■ Linézolide

ZYVOXID					
A. : 600 mg x 2/j *per os* ou IV pendant 10-14 j	10 cp. 600 mg 1 fl. sol. buv. (100 mg/5 mL) 10 poches perf. 600 mg	HOP HOP HOP	I I I		

PROPRIÉTÉS

Antibiotique bactériostatique appartenant à une nouvelle classe thérapeutique, les **oxazolidinones**, inhibiteurs de la synthèse protéique, dont le spectre est principalement limité aux cocci gram-positifs, y compris les staphylocoques méti-R et entérocoques vanco-R.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os* ou intraveineux, absorption proche de 100 % *per os* indépendante de la prise alimentaire, bonne distribution tissulaire (dont poumon et parties molles), métabolisation en dérivés inactifs, excrétion rénale majoritaire.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles (CMI ≤ 2 mg/L) : staphylocoques (bactériostatique), *Enterococcus faecium* et *E. faecalis* (bactériostatique, y compris résistants à **vancomycine**) streptocoques y compris pneumocoques (lentement bactéricide, y compris résistants à **pénicilline**), *Neisseria*, *Bacillus*, corynébactéries, anaérobies Gram-positifs sauf *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptoccocus*, *Nocardia*, mycobactéries dont *tuberculosis*.

Résistance naturelle : entérobactéries, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Pseudomonas*, mycoplasmes, *Chlamydia*.

INDICATIONS

Médicament récemment introduit sur le marché, nombre limité de malades traités (fréquence d'effets indésirables mal connue), en 2e intention par rapport aux traitements de référence souvent moins chers et aussi efficaces.

Plutôt à réserver aux traitements d'infections à cocci gram-positifs sur documentation bactériologique.

Infections documentées ou suspectées à bactéries gram-positives sensibles chez le sujet âgé de plus de 18 ans :

- Pneumonies communautaires ou nosocomiales (10 à 14 j) à streptocoques ou staphylocoques sensibles.
- Infections de la peau et des parties molles (10 à 14 j) à streptocoques ou staphylocoques sauf brûlures graves, pied diabétique, lésions de décubitus ou ischémiques, gangrène.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.

Sujet de moins de 18 ans.

Allergie aux **oxazolidinones**.

Association aux **inhibiteurs de la monoamine-oxydase** y compris administrés dans les 2 sem. précédentes.

Associations contre-indiquées sauf surveillance étroite de la pression artérielle : **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine**, **antidépresseurs tricycliques**, **agonistes des récepteurs 5HT1 (triptans)**, **sympathomimétiques** (dont **bronchodilatateurs adrénergiques**, **pseudoéphédrine**, **phénylpropanolamine**), **vasopresseurs**, **dopaminergiques**, **péthidine**, **buspirone**.

Maladies suivantes associées sauf surveillance étroite de la pression artérielle : hypertension artérielle non maîtrisée, phéochromocytome, syndrome carcinoïde, hyperthyroïdie, dépression bipolaire, schizophrénie dysthymique, état confusionnel aigu.

OXAZOLIDONES (2)

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Informer les malades des complications dans l'encadré ci-dessous et surveillance hématologique hebdomadaire.
Durée maximale de traitement : 28 j.
Insuffisance rénale : pas d'ajustement (peu de données en cas d'insuffisance rénale grave).
Insuffisance hépatique : probablement pas d'ajustement mais peu de données.
Inhibiteur de la monoamine-oxydase sans effet antidépresseur aux doses antibiotiques.
Ne pas associer à un régime riche en tyramine (fromages affinés, extraits de levure, boissons alcoolisées non distillées, soja).
Flacons pour injection : 13,7 g/300 mL de glucose.
Arrêt du traitement en cas d'anémie, leucopénie, thrombocytopénie ; NFS x 1/sem.

EFFETS SECONDAIRES

Thrombocytopénie pouvant survenir dans un délai court (quelques jours).
Rares cas de neuropathie périphérique, de neuropathie optique évoluant parfois vers une perte de la vision, d'anémie nécessitant une transfusion sanguine, de thrombocytopénie et d'acidose lactique (toxicité mitochondriale) essentiellement rapportés après 28 j de traitement et nécessitant une surveillance étroite.
Informer les malades de ces risques et de la necessité de consulter au moindre signe d'alerte.

Fréquents (1- < 10 %) sur plus de 2 000 malades : nausées et vomissements (3,3 %), diarrhées (4,2 %), céphalées (2,1 %), candidoses orales (0,8 %) et vaginales (1,1 %), anomalies biologiques (hépatiques, LDH, urée, CPK, lipase, amylase, glycémie, hypoprotidémie, hypoalbuminémie, natrémie, kaliémie, calcémie, augmentation des bicarbonates, thrombocytose, leucopénie, leucocytose), dysgueusie.
Les effets secondaires de fréquence inférieure à 1 % ne sont pas cités ici.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Warfarine : réduction de l'INR.

ACIDE FUSIDIQUE

Acide fusidique

FUCIDINE					
FUCIDINE comprimé En 2 à 3 prises/j aux repas A. : 1 000 à 1 500 mg/j E. : 30 à 50 mg/kg/j	10 cp. 250 mg	11,56	I	65 %	1,16
FUCIDINE enfant En 2 à 3 prises/j aux repas E. : 40 à 60 mg/kg/j	18 c-mes. (sol. buv. à 250 mg/mes)	18,43	I	65 %	1,02
FUCIDINE nourrisson Idem ***FUCIDINE*** enfant	25 c-mes (sol. buv. à 100 mg/mes)	11,58	I	65 %	0,46
FUCIDINE injectable En 2 à 3 perfusions IV A. : 1 500 mg/j E. et N. : 20 à 40 mg/kg/j	1 fl. 500 mg (poudre) + 10 mL de solv.	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Antibiotique bactériostatique, inhibiteur de la synthèse protéique qui est utilisé pour son activité antistaphylococcique.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os* (biodisponibilité de 90 % diminuée par l'alimentation), par voie parentérale ou en topiques, bonne distribution tissulaire (os, liquide synovial, peau, rein, sécrétions bronchiques, humeur aqueuse sauf urines et méninges) et intracellulaire (polynucléaires), métabolisation hépatique, élimination biliaire (98 %), passage transplacentaire.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* méti-S et méti-R, streptocoques, *Neisseria*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium*, *Erysipelothrix*, *Listeria*, *Lactobacillus*, *Haemophilus influenzae*, anaérobies (sauf *Fusobacterium necrophorum* et *Bacteroides*), *Nocardia*.
Résistance naturelle : bacilles gram-négatifs.
Résistance acquise (chromosomique) : staphylocoques (5 à 15 %).

INDICATIONS

En association pour limiter la sélection de mutants résistants, indifféremment *per os* ou IV.
– Infections osseuses et articulaires à staphylocoques.
– Infections sévères et septicémies à staphylocoques (sauf méningites).
– Infections cutanées à staphylocoques ou à streptocoques (risque de sélection de mutants résistants en application topique).
– Infections des voies respiratoires basses au cours de la mucoviscidose.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie à l'**acide fusidique**.
Insuffisance hépatique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement** (innocuité non démontrée).
Surveillance du bilan hépatique.
À toujours utiliser en association par voie générale en raison du risque élevé de sélection de mutants résistants en monothérapie. De même, l'augmentation des prescriptions de topique serait responsable d'une augmentation croissante du nombre de souches de staphylocoques de ville résistant à l'**acide fusidique**.
Apport sodé : 6,4 mmol de Na^+ par g d'**acide fusidique** injectable.

EFFETS SECONDAIRES

Intolérance veineuse.
Troubles digestifs : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées, hépatite cholestatique dépendante de la dose (48 % IV, 13 % *per os*), ictère réversible chez le nouveau-né.
Réactions cutanées allergiques et granulopénie (exceptionnelles).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune.

FOSFOMYCINE

■ Fosfomycine

FOSFOCINE					
En 2 à 3 perfusions lentes A. et E. : 100 à 200 mg/kg/j	1 fl. 1 g 1 fl. 4 g	HOP HOP	I I		

■ Fosfomycine + Trométanol

MONURIL					
A. : 1 sach. à jeun en 1 prise	1 sach. 3 g de **fosfomycine**	12,11	I	65 %	12,11
URIDOZ					
Idem ***MONURIL adulte***	1 sach. 3 g de **fosfomycine**	12,11	I	65 %	12,11

Réservée aux traitements des infections urinaires basses non compliquées de la femme jeune.

PROPRIÉTÉS

Antibiotique bactéricide, inhibiteur de la synthèse du peptidoglycane, utilisé en association dans les infections sévères ou profondes.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage par voie parentérale, bonne distribution tissulaire (y compris l'os et le LCR), pas de métabolisation, élimination rénale (85 %), faible passage dans le lait maternel.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : staphylocoques, streptocoques, pneumocoques, *Neisseria*, entérobactéries, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas*.
Résistance naturelle : *Staphylococcus saprophyticus*, entérocoques, *Corynebacterium*, *Listeria*, *Pasteurella*, *Acinetobacter*, anaérobies, *Chlamydia*, *Mycoplasma*.
Résistance acquise : staphylocoques dont métiR (20 %), streptocoques, pneumocoques, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Providencia*, *Pseudomonas*.

INDICATIONS

En association, après antibiogramme.
– Infections nosocomiales à staphylocoques.
– Infections ostéo-articulaires.
– Méningites, endocardites (en 2e intention).

CONTRE-INDICATIONS

Allergie à la **fosfomycine**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement** : innocuité non établie.
Ne pas utiliser en monothérapie en raison du risque élevé de sélection de mutants résistants.
Apports sodés : 14,4 mmol de Na^+ par gramme de **fosfomycine**.
Insuffisance rénale : adapter la dose à la clairance de la créatinine :
– 60 à 40 mL/min : 4 g/24 h ;
– 40 à 30 mL/min : 4 g/36 h ;
– 30 à 20 mL/min : 4 g/48 h ;
– < 10 mL/min : 4 g/ 72 h ;
– hémodialyse : 2 g après chaque séance.

EFFETS SECONDAIRES

Risque d'hypokaliémie.
Intolérance veineuse.
Réactions allergiques (rares).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Surveillance du ionogramme avec les **digitaliques**, médicaments hypokaliémiants, médicaments responsables de torsade de pointes (**amiodarone**, **antiarythmiques de la classe Ia**, **bépridil**, **sotalol**, **fénoxidil**, **lidoflaxine**, **prénylamine**, **sultopride**, **vincamine**, **érythromycine** par voie IV).

PHÉNICOLÉS

Thiamphénicol

THIOPHÉNICOL					
En 3 à 4 prises *per os* A. : 1,5 à 3 g/j E. : 30 à 100 mg/kg/j	16 cp. 250 mg	11,74	I	65 %	0,73
THIOPHÉNICOL injectable En 2 inj. par voie SC, IM ou IV A. : 1,5 à 3 g/j E. : 30 à 100 mg/kg/j	1 fl. 750 mg 20 fl. 750 mg	12,75 HOP	I I	65 %	12,75

Le **chloramphénicol** n'est plus commercialisé en France depuis 1996.

PROPRIÉTÉS

Antibiotique bactériostatique, à large spectre, inhibiteurs de la synthèse protéique dont la toxicité hématologique limite sa prescription.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os* (biodisponibilité de 70 à 90 %), par voie parentérale (voie IM non recommandée), bonne distribution tissulaire (en particulier le SNC, l'œil et les ganglions mésentériques) et intracellulaire, pas de métabolisation, élimination rénale sous forme active, passage transplacentaire et dans le lait maternel.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : staphylocoques, streptocoques, pneumocoques, entérocoques, gonocoques, méningocoques, *Bacillus, Corynebacterium diphteriæ, Erysipelothrix, Listeria, Lactobacillus, Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Salmonella typhi, Shigella, Proteus mirabilis, Proteus* indologènes, *Serratia, Vibrio choleræ, Brucella melitensis, Haemophilus, Bordetella pertussis, Peptococcus, Peptostreptococcus, Veillonella, Clostridium, Propionibacterium, Bacteroides fragilis, Fusobacterium*.
Résistance naturelle : *Pseudomonas aeruginosa*, *Xanthomonas*, *Acinetobacter*.
Résistance acquise : staphylocoques (en particulier méti-R), pneumocoques (10-30 %), entérocoques (50 %), *Haemophilus* (≥ 25 %), entérobactéries dont *Salmonella typhi*.

INDICATIONS

Habituellement utilisés en deuxième intention.
– Méningites bactériennes à méningocoques, pneumocoques (30 % de résistance), ou *Haemophilus influenzae* (25 % de résistance).
– Abcès cérébraux et empyèmes sous-duraux à pyogènes (en association avec une **bêtalactamine**).
– Fièvre typhoïde.
– Rickettsioses et ehrlichiose.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux **phénicolés**.
Antécédents d'aplasie médullaire (**chloramphénicol**), anémie, leucopénie ou thrombopénie.
Déficit en G6PD.
Insuffisance rénale sévère (**thiamphénicol**).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance hématologique hebdomadaire.
Déconseillés en cas d'insuffisance rénale : adapter la dose à la clairance de la créatinine ; **thiamphénicol** :
– 30 à 10 mL/min : 7 à 10 mg/kg/12 h ;
– < 10 mL/min : 7 à 10 mg/kg/24 h.

EFFETS SECONDAIRES

Toxicité hématologique : insuffisance médullaire précoce dépendante de la dose réversible, anémie hémolytique en cas de déficit en G6PD.
Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, candidoses.
Autres : hypovitaminose K (traitement prolongé), alopécie réversible, accidents anaphylactiques exceptionnels.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Augmentation de la toxicité hépatique avec tous les médicaments hépatotoxiques.

POLYMYXINES

Colistine

COLIMYCINE					
COLIMYCINE orale	10 cp. 1,5 M UI	3,43	I	35 %	0,34
En 3 à 4 prises/j pendant 7 j maximum	50 cp. 1,5 M UI	HOP	I		
A. : 150 000 UI/kg/j					
E. : 250 000 UI/kg/j					
COLIMYCINE injectable	1 fl. 0,5 M UI	1,39	I	NR	1,39
En 2 à 3 perfusion IV de 1 h ou inj. IM	1 fl. 1 M UI	1,61	I	NR	1,61
A et E. : 50 000 UI/kg/j					
N. : 50 à 100 000 UI/kg/j					

PROPRIÉTÉS

Antibiotique polypeptidique de la famille des polymyxines E, bactéricide, à spectre étroit qui agit sur les phospholipides des membranes bactériennes.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os* (pas de résorption digestive), par voie parentérale ou en topiques, faible distribution tissulaire (pas de diffusion dans le système nerveux central, liquide pleural, œil, liquide synovial), faible métabolisation, élimination urinaire (70-80 %).

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Xanthomonas maltophila*, *Acinetobacter*, *Pasteurella*, *Bordetella*, *Veillonella*, *Fusobacterium*.

Résistance naturelle : cocci gram-positifs, cocci gram-négatifs, bacilles gram-positifs, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Campylobacter*, *Brucella*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Pseudomonas cepacia*, *Nocardia*, *Mycobacterium*, anaérobies.

INDICATIONS

Limitées par la toxicité.

– Infections à germes multirésistants.

– Infections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa* au cours de la mucoviscidose (en aérosols).

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux **polymyxines**.

Myasthénie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale : adapter la dose à la clairance de la créatinine :

– < 30 mL/min : 25 000 UI/kg/36-48 h ;

– < 10 mL/min : 12 000 à 25 000 UI/kg/72-96 h.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles neurologiques : paresthésies, ataxie, neuropathie périphérique, vertiges, blocage neuromusculaire.

Néphrotoxicité dépendante de la dose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments néphrotoxiques et **curares**.

AMIBIASE

L'amibiase est une protozoose digestive, transmise par voie fécale-orale, très fréquente dans les pays pauvres (50 millions de cas/an). Elle est due à *Entamoeba histolytica*, qui existe sous une forme kyste résistante dans un environnement extérieur humide et sous une forme végétative invasive (trophozoïte hématophage).
La maladie se rencontre plus fréquemment chez les immigrés, les voyageurs, les immunodéprimés et les homosexuels masculins.
Le diagnostic repose sur l'identification du parasite dans les selles. Des techniques immunologiques peuvent le différencier d'*Entamoeba dispar* (morphologiquement identique mais non pathogène). La sérologie est utile dans les formes tissulaires (prévalence de 15 à 30 % dans les pays endémiques).

Prophylaxie

Prophylaxie individuelle

- Éviter les aliments crus, les coquillages, le lait non pasteurisé, les glaces et les glaçons.
- Lavage des fruits et légumes (15 min dans de l'eau vinaigrée).
- Traitement de l'eau par ébullition, décontamination (***MICROPUR***, ***AQUATABS***) ou filtrage (filtres *Katadyn*).
- Nettoyage systématique des mains avant les repas et après le passage aux toilettes.

Prophylaxie collective

Elle repose sur le dépistage de l'entourage, l'assainissement du milieu (eau, déchets), le contrôle de l'hygiène alimentaire (personnel manipulant les aliments) et la lutte contre les mouches.

Amibiase aiguë intestinale ou dysenterie amibienne

Administration d'un amœbicide tissulaire, par exemple **métronidazole** (***FLAGYL***) : 500 mg x 3/j pendant 7 à 14 j *per os* ou par voie IV en cas d'intolérance digestive (30-50 mg/kg/j chez l'enfant).
Il doit être suivi d'une ou plusieurs cures d'amœbicide de contact pour prévenir le portage chronique: **tibroquinol** (***INTÉTRIX***) : 2 gél. x 3/j pendant 10 j. Contrôle parasitologique des selles.

Amibiase hépatique ou abcès amibien du foie

- C'est un abcès du foie d'évolution subaiguë.
- 90 % des malades sont des hommes jeunes.
- Une diarrhée est présente dans moins de 1 cas sur 3.
- Le parasite n'est retrouvé dans les selles que dans 20 % des cas ; le diagnostic repose sur la sérologie dont le résultat peut être obtenu en une demi-journée en cas d'urgence.
- Le traitement médical est le plus souvent suffisant.

Traitement

Amœbicides tissulaires, par exemple **métronidazole** (***FLAGYL***) : 500 mg x 3/j pendant 10 à 15 j *per os* ou par voie IV en cas d'intolérance digestive suivi d'un traitement par amœbicide tissulaire pour prévenir le portage chronique : **tibroquinol** (***INTÉTRIX***) : 2 gél. x 3/j pendant 10 j. Contrôle parasitologique des selles.

Évolution

La régression des signes cliniques en 72 h confirme le diagnostic.
Les images échographiques et tomodensitométriques mettent plusieurs mois pour disparaître. La sérologie se négative entre 3 et 12 mois.
Le traitement chirurgical ou le drainage de l'abcès amibien, sous contrôle échographique, est réservé aux échecs médicamenteux et aux exceptionnels cas où la rupture semble imminente (plèvre, bronches, péricarde, péritoine).

ANTISEPTIQUES INTESTINAUX

■ Tiliquinol + tilbroquinol

INTÉTRIX					
Diarrhée aiguë bactérienne 4 à 6 gél./j en 3-4 prises Amibiase intestinale : 1 gél x 4/j pendant 10 j Colopathie fonctionnelle : 1 gél. x 2/j pendant 10 j tous les mois	20 gél. 200 mg **tilbroquinol** + 100 mg **tiliquinol**	3,32	I	65 %	0,17

PROPRIÉTÉS

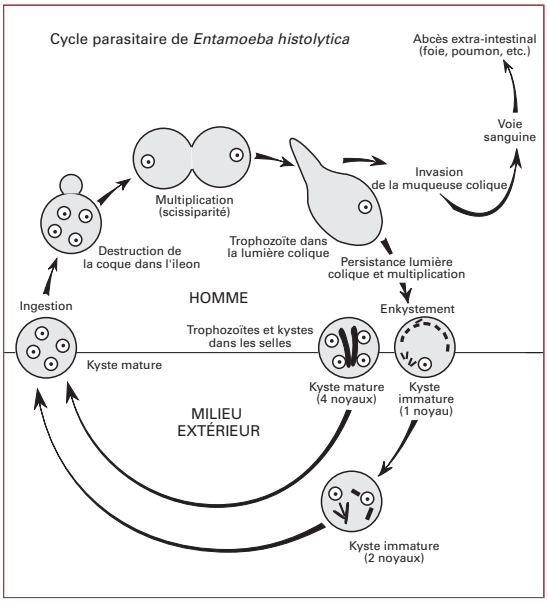
Antiseptique intestinal :
– action antibactérienne à large spectre sur la majorité des germes intestinaux ;
– action antifongique sur *Candida albicans* ;
– action amœbicide de contact sur les formes végétatives d'*Entamoeba histolytica* ;
– action vibriolytique sur *Vibrio cholerœ*.

INDICATIONS

Amibiase intestinale en complément d'un amœbicide tissulaire dans l'amibiase dysentérique ou isolément chez les porteurs sains d'amibes intestinales.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de suspicion de diarrhée invasive, une antibiothérapie par voie générale doit être envisagée. Des traitements continus, prolongés et à doses élevées par des **hydroxyquinoléines** (**clioquinol** retiré du marché) ont entraînés des troubles neurologiques : myélite subaiguë, neuropathie périphérique, névrite optique. De tels cas n'ont pas été décrits avec ***INTÉTRIX*** mais par prudence :
– ne pas prolonger le traitement plus de 4 sem. ;
– ne pas associer d'autres médicaments contenant des **hydroxyquinoléines**.



D'après *Color atlas and textbook of diagnostic microbiology*
Koneman EW *et al,* 5e ed, Lippincott.

BILHARZIOSE

Cinq espèces de schistosomes (classe des Trématodes) infestent plus de 200 millions de personnes dans le monde.
Leur répartition mondiale est celle de l'hôte intermédiaire : un escargot aquatique vivant dans les marigots.
On distingue : (1) *Schistosoma mansoni, S. japonicum, S. mekongi* qui entraînent une bilharziose intestinale et hépatique, (2) *S. hæmatobium* qui entraîne une bilharziose urinaire, et (3) *S. intercalatum*, habituellement peu symptomatique, qui peut être responsable de douleurs abdominales et de diarrhées sanglantes.

Cycle

L'homme est le seul hôte définitif des schistosomes. Les vers adultes qui vivent dans les systèmes veineux de l'intestin ou de la vessie pondent des œufs qui sont libérés dans les excrétats de l'hôte. Dans l'eau, ils se déplacent jusqu'à leur hôte intermédiaire. Après une reproduction asexuée, des milliers de cercaires sont libérés. Ces formes mobiles infestantes traversent la peau humaine et gagnent la circulation sanguine après une phase migratrice à travers le poumon et le foie (phase aiguë allergique). Les complications tardives résultent de la présence d'œufs dans certains organes (foie, poumons, système nerveux central, etc.).

Épidémiologie

S. mansoni : Arabie, Afrique, Amérique du Sud, Caraïbes.
S. japonicum : Japon, Chine, Philippines, Indonésie.
S. mekongi : Asie du Sud-Est, le long du Mekong.
S. hæmatobium : Afrique, Arabie, Syrie, Irak.
S. intercalatum : Afrique centrale et de l'Ouest.

Diagnostic

- Interrogatoire +++.
- Éosinophilie sanguine.
- Sérologie spécifique.
- Recherche des œufs dans les selles ou par biopsies rectales dans les schistosomiases intestinales, dans les urines (collectées après un effort et de préférence entre midi et 2 h) ou par biopsies vésicales ou rectales dans la schistosomiase urinaire.

Traitement

Curatif : **praziquantel** (***BILTRICIDE***). Dans les formes aiguës immuno-allergiques, discuter l'adjonction de **corticoïdes** et un 2e traitement à quelques semaines d'intervalle.
Préventif : ne pas se baigner dans les marigots dans les pays endémiques (prévient aussi la leptospirose et les hépatites).

Manifestations cliniques des schistosomiases

DÉLAI	PHASE	*S. MANSONI, S. JAPONICUM*	*S. HAEMATOBIUM*
1-4 mois	aiguë allergique	fièvre, sueurs, frissons, diarrhées, céphalées, toux, hépatosplénomégalie, adénopathies, éosinophilie	pas de signe allergique, hématospermie, forme pulmonaire (lac Malawi)
indéfini	chronique	diarrhées, douleurs abdominales, ulcérations digestives, anémie	hématurie, dysurie, protéinurie
> 5 ans après l'infestation	complications	hépatosplénomégalie, hypertension portale, varices œsophagiennes, hypertension artérielle pulmonaire, épilepsie, décompensation de l'hypertension portale	hydronéphrose, infections urinaires, insuffisance rénale chronique, polypes et cancer de vessie

ANTIBILHARZIENS

■ Praziquantel

BILTRICIDE					
Bilharziose Distomatoses hépato-biliaires et intestinales : 75 mg/kg en 3 prises x 1-2 j Paragonimoses : 75 mg/kg en 3 prises x 2-3 j *Tænia saginata* et *T. solium* : 10 mg/kg en 1 prise *Hymenolepsis nana* : 15-25 mg/kg en 1 prise à renouveler 1 sem. plus tard	6 cp. séc. 600 mg	26,93	I	65 %	4,49

PROPRIÉTÉS

Dérivé de l'isoquinoléine-pyrazine de mécanisme d'action incomplètement connu (paralyse par dépolarisation les muscles des parasites) actif principalement sur les formes adultes de nombreux cestodes et trématodes.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os* avec une biodisponibilité de > 80 %, bonne diffusion tissulaire y compris le LCR (14-24 %), métabolisation hépatique avec un cycle entéro-hépatique, élimination de métabolites inactifs par voie rénale (80 %) et biliaire (20 %).

INDICATIONS

Schistosomes (*S. mansoni, S. hæmatobium, S. mekongi, S. intercalatum, S. japonicum*).
Distomatoses hépato-biliaires (*Clonorchis sinensis, Opistorchis viverrini, O. felineus*).
Distomatose pulmonaire (*Paragonimus* sp.).
Distomatoses intestinales (*Fasciolopsis buski, Heterophyes heterophyes, Metagonimus yokogawai, Nanophyetus salmincola*).
Cysticercose et tæniases (*Taenia solium, T. saginata*).

CONTRE-INDICATIONS

Cysticercose oculaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avaler les comprimés sans les croquer de préférence après un repas.
Allaitement : suspendre pendant 72 h.
Grossesse : déconseillé au 1er trimestre.

EFFETS SECONDAIRES

Bien toléré.
Douleurs abdominales (10-15 %), nausées et vomissements (2-6 %).
Céphalées, somnolence, vertiges (8 %).
Rares : fièvre, urticaire, prurit.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Corticoïdes : diminue les concentration plasmatiques de **praziquantel**.

Traitement des schistosomiases par le praziquantel

ESPÈCES	TRAITEMENT (Avaler les comprimés après un repas sansles croquer)	RÉUSSITE (%)
S. mansoni, *S. haematobium*, *S. intercalatum*	40 mg/kg en 1 (ou 2) prise x 1 j	60-97
S. japonicum, *S. mekongi*	50-60 mg/kg en 2 prises x 1-2 j	70-99

BRUCELLOSE

Zoonose due à un bacille gram-négatif : *Brucella* dont l'espèce *melitensis* est la plus fréquemment rencontrée chez l'Homme.
Répartition mondiale avec une prédilection pour le bassin méditerranéen (fièvre de Malte), la péninsule arabique, le sous-continent indien et une partie du Mexique et de l'Amérique centrale et du Sud. L'incidence est en diminution en France avec 30 cas en 2006 dont 80 % importés et 20 % de contamination au laboratoire.

Contamination

• Transmission humaine par contact avec des animaux contaminés (bétail) ou leurs produits : ingestion de lait non pasteurisé, inhalation dans les abattoirs ou inoculation à travers des lésions cutanées. La transmission interhumaine est exceptionnelle.
• Incubation de 2-3 sem.

Réponse immunitaire

• Synthèse précoce d'IgM puis des IgG au bout de 7-14 j (sérologie de Wright).
• Pendant la guérison, diminution des IgG qui peuvent persister pendant plusieurs mois.

Manifestations cliniques

• Phase aiguë symptomatique dans la moitié des cas et insidieuse dans l'autre moitié (favorise le passage à la chronicité).
• **Signes généraux** non spécifiques avec une fièvre ondulante assez caractéristique, sueurs malodorantes.
• **Examen clinique** peu contributif : adénopathies, hépatomégalie et/ou splénomégalie dans 20-30 % des cas.

Complications viscérales

• **Digestives** (70 %) : anorexie, amaigrissement, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, hépatite granulomateuse.
• **Ostéo-articulaires** (20-60 %) : arthrite, ostéomyélite, spondylite.
• **Neurologiques** : méningite (chronique), neuropathie périphérique, encéphalite, troubles psychiatriques.
• **Pulmonaires** après inhalation (25 %) : bronchite, pneumopathie, nodule pulmonaire, abcès, adénopathie, pleurésie.
• **Cardiaques** (< 2 %) : endocardite (parfois mortelle), myocardite, péricardite.
• **Localisations diverses** : génito-urinaire, hématologique, cutanée (5 %).

Manifestations biologiques

• Anémie, leucopénie et thrombopénie fréquentes, vitesse de sédimentation normale ou accélérée.
• Hémocultures positives dans 15-70 % des cas (à conserver ≥ 30 j, prévenir le laboratoire de microbiologie), myélocultures, PCR en cours d'évaluation.
• Sérologie de Wright ≥ 1/160 en IgG (nombreux faux positifs par réactions croisées).

Traitement

• Maladie professionnelle, déclaration obligatoire.
• Enquête alimentaire.
• **Prophylaxie** : ne pas consommer de produits laitiers non pasteurisés dans les zones endémiques, contrôle vétérinaire (dépistage, vaccination, abattage des animaux malades).

Traitement de la brucellose

Brucellose non compliquée (6 sem.)	**Doxycycline** 100 mg x 2/j + **rifampicine** 15 mg/kg/j
Enfants d'âge < 8 ans (3 sem.)	**Cotrimoxazole + gentamicine** 5 mg/kg/j pendant 5 j
Enfants d'âge > 8 ans (3 sem.)	**Doxycycline** 5 mg/kg/j + **gentamicine** 5mg/kg/j pendant 5 j
Femmes enceintes et contre-indication aux **tétracyclines**	**Cotrimoxazole** seul ou associé à **rifampicine** ou **gentamicine**
Neurobrucellose (6-8 sem.)	**Doxycycline** 100 mg x 2/j **rifampicine** 15 mg/kg/j ± **cotrimoxazole** ± corticothérapie
Endocardite/arthrite/phase septique (6 sem.)	**Doxycycline** + **gentamicine** 5 mg/kg/j puis **rifampicine**

CANDIDOSES SYSTÉMIQUES AIGUËS (1)

Ce sont des infections septicémiques ou viscérales à *Candida*, habituellement iatrogènes (cathéter) et nosocomiales. Elles surviennent principalement chez des immunodéprimés (neutropénie, sida, leucémies, greffes d'organe ou de moelle) ou des malades de réanimation (antibiothérapie prolongée).
Tout traitement probabiliste doit être réévalué à 48 h.

Candidémie et infections généralisées à *Candida* [1]

La dissémination est hématogène, tous les organes peuvent être infectés. Les localisations oculaires ou cutanées peuvent révéler le diagnostic devant une fièvre ou un choc septique inexpliqué.

Diagnostic

Le diagnostic est fait du vivant du malade dans seulement 15-40 % des cas.
Les hémocultures sont négatives dans 50 % des candidoses généralisées.
Les tests sérologiques et l'antigénémie *Candida* ne sont pas fiables.
La présence de *Candida* dans les selles, les urines, les crachats, un lavage bronchoalvéolaire ou sur la peau peut correspondre à une colonisation ou une infection.

Traitement

Les cathéters doivent être retirés et mis en culture, les hémocultures périphériques sont poursuivies.
Des localisations secondaires doivent être recherchées (œil, peau, os, etc.).
Un traitement est préconisé dans la mesure où :
– il est impossible de déterminer les malades qui guérissent uniquement après le retrait du cathéter ;
– la mortalité après candidémie est estimée à 40 % ;
– un traitement par **fluconazole** est efficace et bien toléré.
Un traitement empirique est démarré chez les malades neutropéniques (polynucléaires neutrophiles $< 500/mm^3$) qui restent fébriles après 3 à 5 j d'antibiothérapie probabiliste à large spectre, ou qui redeviennent fébriles sous antibiothérapie après une période d'apyrexie. Dans ce cas, le traitement de référence est l'**amphotéricine B**. Ce choix est renforcé par l'émergence de certaines espèces de *Candida* (*krusei*, *glabrata*) naturellement résistantes au **fluconazole**.
En cas d'insuffisance rénale, préférer des formulations lipidiques ou la **caspofungine** (***CANCIDAS***).
Le **fluoconazole** peut être prescrit en 1re intention chez les malades non neutropéniques sauf infection grave ou localisation secondaire.

CONSENSUS

[1] Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte, *SFAR, SPILF et SRLF*, 2004, www.infectiologie.com, www.srlf.org

CANDIDOSES SYSTÉMIQUES AIGUËS (2)

Endocardite candidosique

En augmentation avec le nombre de septicémies à *Candida*, elle est favorisée par :
– des lésions valvulaires préexistantes ;
– une toxicomanie intraveineuse ;
– une chimiothérapie ;
– une valve prothétique ;
– l'utilisation prolongée de cathéters intraveineux ;
– un antécédent d'endocardite bactérienne.

Elle survient dans > 50 % des cas après une chirurgie cardiaque.

Les hémocultures sont régulièrement positives. Le péricarde et le myocarde peuvent être également infectés.

Traitement : **amphotéricine B** (± **flucytosine**) poursuivie 6 à 10 sem. et **chirurgie** très précoce.

Candidose ophtalmique

Voie hématogène ou inoculation.
Peut toucher toutes les structures oculaires.
Clinique : douleur, scotome, vision floue.
À rechercher attentivement chez les malades de réanimation.
Traitement : **amphotéricine B** avec vitrectomie en cas d'abcès du vitré (± **flucytosine**).

Candidose urinaire

Favorisée par les gestes sur les voies urinaires, sondage, antibiothérapie et âge avancé.
Le plus souvent, candidurie sans symptôme ne justifiant pas de traitement mais peut aussi refléter une candidémie.
Traitement :
– candidurie sans symptômes : pas de traitement ;
– candidurie avec symptômes : retrait ou changement de la sonde et **fluconazole** *per os* ou IV ou **amphotéricine B** IV

CANDIDOSES SYSTÉMIQUES AIGUËS (3)

DIAGNOSTIC	TRAITEMENT	PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Candidémie chez les adultes neutropéniques	**Amphotéricine B** IV 1 mg/kg/j **Si insuffisance rénale ou allogreffe de moelle : Amphotéricine liposomale** 3-6 mg/kg/j **Caspofungine** IV IV 70 mg J1 puis 50 mg/j	Surveillance créatinine et kaliémie, perfusion lente ≥ 4 h Retrait des cathéters, si possible Pendant 14 j après guérison clinique et microbiologique, et fin de la neutropénie
Candidémie chez les adultes non neutropéniques*	**Fluconazole** 12 mg/kg/j IV ou *per os* puis 6 mg/kg/j (sauf traitement antérieur par antifongiques, colonisation avec souche résistante) **Alternatives :** **Amphotéricine B** IV 1 mg/kg/j **Caspofungine** IV 70 mg J1 puis 50 mg/j	Surveillance créatinine et kaliémie, perfusion lente ≥ 4 h Surveillance des enzymes hépatiques Retrait des cathéters, si possible Pendant 14 j après guérison clinique et microbiologique
Endocardite	**Amphotéricine B** IV 1 mg/kg/j + **5-flucytosine** 100-150 mg/kg/j *per os* en 4 prises **Chirurgie précoce**	Surveillance des concentrations sériques de **flucytosine** (pic : 70-80 mg/L, résiduelle : 30-40 mg/L)
Candidose ophtalmique	**Amphotéricine B** IV 1 mg/kg/j ou **fluconazole** 12mg/kg/j IV ou *per os* ± vitrectomie	6-12 sem. après la chirurgie

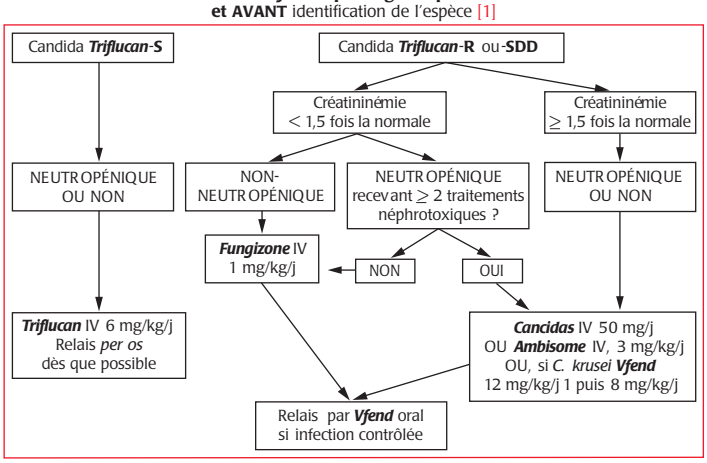
Sensibilité habituelle des espèces de *Candida* aux antifongiques**

Espèces de *Candida*	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Flucytosine	Amphotéricine B
C. albicans	S***	S	S	S	S
C. tropicalis	S	S	S	S	S
C. parapsilosis	S	S	S	S	S
C. glabrata	S-DD à R	S-DD à R	S	S	S à I
C. krusei	R	S-DD à R	S	I à R	S à I
C. lusitaniae	S	S	S	S	variable

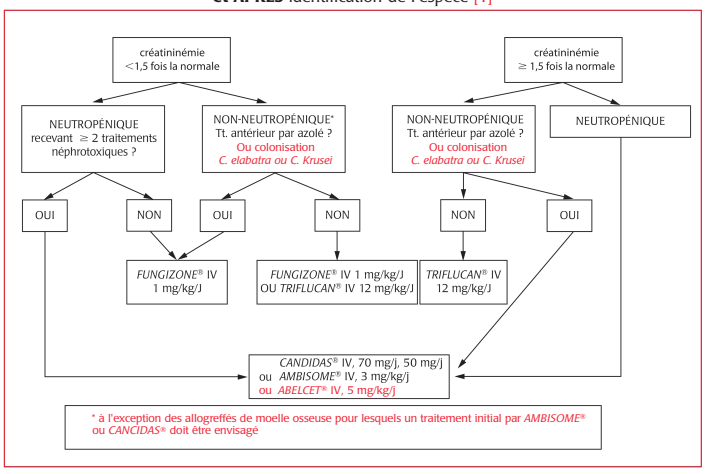
* sauf allogreffés de moelle osseuse où ***AMBISOME*** ou ***CANCIDAS*** doivent être envisagés
** D'après Guidelines for Treatment of Candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004 ; 38 :161-89.
*** S : sensible, I : intermédiaire, R : résistant, S-DD : sensibilité dépendante de la dose, risque d'échec si dose non maximale (**fluconazole** 12 mg/kg/j et **Itraconazole** avec concentrations plasmatiques ≥ 0,5 mg/L).

CANDIDOSES SYSTÉMIQUES AIGUËS (4)

Traitement des candidoses systémiques aiguës après isolement d'une levure et AVANT identification de l'espèce [1]



Traitement des candidoses systémiques aiguës après isolement d'une levure et APRÈS identification de l'espèce [1]



CONSENSUS

[1] Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte, *SFAR, SPILF et SRLF*, 2004, www.infectiologie.com, www.srlf.org

ANTIFONGIQUE - AMPHOTÉRICINE B (1)

Amphotéricine B

FUNGIZONE					
FUNGIZONE orale	1 fl. 40 mL + pip (enf. et nourr.)	5,72	I	65 %	5,72
En 2 à 3 prises orales en dehors des repas					
A. : 1,5 à 2 g/j	40 gél. 250 mg	8,78	I	65 %	0,22
E. et N. : 50 mg/kg/j (1 càc/10 kg/j)	40 mL (fl.)	5,72	I	65 %	0,14
FUNGIZONE injectable	1 fl. 50 mg (à diluer dans du glucosé 5 %)	HOP	I		
En 1 perfusion lente/j de 6 à 10 h					
0,7 à 1 mg/kg/j à doses progressives					

ANTIFONGIQUE - AMPHOTÉRICINE B (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Antifongique lipophile qui active les canaux potassiques à faibles concentrations et crée, à plus fortes concentrations, des pores dans la membrane cytoplasmique des champignons.

PHARMACOCINÉTIQUE

Par les méthodes actuelles, les dosages d'**amphotéricine B** ne sont pas corrélés aux résultats cliniques.
Usage *per os* (pas d'absorption digestive), en topique (cutané ou préparation magistrale), ou par voie intraveineuse. Concentrations sériques proportionnelles aux doses administrées, inchangées au cours de l'insuffisance rénale ou hépatique en raison d'une métabolisation *in situ* (> 80 %). Bonne diffusion dans les liquides inflammatoires (plèvre, péritoine, synoviale, humeur aqueuse, vitré) avec des concentrations au 2/3 de la concentration sérique résiduelle. Faible diffusion dans les méninges (2-4 %). Élimination urinaire et biliaire.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : *Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Blastomyces dermatidis, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Paracoccidioides brasiliensis*.
Espèces inconstamment sensibles : *C. lusitaniae, C. glabrata, Aspergillus* sp., *Fusarium* sp., *Trichosporon beigelii*, *Actinomyces* sp., *Pseudallescheria boydii*, mucorales.
Résistances acquises : exceptionnelles.

INDICATIONS

– Infections invasives à *Candida*.
– Aspergillose.
– Cryptococcose.
– Coccidioïdomycose, blastomycose, histoplasmose.
– Aspergillose.
– Mucormycose.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse.
Allergie connue.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale : adapter la dose à la clairance de la créatinine :
– 10-30 mL/min : 0,5 mg/kg/j ;
– < 10 mL/min et dialyse : 0,5 mg/kg/48 h.

EFFETS SECONDAIRES

Fréquents : céphalées, frissons, fièvre, hypotension, toxicité veineuse.
Rares : tachypnée, choc anaphylactique, collapsus cardiovasculaire.
Troubles généraux : malaise, douleurs des muscles et articulations.
Troubles digestifs : anorexie, dyspepsie, vomissements, nausées, douleurs épigastriques.
Troubles neurologiques : vertiges, convulsions, paresthésies.
Troubles rénaux et métaboliques : toxicité rénale (80 %), hypokaliémie, hyperuricémie, protéinurie, hématurie, hyponatrémie, hypomagnésémie.
Troubles biologiques : anémie normochrome, leucopénie, agranulocytose, thrombopénie, augmentation des enzymes hépatiques, de la bilirubine, des phosphatases alcalines.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments néphrotoxiques.
Hypokaliémiants.

Précautions d'emploi de la fungizone injectable

- Diluer l'**amphotéricine B** dans 500 à 1 000 mL de sérum glucosé 5 % (concentration de 0,1 mg/mL).
- Administrer une dose test de 1 mg en 1 h pour apprécier la tolérance clinique puis perfuser le reste de la dose en 4 à 10 h en fonction de la tolérance.
- En cas de fièvre ou frissons, ralentir le débit et injecter 25 mg d'**hémisuccinate d'hydrocortisone** en IV lente à répéter 1/2 h avant chaque perfusion.
- Hydratation par au moins 1 L de sérum physiologique avec potassium et magnésium.
- La toxicité veineuse de l'**amphotéricine B** nécessite souvent un abord veineux central.
- Surveillance : créatinine, ionogramme sanguin, calcémie, phosphorémie, hémogramme 2 à 3 fois/sem. au début puis une fois par semaine en traitement d'entretien.

ANTIFONGIQUE - AMPHOTÉRICINE B (3) - LIPOSOMALE

■ Amphotéricine B liposomale

AMBISOME					
Mycoses systémiques : A. et E. : 3 à 5 mg/kg/j en 1 perfusion quotidienne de 30 à 60 min **Leishmanioses viscérales** : dose cumulative de 18 à 24 mg/kg à administrer en 6 inj. (1 inj./j pendant 5 j puis une 6e inj. au 10e j) Peu de données chez les immunodéprimés	10 fl. de 50 mg	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Amphotéricine B insérée dans la membrane de liposomes d'un diamètre < 100 nm permettant une diffusion tissulaire plus élevée et une moindre toxicité rénale que l'**amphotéricine B** libre.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : *Candida albicans, Rhodotorula, Aspergillus fumigatus, Cryptococcus neoformans*, mucormycoses, *Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatidis, Sporothrix shenckii, Coccidioides immitis*.
Espèces inconstamment sensibles : *Candida parapsilosis, Conidiobolus*, sporotrichose lymphocutanée, coccidioïdomycose pulmonaire diffuse.

INDICATIONS

Mycoses systémiques et/ou profondes à *Aspergillus* ou *Candida* en cas d'insuffisance rénale préexistante ou secondaire à l'administration d'**amphotéricine B** libre : créatininémie ≥ 220 µmol/L ou clairance de la créatinine ≤ 25 mL/min.
Leishmanioses viscérales.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.
Allergie connue à l'**amphotéricine B**.

EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires rapportés avec l'**amphotéricine B** libre peuvent survenir avec ***AMBISOME***.

MODE D'ADMINISTRATION

Reconstituer le médicament dans du glucosé à 5 % de façon à obtenir une concentration finale à administrer comprise entre 0,2 et 2 mg/mL.
Une dose-test initiale de 1 mg/kg doit être injectée en 15 min. En l'absence de toxicité, administrer le reste de la perfusion en 30 à 60 min. Ralentir le débit de perfusion en cas de gêne.
En cas de réactions aiguës, se référer aux précautions d'emploi de l'**amphotéricine B** non liposomale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Enfant : doses par kg de poids corporel identiques à l'adulte.
Insuffisant rénal : en cas d'aggravation de la fonction rénale, il est proposé d'abaisser les doses à 1,5 mg/kg/j de manière transitoire ou d'espacer les perfusions.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Risque de torsades de pointes : **terfénadine**, **vincamine**, **astémizole**, **érythromycine IV**, **halofantrine**, **pentamidine**, **sultopride**, **amiodarone**, **bépridil**, **disopyramide**, **quinidiniques**, **sotalol**.
Digitaliques : toxicité augmentée en cas d'hypokaliémie.
Hypokaliémiants : l'hypokaliémie augmente le risque de torsades de pointes.
Zidovudine : augmentation de la toxicité hématologique.
Ciclosporine, **tacrolimus** : augmentation de la toxicité rénale.

ANTIFONGIQUES AZOLÉS (1)

■ Fluconazole

TRIFLUCAN					
En 1 prise/j Candidose oropharyngée : 50-100 mg/j pendant 7 à 21 j Candidose œsophagienne : 100 à 200 mg/j Candidose systémique : 10 mg/kg/j pendant 3 j puis 400 mg/j pendant 4 sem.	7 gél. 50 mg 7 gél. 100 mg 60 gél. 100 mg 1 fl. 100 mg 7 gél. 200 mg 30 gél. 200 mg 1 fl. 200 mg 5 fl. 400 mg	24,47 29,58 HOP HOP 52,15 194,32 HOP HOP	I I I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 	3,50 4,23 7,45 6,48
BEAGYNE					
Candidoses aiguës vaginales et périnéales : 150 mg *per os* en prise unique	1 gél. 150 mg	14,87	I	NR	14,87

PROPRIÉTÉS

Antifongique bis-triazolé hydrosoluble actif sur les levures *Candida* (sauf *krusei* et *glabrata*) et *Cryptococcus*.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os* ou intraveineux, biodisponibilité de 85-95 %, concentration d'équilibre après 5-7 j de traitement, bonne diffusion tissulaire y compris le LCR (> 60 % des concentrations plasmatiques), métabolisation hépatique faible, élimination rénale sous forme active (80 %), hémodialysable.

INDICATIONS

– Candidoses : oropharyngées, œsophagiennes, systémiques à souches sensibles.
– Cryptococcose y compris neuroméningée.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse, **allaitement** et enfants.
Allergie au **fluconazole** et aux autres dérivés azotés.
Association avec le **cisapride** et l'**astémizole** (risque de torsades de pointes).
Association avec les **antivitamines K** (risque hémorragique).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les souches de *Candida glabrata* ont une sensibilité réduite au **fluconazole** : risque d'échec à 6 mg/kg/j, préférer des doses de 12 mg/kg/j ou l'**amphotéricine B**.
Les souches de *Candida krusei* sont fréquemment résistantes, préférer l'**amphotéricine B**.
Insuffisance rénale : adapter les doses à la clairance de la créatinine :
– 10-30 mL/min : 50-400 mg/48 h ;
– < 10 mL/min : 50-400 mg/72 h ;
– hémodialyse : 200 mg en fin de séance.

EFFETS SECONDAIRES

Nausées, douleurs abdominales, diarrhées, céphalées, rash, augmentation des transaminases, dermatite exfoliative, anaphylaxie, thrombocytopénie, leucopénie, hépatite exceptionnellement mortelle.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Augmentation des concentrations sériques : **ciclosporine**, **sulfamides hypoglycémiants**, **phénytoïne**, **clarithromycine**, **rifabutine**, **zidovudine**, **théophylline**.
Diminution des concentrations de **fluconazole** par la **rifampicine** : espacer les prises de 12 h.
Association avec certains médicaments contre-indiquée (*cf.* Contre-indications).

ANTIFONGIQUES AZOLÉS (2)

■ Kétoconazole

NIZORAL					
En 1 prise au moment du repas A. : 200 à 800 mg/j E. : 4 à 7 mg/kg/j	10 cp. séc. 200 mg	13,61	I	35 %	1,36

PROPRIÉTÉS

Dérivé imidazolé fongistatique inhibiteur de la synthèse de l'ergostérol à large spectre d'action (*Candida*, les agents des entomophthoromycoses, *Scedosporium* et certains champignons dimorphiques dont *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Paracoccidioides*) sauf *Aspergillus*, *Candida glabrata* et les agents des mucormycoses dont les indications sont réduites par l'apparition de nouveaux dérivés azolés mieux tolérés.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os* ou en topiques, absorption digestive variable et améliorée par un pH acide (jus de fruits, *Coca-cola*) et un repas riche en graisse, biodisponibilité variable nécessitant un contrôle des concentrations sériques (≥ 1 µg/L). Liaison protéique ≥ 90 % ; bonne diffusion dans l'épiderme, les annexes, la sueur, le liquide articulaire, le poumon, les sécrétions vaginales. Très faible diffusion (non thérapeutique) dans les urines, l'os, la salive et les méninges. Métabolisation hépatique et élimination sous forme inactive biliaire (57 %) et rénale (13 %), non dialysable.

INDICATIONS

– Candidoses cutanées ou muqueuses : muguet oropharyngé, œsophagite, vaginite et en seconde intention dans les dermatophytoses et les infections à *M. furfur*.
– Mycoses à champignons dimorphiques : histoplasmose, blastomycose, paracoccidioïdomycose chez l'immunocompétent (ou **amphotéricine B**, **itraconazole**).

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse, **allaitement** et absence de contraception efficace.
Allergie aux azolés ou au **kétoconazole**.
Association aux **anti-H_2**.
Association au **cisapride** et l'**astémizole** (risque de torsades de pointes).
Griséofulvine, médicaments hépatotoxiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance des transaminases 2 fois avant le traitement puis tous les 15 j, arrêt si augmentation à 2-3 fois à la normale et prévenir les malades d'arrêter le traitement en cas de signes d'hépatites (anorexie, nausées, malaise, vomissements).

EFFETS SECONDAIRES

Hépatotoxicité : élévation des transaminases (5-10 %), hépatites immuno-allergiques cytolytiques ou cholestatiques (1/15 000) modérées et réversibles à l'arrêt du traitement.
Troubles digestifs (fréquents et diminués par les repas) : anorexie, nausées, vomissements (3 %), diarrhées, douleurs abdominales.
Troubles hormonaux par diminution de la testostérone dépendante de la dose (au-delà de 400 mg/j) : gynécomastie (3-8 %), diminution de la libido, impuissance sexuelle, oligospermie, chute des cheveux, irrégularité des règles, réversibles à l'arrêt du traitement.
Divers : éruptions cutanées (10 %), prurit, céphalées, vertiges, asthénie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Potentialisation des **antivitamines K**.
Augmentation des concentrations sériques de la **ciclosporine**.
Rifampicine et **isoniazide** : diminution des concentrations sériques de **kétoconazole** nécessitant un intervalle de 12 h entre les prises.
Respecter un délai de 2 h entre la prise de pansements gastriques ou de **didanosine** et celle de **kétoconazole**.
Effet antabuse avec l'alcool.
Risque de torsades de pointes si association avec le **cisapride**.

ANTIFONGIQUES AZOLÉS (3)

■ Miconazole

DAKTARIN					
En 4 prises en dehors des repas A. : 2 c-mes. x 4/j E. et N. : 1 c-mes. x 4/j	1 tube de 40 g à 2 %	5,32	I	65 %	5,32

PROPRIÉTÉS
Dérivé azolé dont les indications ont été supplantées par des dérivés azolés plus récents (**fluconazole**).

PHARMACOCINÉTIQUE
Utilisation par voie locale. Le passage transcutané est de l'ordre de 9 %.

INDICATIONS
Traitement des candidoses orales : muguet, perlèche, glossites, gingivites, stomatites.

CONTRE-INDICATIONS
– Contre-indication avec : **antivitamines K**, **astémizole**, **cisapride**, **sulfamides hypoglycémiants**.
– Allergie au **miconazole**.
– Insuffisance hépatique.

Allergie au **miconazole**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Administrer à distance des repas.
Conserver dans la bouche 2 ou 3 min avant d'avaler.

EFFETS SECONDAIRES
Troubles digestifs, nausées, vomissements, diarrhée.
Réactions anaphylactiques exceptionnelles.

ANTIFONGIQUES AZOLÉS (4)

■ Itraconazole

SPORANOX					
En 1 prise *per os* après un repas A. : 200 à 400 mg/j	30 gél. 100 mg 150 mL sol. buv. à 10 mg/mL	84,84 89,22	I I	65 % 65 %	2,83 0,59

PROPRIÉTÉS

Triazolé à large spectre d'action actif sur *Aspergillus*, de nombreux champignons dimorphes (*Histoplasma, Blastomyces, Paracoccidioides, Sporothrix*), des levures (*Candida, Cryptococcus, Pytirosporum*) ainsi que des dermatophytes (*Épidermophyton, Microsporum, Trichophyton*) et certaines moisissures (chromomycoses).

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage uniquement *per os*, biodisponibilité variable de l'ordre de 55 % améliorée par l'absorption d'un repas, concentration d'équilibre obtenue après 5 à 7 j de traitement entre 0,1 et 0,3 mg/L, bonne diffusion tissulaire sauf le LCR et les urines, métabolisation hépatique en dérivé actif (hydroxy-itraconazole), excrétion biliaire.

INDICATIONS

– Aspergillose (souvent en relais d'un traitement par **amphotéricine B**) : pulmonaire invasive, généralisée et pneumopathie nécrosante (efficacité modeste au cours des aspergillomes, de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique).
– Infections à champignons dimorphiques : sporotrichose, coccidioïdomycose, paracoccidioïdomycose, histoplasmose, chromomycoses, cryptococcose, candidoses (sauf *C. glabrata* et *krusei*).

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse, **allaitement** et enfants.
Allergie aux triazolés ou à l'**itraconazole**.
Association au **cisapride** et à l'**astémizole** (risque de torsades de pointes).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance des concentrations sanguines après la première semaine de traitement en raison des variations individuelles de la biodisponibilité (dose de charge recommandée de 600 mg en 2 prises).
Contrôle des enzymes hépatiques tous les mois.
Prendre les gélules au cours d'un repas.
Ne pas ouvrir les gélules lors d'une administration par sonde gastrique.
Au cours du sida, préconiser un traitement à 400 mg/j.
Insuffisance rénale : pas de diminution de l'élimination.
Insuffisance hépatique : demi-vie allongée à surveiller par des dosages.

EFFETS SECONDAIRES

Mineurs (2-20 %) : nausées (10 %), vomissements (5 %), diarrhée (3 %), douleurs abdominales (1,5 %), céphalées (3,8 %), anorexie (1 %), dyspepsie, gastralgie, élévation des transaminases (3 %), hépatites, rash (8,6 %), asthénie (3 %).
Rare : syndrome d'excès d'hormones minéralocorticoïdes avec hypokaliémie, hypocalcémie et œdèmes des membres inférieurs.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Contre-indications : **cisapride**, **astémizole**.
Didanosine (prendre l'**itraconazole** 2 h avant).
Diminution des concentrations sériques d'**itraconazole** par : **rifampicine** (intervalle de 12 h), **phénobarbital**, **phénytoïne**.
Augmentation des concentrations sériques d'**itraconazole** avec la **ciclosporine**, les **digitaliques**.
Augmentation des effets des **antivitamines K** et des **sulfamides hypoglycémiants**.
Risque de torsades de pointes si association avec la **cisapride**.

ANTIFONGIQUES AZOLÉS (5)

■ Voriconazole

VFEND					
Au moins 1 h avant ou après un repas	28 cp. 50 mg	HOP	I		
Doses de charge pendant 24 h :	56 cp. 50 mg	HOP	I		
IV : A. et E. 6 mg/kg x 2/j	14 cp. 200 mg	HOP	I		
Per os chez A. ≥ 40 kg : 400 mg x 2/j, A. < 40 kg : 200 mg x 2/j, E. 6 mg/kg x 2/j	28 cp. 200 mg	HOP	I		
	56 cp. 200 mg	HOP	I		
Doses d'entretien (toutes les 12 h) :	170 mL sol. buv.	HOP	I		
IV : A. et E. 4 mg/kg x 2/j	40 mg/mL				
Per os chez A. ≥ 40 kg : 200 mg x 2/j, A. < 40 kg : 100 mg x 2/j, E. 4 mg/kg x 2/j	1 fl. 200 mg pdre. inj.	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Triazolé fongicide, inhibant la biosynthèse de l'ergostérol, actif sur de nombreux champignons pathogènes.

PHARMACOCINÉTIQUE

Per os ou IV, absorption orale rapide diminuée par la prise de graisse, biodisponibilité 96 %, pharmacocinétique non linéaire avec augmentation des concentrations plus que proportionnelles à la dose, large distribution tissulaire, métabolisation et élimination hépatiques (principalement par le CYP3A4).

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles *in vitro* : *Candida* spp. (dont *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*)., *Aspergillus* spp. (dont *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*) *Scedosporium* spp. (dont *S. apiospermum* et *S. prolificans*), *Fusarium*.

INDICATIONS

Traitement des aspergilloses invasives chez l'immunodéprimé, des infections graves à *Candida*, des infections graves à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse. **Allaitement**. Allergie au **voriconazole**. Enfant de moins de 2 ans.
Terfénadine, **astémizole**, **cisapride**, **pimozide**, **quinidine** : risque de torsade de pointe.
Rifampicine, **carbamazépine**, **phénobarbital** : diminution des concentrations de **voriconazole**.
Dérivés de l'ergot de seigle (**ergotamine**, **dihydroergotamine**) : risque d'ergotisme.
Sirolumus : risque d'augmentation des concentrations de **sirolimus**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Hypersensibilité croisée avec autres azolés.
Toxicités multiples dont rénales, hépatiques, cutanées et oculaires.
Pas d'adaptation de doses chez les sujets âgés.
Contient du lactose.

EFFETS SECONDAIRES

Très fréquents (< 1/10) : fièvre, céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, œdèmes, rash, troubles de la vision (30 %).
Fréquents (< 1/100) : frissons, asthénie, douleurs dorsales et thoraciques, réactions au site d'injection, œdème facial, syndrome grippal, hypotension, thrombophlébite, anomalies hépatiques (13,4 %), ictère, chéilite, gastro-entérite, thrombocytopénie, anémie, leucopénie, pupura, hypokaliémie, hypoglycémie, étourdissements, confusion, dépression, anxiété, tremblements, agitation, paresthésies, détresse respiratoire, œdème pulmonaire, sinusite, prurit, photosensibilité, alopécie, dermatite exfoliative, insuffisance rénale aiguë, hématurie.
D'autres toxicités moins fréquentes (< 1/100) ne sont pas détaillées ici.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Inhibiteur du CYP3A4 : *cf.* contre-indications.
Alcaloïdes de la pervenche : risque de neurotoxicité accrue.
Benzodiazépines : risque de potentialisation de l'effet sédatif.
Ciclosporine : diviser par 2 la dose de **ciclosporine** et surveillance des concentrations.
Inhibiteurs de protéases et **non nucléosidiques** du VIH : surveillance étroite.
Oméprazole : diviser par 2 la dose d'**oméprazole**.
Phénytoïne : surveiller les concentrations de **phénytoïne**.
Rifabutine : risque d'uvéite et de toxicité hématologique.
Sulfamides hypoglycémiants : risque d'hypoglycémie.
Statines : risque de rhabdomyolyse.
Tacrolimus : diviser par 3 la dose de **ciclosporine** et surveillance des concentrations.

ANTIFONGIQUES AZOLÉS (6)

■ Posaconazole

NOXAFIL					
Infections fongiques sévères : 400 mg x 2/j Candidoses oropharyngées : J1 200 mg/j puis 100 mg/j pendant 13 j Prophylaxie des infections fongiques invasives : 200 mg x 3/j à débuter plusieurs jours avant le début estimé de la neutropénie et à poursuivre 7 j après remontée des PNN > 500/mm³	105 mL sol. buv. 40 mg/mL	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Antimycotique à usage systémique.

INDICATIONS

Traitement curatif des infections fongiques suivantes :
– Aspergillose invasive chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou à l'**itraconazole**.
– Fusariose.
– Chromoblastomycose.
– Coccidioïdomycose.
– Candidose oro-pharyngée.
Prophylaxie des infections fongiques invasives.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **posaconazole**.
Malabsorption du glucose et du galactose.
Grossesse, **allaitement**, absence de contraception orale efficace.
Déconseillé chez les moins de 18 ans.

EFFETS SECONDAIRES

Neutropénie, leucopénie, anémie, éosinophilie.
Syndrome hémolytique et urémique.
Insuffisance surrénalienne, hyperglycémie.
Psychose, dépression.
Céphalées, convulsions, neuropathie périphérique, diplopie.
Allongement du QT, mort subite, TV, IDM, insuffisance cardiaque.
Pneumopathie interstitielle.
Pancréatite aiguë, élévation des transaminases, hépatite.
Insuffisance rénale aiguë.
Rash, alopécie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le **posaconazole** inhibe le CYP3A4, il est donc contre-indiqué avec les médicaments substrats du CYP3A4 (**astémizole**, **terfénadine**, **cisapride**, **pimozide**, **quinidine**, **bépridil**, **alcaloïdes de l'ergot de seigle**, **ergotamine** et **dihydroergotamine**).
Baisse des concentrations plasmatiques du **posaconazole** si administration avec les **antiacides**.
Augmentation des concentrations d'**antiarythmiques** (**amiodarone**, **quinidine**).
Associations à éviter : **bépridil**, contraceptifs oraux, **inhibiteurs de la pompe à protons**, **sildénafil**, **millepertuis** ; **rifampicine** contre-indiquée.

ANTIFONGIQUES - ASPOFUNGINE

■ Caspofungine

CANCIDAS					
En perfusion lente de 1 h : 70 mg le 1er jour puis 50 mg/j à partir du 2e j (ou poursuivre à 70 mg/j si poids ≥ 80 kg)	1 fl. 50 mg 1 fl. 70 mg		I I		

PROPRIÉTÉS

Antifongique de la classe des échinocandines, fongicide, inhibiteur de la synthèse des 1,3-béta-glycanes qui sont un composant essentiel de la paroi fongique.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage par voie veineuse, bonne distribution y compris dans le LCR (75 % des concentrations sériques), pas de métabolisation, élimination urinaire, hémodialysable.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles *in vitro* : *Candida* (moindre activité sur *C. parapsilosis*), *Aspergillus sp.*, *Pneumocystis carinii*.

INDICATIONS

Traitement de recours de l'aspergillose invasive chez les adultes réfractaires ou intolérants à l'**amphotéricine B**, à des formulations lipidiques de l'**amphotéricine B**, et/ou à l'**itraconazole**.

Traitement de la candidose invasive chez les patients adultes.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.

Allergie à la **caspofungine**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Traitement encore en cours d'évaluation, à prescrire après conseil auprès d'un spécialiste en infections fongiques.

Ne pas administrer ni mélanger avec d'autres médicaments.

EFFETS SECONDAIRES

Fièvre, nausées, vomissements, complications au point d'injection, bouffées vasomotrices.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ciclosporine : hépatotoxicité.

ANTIFONGIQUES-5-FLUOROCYTOSINE

■ Flucytosine

ANCOTIL					
En 4 prises *per os* 100 à 200 mg/kg/j	100 cp. séc. 500 mg	56,51	I	35 %	0,57
ANCOTIL injectable 1 % En 4 perfusions/j de 45 min ou en perfusion continue 100 à 200 mg/kg/j	5 fl. 250 mL		I		

PROPRIÉTÉS

Analogue nucléosidique inhibiteur non compétitif de la thymidylate synthétase qui participe à la synthèse de l'ADN chez certaines levures. Son usage est limité par sa toxicité médullaire, son activité moindre que l'**amphotéricine B** sur les espèces sensibles et l'émergence rapide de mutants résistants en monothérapie.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os* (biodisponibilité 90 %), par voie veineuse, bonne distribution y compris dans le LCR (75 % des concentrations sériques), pas de métabolisation, élimination urinaire, hémodialysable.

MICROBIOLOGIE

Espèces sensibles : *Candida* sp., cryptocoque, agents de la chromomycose, *Aspergillus* sp.

INDICATIONS

En association avec l'**amphotéricine B** dans les infections sévères.

– Candidoses profondes sévères et endocardites à *Candida*.

– Aspergillose invasive sévère.

– Cryptococcose neuroméningée sévère.

– Chromomycose (seule indication en en monothérapie).

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse (sauf indication vitale).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Tester la sensibilité de la souche par la méthode des disques.

Utiliser en association avec l'**amphotéricine B** à la dose habituelle de 0,3 mg/kg/j pour diminuer la toxicité rénale de l'association.

Surveillance bihebdomadaire des concentrations plasmatiques (pic entre 35 et 100 mg/L), des enzymes hépatiques et de la numération sanguine.

Insuffisance rénale : adapter la dose à la clairance de la créatinine :

– 30-50 mL/min : 25 à 50 mg/kg/12 h ;

– 10-30 mL/min : 25 à 50 mL/kg/24 h ;

– < 10 mL/min et hémodialyse 15 à 25 mg/kg/24-48 h (après l'hémodialyse).

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs dépendants de la dose (6 %) : anorexie, nausées, vomissements, diarrhées, entérocolites (rares).

Troubles hématologiques (22 %) : leucopénie, thrombocytopénie, anémie, aplasie médullaire, pancytopénie.

Manifestations allergiques : rashs, phototoxicité, érythème, prurit, œdèmes, prurit.

Troubles neurologiques : neuropathies périphériques, hallucinations, confusions, céphalées, vertiges.

Apport sodé : 34 mmol de NaCl par flacon.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments hématotoxiques.

COQUELUCHE

La coqueluche est une toxi-infection bactérienne endémo-épidémique due à *Bordetella pertussis*. Elle est présente dans le monde entier et occasionne 300 000 morts, en particulier chez les nourrissons. En raison d'une recrudescence récente en France, le calendrier vaccinal a été modifié avec des injections de rappel chez l'adolescent et l'adulte. Il n'y a ni réservoir animal, ni portage asymptomatique connu en dehors des épidémies. La transmission se fait directement par les sécrétions respiratoires des malades. L'immunité vaccinale disparaît au bout de 10 ans et des formes atypiques de l'adulte constituent une source majeure de transmission. Le diagnostic devrait être évoqué devant une toux chronique de l'adulte.

Clinique

- **Incubation** : 7-15 j.
- **Phase invasive** (7-15 j) : trachéo-bronchite banale accompagnée d'une toux spasmodique prédominant la nuit et parfois émétisante. La contagiosité dure 3 sem. après le début des signes en l'absence de traitement antibiotique.
- **Phase des quintes** : quintes de toux, reprise inspiratoire bruyante (cri du coq) et parfois cyanose, se terminant par une expectoration muqueuse épaisse voire un vomissement. Peu fréquentes chez les nourrissons et rares chez les adultes. L'examen clinique et les examens complémentaires sont normaux.
- **Phase de déclin** (4e semaine) : avec une guérison entre la 6e et la 8e semaine.

Complications

- **Respiratoires** : surinfections bronchiques, pneumopathies (principale cause de décès), atélectasies, augmentation de la pression intrathoracique (hémorragies sous-conjonctivales, épistaxis, pétéchies du visage, pneumothorax, emphysème sous-cutané, hernies et prolapsus rectal).
- **Neurologiques** : rares chez l'adulte : convulsions (3 %), encéphalopathie coquelucheuse (0,9 %), hémorragies cérébrales secondaire aux efforts de toux.

Diagnostic

- **Lymphocytose** parfois > 15 000/mm^3.

Pour les enfants hospitalisés : culture et PCR. Pour les autres, PCR jusqu'au 20e jour d'évolution puis sérologie (sauf vaccination récente). Seuls les anticorps antitoxine pertussis (TP) sont spécifiques.

Traitement

Curatif et isolement (se référer au BEH n°7/2005)

- Éviction légale dans les milieux à risque : milieu familial, haltes-garderies, crèches familiales ou collectives, assistantes maternelles, hôpitaux, écoles et collectivités ; pendant 5 j après le début d'une antibiothérapie par un **macrolide** ou par un autre antibiotique efficace.
- Hospitalisation des nourrissons en soins intensifs si besoin : surveillance permanente respiratoire et cardiaque, aspiration bronchique, hydratation et nutrition.
- Antibiotique dirigé contre *B. pertussis* : **clarithromycine** 15 mg/kg/j en 2 prises x 7j (max. 500 mg x 2/j chez l'enfant, 500 à 1 000 mg/j en 2 prises chez l'adulte), ou **azithromycine** 10 mg/kg J1 puis 5 mg/kg/j J2-J5 (max. 500 mg J1 puis 250 mg/j).
- Antitussifs et sédatifs inefficaces.
- Antibiothérapie en cas de surinfection bactérienne.
- Traitement symptomatique des complications, antibiothérapie en cas de surinfection bactérienne.

Antibioprophylaxie

Sujets contacts non vaccinés : idem traitement curatif (*cf. Curatif et isolement* ci-dessus).

Vaccination

- Recommandée avec une primovaccination à 2, 3 et 4 mois de vie. Rappels entre 16 et 18 mois, entre 11 et 13 ans et certains adultes (*cf.* dans le chapitre *Pédiatrie* Calendrier vaccinal [1]). Le vaccin « cellulaire » n'est plus disponible en France. Il n'existe pas de vaccin monovalent anticoquelucheux : utliser le ***REPEVAX*** chez l'adulte.
- Référence : BEH n° 7/2005, Guide des vaccinations, comité technique des vaccinations, INPES, 2006.

VACCIN ANTICOQUELUCHEUX

■ Bordetella pertussis + anatoxine + hémagglutinine + virus poliomyélitique

TÉTRAVAC-ACELLULAIRE					
A. et E. > 2 mois : 3 inj. SC ou IM à 1 mois d'intervalle puis rappel à 1 ou 2 ans	1 ser. 0,5 mL	15,24		65 %	15,24

PROPRIÉTÉS

Vaccin élaboré à partir de toxine et d'antigènes pertussiques, mieux tolérés que le vaccin à germes entiers. Des incertitudes sur son équivalence immunogène le font prescrire préférentiellement, en France, au rappel tardif entre 11 et 13 ans.

INDICATIONS

Prévention de la coqueluche en particulier pour les rappels tardifs.
Ce vaccin protège également de la diphtérie, du tétanos et de la poliomyélite.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse.

■ Vaccin anticoquelucheux + vaccin antitétanique + vaccin antidiphtérique + vaccin antipoliomyélitique

REPEVAX					
Idem E.> 3 ans et A.	1 ser. 0,5 mL	27,62		65 %	27,62
BOOSTRIXTETRA					
Idem E.> 4 ans et A.	1 ser. 0,5 mL	27,62		65 %	27,62

PROPRIÉTÉS

Vaccins combinés contre le tétanos (anatoxine), la diphtérie (faible dose d'anatoxine), la poliomyélite (virus inactivés sérotypes 1, 2 et 3) et la coqueluche (acellulaire).

INDICATIONS

Vaccination de rappel des adolescents et des adultes contre la diphtérie (faible dose), le tétanos, la polyomyélite et la coqueluche.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux anatoxines tétanique, diphtérique, coquelucheuse et le virus poliomyélitique, aux antibiotiques présents à l'état de trace (**néomycine**, **streptomycine**, **polymyxine B**), ou en cas de réaction sévère à une administration antérieure d'un vaccin.
Antécédent de complication neurologique après vaccination.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse, allaitement : déconseillé
Différer la vaccination en cas d'infection fébrile intercurrente.
À conserver entre + 2 et + 8 °C. Agiter avant l'emploi.

EFFETS SECONDAIRES

Réactions douloureuses, érythémateuses ou nodulaires au point d'injection, abcès aseptique exceptionnel.
Frissons, fièvre. Diarrhée, vomissements. Rash cutané, choc anaphylactique.
Paralysie ascendante et syndrome de Guillain-Barré (***BOOSTRIXTETRA***).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune.

Indications de vaccination chez l'adulte

Depuis 2004, la vaccination coquelucheuse est recommandée chez : **les professionnels en contact avec des nourrissons** trop jeunes pour avoir reçu 3 doses de vaccin coquelucheux, c'est-à-dire le personnel médical et paramédical des maternités, des services de néonatologie, de tout service de pédiatrie prenant en charge des nourrissons âgés de moins de 6 mois. Pour les **étudiants des filières médicales ou paramédicales**, il est recommandé d'administrer cette vaccination à l'occasion d'un rappel dTP en utilisant un vaccin à quatre valences (***REPEVAX***, ***BOOSTRIXTETRA***) ; et pour les **adultes susceptibles de devenir parents** dans un proche avenir et les **membres du foyer à l'occasion d'une grossesse** (enfant qui n'est pas à jour pour cette vaccination, adulte qui n'a pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des 10 dernières années), selon les modalités suivantes :
– père et enfants : durant la grossesse de la mère ;
– mère : le plus tôt possible après l'accouchement.

GRIPPE (1)

La grippe saisonnière est une infection virale épidémique due aux virus influenza (types A et B).

La transmission interhumaine se fait par l'intermédiaire des particules virales aérosolisées par les malades. La durée d'incubation varie de 18 à 72 h en fonction de l'inoculum. Le virus est détectable dans les sécrétions respiratoires dans les 24 h qui précèdent la maladie et disparaît en 5-10 j. Les anticorps apparaissent au bout d'une semaine et persistent plusieurs années. L'immunité acquise contre une souche protège contre l'infection (intérêt d'un vaccin). Cependant, il apparaît régulièrement de nouveaux variants antigéniques qui expliquent la survenue d'épidémies et la nécessité de revacciner chaque année les personnes à risque.

Le virus de la grippe aviaire (virus H5N1), s'il mutait, pourrait être responsable d'épidémies chez l'homme. À l'heure actuelle, le virus se transmet de l'oiseau vers l'homme mais aucun cas de transmission interhumaine n'a été clairement rapporté. Pour plus de renseignements : www.grippe aviaire.gouv.fr.

La grippe A est liée au virus H1N1 qui a muté à partir d'un virus d'origine porcine. La transmission est interhumaine et le virus est actuellement responsable d'une épidémie mondiale. L'incubation et les signes cliniques sont superposables à ceux de la grippe saisonnière. L'immunité vis-à-vis de la grippe saisonnière ne protège pas de la grippe A. Pour plus de renseignements : www.pandemie-grippale.gouv.fr/.

Manifestations cliniques

- Non spécifiques et de début souvent brutal.
- Initialement : fièvre, frissons, sueurs, céphalées, myalgies (extrémités des muscles du dos), douleurs à la mobilisation des globes oculaires, malaise, anorexie, parfois prostration.
- Puis diminution des signes généraux et augmentation des signes respiratoires : toux avec brûlures rétrosternales, obstruction nasale, rhinorrhée, douleurs pharyngées.
- Toux et malaise peuvent persister plusieurs semaines.

Complications

- Le risque de complications est plus important chez les sujets de plus de 65 ans, les très jeunes enfants, et les personnes atteintes d'une maladie grave sous-jacente.
- **Pneumopathie virale** : dyspnée, hypoxémie, infiltrats pulmonaires bilatéraux voire syndrome de détresse respiratoire, mortalité élevée y compris chez les adultes jeunes.
- **Pneumopathie bactérienne secondaire** : survenue d'une pneumopathie bactérienne typique (pneumocoque, *Haemophilus*, staphylocoque) pendant la phase grippale ou après une amélioration transitoire (4-14 j), plus fréquente chez les malades âgés ou sur terrain fragilisé (insuffisance pulmonaire ou cardiaque), amélioration sous **antibiotiques**.
- **Autres** : myosite, myocardite, péricardite, syndrome de choc toxique, myélite, encéphalite, syndrome de Guillain-Barré, syndrome de Reye.

Diagnostic

- **Sérologique** : diagnostic rétrospectif de valeur essentiellement épidémiologique.
- **Virologique** : isolement du virus et détection d'antigènes viraux dans les sécrétions nasales, pharyngées ou mieux les crachats, onéreux et le plus souvent sans conséquence thérapeutique.
- **Épidémiologique** : la survenue des signes cliniques dans un contexte épidémique correspond à un diagnostic correct dans environ 85 % des cas.

GRIPPE (2)

Traitement

Symptomatique

- Repos au lit (arrêt de travail).
- Hydratation orale abondante.
- **Antipyrétiques** (**aspirine *ASPÉGIC***, **paracétamol *DOLIPRANE***). Risque de syndrome de Reye avec l'**aspirine** chez l'enfant.
- Décongestionnant nasal (***ACTIFED*** : 1 cp. x 3/j).
- Pas d'antibiothérapie préventive.

Curatif

- Chez les adultes à haut risque de complications : **inhibiteur de la neuraminidase**, **oseltamivir** (***TAMIFLU***) pendant 5 j. L'**amantadine** (***MANTADIX***) est déconseillée en raison de ses effets secondaires. De plus, le nouveau virus H1N1 (grippe A) est résistant à l'**amantadine**.
- L'**inhibiteur de la neuraminidase *RELENZA*** (**zanamivir**) réduit la durée des symptômes de 1 à 2,5 j quand il est débuté dans les 48 h. Il n'y a pas d'effet sur les complications de la grippe.

Préventif

► *1) Vaccination*

- **Grippe A** : la vaccination concerne l'ensemble de la population âgée de plus de 6 mois qui le souhaite.
- **Grippe saisonnière** : la vaccination est indiquée chez les sujets à risque de complications et chez toute personne qui le souhaite :

– sujets de plus de 65 ans ;
– sujets en institution ;
– affection chronique : broncho-pulmonaire, cardiaque, rénale ;
– enfants et adolescents recevant de l'**aspirine** au long cours (risque de syndrome de Reye) ;
– femmes enceintes de 2 ou 3 trimestres au moment de l'épidémie ;
– maladie métabolique, diabète, hémoglobinopathie, immunodéprimé (infection par le VIH) ;
– personnel susceptible de transmettre la grippe à des sujets à risque de complications ;
– sujets au contact de très jeunes enfants ;
– professionnels de santé ;
– personnel navigant des bateaux de croisière et des avions, et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs ;
– sujets actifs désirant se prémunir.

► *2) Traitement anti-viral*

- **Oseltamivir** (***TAMIFLU***) pendant 10 j (à 6 sem.). Les traitements antigrippaux en préventif sont coûteux. Ils doivent être réservés à des situations particulières : vaccination tardive chez les sujets à haut risque de complications, contrôle épidémiologique, contre-indication à la vaccination, immunodéprimés, sujets contacts.

► *3) Port de masque en période épidémique*

Une personne symptomatique doit porter un masque de type chirurgical. Le masque de protection respiratoire (FFP2) est réservé aux professionnels dont le rôle en situation de pandémie serait capital et qui seraient amenés à être en contact régulier avec des malades.

La transmission du virus se fait principalement par voie aérienne (toux, éternuements), mais également par les mains et objets contaminés :
– se couvrir le nez et la bouche lors des accès de toux et d'éternuements ;
– se moucher dans des mouchoirs en papier à usage unique jetés dans une poubelle équipée d'un sac plastique, si possible munie d'un couvercle avec commande au pied ;
– respecter les mesures d'hygiène de base : se laver les mains fréquemment au savon et/ou une solution hydroalcoolique ;
– aérer les lieux de vie.

ANTIVIRAL ANTIGRIPPAL

■ Oseltamivir

TAMIFLU					
Traitement curatif : A. et E. > 40 kg : 75 mg x 2/j	1 fl. susp. buv. 12 mg/mL	24,85	I	35 %	24,85
E. ≤ 15 kg : 30 mg x 2/j	10 gél. 30 mg	12,69	I	35 %	1,27
15-23 kg : 45 mg x 2/j	10 gél. 45 mg	18,78	I	35 %	1,88
24-40 kg : 60 mg x 2/j	10 gél. 75 mg	24,85	I	35 %	2,49
Traitement préventif : A. et E. > 13 ans : 75 mg/j E. ≤ 15 kg : 30 mg x 1/j 15-23 kg : 45 mg x 1/j 24-40 kg : 60 mg x 1/j > 40 kg : 75 mg x 1/j Si la suspension buvable est indisponible, pour les enfants ouvrir les gélules, verser le contenu dans une petite quantité d'aliment sucré (càc) comme du miel ou du chocolat liquide, mélanger et avaler immédiatement en totalité.					

Les antiviraux sont dans certains cas gratuits pour les cas suspects de grippe A.

■ Zanamivir

RELENZA					
2 inhalations orales : 5 mg x 2/j durant 5 j	20 doses de 5 mg + système pour inhalation	20,33	I	35 %	1,02

ANTIVIRAL ANTIGRIPPAL - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Inhibiteurs de la neuraminidase du virus de la grippe actif sur les souches A et B. Ils permettent d'éviter la contamination, de réduire les symptômes et l'évolution de 1 à 1,5 j chez les malades fébriles (T ≥ 37,8°C). Ces molécules sont actives sur les virus de la grippe aviaire et de la grippe A (H1N1).

PHARMACOCINÉTIQUE

Zanamivir : en inhalation par la bouche, passage systémique entre 2 et 20 %, libération locale élevée (oropharynx 70-87 %, pulmonaire 8-21 %), pas de métabolisme hépatique ni rénal, élimination urinaire sous forme active.
Oseltamivir : biodisponibité de 80 %, métabolisme hépatique en dérivé actif, excrétion dans les urines sous forme active et inactive.

INDICATIONS

Traitement de la grippe A et B chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 1 an (**oseltamivir**) ou de l'adulte et de l'adolescent âgé de plus de 12 ans (**zanamivir**).
À débuter dans les 48 premières heures après l'apparition des symptômes.
Traitement préventif (**oseltamivir**) après un contage chez l'adulte et l'adolescent âgé de plus de 13 ans à risque de complications.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement** : innocuité non démontrée.
Enfant de moins de 12 ans (**zanamivir**).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Sujets asthmatiques ou atteints d'autres affections respiratoires chroniques : risque de bronchospasme nécessitant de disposer d'un traitement bronchodilatateur à action rapide et de consulter en urgence (**zanamivir**).
Insuffisance rénale : **zanamivir** pas d'adaptation des doses, **oseltamivir** réduire la dose curative à 75 mg/j et la dose préventive à 75 mg un jour sur 2 en cas de clairance de créatinine entre 10 et 30 mL/min.
Insuffisance hépatique : pas de données.
Sujets âgés : pas d'adaptation des doses.
Informer les malades de l'usage de l'inhalateur (**zanamivir**).
Risque de sélection de souches virales résistantes.

EFFETS SECONDAIRES

Zanamivir : bronchospasme (*cf.* précautions d'emploi), réactions allergiques dont œdème de la face et du larynx.
Oseltamivir : nausées et vomissements.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Mal connues.

VACCIN ANTIGRIPPAL

■ Vaccin antigrippal (grippe saisonnière)

IMMUGRIP					
A. et E > 10 ans : 1 inj. de 0,5 mL E. < 10 ans : 2 inj. de 0,25 mL à 1 mois d'intervalle	1 ser. 0,5 mL	6,25		65 %	6,25
MUTAGRIP					
Idem ***IMMUGRIP***	1 ser. 0,5 mL 10 ser. 0,5 mL	6,25 69,49		65 % NR	6,25 6,95
AGRIPPAL					
Idem ***IMMUGRIP***	1 ser. 0,5 mL	6,25		65 %	6,25

■ Vaccin antigrippal (grippe A)

FOCETRIA					
Avec adjuvant. > 10 ans : 0,5 mL avec éventuel rappel à 3 sem. 6 mois-9 ans : 0,25 mL avec éventuel rappel à 3 sem. < 6 mois : vaccination non recommandée.	1 fl. 5 mL/10 doses vaccinales	HOP			
PANDEMRIX					
Sans adjuvant. Idem ***FOCETRIA***	1 fl. 5 mL/10 doses vaccinales	HOP			
CELVAPAN					
Avec adjuvant. Idem ***FOCETRIA***. Indiqué en cas d'allergie aux protéines de l'œuf.	1 fl. 5 mL/10 doses vaccinales	HOP			

Le schéma vaccinal contre la grippe A se trouve à l'adresse suivante : www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Dispositions–vaccinales–091214.pdf

■ Vaccin antigrippal + vaccin antitétanique

TETAGRIP					
1 inj. SC ou IM	1 ser. 0,5 mL	7,96		65 %	7,96

VACCIN ANTIGRIPPAL - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Mélange inactivé de sérotypes prévalents cultivé sur œufs embryonnés, adapté chaque année aux données épidémiologiques, efficace 10-15 j après la vaccination.

INDICATIONS

Grippe A : tous sujet âgé de plus de 6 mois.
Grippe saisonnière : tout sujet âgé de plus de 6 mois à risque de complications :
– sujets de plus de 65 ans ;
– sujets en institution ;
– affection chronique : broncho-pulmonaire, cardiaque, rénale, diabète ;
– enfants et adolescents recevant de l'**aspirine** au long cours (risque de syndrome de Reye) ;
– femmes enceintes de 2 ou 3 trimestres au moment de l'épidémie ;
– maladie métabolique, diabète, hémoglobinopathie, immunodéprimé (infection par le VIH) ;
– personnel susceptible de transmettre la grippe à des sujets à risque de complications ;
– sujets au contact de très jeunes enfants ;
– professionnels de santé ;
– personnel navigant des bateaux de croisière et des avions, et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs ;
– sujets actifs désirant se prémunir.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux protéines de l'œuf sauf ***CELVAPAN***.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas vacciner en cas de fièvre élevée ou de maladie infectieuse évolutive.
Éviter de vacciner pendant le 1er trimestre de la grossesse.
Agiter avant l'emploi.
À conserver entre + 2 et + 8 °C.

EFFETS SECONDAIRES

Bénins : douleur et inflammation locales (20 %), fièvre modérée pendant 12-48 h avec myalgies, arthralgies, sensation de malaise, céphalées, paresthésies.
Adénopathie.
Exceptionnellement : syndrome de Guillain-Barré, névrite, encéphalomyélite (< 1 cas/100 000, soit < incidence spontanée)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Compatible avec le vaccin antitétanique.

NB : Le vaccin contre la grippe A (H1N1) ne nécessite pas l'avance de frais. Il est indiqué pour toute la population âgée de plus de 6 mois. Contre la grippe saisonnière, les vaccins sont remboursés par la sécurité sociale à 65 % pour les personnes âgées de 70 ans ou plus ou les personnes atteintes des affections de longue durée [diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime ; accident vasculaire cérébral invalidant ; néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique pur primitif ; forme grave d'une affection neuromusculaire (dont myopathie) ; mucoviscidose ; cardiopathie congénitale mal tolérée, insuffisance cardiaque grave et valvulopathie grave ; insuffisance respiratoire chronique grave ; déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immunodéficience humaine ; drépanocytose homozygote (anémie hémolytique congénitale par hémoglobinopathie)].

HERPÈS (1)

Les virus herpétiques humains HSV-1 et HSV-2 sont responsables d'infections essentiellement cutanéo-muqueuses transmises par contact interhumain (oral pour HSV-1 et génital pour HSV-2). Après une primo-infection habituellement asymptomatique, ils persistent à l'état latent dans les racines nerveuses sensitives. Ils peuvent donner des récurrences, parfois très fréquentes et invalidantes, souvent déclenchées par un facteur identifié (le stress, le soleil, la fièvre, les règles, etc.). Un portage asymptomatique est possible et représente une source de contamination non négligeable.

Primo-infection orale (HSV 1)

- Fréquemment asymptomatique parfois sévère : gingivostomatite ou pharyngite (avant l'âge de 5 ans).
- Incubation de 2-12 j.
- Guérison spontanée en 10-14 j.
- Risque d'auto-inoculation sur d'autres sites.

Traitement

- Alimentation liquide ou semi-liquide.
- Bains de bouche antalgiques et antiseptiques et application locale de ***XYLOCAÏNE GEL***.
- Général *per os* par ***ZOVIRAX*** 200 mg x 5/j pendant 10 j.

Primo-infection génitale (HSV 2)

- Adolescents et adultes jeunes (70-95 %).
- Incubation de 2-7 j.
- Parfois radiculomyélite sacrée avec rétention urinaire, douleurs neurologiques, constipation.
- Les lésions peuvent persister plusieurs semaines avant la guérison complète.

Traitement

- Désinfection locale (***SEPTIVON***) et application de ***ZOVIRAX crème à 5 %*** 5 x/j pendant 5 à 10 j.
- Général, pendant 7-10 j, par ***ZELITREX*** 500 mg x 2/j ou ***ZOVIRAX*** *per os* 200 mg x 5/j ou IV (atteinte neurologique) 5 mg/kg toutes les 8 h jusqu'à guérison clinique.

Primo-infection oculaire (HSV 1)

- Conjonctivite, kératite, blépharite.
- Évolution favorable en 2-3 sem. si les lésions sont limitées à la conjonctive.

Traitement

- Contre-indication des **corticoïdes**.
- Local par ***ZOVIRAX crème à 5 %*** 5 x/j.

Autres sites

- **Anal et périanal** : guérison spontanée en 1 à 3 sem., à traiter comme herpès génital.
- **Panaris** : guérison spontanée en 2 à 3 sem., traitement local voire général, risque de surinfection bactérienne.

ANTI-HERPÉTIQUES (1)

■ Aciclovir

ZOVIRAX					
ZOVIRAX per os En 5 prises *per os* A. et E. : 1 000 mg à 4 000 mg	25 cp. 200 mg 25 mes. à 200 mg (susp. buv. à 200 mg/5 mL) 35 cp. 800 mg 18 mes. à 800 mg (susp. buv. à 800 mg/10 mL)	20,57 27,25 68,19 50,21	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,82 1,09 1,95 2,79
ZOVIRAX pommade OPH En 5 appl./j Appliquer en massant légèrement les lésions	1 tube (4,5 g)	8,82	I	65 %	8,82
ZOVIRAX crème à 5 % En 5 appl./j Appliquer en massant légèrement les lésions	1 tube de 2 g 1 tube de 10 g	12,24 14,83	 I	NR 35 %	12,24 14,83
ZOVIRAX injectable En perfusions IV toutes les 8 h A. : 30 mg/kg/j	1 fl. 250 mg 1 fl. 500 mg	16,22 30,78	I I	65 % 65 %	16,22 30,78

■ Valaciclovir

ZELITREX					
Zona : 1 000 mg x 3/j *per os* pendant 7 j à débuter dans les 72 h	10 cp. 500 mg 42 cp. 500 mg 112 cp. 500 mg	23,99 88,31 234,65	I I I	65 % 65 % 65 %	2,40 2,10 2,10

■ Famciclovir

ORAVIR					
1 cp. x 3/j pendant 7 j à débuter dans les 72 h	21 cp. 500 mg	108,14	I	65 %	5,15

HERPÈS (2)

Récurrences

Labiale

• Douleur pendant les 24 premières heures.
• Guérison spontanée en 8 à 10 j.
• Discret bénéfice grâce à un traitement local précoce par ***ZOVIRAX*** crème à 5 % 5 x/j.
• Prévention en cas de récidives fréquentes ou avant exposition à un facteur déclenchant reconnu ***ZOVIRAX*** 400 mg x 2/j.

Génitale

• Effet modeste du traitement des récurrences qui n'est pas recommandé systématiquement chez les immunocompétents.
• Prévention en cas de récidives fréquentes (≥ 6/an) ou sévères : ***ZOVIRAX*** 400 mg x 2/j.

Oculaire

À traiter comme une primo-infection.

Autres

Méningite herpétique, érythème polymorphe ou eczéma herpétique peuvent bénéficier d'un traitement prophylactique.

Complications herpétiques

Encéphalite herpétique (HSV 1)

• Rare mais représente l'une des plus fréquentes encéphalites virales.
• Mortalité spontanée entre 60 et 80 %.
• Traitement intraveineux **en urgence** par ***ZOVIRAX*** 10 mg/kg toutes les 8 h pendant 14-21 j.

Infection généralisée néonatale (HSV 2)

• Prévention par césarienne si récurrences génitales chez la mère.
• Mortalité autour de 85 %.
• À traiter comme une encéphalite herpétique.

ANTI-HERPÉTIQUES (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Analogues nucléosidiques de la guanine qui doivent être phosphorylés en dérivés triphosphates pour inhiber l'ADN polymérase virale. La 1re phosphorylation est réalisée principalement par la thymidine-kinase virale ce qui explique que ces médicaments se concentrent spécifiquement dans les cellules humaines infectées par un virus en cours de réplication.
Valaciclovir : prodrogue de l'**aciclovir**.
Famciclovir : prodrogue du **penciclovir**.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os*, intraveineux ou en topique, biodisponibilité *per os* de l'**aciclovir** : 20 % du **valaciclovir** : 54 %, du **penciclovir** (après absorption de **famciclovir**) : 77 %, distribution dans tout l'organisme de l'**aciclovir** (50 % des concentrations plasmatiques dans le LCR, 37 % dans l'humeur aqueuse), faible métabolisation (< 15 %), élimination rénale de l'**aciclovir** et du **penciclovir** (85 %), passage transplacentaire et dans le lait maternel (**aciclovir**), hémodialysable.

INDICATIONS

Aciclovir

– Traitement préventif des récurrences herpétiques : greffés, herpès génital chez l'immunocompétent (≥ 6/an), érythème polymorphe lié à HSV.
– Traitement curatif de la primo-infection génitale et des récurrences.
– Traitement curatif de l'herpès et du zona ophtalmique (local) à commencer dans les 24 premières heures et à poursuivre 7 j.
– Traitement des formes graves d'infections herpétiques (méningo-encéphalite, herpès néonatal, infections sévères à *Herpes simplex* chez l'immunocompétent et l'immunodéprimé).
– Traitement curatif de la varicelle et du zona chez l'immunodéprimé.

Aciclovir, valaciclovir, famciclovir

– Traitement du zona et prévention des douleurs post-zostériennes (**aciclovir**, **valaciclovir**, **famciclovir**) à débuter dans les 72 h après les premiers signes cutanés.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie à l'**aciclovir**, au **ganciclovir**, au **valaciclovir**, au **famciclovir** ou au **penciclovir**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement** : déconseillé (innocuité non établie).
Insuffisance rénale : adapter la dose d'**antiherpétique** à la clairance de la créatinine :
Aciclovir :
– 30-50 mL/min : 5 mg/kg toutes les 12 h ;
– 10-30 mL/min : 5 mg/kg/j ;
– < 10 mL/min : 2,5 mg/kg/j ;
– hémodialyse : 5 mg/kg en fin de séance.
Valaciclovir :
– 15-30 mL/min : 2 g/j ;
– ≤ 15 mL/min : 1 g/j ;
– hémodialyse : administrer la dose quotidienne après la séance.
Famciclovir :
– 20-40 mL/min : 500 mg/24 h ;
– < 10 mL/min : 500 mg/48 h ;
– hémodialyse : 500 mg après la séance.

EFFETS SECONDAIRES

Topiques : brûlures et irritations muqueuses.
Per os : nausées, diarrhées, rash, céphalées, neurotoxicité et néphrotoxicité (rares).
Intraveineux : insuffisance rénale (5 %), hématurie, cristallurie, réactions au point d'injection, phlébites, hypotension, maux de tête, léthargie, obnubilation, tremblements, confusion mentale, hallucinations, agitation, convulsions, coma.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments néphrotoxiques.

HYDATIDOSE (1)

L'hydatidose est due à l'infestation par un tænia du chien : *Echinococcus granulosus*.

Épidémiologie

Il y a une répartition mondiale de la maladie avec une prédilection pour les zones d'élevage du mouton : bassin méditerranéen, Nouvelle-Zélande, sud-est de l'Australie, Europe centrale, Amérique du Sud. L'endémie diminue dans les pays qui opère un contrôle vétérinaire.

Cycle parasitaire

Les vers adultes vivent dans l'intestin des canidés domestiques (chiens) ou sauvages (renards, loups) et pondent leurs œufs dans les matières fécales de l'hôte. Certains animaux (moutons, dromadaires, bétail) et accidentellement l'homme peuvent se contaminer en consommant de l'eau ou des végétaux souillés. Les œufs absorbés traversent la paroi intestinale et gagnent un ou plusieurs organes où ils se transforment en larve puis s'enkystent. L'homme peut également s'infecter par contact avec la fourrure des chiens contaminés.

Physiopathologie

Les kystes peuvent se développer dans la plupart des organes : foie (63-70 %), poumon (15-25 %), cerveau (3 %), reins, rate, muscle, os, etc. Ils sont entourés d'une coque fibreuse et contiennent un liquide sous pression et de nombreux parasites. Plusieurs organes sont envahis dans 20 % des cas. Dans le foie, il grossit de 0,3 cm/an et reste habituellement asymptomatique en dessous de 10 cm de diamètre.

Manifestations cliniques

- Découverte souvent accidentelle à l'occasion d'une échographie abdominale.
- Peu symptomatique : vagues douleurs de l'hypocondre droit, prurit, crises d'urticaire.
- Complications fréquentes (dans 40-60 % des cas au moment du diagnostic) : compression biliaire (cholestase, angiocholite, douleurs biliaires), rupture dans une séreuse (plèvre, péricarde, péritoine) ou dans un organe de voisinage (voies biliaires, poumon, duodénum, côlon, estomac), infection du kyste, compression de structures vasculaires (hépatique, porte, veine cave inférieure).

Diagnostic

Radiographie de l'abdomen : calcifications très évocatrices.
Échographie hépatique : nombre et taille des kystes (à partir de 1 cm), hypoéchogénicité, retentissement sur les organes de voisinage, diagnostic de rupture.
Scanner abdominal : hypodensités rondes non spécifiques, retentissement sur les organes de voisinage.
Sérologie +++ (sensibilité 80-100 %, spécificité 88-96 %).

Traitement

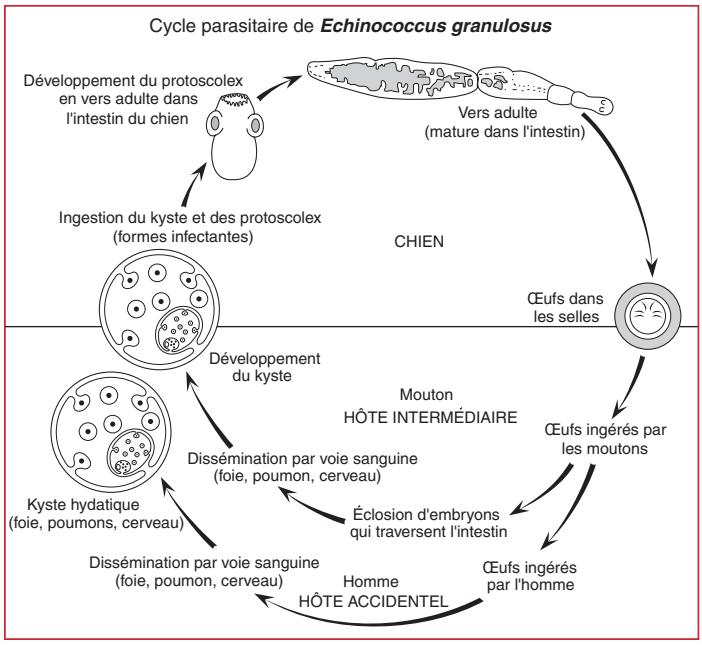
Chirurgical ++

Tous les kystes doivent être retirés en raison du risque d'infection et de rupture, en protégeant soigneusement la cavité péritonéale du risque d'essaimage pendant l'évacuation. Le contenu du kyste est préalablement stérilisé par l'injection de produits scolicides (**chlorhexidine**, eau oxygénée, alcool à 80 %, **cétrimide** à 0,5 %) sauf si le liquide est teinté de bile ou s'il y a une suspicion clinique ou radiologique de communication avec les voies biliaires.
Plusieurs équipes ont proposé un drainage des kystes par voie percutanée associé à l'injection de produits scolicides.

Médical

L'**albendazole** (***ZENTEL***) permet d'améliorer l'état de 55 à 80 % des malades et d'en guérir 30 % par cures de 400 mg x 2/j pendant 28 j à répéter 1 à 3 fois avec un intervalle de 14 j entre 2 cures. Le traitement médical est recommandé en préopératoire et prescrit systématiquement dans les cas inopérables, dans les ruptures spontanées de kyste, dans les formes multikystiques et dans les 10 j qui précèdent un drainage percutané.

HYDATIDOSE (2)



D'après *Color atlas and textbook of diagnostic microbiology* KONEMAN *et al.,* Lippincott, 5e édition 1997.

INFECTIONS NOSOCOMIALES (1)

Infection débutant ≥ 72 h après l'admission à l'hôpital et absente à l'entrée.

Diagnostic d'infection

• Toute fièvre acquise à l'hôpital n'est pas nécessairement infectieuse et toute infection nosocomiale n'est pas nécessairement iatrogène.
• Rechercher des germes dans les sites possibles : cathéters, urines, poumons, site opératoire, etc.
• Ne pas traiter systématiquement toutes les bactéries isolées (ex. : bactériurie asymptomatique sur sonde urinaire, hémoculture isolée à staphylocoque coagulase négative).

Prévention de la dissémination

• Renforcement des mesures d'hygiène : solution hydro-alcoolique pendant 30 s avant et après chaque contact, lavage des mains, matériel à usage unique en cas d'isolement (blouse, gants, masque), désinfection du stéthoscope.
• Isolement des malades porteurs ou suspects de portage de bactéries multirésistantes (BMR) : staphylocoques méti-R, entérobactéries multirésistantes, *Clostridium difficile* sécréteur de toxine, tuberculose bacillifère.
• Prélèvements systématiques en réanimation (écouvillonnage rectal et cutané).
• Collaboration étroite avec le service d'hygiène et de microbiologie.
• Contrôle de la prescription des **antibiotiques**.

Traitement probabiliste

• Initialement à large spectre puis réajusté aux résultats bactériologiques.
• Doit tenir compte du risque de BMR et du site infecté.
• Déterminer la source de contamination (auto-infection, manuportage, environnement) et éradiquer les réservoirs de BMR.

Infection urinaire

Mesures de prévention

Limiter le nombre de sondages, respect des règles d'hygiène, pose aseptique de la sonde, système de drainage clos (vidange par le bas), toilette soigneuse périnéale.

Traitement curatif

► *Bactériurie asymptomatique*
Ne pas traiter, retirer la sonde et contrôler les urines à 48 h. Traiter si persistance.

► *Infection urinaire symptomatique*
T > 38° C, impériosités, pollakiurie, tension suspubienne. Traitement pendant 10 j chez la femme et 21 j chez l'homme. Associer un **aminoside** à la phase aiguë.

INFECTIONS NOSOCOMIALES (2)

Pneumopathie nosocomiale

Diagnostic

Opacités parenchymateuses récentes, évolutives et
- identification d'une bactérie dans un prélèvement bactériologique de bonne qualité (lavage alvéolaire, prélèvement distal protégé ou brossage bronchique) ou
- détérioration de la gazométrie, sécrétions bronchiques purulentes chez un malade ventilé, T > 38° C, hémocultures positives ou
- sérologie microbienne positive.

Mesures de prévention

Lavage de mains, port de gants, utilisation d'eau stérile, décontamination des réservoirs d'humidification, stérilisation des ventilateurs, prévention de l'inhalation de sécrétions gastriques et oropharyngées, alimentation entérale dès que possible, kinésithérapie respiratoire.

Traitement curatif

- Voir tableau en tenant compte de l'écologie du service.

Infections sur cathéter

Contamination : culture du cathéter < 10^3/mL, pas de signe clinique.
Colonisation : culture du cathéter > 10^3/mL, pas de signe clinique.
Infection clinique : culture > 10^3/mL et signes cliniques locaux ou généraux.
Bactériémie sur cathéter : culture > 10^3/mL et bactériémie au même germe.

Facteurs de risque : immunodépression, chimiothérapie, manipulation du cathéter, voie fémorale.
Signes locaux d'infection de cathéter : orifice purulent, infection du trajet de tunnelisation.
Signes généraux sur cathéter : signes de sepsis, hémocultures positives à staphylocoque, candida, bacilles Gram-.
Traitement curatif : *cf.* tableau.

INFECTIONS NOSOCOMIALES (3)

Microbes fréquemment responsables d'infections nosocomiales

Infections urinaires	Pneumopathies	Infections sur cathéter
E. coli (pénicillinase) Entérocoque *P. aeruginosa* *Klebsiella, Enterobacter, Serratia* *Candida*	Bacilles gram-négatifs (60 %) : *Pseudomonas* (30 %), *Acinetobacter, Klebsiella, Enterobacter, Serratia* Staphylocoques Champignons : *Candida* (10 %) Pneumocoques et *Haemophilus* Plurimicrobiennes (30 % à 40 %)	Staphylocoques (30 % à 50 %) Bacilles gram-négatifs *Candida*

Antibiothérapie empirique des pneumopathies nosocomiales

Pneumopathie précoce (< 1 sem.) Pas d'antibiothérapie	Entérobactéries *Haemophilus* Streptocoques Staphylocoque méti-S	**Amoxicilline-acide clavulanique** ou **céfotaxime** ou **ceftriaxone** ± **aminoside**
Pneumopathie précoce (< 1 sem.) Antibiothérapie préalable	Entérobactéries *Pseudomonas* Streptocoques *Haemophilus* Staphylocoque	**Pipéracilline-tazobactam** ou **ticarcilline-acide clavulanique** + **aminoside**
Pneumopathie tardive (> 1 sem.) Pas d'antibiothérapie	Entérobactéries Staphylocoque (± méti-R) *Pseudomonas*, Streptocoques	**Pipéracilline-tazobactam** ou **ticarcilline-acide clavulanique** + **aminoside**
Pneumopathie tardive (> 1 sem.) Antibiothérapie préalable	*Pseudomonas* Entérobactéries résistantes Staphylocoque méti-R *Acinetobacter*, Streptocoques	**Ceftazidime** ou **imipénème** + **aminoside** + **vancomycine**

INFECTIONS NOSOCOMIALES (4)

Antibiothérapie empirique des infections urinaires nosocomiales symptomatiques

Pas de suspicion de bactéries multirésistantes	Entérobactéries	**Céfotaxime** ou **ceftriaxone** ou **fluoroquinolone** + **amikacine**
Suspicion de bactéries multirésistantes Manipulation urinaire	Entérobactéries multirésistantes *Pseudomonas* *Acinetobacter*	**Ceftazidime** ou **pipéracilline-tazobactam** ou **céfépime** ou **imipénème** + **amikacine**

Antibiothérapie empirique des infections sur cathéter vasculaire*

Cathéter veineux périphérique ou artériel	Retrait du cathéter + culture	Antibiothérapie si signes généraux ou neutropénie Neutropénie : **vancomycine** + antipyocyanique Immunodépression : **vancomycine** Immunocompétent : pas d'antibiotique si résolution spontanée
Thrombophlébite septique	Retrait du cathéter + culture	**Vancomycine** puis antibiothérapie adaptée pendant > 14 j après le retrait
Cathéter central de courte durée	Signes locaux : retrait du cathéter + culture	Pas d'antibiothérapie si résolution spontanée (sauf choc septique) sinon *cf.* ci-dessus
.	Signes septiques sans signes locaux	Changement sur guide et retrait secondaire en cas de culture positive du 1 er cathéter

* Proposition du groupe de travail du bureau de la Société de pathologie infectieuse de langue française (1992).

LEISHMANIOSE

Définition

Les leishmanioses sont des zoonoses dues à un protozoaire du genre *Leishmania*. Elles sont transmises à partir du crépuscule, par la femelle d'un diptère hématophage, le phlébotome. Le réservoir parasitaire est constitué de mammifères, principalement le chien.

Leishmaniose cutanée

3 types sont rencontrées en France :
• Sud de l'Europe et Afrique du Nord (*L. infantum*) : < 10 cas/an.
• Importées du Nouveau Monde, principalement la Guyane (*L. guyanensis, L. braziliensis*) : ≈ 10 cas/an.
• Importées de l'Ancien Monde, principalement l'Afrique (*L. major, L. tropica*) : ≈ 20 cas/an.

Clinique

Trois types : localisées (type bouton d'Orient et dues à *L. tropica*, *L. major*, *L. guyanensis*, *L. peruviana*, *L. mexicana* et *L. infantum* en Méditerranée occidentale), cutanéo-muqueuse (type *espundia* en Amérique du Sud due essentiellement à *L. braziliensis* et *L. panamensis*) et cutanée diffuse (rare et due à *L. amazonensis* en Amérique du Sud et *L. aethiopica* en Afrique de l'Est).
• Durée d'incubation : 3 j à 3 mois.
• Phase initiale : papule inflammatoire (entre 1 et 5) recouverte de fines squames blanchâtres, bien limitée, de forme ronde ou ovalaire, au point de piqûre de l'insecte.
• Phase d'état : taille entre 0,5 et 10 cm, apparition d'une ulcération centrale, à fond irrégulier et sanieux, à bords surélevés inflammatoires.
• Évolution : surinfection bactérienne possible, guérison spontanée en 6 mois à 3 ans en laissant une cicatrice, récidives (10 % des cas).

Diagnostic

Examens peu sensibles : 3 frottis (examen direct) et 3 cultures (sensibilité de 60 %) pour identifier l'espèce (laboratoire spécialisé).
Biopsie cutanée en zone ulcérée peu rentable (15 %), pour chercher un autre diagnostic.
Chercher d'autres localisations : adénopathies, rhinoscopie.

Traitement

Prise en charge en milieu spécialisé. Pas de traitement consensuel car peu d'essais thérapeutiques contrôlés disponibles.
À titre indicatif, quelques conduites à tenir.

► *Leishmaniose du Nouveau Monde (retour de Guyane française)*
Pentamidine (***PENTACARINAT injectable***) : 3 inj. IM de 4 mg/kg au rythme de 1 j/2.
Si le malade a été exposé à *L. braziliensis* (ville de Saül) : ***GLUCANTIME*** 20 mg/kg/j IM pendant 10 à 20 j.

► *Leishmaniose de l'Ancien Monde*
• Abstention : zone de *L. major* (autour du Sahara), lésion en dehors des zones péri-orificielles ou articulaires, non évolutive ou en voie d'amélioration.
• Infiltrations périlésionnelles de ***GLUCANTIME*** : lésions en petit nombre, pas de diffusion lymphatique, zone géographique de *L. tropica*, lésion évolutive, péri-orificielle ou articulaire.

Leishmaniose viscérale

Rares, plutôt chez l'immunodéprimé, le plus souvent à *L. infantum*.

Diagnostic

Altération de l'état général, fièvre, pancytopénie, hépato-splénomégalie.
Syndrome inflammatoire, hypergammaglobulinémie, culture de moelle.

Traitement

Amphotéricine B (ou liposomale) (***AMBISOME***) : traitement des leishmanioses viscérales en cas de résistance prouvée ou probable aux antimoniés. La dose cumulative recommandée est de 18 à 24 mg/kg en 6 perf. : une perf. par jour durant 5 j consécutifs et une 6e perf. à J10 (l'enfant et le sujet immunocompétent).
Chez le sujet immunodéprimé, les données sont limitées. Des doses jusqu'à 40 mg/kg sur 10 à 20 j consécutifs ont été administrées.
La **miltéfosine** 2,5 mg/kg/j *per os* pendant 28 j a eu une ATU nominative en 2007 dans la leishmaniose. Serait aussi efficace dans les leishmanioses cutanéo-muqueuse à *L. braziliensis*.
Sels d'antimoine (***GLUCANTIME***) : à dose progressive, traitement pendant 1 mois.

ANTILEISHMANIENS

■ Antimoniate de méglumine

GLUCANTIME					
Traitement de la leishmaniose viscérale et cutanée : 20 mg/kg/j (soit 75 mg/kg/j d'antimoine) en IM profonde sans dépasser 850 mg (2 amp.) à administrer à doses progressives, pendant 20 à 30 j	5 amp. de 1,5 g (425 mg/amp. d'**antimoine pentavalent**)	31,31		65 %	6,26

PROPRIÉTÉS

Antileishmanien de mode d'action inconnu.

PHARMACOCINÉTIQUE

Pas d'absorption digestive, administration parentérale, élimination urinaire, risque d'accumulation tissulaire.

INDICATIONS

Traitement général de la leishmaniose viscérale ou cutanée : 10 à 20 mg/kg/j (soit 37 à 75 mg/kg/j d'antimoine pentavalent) pendant 20 à 30 j (au moins 4 sem. pour *L. braziliensis* et *L. amazonensis*).
Traitement local de la leishmaniose cutanée (sauf *L. braziliensis* et *L. amazonensis*) : 2 à 10 infiltrations périlésionelles de 1 à 5 mL à 2 à 7 j d'intervalle après anesthésie locale par crème (***EMLA***).

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.
Hypersensibilité aux constituants.
Insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique.
Allongement du QT.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Débuter par un quart de la dose totale, puis en cas de bonne tolérance, augmenter à la moitié de la dose totale puis à la dose complète.
Risque d'anaphylaxie (stibi-intolérance) liée à la présence de sulfites.
Surveillance de l'électrocardiogramme (toxicité dépendante de la dose et réversible) : bradycardie, inversion des ondes T, sous-décalage ST, allongement de l'espace QT.
Administrer un régime riche en protéines.

EFFETS SECONDAIRES

Stibio-intolérance : hyperthermie, frissons, arthro-myalgie, rash, toux, tachycardie, lipothymie, hémorragies, troubles digestifs.
Stibio-intoxication (surdosage) : hyperthermie, polynévrite, myalgies, arthralgies, troubles cardiaques (bradycardie, inversion des ondes T, allongement de l'espace QT, sous-décalage ST, mort subite), hépatique (cytolyse), pancréatiques (élévation lipase, amylase), insuffisance rénale, hématologique (anémie, agranulocytose, hémorragie).

MALADIE DE LYME (1)

La maladie de Lyme est une infection à un spirochète du genre *Borrelia* (espèces *burgdorferi, garinii ou afzelii*) transmise par une tique du complexe *Ixodes ricinus*.
Sa distribution est mondiale. La contamination est plus fréquente entre le printemps et le début de l'automne.
De nombreux animaux sylvestres composent le réservoir de la maladie (cervidés, petits rongeurs). Les activités de loisirs et professionnelles en forêt exposent au risque de morsure de tique.
Une conférence de consensus française a été publiée en décembre 2006 [1].

Physiopathologie

Après morsure, la bactérie se multiplie localement (peau) ou à distance (sang, LCR, etc.).
Elle échappe à la phagocytose mais fait l'objet d'une réaction immunitaire humorale avec un pic d'IgM entre la 3e et la 6e semaine d'infection. Les IgG se développent en quelques mois. *Borrelia* semble capable de survivre dans certains tissus (liquide articulaire, LCR, système nerveux, etc.) jusqu'à 10 ans après la morsure et explique l'intérêt des **antibiotiques** à tous les stades de la maladie (sauf le syndrome post-Lyme).

Clinique

Phase primaire

L'*érythème chronique migrant* (40-77 % des cas) débute au site de la morsure par une macule ou une papule rouge. Il s'étend de façon centrifuge (15 cm de diamètre en moyenne). Le centre se décolore ou devient induré, vésiculaire ou nécrotique.
Les cuisses, le creux poplité ou la lisière du cuir chevelu sont les sièges les plus fréquents. La lésion est chaude et habituellement indolore. Elle guérit sans séquelles en 3-4 sem. (même sous antibiotiques).
Des lésions secondaires sans point de morsure central sont rares (3-4 %).
Signes associés :
– souvent présents : malaise, fatigue, céphalées, fièvre, frissons, douleurs diffuses, adénopathie régionale, conjonctivite ;
– moins fréquents : hépatite, toux, splénomégalie ou œdème testiculaire.

Phase secondaire (en l'absence de traitement d'une phase primaire)

► *Manifestations neurologiques mineures (15 % des malades en France)*
Dans un délai de 5 j à 3 mois après la piqûre.
Méningoradiculites (67-85 %) dont paralysie faciale (90 %), méningite lymphocytaire. Rarement : encéphalite, chorée, atteinte des paires crâniennes, radiculonévrite.

► *Douleurs ostéo-articulaires*
Dans un délai de quelques semaines à 2 ans après le début.
Il s'agit principalement de mono ou oligoarthrite des grosses articulations touchant presque toujours le genou.

► *Autres manifestations rares ou exceptionnelles*
Lymphocytome cutané, atteintes cardiaques ou oculaires.

Phase tardive

- Oligoarthrites aiguës, chronique ou récidivante des grosses articulations (presque toujours le genou).
- Acrodermatite chronique atrophiante.
- Encéphalomyélites chroniques, polyneuropathies sensitives axonales.

Syndrome post-Lyme

Association d'asthénie, polyalgies diffuses, plaintes cognitives. Pas de traitement antibiotique.

MALADIE DE LYME (2)

Biologie

• VS normale, augmentation des enzymes hépatiques et des LDH.

• **Sérodiagnostic** peu sensible, positif dans 30-40 % des cas pendant l'érythème migrant, 60-70 % des cas en phase de régression. Faux positifs en relation avec les autres spirochètes (*T. pallidum*). La synthèse d'IgG dans le LCR ou le liquide articulaire est très évocatrice du diagnostic. La PCR peut être réalisée en 2e intention dans la peau, le liquide articulaire ou le LCR.

Formes cliniques	Examens nécessaires en 1re intention
Érythème chronique migrant	Aucun
Neuroborréliose précoce	LCR : pléiocytose, hyperprotéinorachie, synthèse d'IgG Sérologiepositive, parfois retardée
Lymphocytome borrélien/acrodermatite	Histologie + sérologie
Atteinte cardiaque	Sérologie
Arthrite	Sérologie + liquide articulaire inflammatoire
Neuroborréliose clinique	LCR : synthèse d'IgG
Formes oculaires	Avis ophtalmologique + sérologie

Traitement

Préventif

• Port de chapeau, manches longues, pantalons dans les chaussettes en forêt endémique, utilisation éventuelle de répulsifs sur la peau et les vêtements contenant du **N, N-diéthyl-3-méthylbenzamide** : ***INSECT-ÉCRAN peau adulte***, ***INSECT-ÉCRAN peau enfant***, ou ***INSECT-ÉCRAN Vêtements et Voilages***.

• Après promenade, rechercher des tiques et les retirer le plus vite possible, de préférence à l'aide d'un tire-tique disponible en pharmacie. Ne pas comprimer le corps de la tique ou la tuer chimiquement, ce qui risquerait d'augmenter le risque de contamination. Désinfection locale et vaccination antitétanique le cas échéant.

• Antibioprophylaxie (non recommandée de façon systématique en France) : dose unique de 200 mg de **doxycycline** (chez l'enfant, **amoxicilline** 50 mg/kg/j pendant 10 j) dans les 72 h après une piqûre, en fonction du nombre de morsures, du délai d'attachement, de la prévalence des tiques infectées dans la zone géographique concernée.

Curatif

L'objectif est l'éradication complète pour stopper la progression mais pas la négativation de la sérologie.

• Érythème migrant : *per os* **amoxicilline** (***CLAMOXYL***) 3-4 g/j ou **doxycycline** (***VIBRAMYCINE N***) 200 mg/j pendant 14 j, ou 21 j si lésions multiples ou signes extracutanés. Régression des signes nécessitant parfois plus d'un mois.

Traitements des phases tardives (tableau)

Lymphocytome : **doxycycline** 200 mg/j pendant 14-21 j.

Acrodermatite chronique atrophiante : **doxycycline** 200 mg/j pendant 28 j ou **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) 2 g/j pendant 14 j.

Atteintes cardiaques : **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) 2 g/j en IV pendant 21-28 j.

MALADIE DE LYME (3)

Recommandations thérapeutiques pour la prise en charge de la phaseprimaire de la borréliose de Lyme : traitement par voie orale

	ANTIBIOTIQUE	POSOLOGIE	DURÉE
ADULTE			
1re ligne	**Amoxicilline** ou **doxycycline***	1 g x 3/j 100 mg x 2/j	14-21 j 14-21 j
2e ligne	**Céfuroxime axétil**	500 mg x 2/j	14-21 j
3e ligne si CI** 1re et 2e lignes ou allergie	**Azithromycine*****	500 mg x 1/j	10 j
ENFANT			
1re ligne			
< 8 ans	**Amoxicilline**	50 mg/kg/j en 3 prises	14-21 j
> 8 ans	**Amoxicilline** ou **doxycycline**	50 mg/kg/j en 3 prises 4 mg/kg/j en 2 prises, max.100 mg/prise	14-21 j
2e ligne	**Céfuroxime axétil**	30 mg/kg/j en 2 prises, max. 500 mg/prise	14-21 j
3e ligne si CI 1re et 2e lignes ou allergie	**Azithromycine**	20 mg/kg/j en 1 prise, max. 500 mg/prise	10 j
FEMME ENCEINTE OU ALLAITANTE			
1re ligne	**Amoxicilline**	1 g x 3/j	14-21 j
2e ligne	**Céfuroxime axétil**	500 mg x 2/j	14-21 j
3e ligne si CI 1re et2e lignes ou allergie À partir du 2e trimestre degrossesse	**Azithromycine**	500 mg x 1/j	10 j

CONSENSUS

[1] 16e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse - Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives, *SPILF*, 2006, www.infectiologie.com

* Possibilité d'une prise unique de 200 mg/j (*European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis* - EUCALB) sans validation par étude clinique
** CI :contre-indication
*** Pas de justification d'une dose de charge (1 g) à J1 (EUCALB) dans les études cliniques

NOTES

MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE (MNI) (1)

Le diagnostic de mononucléose infectieuse est le plus souvent évoqué devant une angine, une polyadénopathie cervicale fébrile et/ou la découverte d'un syndrome mononucléosique.

Physiopathologie

La MNI correspond au syndrome de primo-infection à Ebstein-Barr virus (EBV). Le plus souvent asymptomatique, elle confère une immunité durable contre l'EBV (80 % des adultes sont immunisés).
La distribution du virus est mondiale et l'homme représente le réservoir naturel de la maladie. La transmission s'opère par la salive à partir d'un malade ou d'un porteur asymptomatique (maladie du baiser).
Après une infection des lymphocytes B, il survient une dissémination vers le foie, les organes lymphoïdes et la rate. Les symptômes sont le résultat du conflit immunologique avec l'hôte.
EBV est un cofacteur incriminé dans la survenue tardive de plusieurs maladies : lymphome de Burkitt (par immortalisation de lymphocytes B), réactivation chez les immunodéprimés (par persistance dans les lymphocytes B), carcinome du cavum (par excrétion chronique dans la salive).

Diagnostic

Clinique

- Asthénie intense avec fièvre à 38 °C.
- Angine érythématopultacée bilatérale avec purpura du voile du palais.
- Adénopathies cervicales volontiers postérieures, parfois généralisées, splénomégalie.
- Exanthème morbilliforme spontané ou déclenché par la prise d'**ampicilline**.
- Guérison en 3-4 sem. avec asthénie résiduelle parfois prolongée.
- Signes associés : hépatite parfois ictérique, encéphalite, polyradiculonévrite, syndrome cérébelleux, méningite lymphocytaire, myocardite, pleurésie, rupture de rate exceptionnelle, auto-immunité (anémie hémolytique à Coombs positif, agglutinines froides, purpura thrombopénique, cryoglobulinémie).

Biologique

- *Syndrome mononucléosique* (70 % des cas) : augmentation des cellules mononuclées circulantes (60-70 % des leucocytes) avec présence, sur le frottis sanguin, de grands lymphocytes stimulés hyperbasophiles à un noyau lobulé et excentré (environ 30 % des lymphocytes circulants).
D'autres infections s'accompagnent de syndrome mononucléosique : CMV, toxoplasmose, VIH, hépatites virales, rubéole, oreillons ainsi que la prise de divers médicaments (**phénylbutazone**, **hydantoïnes**, etc.).
- *Neutropénie* absolue et relative (60-90 % des cas).
- *Thrombopénie* $< 140\ 000/mm^3$ (50 % des cas).
- *Cytolyse hépatique* à 2-3 fois la normale : ASAT, ALAT et/ou LDH dans plus de 90 % des cas. Une élévation ≥ 10 fois la normale doit remettre en cause le diagnostic. Augmentation des phosphatases alcalines (60 %), de la bilirubine (45 %), et apparition d'un ictère (< 5 %).

MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE (MNI) (2)

Sérologique

► *Recherche d'anticorps hétérologues*

• IgM dirigées contre les érythrocytes de mouton (Paul-Bunnel-Davidson) ou de cheval (MNI-test).

• Moins sensible que la recherche d'anticorps dirigés contre EBV, positivité parfois retardée de 2 à 3 sem. La sérologie peut rester positive jusqu'à un an et ne permet pas de dater rétrospectivement le début de l'infection.

• Très sensible, peu onéreuse mais de moins en moins demandée.

► *Recherche d'anticorps anti-EBV*

• Recherche d'IgM anti-VCA (antigène de capside virale) présente dans plus de 90 % des cas pendant les signes cliniques, persistance pendant 4-8 sem.

• L'IgG anti-VCA persiste toute la vie.

• Les anticorps contre les antigènes nucléaires (anti-EA et anti-EBNA) apparaissent après 3-4 sem. d'infection et sont réservés au cas douteux.

Traitement

• > 95 % de guérison spontanée.

• Repos +++.

• Éviter le sport pendant 2-3 sem.

• Antipyrétique : **aspirine** ou **paracétamol**.

• Corticothérapie : **prednisone** à 1 mg/kg/j à arrêter progressivement en 1-2 sem. en cas d'obstruction sévère des voies aériennes, d'anémie hémolytique ou de thrombopénie profonde.

• Éviter les contacts trop rapprochés pendant la phase aiguë.

L'**ampicilline** et l'**amoxicilline** sont contre-indiquées car elles déclenchent un exanthème morbilliforme *dans 90 % des cas*.

PALUDISME (1)

Le paludisme est une maladie parasitaire due à un protozoaire du genre *Plasmodium*. Il est transmis par un vecteur – l'anophèle – qui n'est présent que dans les régions chaudes et humides du globe, ce qui explique la répartition du paludisme en zones intertropicales.

L'espèce *falciparum* est responsable de plus de 80 % des 5 000 cas de paludisme d'importation survenant chaque année chaque année en France, dont une dizaine de décès, la majorité provenant d'Afrique noire.

C'est à elle que s'adresse la prophylaxie médicamenteuse. L'augmentation de la consommation des **antipaludéens** est responsable de la sélection de nombreuses souches résistantes à la **chloroquine** (chloroquinorésistance) et dans une moindre mesure aux autres **antipaludéens**. Les pays sont repartis selon la résistance à la **chloroquine** :

– groupe 1 : majorité de souches sensibles à la **chloroquine** ;

– groupe 2 : ≤ 50 % de souches résistantes ;

– groupe 3 : > 50 % de souches résistantes.

Trois autres espèces sont pathogènes pour l'homme : *vivax*, *ovale* et *malariae*. À la différence de *falciparum*, elles peuvent donner des récurrences après traitement, n'entraînent pas d'accès pernicieux et restent sensibles à la **chloroquine** à de rares exceptions près pour *P. vivax* (en Papouasie-Nouvelle Guinée, Indonésie et en Amérique du Sud).

Prophylaxie

Tout voyageur en zone d'endémie doit bénéficier d'une consultation médicale afin de recevoir les conseils généraux et une évaluation du risque palustre qui dépend de la région visitée, de la durée du séjour et du type d'exposition. La prophylaxie doit combiner les mesures de protection contre les piqûres d'anophèles et la chimioprophylaxie.

Mesures de protection contre les piqûres

Systématiques et efficaces contre les 4 espèces plasmodiales :

– port de vêtements longs à partir du coucher du soleil ;

– applications d'insectifuges sur la peau contenant du **diéthyltoluamide (DEET)** et sur les vêtements contenant de la **perméthrine** : ***INSECT-ÉCRAN*** ;

– utilisation d'insecticide en diffuseur électrique, en bombe, en tortillons, etc. ;

– utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide (***K-OTHRINE***). L'air conditionné est une excellente prévention.

Prophylaxie médicamenteuse

• Dirigée essentiellement contre *P. falciparum*.

• Diminue le risque d'accès palustre sans l'annuler c'est-à-dire que tout accès fébrile pendant le séjour ou après le retour doit être considéré comme palustre jusqu'à preuve du contraire.

• Près de 90 % des accès surviennent dans le mois qui suit l'exposition, ce qui justifie la poursuite de la prophylaxie pendant 4 sem. après la sortie de la zone à risque.

• Prophylaxie à débuter la veille de l'exposition sauf ***LARIAM***. Durées et modalités, voir médicaments et tableau de chimioprophylaxie antipaludique.

ANTIPALUDÉENS (1)

■ Chloroquine

NIVAQUINE					
Prophylaxie A. : 1 cp./j E. > 10 kg : 1,7 mg/kg/j sans dépasser 100 mg E. < 10 kg : 25 mg 1 j/2 *Traitement curatif* A. : 1 500 mg sur 3 j soit 600 mg suivi 6 h plus tard de 300 mg le 1er j, puis 300 mg en 1 prise les 2e et 3e j E. et N. : 25 mg/kg/j sur 3 j soit 10 mg/kg suivi de 5 mg/kg le 1er j, puis 5 mg/kg en 1 prise les 2e et 3e j	20 cp. séc. 100 mg 100 cp. séc. 100 mg 30 mes. de 5 mL (susp. buv.5 mg/mes.) 4 cp. 300 mg	2,54 5,86 3,82 7,99	II II II II	65 % 65 % 65 % NR	0,13 0,06 0,13 2,00

PROPRIÉTÉS

Antipaludéen schizonticide dont l'utilisation est limitée par l'apparition de souches de *P. falciparum* résistantes. Toutes les souches des autres espèces plasmodiales sont restées sensibles à de rares exceptions en Papouasie-Nouvelle-Guinée, en Indonésie et en Amérique du Sud.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os* ou IV, excellente biodisponibilité, bonne distribution tissulaire (se concentre dans les hématies), élimination rénale, passage transplacentaire et dans le lait maternel.

INDICATIONS

– Prophylaxie dans les pays du groupe 1, en association avec le **proguanil** dans les pays du groupe 2.
– Traitement curatif de l'accès palustre à *P. vivax, ovale* et *malariae*.
– Traitement curatif de l'accès palustre simple à *P. falciparum* dans les pays du groupe 2.

CONTRE-INDICATIONS

Rétinopathie (sauf traitement curatif).
Enfant ≤ 5 ans.
Allergie aux sulfites (forme injectable).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Passage transplacentaire insuffisant pour assurer une chimioprophylaxie des fœtus et nourrissons.
Absorption retardée par les pansements gastriques.

EFFETS SECONDAIRES

En prophylaxie (rares) : prurit, démangeaison, éruptions cutanées lichénoïdes, pigmentation ardoisée des muqueuses et des ongles, toxicité cumulée en cas de dose > 100 g.
En curatif : céphalées, nausées, vomissements, vertiges, choc anaphylactique aux sulfites, collapsus chez l'enfant < 5 ans.

INTOXICATION

Prise > 25 mg/kg *per os* ou 10 mg/kg par voie IM : céphalées, nausées, vomissements, vertiges, agitation, vision floue, nystagmus, diplopie, mydriase, hypotension, risque d'arrêt cardiaque.
Transport en SAMU jusqu'en réanimation.
Surveillance rythme et fréquence cardiaques.
Si besoin intubation et administration de **diazépam** ou **penthotal**, lavage gastrique, correction de la kaliémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Pansements gastriques : diminution de l'absorption (2 h d'intervalle).

PALUDISME (2)

► *Les pays de groupe 0*

• Afrique : Égypte, Lesotho, Libye, Île de la Réunion, Île Sainte-Hélène, Seychelles, Tunisie.

• Amérique : toutes les villes (sauf Amazonie), Antigua et Barbuda, Antilles néerlandaises, Bahamas, Barbade, Bermudes, Canada, Chili, Cuba, Dominique, États-Unis, Guadeloupe, Grenade, îles Caïmans, Îles Malouines, Îles Vierges, Martinique, Porto Rico, Sainte-Lucie, Trinidad et Tobago, Uruguay.

• Asie : toutes les villes (sauf Inde), Brunéi, Guam, Hong Kong, Japon, Kazakhstan, Macao, Maldives, Mongolie, Singapour, Taiwan.

• Europe : tous les pays (y compris Açores, Canaries, Chypre, Fédération de Russie, États baltes, Ukraine, Belarus et Turquie d'Europe).

• Proche et Moyen-Orient : toutes les villes, Barhein, Émirats Arabes Unis, Israël, Jordanie, Koweït, Liban, Qatar.

• Océanie : toutes les villes et Australie, Fidji, Hawaï, Mariannes, Marshall, Micronésie, Nouvelle-Calédonie, Nouvelle-Zélande, Île de Pâques, Polynésie française, Samoa, Tonga, Tuvalu, Wallis et Futuna, Kiribati, Cook, Samoa occidentales, Niue, Nauru, Palau.

► *Les pays à transmission sporadique**

• Afrique : Algérie, Cap Vert, Maroc, Île Maurice.

• Amérique : Argentine.

• Asie : Arménie, Azerbaïdjan, Corée du Sud, Corée du Nord, Georgie du Sud-Est, Kirghizistan, Ouzbékistan, Turkménistan.

• Proche et Moyen-Orient : Iraq, Oman, Syrie, Turquie du Sud-Est.

► *Les pays de groupe1, 2 et 3***

Chimioprophylaxie antipaludique chez l'adulte selon les groupes de chimiorésistance***

GROUPE DE CHIMIORÉSISTANCE	POPULATION GÉNÉRALE	FEMME ENCEINTE
Groupe 1	**Chloroquine** (***NIVAQUINE***) 100 mg/j Séjour + 4 sem. après	
Groupe 2	**Chloroquine** + **proguanil** 100/200 mg/j (***NIVAQUINE*** + ***PALUDRINE*** ou ***SAVARINE***) Séjout + 4 sem. après	
Groupe 3	**Atovaquone + proguanil** 250/100 mg (***MALARONE***) 1 cp./j Séjour + 1 sem. après	**Atovaquone + proguanil** 250/100 mg (***MALARONE***) 1 cp./j Peut être envisagé si nécessaire, séjour + 1 sem. après
	Méfloquine 250 mg (***LARIAM***) 3 sem. après	1 cp./sem. 10 j avant séjour +
	Doxycycline (monohydrate de doxycycline : ***DOXYPALU***, ***GRANULODOXY-Gé*** 100 mg/j Séjour + 4 sem. après	

* Il est admissible de ne pas prendre de chimioprophylaxie dans ces pays, quelle que soit la durée du séjour. Il est cependant indispensable d'être en mesure, pendant le séjour et dans les mois qui suivent le retour, de consulter en urgence en cas de fièvre.
** Référence : Bulletin épidémiologique hebdomadaire n°23-24/2009.
*** *Cf.* aussi Paludisme de l'enfant au chapitre Pédiatrie.

ANTIPALUDÉENS (2)

■ Proguanil

PALUDRINE					
En 1 prise au cours du repas toujours associée à la **chloroquine** A. et E. > 9 ans : 200 mg/j E. 5-8 ans : 150 mg/j E. 1-4 ans : 100 mg/j E. < 1 an : 50 mg/j	56 cp. séc. 100 mg	17,80	II	NR	0,32

■ Proguanil + chloroquine

SAVARINE					
En 1 prise *per os* au cours du repas A. et E. > 15 ans : 1 cp./j	28 cp. à **chloroquine** 100 mg + **proguanil** 200 mg	21,18	II	NR	0,76

PROPRIÉTÉS

Biguanide antifolinique schizonticide actif sur certaines souches de sensibilité diminuée à la **chloroquine**.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os*, absorption de 80 %, métabolisation (30 %) en cycloguanil, élimination rénale (60 %), faible passage transplacentaire et dans le lait maternel.

INDICATIONS

Prophylaxie du paludisme en association avec la **chloroquine** dans les pays du groupe 2 ou en cas de contre-indication ou d'intolérance à la **méfloquine** dans les pays du groupe 3.

CONTRE-INDICATIONS

Rétinopathie (sauf traitement curatif).
Enfant ≤ 5 ans.
Allergie aux sulfites (forme injectable).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Toujours associer à la **chloroquine**.
À débuter la veille du départ et poursuivie 4 sem. après le retour.
Ne permet pas une prophylaxie des fœtus et nourrissons par simple passage transplacentaire.

EFFETS SECONDAIRES

Intolérance digestive modérée et transitoire.
Rares : éruptions cutanées, prurit, dépigmentation cutanée, alopécie, ulcérations buccales, stomatite.

PALUDISME (3)

Océanie : pays à chimioprophylaxie antipaludique nécessaire

Pays	Situation du paludisme 2009/chimioprophylaxie	Séjour < 7 j : chimioprophylaxie facultative*
Papouasie-Nouvelle Guinée	groupe 3	
Salomon (Îles)	groupe 3	
Vanuatu	groupe 2	

Afrique : pays à chimioprophylaxie antipaludique nécessaire

Pays	Situation en 2009/ chimioprophylaxie	Séjour < 7 j : chimioprophylaxie facultative
Afrique du Sud	Nord-Est : groupe 3, ailleurs : pas de chimioprophylaxie	
Angola	groupe 3	
Bénin	groupe 3	
Botswana	groupe 3	
Burkina Faso	groupe 2	
Burundi	groupe 3	
Cameroun	groupe 3	
Comores	groupe 3	
Congo	groupe 3	
Côte-d'Ivoire	groupe 3	
Djibouti	groupe 3	
Érythrée	groupe 3	
Éthiopie	groupe 3	
Gabon	groupe 3	
Gambie	groupe 3	
Ghana	groupe 3	
Guinée	groupe 3	
Guinée-Bissau	groupe 3	
Guinée Équatoriale	groupe 3	
Kenya	groupe 3	
Libéria	groupe 3	

* Dans ces régions, il est licite de ne pas prendre de chimioprophylaxie pour un séjour < 7 j à condition d'être en mesure, dans les mois qui suivent le retour, de consulter en urgence en cas de fièvre.

ANTIPALUDÉENS (3)

■ Proguanil en association

MALARONE					
A. et E.≥ 40 kg : au cours d'un repas ou boisson lactée Préventif : 1 cp./j à heure fixe, débuter la veille du départ, poursuivre 7 j après sortie zone Curatif (accès simple) : 4 cp./j en 1 prise x 3 j	12 cp. enf. à **atovaquone** 62,5 mg + **proguanil** 25 mg 12 cp. à **atovaquone** 250 mg + **proguanil** 100 mg	16,31 48,21	I I	NR NR	1,36 4,02

PROPRIÉTÉS

L'**atovaquone** est un inhibiteur des fonctions mitochondriales, schizonticide, synergique avec le **proguanil** sur *P. falciparum*.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os*, faible absorption (20 %) favorisée par la prise de graisse, aucun métabolisme, demi-vie de 2-3 j, élimination par voie hépatique et biliaire.

INDICATIONS

Traitement préventif et curatif (accès simple) du paludisme à *P. falciparum*, en association avec le **proguanil**, dans les pays des groupes 2 et 3.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et allaitement : innocuité non démontrée.
Enfant de moins de 40 kg.
Allergie connue.
Insuffisances rénales ou hépatiques graves.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de vomissements, redonner 1 dose 1 h plus tard.
À débuter la veille du départ et poursuivre 4 sem. après le retour.
Durée limitée à 3 mois.
Déconseillée avec **métoclopramide** (***PRIMPÉRAN***).

EFFETS SECONDAIRES

Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, céphalées, anomalies réversibles des tests hépatiques, hyponatrémie, hyperamylasémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Antagonismes *in vitro* avec **méfloquine** et **artésunate**.
Concentrations sanguines diminuées par **rifampicine**, **rifabutine**, **métoclopramide**, **tétracyclines**.
Diminue concentrations sanguines d'**indinavir**.

PALUDISME (4)

Afrique (suite) : pays à chimioprophylaxie antipaludique nécessaire

Pays	Situation en 2009/ chimioprophylaxie	Séjour < 7 j : chimioprophylaxie facultative
Madagascar	groupe 2	
Malawi	groupe 3	
Mali	groupe 3	
Mauritanie	groupe 3	
Mayotte (collectivité départementale)	groupe 3	pour l'ensemble du pays
Mozambique	groupe 3	
Namibie*	groupe 3	
Niger	groupe 3	
Nigéria	groupe 3	
Ouganda	groupe 3	
Rép. centrafricaine	groupe 3	
Rép. dém. du Congo (ex-Zaïre)	groupe 3	
Rwanda	groupe 3	
Sao Tomé et Principe	groupe 3	
Sénégal	groupe 3	
Sierra Leone	groupe 3	
Somalie	groupe 3	
Soudan	groupe 3	
Swaziland	groupe 3	
Tanzanie	groupe 3	
Tchad	groupe 3	
Togo	groupe 3	
Zambie	groupe 3	
Zimbabwe	groupe 3	

* Pays pour lesquels la situation est complexe selon les régions, se reporter au § "country list" dans l'*International Travel an dHealth* (WHO 2009)

ANTIPALUDÉENS (4)

■ Méfloquine

LARIAM					
Prophylaxie palustre : 1 cp./sem. à débuter 10 j avant le départ (*cf.* précautions d'emploi) et poursuivre 3 sem. après la sortie de la zone à risque > 45 kg : 250 mg > 30 kg : 200 mg > 20 kg : 100 mg > 15 kg : 50 mg *Traitement curatif* : > 60 kg : 3 puis 2 puis 1 cp. 250 mg à 8 h d'intervalle > 45 kg : 3 puis 2 cp. 250 mg à 8 h d'intervalle > 15 kg : 25 mg/kg en 1 prise Ne pas reprendre la prophylaxie après le traitement curatif	8 cp. quadriséc. 250 mg	41,54	I	NR	5,19

PROPRIÉTÉS

Antipaludéen schizonticide actif sur les souches de *P. falciparum* chloroquino-résistantes.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os*, variations interindividuelles d'absorption et de concentrations plasmatiques, métabolisation hépatique en dérivé inactif, élimination biliaire lente en 7 à 40 j.

INDICATIONS

– Prophylaxie des accès palustres à *P. falciparum* dans les pays du groupe 3 (**séjour < 3 mois**), y compris chez la femme enceinte.
– Traitement curatif des accès palustres à *P. falciparum* au retour des pays du groupe 3.

CONTRE-INDICATIONS

Allaitement.
Antécédents convulsifs et troubles neuropsychiatriques.
Insuffisance rénale ou hépatique.
Enfant de moins de 15 kg.
Association au valproate de sodium (***DÉPAKINE***).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

1 cp./sem. à débuter environ 10 j avant le départ pour vérifier la bonne tolérance de la **méfloquine** après la 2e prise (10-20 % d'effets secondaires) et à poursuivre 3 sem. après la sortie de zone à risque.
Contraception efficace pendant et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.

EFFETS SECONDAIRES

Fréquents : céphalées et vertiges (5 %), nausées, vomissements, diarrhée, gastralgies, anorexie, insomnie, obnubilation, accès maniaque ou dépressif, convulsions, confusion mentale, épisodes psychotiques.
En cas de traitement curatif, les complications neuropsychiatriques sont de l'ordre de 1 pour 200 à 1 pour 1 700.
Rares : réactions cutanées allergiques, élévation des transaminases, bradycardie sinusale, extrasystoles.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Contre-indiqué : **valproate de sodium**.
Déconseillés : **quinine** IV (intervalle libre de 12 h), **β-bloquants** (bradycardie).

La fréquence des effets secondaires doit être prise en compte dans la prophylaxie et nécessite de tester le médicament 10 j avant le départ.

PALUDISME (5)

Asie : pays à chimioprophylaxie antipaludique nécessaire

Pays	Situation du paludisme 2007/chimioprophylaxie	Séjour < 7 j : chimioprophylaxie facultative
Afghanistan	groupe 3	pour l'ensemble du pays
Arabie Saoudite	Sud, Ouest : groupe 3, ailleurs : pas de chimioprophylaxie	pour l'ensemble du pays
Bangladesh	Dacca : pas de chimioprophylaxie, ailleurs : groupe 3	
Bhoutan	groupe 3	pour l'ensemble du pays
Cambodge	groupe 3	
Chine	Yunnan et Hainan : groupe 3, Nord-Est* : groupe 1	pour l'ensemble du pays sauf Yunnan et Hainan
Inde	États du Nord-Est : groupe 3, ailleurs : groupe 2	
Indonésie	Bali : pas de chimioprophylaxie, ailleurs : groupe 3	
Iran	Sud-Est : groupe 3, ailleurs : groupe 1	pour l'ensemble du pays
Laos	groupe 3	
Malaisie	zones urbaines ou côtières : pas de chimioprophylaxie, ailleurs : groupe 3	
Myanmar (ex-Birmanie)	groupe 3	
Népal	Teraï : groupe 2, ailleurs : pas de chimioprophylaxie	
Pakistan	groupe 3	
Philippines	groupe 3	
Sri Lanka	groupe 2	pour l'ensemble du pays
Tadjikistan	groupe 2	pour l'ensemble du pays
Thaïlande	régions frontalières avec le Cambodge, le Laos, le Myanmar et la Malaisie : groupe 3, ailleurs : pas de chimioprophylaxie	pour l'ensemble du pays sauf les frontières avec le Cambodge, le Laos, le Myanmar et la Malaisie
Timor Oriental	groupe 3	
Vietnam	bande côtière et deltas : pas de chimioprophylaxie, ailleurs : groupe 3	pour la bande côtière et les deltas
Yemen	groupe 3, sauf île Socotra : groupe 1	

* Essentiellement *Plasmodium vivax*

ANTIPALUDÉENS (5)

■ Halofantrine

HALFAN					
Traitement curatif à renouveler 8 j plus tard (avec augmentation du risque de complications cardiaques) A. et E. > 40 kg : 6 cp. à raison de 2 cp. toutes les 6 h E. 32-40 kg : 300 mg x 3 E. 23-31 kg : 250 mg x 3 E. 16-22 kg : 200 mg x 3 E. 13-15 kg : 150 mg x 3 E. 10-12 kg : 100 mg x 3	6 cp. 250 mg 9 c-mes. (susp. buv. à 100 mg/mes.)	18,10 12,07	I I	NR NR	3,02 1,34

PROPRIÉTÉS

Antipaludéen efficace sur les souches de *Plasmodium falciparum* chloroquino-résistants.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os*, absorption augmentée par une alimentation riche en lipides, biodisponibilité variable d'un sujet à l'autre, métabolisé en dérivé actif, élimination fécale, passage transplacentaire et dans le lait maternel.

INDICATIONS

Traitement des accès palustres simples à *P. falciparum* déconseillé en 1re intention en raison du risque de complications cardiaques rares mais potentiellement mortelles.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.
Allongement de l'espace QT : risque de torsades de pointes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

À utiliser avec une extrême prudence en raison du risque de complication cardiaque mortelle.
Réaliser un ECG avant le début du traitement pour vérifier la longueur de l'espace QT et avant le voyage en cas de traitement présomptif.
Prendre en dehors des repas (risque de surdosage).

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs : diarrhée (7 %), douleurs abdominales (6 %), nausées (5 %), vomissements (4 %).
Prurit, éruptions cutanées, élévation transitoires des transaminases, toux, céphalées, vertiges, myalgies, frissons.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments favorisant les torsades de pointes : **amiodarone**, **sotalol**, **brétylium**, **disopyramide**, **quinidiniques**, **bépridil**, **érythromycine** IV, **sultopride**, **vincamine**, **astémizole**, **terfénadine**, **cibenzoline**, **quinine**, **hypokaliémiants**.

PALUDISME (6)

Amérique : pays à chimioprophylaxie antipaludique nécessaire

Pays	Situation du paludisme 2009/chimioprophylaxie	Séjour < 7 j : chimioprophylaxie
Belize	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Bolivie	Amazonie : groupe 3, ailleurs : groupe 1	pour l'ensemble du pays sauf Amazonie
Brésil	Amazonie : groupe 3, ailleurs : pas de chimioprophylaxie	
Colombie	Amazonie : groupe 3, ailleurs : groupe 2	
Costa Rica	groupe 1	pour l'ensemble du pays
El Salvador	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Équateur	Amazonie : groupe 3, ailleurs : pas de chimioprophylaxie	
Guatemala	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Guyana	groupe 3	
Guyane française	fleuves : groupe 3, zone côtière : pas de chimioprophylaxie	
Haïti	groupe 1	
Honduras	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Jamaïque	groupe 1 : agglomération de Kingston ses environs	
Mexique	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Nicaragua	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Panama	Ouest : groupe 1, Est : groupe 3	pour Panama Ouest
Paraguay	Est : groupe 1, ailleurs : pas de chimioprophylaxie	pour l'ensemble du pays
Pérou	Amazonie (Loreto) : groupe 3, ailleurs : groupe 1	pour l'ensemble du pays sauf l'Amazonie
Rép. dominicaine	groupe 1	
Surinam	groupe 3	
Venezuela (Amazonie)	Amazonie : groupe 3, ailleurs : groupe 1	

ANTIPALUDÉENS (6) - QUININE

■ Chlorhydrate de quinine

QUININE CHLORHYDRATE LAFRAN					
82 % de quinine base *Traitement curatif*, durée de 7 j : A. et E. : 24 mg/kg/j de **quinine** base en 3 prises *per os* toutes les 8 h (soit 500 mg x 3/j pour un poids de 60 kg) *Prophylaxie* : A. : 250-500 mg/j	20 cp. 250 mg (204 mg de **quinine** base) 20 cp. 500 mg (409 mg de **quinine** base)	6,92 13,28	I I	65 % 65 %	0,35 0,66

■ Bichlorate de quinine + quinine + cinchonine + cinchonidine

QUINIMAX					
64 % de quinine base Idem chlorhydrate de quinine Soit 500 mg x 3/j pour un poids de 60 kg	18 cp. 125 mg 9 cp. 500 mg	4,56 6,97	I I	65 % 65 %	0,25 0,77
QUINIMAX IV Traitement curatif du paludisme En 3 inj. de 8 mg/kg de **quinine** base : – à passer en 4 h dans 250 mL de glucosé à 5 % ou – à passer à la seringue électrique en continue sur 8 h dans du sérum physiologique A. et E. : 24 mg/kg/j (max. 1 800 mg/j) Un relais *per os* est possible par **quinine** ou **méfloquine**	3 amp. de 1 mL à 125 mg (soit 64 mg de **quinine** base) 3 amp. de 2 mL à 250 mg (soit 128 mg de **quinine** base)	10,39 6,85	I I	65 % 65 %	3,46 2,28

PALUDISME (7)

Traitement

Le traitement curatif dépend de l'espèce plasmodiale (*falciparum* ou autre), du risque de chloroquinorésistance qui évolue chaque année et de la gravité.
Un accès palustre peut survenir malgré une chimioprophylaxie bien suivie. La durée d'incubation minimale est de 7 j.

> Tout accès fébrile pendant le séjour ou après le retour d'une zone endémique doit être considéré comme palustre jusqu'à preuve du contraire.

Accès palustre à *Plasmodium vivax, ovale* et *malariae*

Chloroquine (***NIVAQUINE***).

► *Chez l'adulte (y compris femme enceinte)*
J1 : 600 mg puis 300 mg 6 h plus tard.
De J2 à J3 ou à J5 : 300 mg/j en 1 prise.

► *Chez l'enfant*
J1 : 10 mg/kg puis 5 mg/kg 6 h plus tard.
De J2 à J3 ou à J5 : 5 mg/kg/j en 1 prise.

► *En cas de vomissements*
Il est possible (sauf chez le jeune enfant) d'administrer la **chloroquine** en IM à la dose de 2,5 à 3,5 mg/kg toutes les 6 h puis relais *per os* dès que possible.

Accès palustre à *P. falciparum*

► *Accès simple (pas de vomissements)*
Traitement ambulatoire si les conditions sont remplies (*cf.* encadré).
• Traitements de choix
Proguanil-atovaquone (***MALARONE***) 4 cp./j pendant 3 j chez l'adulte et l'enfant ≥ 40 kg. Très cher, bien toléré. En cas de vomissements, redonner 4 cp. 1 h plus tard.
Arthéméter-luméfantrine (***RIAMET***), à partir de 12 ans et 35 kg, prendre 4 cp. en 1 prise à H0, H8, H24, H36, H48 et H60 avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras.
Quinine (***QUINIMAX***) 24 mg/kg/j en 3 prises pendant 7 j sans dépasser 1 800 mg chez l'adulte (ou association **arthéméter-luméfantrine**, ***RIAMET*** en cas de risque de sensibilité diminuée à la **quinine**).
Méfloquine (***LARIAM***) 25 mg/kg en 2 ou 3 prises espacées de 6 à 12 h soit 3 cp. + 2 cp. (+ 1 cp. si poids ≥ 60 kg). Risques d'intolérance, cher mais traitement court.
• Traitements alternatifs
Halofantrine (***HALFAN***) : à utiliser avec la plus extrême prudence en raison du risque de complication cardiaque mortelle. 25 mg/kg en 3 prises espacées de 6 h, soit 2 cp. + 2 cp. + 2 cp. (après réalisation d'un ECG pour éliminer un allongement de l'espace QT). Réaliser une 2e cure au 7e j (risque cardiaque accru). Ne pas poursuivre la prophylaxie en France.
• Traitement de réserve (autotraitement)
En cas de situation d'isolement à plus de 12 h d'une structure de soins. Ne dispense pas d'une consultation médicale.

► *Accès simple avec vomissements*
À traiter comme un accès grave.

► *Accès palustre grave*
• Hospitalisation en soins intensifs.
• Urgence thérapeutique +++.

> **Quinine** IV (***QUINIMAX***) : après une dose de charge de 16 mg/kg au cours de la 1re perfusion : 24 mg/kg/j de **quinine** base en 3 perfusions de 4 h diluée dans du glucosé avec changement de seringue électrique toutes les 8 h (dose maximale de 1 800 mg/j).

En cas d'insuffisance rénale : diminuer la dose à 48 h de traitement.
Surveiller la quininémie (8-15 mg/L).
Surveiller la glycémie toutes les 4 h.

Cas particuliers

Femmes enceintes : seule la **quinine** peut être prescrite.
Risque de souche de moindre sensibilité à la **quinine** (certaines zones d'Asie du Sud-Est et d'Amazonie) : **arthéméter-luméfantrine** (***RIAMET***).

ANTIPALUDÉENS (7) - QUININE - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Alcaloïde du quinquina, schizonticide et faiblement gamétocytocide, de mécanisme d'action mal connu, actif sur toutes les souches plasmodiales à de rares exceptions en Asie du Sud-Est.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os* ou IV, bonne biodisponibilité (90 %), bonne distribution (LCR 7 % de la concentration sanguine), métabolisation hépatique, élimination rénale totale (100 %), passage transplacentaire et dans le lait maternel.

INDICATIONS

– Traitement curatif du paludisme en particulier de l'accès pernicieux.
– Prophylaxie palustre en zone de chloroquinorésistance.
– Traitement de la babésiose (en association avec la **clindamycine**).

CONTRE-INDICATIONS

Troubles de la conduction intraventriculaire.
Fièvre bilieuse hémoglobinurique.
Allergie à la **quinine**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas utiliser la voie intramusculaire.
Surveillance des concentrations sanguines de quinine à partir de la 24e h : thérapeutiques entre 8 et 15 mg/L et toxiques au-dessus de 15 mg/L.
Surveillance glycémique toutes les 6 h.
Relais *per os* dès l'apyrexie par **quinine** ou autre **antipaludéen** (***LARIAM***, ou ***MALARONE*** avec un délai de 12 h après la dernière perfusion).
Hémolyse en cas de déficit en G6PD.

EFFETS SECONDAIRES

Hypoglycémie dose-dépendante, hypotension, thrombopénie, intolérance veineuse.
Cinchonisme (effets secondaires de la **quinine**) : troubles auditifs (acouphènes, hypoacousie, surdité), visuels (amblyopie, troubles de la vision des couleurs), digestifs (nausées, douleurs abdominales) et neurologiques (céphalées, vertiges) qui peuvent apparaître quand la quininémie dépasse 5 mg/L, disparaissent à l'arrêt du traitement et ne justifient pas d'interruption thérapeutique.
Allergies (rares) : fièvre, urticaire, bronchospasme, hémolyse, thrombopénie, agranulocytose.

INTOXICATION

Amaurose et risque de cécité définitive, surdité, convulsions, hypotension, troubles de la conduction intraventriculaire ou auriculo-ventriculaire justifiant une hospitalisation en réanimation avec surveillance électrocardiographique continue, lavage gastrique et absorption de charbon.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

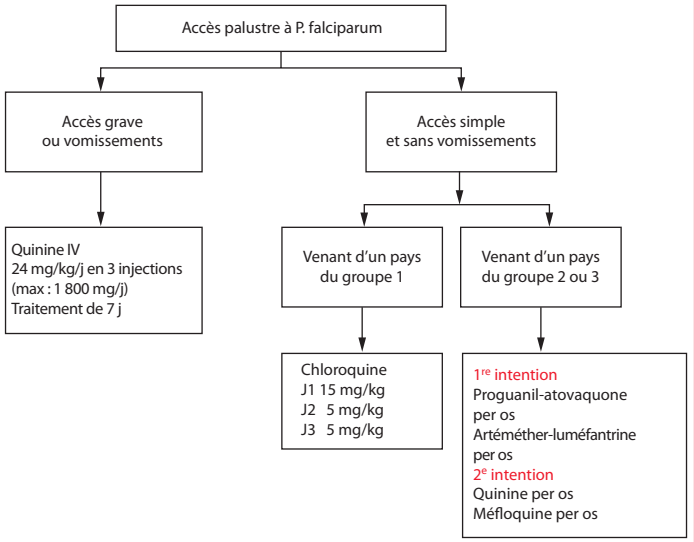
Méfloquine (augmentation du risque de convulsions).
Halofantrine (risque d'augmentation de l'espace QT et de torsades de pointes).

La fièvre bilieuse hémoglobinurique :
– est exceptionnelle ;
– est un syndrome hémolytique aigu (ictère et hémoglobinurie) avec un collapsus ;
– survient chez des sujets qui ont déjà consommé antérieurement de la **quinine** ;
– serait de nature allergique.

Exemple d'ordonnance pour un homme de 70 kg
QUINIMAX dilué dans du glucosé 10 %.
Dose de charge de 1 200 mg à la seringue électrique (SE) en 4 h, puis 4 h d'interruption, puis 500 mg en 8 h à la SE x 3 par jour.

PALUDISME (8)

Traitement d'une crise de paludisme à *P. falciparum*



Qui hospitaliser en réanimation ?

Les adultes ayant au moins 1 critère de gravité :

• *Unité lourde* : coma (score de Glasgow < 11), convulsions répétées, défaillance respiratoire, circulatoire, acidose métabolique et/ou hyperlactatémie, hémorragie grave, insuffisance rénale nécessitant un épuration, parasitémie > 15 %.

• *Unité de surveillance continue* :

– risque d'aggravation rapide (confusion/obnubilation, convulsion isolée, hémorragie mineure, ictère franc isolé, parasitémie entre 10 et 15 %, insuffisance rénale modérée, anémie isolée bien tolérée);

– patients vulnérables (âgé, comorbidités, co-infection bactérienne, traitement par quinine IV).

• *Unité de médecine* : aucun précédent, y compris parasitémie isolée < 10 %, ictère isolé.

Les enfants :

• *Réanimation* : un critère de gravité OMS : prostration, dysfonction d'organe (trouble de conscience, convulsions, dyspnée ou défaillance circulatoire), hypoglycémie.

• *Soins continus ou en pédiatrie générale* : absence de ces signes de gravité y compris en cas de parasitémie isolée < 10 %.

ANTIPALUDÉENS (8)

■ Artéméther + luméfantrine

RIAMET					
A., E. > 12 ans ou > 35 kg : 6 x 4 cp. en 60 h (H0, H8, H24, H36, H48, H60) À prendre avec un aliment ou une boisson Réadministrer la dose en cas de vomissement Non recommandé chez l'enfant < 12 ans ou < 35 kg	24 cp. 20 mg **artéméther** + 120 mg **luméfantrine**		I	NR	

PROPRIÉTÉS

Associations de 2 **antipaludiques** : l'**arthéméter** (dérivé de l'artémisine de mode d'action inconnu) et la **luméfantrine** (dérivé de l'halofantrine). Pas de résistance connue.

PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption rapide augmentée par la prise d'aliments. Demi-vie : 2 h.

INDICATIONS

Accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez les sujets âgés de plus de 12 ans avec un poids corporel > 35 kg.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse (1er trimestre), allaitement.
Hypersensibilité à l'un des constituants.
Insuffisance rénale ou hépatique sévère.
Cardiopathie, bradycardie, allongement de l'espace QT (**luméfantrine**), antécédent familial de mort subite.
Hypokaliémie, hypomagnésémie.
Prise concomitante de médicaments allongeant l'espace QT : **antiaryhtmiques IA** et **III**, **neuroleptiques**, **antidépresseurs**, **macrolides**, **fluoroquinolones**, **imidazolés**, **triazolés**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas utiliser dans les accès palustres sévères, le neuropaludisme, ni en prophylaxie. En cas d'aggravation sous traitement, administrer immédiatement une autre molécule.
Surveillance électrocardiographique et hydroélectrolytique.
Réservé aux traitements de *P. falciparum*.
Éviter l'association avec d'autres **antipaludéens**.

EFFETS SECONDAIRES

Céphalées, vertiges, troubles du sommeil, contractions musculaires involontaires, paresthésies, ataxie.
Palpitations, allongement asymptomatique l'espace QT.
Toux, douleurs abdominales, anorexie, diarrhée, nausées, vomissements.
Prurit, éruption cutanée.
Myalgies, arthralgies, asthénie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Molécules allongeant l'espace QT (*cf.* contre-indications).

PALUDISME (9)

Critères de gravité de l'accès palustre à *P. falciparum* (OMS)*

Signes mineurs
- Obnubilation ou prostration.
- Parasitémie ≥ 5 % chez un sujet non immun.
- Ictère avec bilirubinémie > 50 µmol/L.
- Hyperthermie (> 41 °C) ou hypothermie (< 36 °C).

Signes majeurs
- Troubles de conscience.
- Crises convulsives généralisées répétées.
- Collapsus.
- Hémoglobinurie massive.
- Hémorragie diffuse, coagulation intravasculaire disséminée.
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumopathie associée.
- Insuffisance rénale (diurèse < 400 mL, créatininémie > 265 µmol/L).
- Acidose métabolique (pH < 7,25, bicarbonates < 15 mmol/L).
- Hypoglycémie < 2,2 mmol/L.

Critères de la prise en charge ambulatoire chez l'adulte

Tous les critères suivants doivent être vérifiés :
- Diagnostic parasitologique fiable (contact direct entre clinicien et biologiste).
- Pas de situation d'échec d'un premier traitement.
- Paludisme simple, sans aucun signe de gravité (voir encadré).
- Pas de trouble digestif (vomissement, diarrhée importante).
- Parasitémie < 2 %.
- Plaquettes > 50 000/mm³.
- Hémoglobine > 10 g/dL.
- Créatininémie < 150 µmol/L.
- Absence de facteur de risque : sujet physiologiquement âgé, fragilisé par une maladie sous-jacente, notamment cardiopathie, splenectomie.
- Pas de grossesse.
- Patient entouré.
- Garantie d'une bonne observance et d'une bonne compréhension des modalités du traitement (déficit intellectuel, difficultés linguistiques, etc.)
- Garantie d'une délivrance immédiate du traitement à la pharmacie (enquête économique auprès du patient, disponibilité d'un stock d'antipaludiques dans les pharmacies de proximité).
- Résidence à proximité d'un établissement hospitalier, contact médical identifié, n ° de téléphone fourni.
- Possibilité d'une consultation de suivi à J3, J7 et J28 (à défaut, possibilité d'appel téléphonique pour s'enquérir d'une évolution favorable).

Critères de la prise en charge ambulatoire chez l'enfant

Une hospitalisation durant toute la durée du traitement est recommandée chez le grand enfant, pour des traitements d'une durée > 24 h.
Un traitement à domicile est possible après prise en charge initiale dans une unité d'hospitalisation de courte durée si:
- bon déroulement des premières prises de traitement;
- fiabilité du milieu familial;
- possibilité de revoir l'enfant en consultation à J3 (H72), J7 (si parasitologie + à J3) et J28 ;
- tous les critères adultes sont réunis.

* NB : Les vomissements imposent un recours à la **quinine** intraveineuse.

ANTIPALUDÉENS (9)

Interactions médicamenteuses entre antipaludéens et immunosuppresseurs*

	Modification de l'exposition (AUC**)				Métabolisme par le CYP3A4
	de la **ciclosporine**	du **tacrolimus**	du **sirolimus**	du **mycophénolate-mofétil**	
Chloroquine	Oui (↑)	Non***	Non	Non	Oui
Proguanil	Non	Non	Non	Non	Non
Atovaquone	Non	Non	Non	Non	Non
Méfloquine	Non	Non	Non	Non	Non
Doxycycline	Oui (↑)****	Non	Non	Non	Non

Adaptation des doses d'antipaludéens chez l'insuffisant rénal

Clairance de la créatinine (mL/min)	90-60	60-30	30-15	< 15 et hémodialyse	Dialyse péritonéale continue ambulatoire
Chloroquine *NIVAQUINE*	100 à 50 mg/j	*60-40 mL/min :* 50 mg/j *40-30 mL/min :* 50à 25 mg/j	25 mg/j	12,5 mg/j après la séance	12,5 mg/j
Paludrine *PROGUANIL*	200 mg/j	100 mg/j	50 mg toutes les 48 h	50 mg/sem. après la séance	50 mg/sem.
Choroquine + proguanil *SAVARINE*	*80-90 mL/min :* 1 cp./j *60-80 mL/min :* administrerles 2 principes actifs séparément	*60-40 mL/min :* 1/2 cp. *40-30 mL/min :* administrerles 2 principes actifs séparément	Administrer les 2 principes actifs séparément		
Proguanil + atovaquone *MALARONE*	1 cp./j	Adaptation impossible de l'**atovaquone** Choisirune alternative			
Méfloquine *LARIAM*	250 mg/sem.			250 mg/sem. après la séance	250 mg/sem.
Doxycycline *DOXYPALU*	100 mg/j			100 mg/j Non dialysable	100 mg/j

* ICAR2006, www.soc-nephrologie.org/ICAR/lettre.htm
** Aire sous la courbe
*** Pas de cas rapportés,mais une interaction est théoriquement possible par analogie avec la **ciclosporine** ou par interaction auniveau des transporteurs
**** Cas isolé

PARASITOSES DIGESTIVES (1)

Six helminthiases constituent les plus fréquentes parasitoses digestives. Rares en France, elles représentent un problème de santé publique dans les pays en voie de développement. Elles se transmettent par voie fécale-orale (sauf les tæniases). Le diagnostic se fait par la découverte des œufs ou des larves dans les selles. Ascaridiose, ankylostomose et anguillulose s'accompagnent d'une éosinophilie sanguine évocatrice.

Oxyurose

Enterobius vermicularis est le nématode responsable de la plus fréquente et de la plus bénigne helminthiase. Les adultes femelles qui vivent dans le cæcum pondent leurs œufs la nuit près de la marge anale. Ceci entraîne un prurit qui favorise la contamination manuportée. Les œufs sont suffisamment légers pour être véhiculés par la poussière. L'oxyurose est cosmopolite et fréquente chez les enfants et leur entourage.

Diagnostic

- Asymptomatique ou prurit anal.
- « Scotch-test » : recherche des œufs par l'application de ruban adhésif le matin avant la toilette sur la marge anale secondairement collé sur une lame pour examen microscopique.
- Les adultes peuvent être parfois découverts dans les selles (test moins sensible).
- L'hyperéosinophilie est inconstante.

Traitement

- Traiter tout l'entourage.
- Couper les ongles courts, se laver les mains.
- Laver tout le linge souillé le jour du traitement.
- Au choix : ***FLUVERMAL*** 100 mg en 1 prise quel que soit le poids, ***POVANYL*** 1 cp./10 kg en 1 prise, ***COMBANTRIN*** 12,5 mg/kg en 1 prise, ***ZENTEL*** 200 mg en 1 prise quel que soit l'âge.

Refaire une 2e cure 15 j plus tard.
Contrôle parasitologique à 1 mois.

Ascaridiose

Ascaris lombricoides est un nématode qui mesure à l'état adulte plus de 15 cm de long, vit dans l'intestin grêle. Il se nourrit du contenu intestinal. Les œufs libérés dans les selles peuvent rester plusieurs années dans le milieu extérieur. Après ingestion de nourriture souillée, des larves se développent dans l'intestin, traversent la paroi digestive et atteignent par voie sanguine les poumons. Elles remontent la trachée jusqu'à l'œsophage où elles sont dégluties pour accéder à l'intestin et atteindre le stade adulte.

Diagnostic

- Syndrome de Loeffler avec éosinophilie pendant la phase pulmonaire ; nausées, anorexie, troubles digestifs à la phase d'état. Complications : occlusion intestinale ; migration vers le cholédoque, le nez, l'urètre ; perforation digestive ; contribue à la malnutrition en pays pauvres.
- Sérologie à la phase de migration, découverte des œufs à l'examen des selles à la phase d'état.

Traitement

- Au choix : ***VERMOX*** 200 mg x 2/j pendant 3 j,***FLUVERMAL*** 100 mg x 2/j pendant 3 j, ***COMBANTRIN*** 10 mg/kg en 1 prise, ***ZENTEL*** 400 mg en 1 prise.
- Contrôle parasitologique à 2 mois.

ANTI-HELMINTHIQUES (1)

■ Flubendazole

FLUVERMAL					
Oxyurose (en 1 prise unique à renouveler 2-3 sem. plus tard) E. : 100 mg, A. : 200 mg *Ascaridiose, trichocéphalose, ankylostomose* : A. et E. : 100 mg x 2/j pendant 3 j	6 càc (fl. à 100 mg/càc) 6 cp. séc. 100 mg	3,50 3,18		65 % 65 %	0,58 0,53

PROPRIÉTÉS

Dérivé du mébendazole actif sur les helminthes.

INDICATIONS

– Oxyurose : enfants : croquer 1 comprimé à 100 mg (quel que soit l'âge). Adultes : 200 mg en 2 prises espacées de 10-12 h. Renouveler la cure après 2 à 3 sem. pour éviter l'autoréinfestation. Traiter les autres membres de la famille + mesures hygiéno-diététiques.

– Ascaridiose, trichocéphalose, ankylostomose : 200 mg/j pendant 3 j à prendre en 2 prises espacées de 10-12 h.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : innocuité non établie.

EFFETS SECONDAIRES

Occasionnels : nausées, diarrhées, douleurs abdominales, migration de l'ascaris à travers la bouche et le nez.

■ Pamoate de pyrantel

COMBANTRIN					
Ascaridiase, oxyurose (en 1 prise *per os*) : 10 mg/kg en 1 prise *per os*) : 10 mg/kg en 1 prise unique *Ankylostomose* et *nécateriose* : 2 cp. pour 10 kg pendant 2-3 j	6 cp. séc. 125 mg 6 mes. (susp. buv. à 125 mg/mes.)	2,57 2,89		65 % 65 %	0,43 0,48
HELMINTOX					
Idem ***COMBANTRIN*** + *Trichinose* : 10-15 mg/kg en 1 prise unique	6 cp. séc. 125 mg 6 mes. (susp. buv. à 125 mg/mes.)	1,89 2,11		65 % 65 %	0,32 0,35

PROPRIÉTÉS

Anti-helminthiques paralysant les vers qui vont être éliminés par le péristaltisme intestinal.

INDICATIONS

– Oxyurose, ascaridiase et ankylostomose peu sévère à *Ankylostoma duodenale* : 10 mg/kg en 1 prise.

– Ankylostomose sévère à *A. duodenale* ou nécateriose *Necator americanus* : 1 à 2 cp./10 kg pendant 2-3 j consécutifs.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : innocuité non établie.
Insuffisance hépatique.
Association à la **pipérazine**.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs (15 %) : anorexie, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales.
Rares : céphalées, somnolence, vertiges, rashs, élévation modérée et transitoire des transaminases.

PARASITOSES DIGESTIVES (2)

Trichocéphalose

Trichuris trichiuria est un nématode qui vit à l'état adulte fixé dans la muqueuse cæcale. Son cycle est très proche d'*Ascaris*. Les enfants peuvent être infestés massivement.

Diagnostic

- Asymptomatique ou diarrhée chronique favorisant la dénutrition et le retard de croissance. Prolapsus rectal en cas d'infestation massive.
- Découverte des œufs dans les selles.

Traitement

- Au choix : ***FLUVERMAL*** 100 mg x 2/j pendant 3 j, ***ZENTEL*** 200 à 400 mg en 1 prise.
- Contrôle parasitologique à 1 mois.

Ankylostomose

Necator americanus et *Ankylostoma duodenale* sont responsables dans les régions intertropicales de l'infestation de 20 à 70 % de la population. Leurs œufs qui résident dans le sol donnent des larves capables de traverser activement la peau de l'hôte. Elles gagnent la circulation sanguine puis le poumon pour être enfin déglutis vers le duodénum. Après s'être fixés par leur large bouche dans la muqueuse duodénale, les adultes se nourrissent du sang de l'hôte.

Diagnostic

- Dermatite et syndrome de Loeffler pendant la phase d'invasion ; douleurs abdominales, nausées, anémie par carence martiale, œdèmes.
- Découverte des œufs dans les selles.

Traitement

- Au choix : ***VERMOX*** 200 mg x 2/j (adultes) ou 3 mg/kg/j (enfants) pendant 3 j, ***FLUVERMAL*** 100 mg x 2/j pendant 3 j, ***COMBANTRIN*** 12,5 mg/kg/j (ou 3 cp. à 125 mg x 2/j chez l'adulte) pendant 2 j, ***ZENTEL*** 400 mg en 1 prise.

Contrôle parasitologique à 1 mois.

Anguillulose

Strongyloides stercoralis vit dans les pays tropicaux (y compris les Antilles françaises). Le cycle parasitaire est très proche de celui des ankylostomes. Des réinfestations sont possibles et expliquent la persistance de la maladie pendant plusieurs décennies (une hyperéosinophilie chronique). À l'occasion d'une immunodépression (corticothérapie), une forme généralisée peut survenir (anguillulose maligne) dont l'évolution est souvent mortelle.

Diagnostic

- À la phase de migration : syndrome de Loeffler possible ; à la phase d'état : asymptomatique, troubles digestifs, diarrhée.
- Hyperéosinophilie oscillante.
- Découverte des larves dans les selles par la technique de concentration de Baermann (excrétion intermittente nécessitant ≥ 3 examens de selles).
- Sérologie peu sensible et peu spécifique.

Traitement

- Au choix : **ivermectine** ***STROMECTOL*** 200 µg/kg (12 mg chez l'adulte) en 1 prise unique (85-90 % de guérison) ou ***ZENTEL*** 10 mg/kg pendant 7 j pour une efficacité équivalente car à la dose de l'AMM (1 cp./j x 3 j), l'efficacité est de 40 %.
- Contrôle parasitologique tous les mois pendant 6 mois.

Un traitement prophylactique est nécessaire avant un traitement par **corticoïde** ou **immunosuppresseur** chez un malade issu d'une zone d'endémie.

ANTI-HELMINTHIQUES (2)

■ Albendazole

ZENTEL					
Ascaridiose, oxyurose, trichocéphalose, ankylostomose : 400 mg en 1 prise orale à renouveler 15-20 j plus tard A. et E. > 2 ans (oxyure : 200 mg suffisent chez l'enfant de 2-6 ans) *Strongyloïdose* : 800 mg/j x 3 j à renouveler 2-3 sem. plus tard *Neurocysticercose* : 5 mg/kg/j en 2-3 prises x 8 j associées à une coticothérapie	1 cp. 400 mg 1 fl. de susp. buv. à 400 mg	3,61 3,90	II II	65 % 65 %	3,61 3,90
ESKAZOLE					
Idem ***ZENTEL***	56 cp. 400 mg		II		

PROPRIÉTÉS

Dérivé des benzimidazoles, inhibiteur de la polymérisation de la β-tubuline qui agit sur de nombreux cestodes et nématodes.

INDICATIONS

– Ascaridiose (90 % de succès), oxyurose (100 % de succès), ankylostomose (70-90 % de succès), trichocéphalose (35-72 % de succès).
– Strongyloïdose (90 % de succès).
– Neurocysticercose active (80-90 % de succès).
– Hydatidose en complément du geste chirurgical.
– Proposé dans la trichinose et la *larva migrans*.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ingérer au cours des repas pour améliorer la tolérance digestive.
Renouveler la cure 2 à 3 sem. plus tard.

EFFETS SECONDAIRES

Rares : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, élévation des transaminases, rashs, prurit, céphalées, convulsions, alopécies, leuconeutropénie, migration de l'ascaris à travers la bouche.

PARASITOSES DIGESTIVES (3)

Tæniase

Taenia saginata (tænia du bœuf) et *Taenia solium* (tænia du porc) sont des vers segmentés qui sont fixés dans l'intestin grêle et libèrent des segments (ou anneaux) contenant des œufs. Ils se nourrissent par osmose et peuvent persister pendant plusieurs années. La contamination se fait en consommant des viandes contaminées insuffisamment cuites. Leur distribution est cosmopolite mais le tænia du bœuf est le plus fréquent.

Diagnostic

• Asymptomatique ou troubles digestifs modérés. Complications possibles en raison de localisation extradigestive du tænia du porc (cysticercose). La neurocysticercose est ainsi la 1re cause d'épilepsie secondaire au Mexique.
• Hyperéosinophilie modérée.
• Découverte des œufs de *T. saginata* dans les selles ou de ses anneaux dans les selles ou les sous-vêtements. Les anneaux de *T. solium* sont mélangés aux matières fécales et nécessitent un examen parasitologique des selles.

Traitement

Au choix : **praziquantel** (***BILTRICIDE***) 10-15 mg/kg en une prise, ou **niclosamide** (***TRÉDÉMINE***) 4 cp. après 7 ans, 2 cp. entre 2 et 7 ans, 1 cp. avant 2 ans en 2 prises espacées de 1 h à mastiquer lentement à jeun et à avaler avec un peu d'eau, chez un malade au repos ; puis attendre avant de s'alimenter.
Cysticercose : **albendazole** (***ZENTEL***) 15 mg/kg/j x 8 j ou **praziquantel** (***BILTRICIDE***) 50 mg/kg en 2 prises pendant 15 j. Associer une corticothérapie. Traitement chirurgical dans les formes graves.

Autres tænias

Hymenolepsis nana ou petit tænia (15 mm), de découverte souvent fortuite se traite par **praziquantel** (***BILTRICIDE***) 15-20 mg/kg en une prise, Diphyllobothrium latum (4-9 m de long), tænia des poissons, se traite par **niclosamide** (***TRÉDÉMINE***) : voir ci-dessus.

ANTI-HELMINTHIQUES (3)

■ Niclosamide

TRÉDÉMINE					
En 2 prises *per os* à 1 h d'intervalle à jeun depuis la veille *Tæniases* : A. et E. > 7 ans : 2 cp. x 2 E. < 7ans : 1 cp. x 2 E. > 2 ans : 1/2 cp. x 2	4 cp. à 500 mg	3,78	II	65 %	0,95

PROPRIÉTÉS

Cestocide actif sur de nombreux vers qui parasitent le tube digestif *Taenia saginata*, *T. solium*, *Hymenolepsis nana*, *H. diminuta*, *Diphyllobotrium latum* (botriocéphalose) ainsi que sur les tænias des chiens et des herbivores. Très peu absorbé par le tube digestif, actif directement sur les vers adultes (peu sur les formes jeunes) par inhibition de la phosphorylation oxydative.

INDICATIONS

– Tænias : administrer un purgatif salin après la 2e prise dans le traitement du *T. solium* pour diminuer le risque d'autoinfestation (ou utiliser la praziquantel qui agit sur les larves).

– Hymenolepsis : poursuivre le traitement du 1er jour par un traitement quotidien à demi-dose pendant 6 j (ou utiliser le **praziquantel**).

CONTRE-INDICATIONS

Absorption d'alcool.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mâcher les comprimés et les avaler sans absorption d'eau.

EFFETS SECONDAIRES

Rares : nausées, douleurs abdominales, vomissements, rash.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune.

ANTI-HELMINTHIQUES (4)

■ Thiabendazole

MINTÉZOL					
En 2 prises à 12 h d'intervalle après ou au cours des repas (max. 3 g/j) *Anguillulose* : 50 mg/kg/j x 2 j *Larva migrans* cutanée : 50 mg/kg/j x 3 j *Larva migrans* viscérale : 50 mg/kg/j x 7 j associé aux corticoïdes *Trichinellose* : 50 mg/kg/j x 5 j associé aux corticoïdes	6 cp. séc. 500 mg 6 càc (susp. buv. à 500 mg/càc)	HOP HOP			

PROPRIÉTÉS

Dérivé des benzimidazoles actif sur la plupart des nématodes intestinaux et des larves tissulaires qui s'accompagne d'effets secondaires dans 50 % des cas.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os* ou en topique, bonne biodisponibilité, excrétion rénale (87 %) et biliaire (5 %).

INDICATIONS

– Anguilullose en traitement curatif ou préventif.
– *Larva migrans* cutanée (y compris en topique cutanée sous forme de préparation magistrale).
– *Larva migrans* viscérale.
– Trichinellose.
– Dracunculose.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.
Allergie au **thiabendazole**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Administrer au repos.
Somnolence contre-indiquant la conduite automobile.
Associer un **antihistaminique** et un **antiémétique** dans la plupart des cas.
Utilisation prudente en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

EFFETS SECONDAIRES

Fréquents (50 %) : nausées, vomissements, anorexie, étourdissements, céphalées, somnolence, vertiges, asthénie, diarrhées, gêne gastrique, prurit.
Rares : neutropénie transitoire, fièvre, bouffées de chaleur, œdème angioneurotique, adénopathie, rash cutané, odeur d'asperge des urines, cristallurie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Théophylline : augmentation de la théophyllinémie.

ANTI-HELMINTHIQUES (5)

■ Pamoate de pyrvinium

POVANYL					
Oxyurose : 5 mg/kg ou 1 cp./10 kg en une prise à renouveler 2-3 sem. plus tard	8 cp. 50 mg	5,38		NR	0,67

PROPRIÉTÉS

Anti-helminthique dérivé des colorants cyaniques non résorbé par le tube digestif.

INDICATIONS

Oxyurose : un comprimé ou une càc pour 10 kg de poids à renouveler 2-3 sem. plus tard (80-100 % de guérison).

CONTRE-INDICATIONS

Aucune.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Associer à des mesures hygiéno-diététiques et au traitement des autres membres de la famille.

EFFETS SECONDAIRES

Prévenir les malades d'une coloration des selles en rouge pendant 2-3 j.
Nausées, vomissements, céphalées, douleurs abdominales.

■ Ivermectine

STROMECTOL					
En 1 prise unique à jeun sans manger les 2 h qui suivent A. et E. : 200 µg/kg	4 cp. 3 mg 20 cp. 3 mg	20,03 126,19	II II	65 %	5,01 6,31

PROPRIÉTÉS

Anti-helminthique qui bloque la transmission intersynaptique via le GABA et agit sur de nombreux nématodes (anguillule, *larva migrans*) et certaines filaires (onchercercose, filariose lymphatique).

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os*, excellente absorption digestive, métabolisation mal connue, excrétion biliaire, faible passage transplacentaire.

INDICATIONS

– Anguillulose gastro-intestinale (200 µg/kg en 1 prise).
– Gale (200 µg/kg en 1 prise).
– Onchocercose.
– Loase.
– Filariose à *W. bancrofti* et *B. malayi*.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et allaitement.
Allergie connue.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Déconseillée chez les enfants de moins de 5 ans.
Risque de réaction sévère en cas d'infestation majeure.
Pas d'évaluation du traitement de l'anguillulose chez l'immunodéprimé.

EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires moins fréquents qu'avec la **diéthylcarbamazine** en début de traitement : fièvre, prurit, céphalées, éruptions cutanées, asthénie, adénopathies, nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, constipation, étourdissements, vertiges, somnolence, tremblements, hyperéosinophilie, augmentation ALAT ou phosphatases alcalines.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune.

NOTES

RAGE (1)

Virologie

La rage est une zoonose mondiale due à un virus neurotrope (genre Lyssavirus). Après inoculation, le virus gagne les nerfs périphériques puis remonte vers le système nerveux central avec un délai qui dépend de l'inoculum et du site de la morsure. Pendant cette latence (période d'incubation), il est possible de prévenir la maladie par un traitement spécifique. Les premiers signes débutent par une douleur ou des paresthésies dans le territoire d'inoculation quand le virus se multiplie dans les ganglions spinaux. L'encéphalite fatale se développe peu après avec une diffusion centrifuge du virus principalement vers les glandes salivaires.

Épidémiologie

La contamination humaine se fait par les mammifères infectés qui constituent le réservoir de la maladie.
Les chiens sont responsables de > 99 % des cas de rage animale et humaine dans le monde à l'exception de l'Europe et de l'Amérique du Nord où ce sont des mammifères sauvages (renard, putois, etc.). La contamination se fait par morsure, exceptionnellement par voie aérienne. La rage des chauve-souris est en augmentation en Europe. Le virus ne traverse pas la peau saine.

Clinique

> Toute morsure doit être considérée comme enragée jusqu'à preuve du contraire.

• **Incubation** entre 20 et 90 j, 95 % des cas dans l'année.
• **Phase prodromique** (2-10 j) non spécifique.
• **Phase neurologique aiguë** : forme paralytique flasque ou forme furieuse (état d'agitation majeure fébrile avec hydrophobie et aérophobie).
• **Décès** dans tous les cas en 3-4 j.

Diagnostic

Intra-vitam : recherche du virus (antigène rabique par immunofluorescence) dans la salive ou dans des biopsies de follicules pileux de la nuque.
Post-mortem : recherche d'antigène rabique dans le tissu cérébral, inoculation de broyats sur culture cellulaire.

Conduite à tenir après une morsure [1]

Diagnostic de la rage chez l'animal

• *Animal capturé* : surveillance pendant 14 j des chats et des chiens (3 certificats à J1, J7, J14) ou 28 j en cas d'animal sauvage.
Si la rage ne s'est pas déclarée après ce délai, l'animal n'était pas infecté.
• *Animal mort ou tué* : la tête doit être adressée dans la glace à l'Institut Pasteur pour recherche d'antigène viral par immunofluorescence et inoculation de broyats cérébraux sur culture cellulaire.

Traitement local

• Urgence thérapeutique.
• Laver immédiatement la plaie à l'eau savonneuse, rincer à l'eau pure et désinfecter avec un **antiseptique** (***BÉTADINE***).
• Pas de suture, prophylaxie antitétanique et antibiothérapie si besoin.
• Antibiothérapie par ***AUGMENTIN*** en prévention primaire d'une infection à pyogènes.

RAGE (2)

Traitement spécifique après exposition

• À décider en centre antirabique.
• Maladie professionnelle, déclaration obligatoire.
• Toute morsure doit être considérée comme une exposition au virus rabique jusqu'à preuve du contraire.
• Urgence thérapeutique si l'animal est manifestement enragé. Aucune contre-indication vaccinale.
• Décider de la sérothérapie ou de la vaccination en fonction du risque endémique, de l'animal en cause, du siège et des circonstances de la morsure (*cf.* tableau ci-contre), et de la possibilité du diagnostic de la rage chez l'animal en cause.
• On peut différer le traitement en cas de diagnostic de certitude sous 48 h, ou de morsure avec un chien parfaitement vacciné qui peut être gardé en observation 10 j.
• Sérothérapie : uniquement en urgence en cas de morsure grave par un animal manifestement enragé dans un délai < 7 j par immunoglobulines humaines antirabiques 20 UI/kg ou sérum antirabique Pasteur 40 UI/kg. Infiltrer la plaie en profondeur et tout autour, le reste est administré en IM à un autre site que le vaccin.
• Traitement curatif : il doit être réalisé le plus tôt possible en IM dans le deltoïde selon 2 schémas : 1 dose à J0, J3, J7, J14, J28, ou 2 doses à J0 en 2 sites différents puis 1 dose à J7 et à J28 (sauf immunodéprimés et immunoglobulines). En cas de vaccination préalable : une dose à J0 et J3 sans sérothérapie, à condition que la vaccination préventive ait été parfaitement faite et que le titre d'anticorps sérique soit satisfaisant.
• Surveillance sérologique semestrielle avec rappel si concentration < 0,5 UI/mL chez les professionnels fréquemment exposés (personnel de laboratoire diagnostique ou production de vaccin) ; annuelle chez les autres professionnels moins exposés (vétérinaire, garde-forestiers, etc).

Prophylaxie de la rage humaine [1]

Mesures générales

Éviter les contacts avec les animaux errants et sauvages, abattage des animaux malades et suspects, vaccination des animaux domestiques, sauvages, des voyageurs aventureux en zone endémique, spéléologues et catégories professionnelles exposées.

Vaccination préventive

Séjour prolongé ou aventureux et en situation d'isolement dans un pays à haut risque (surtout en Asie et notamment en Inde et Chine). Recommandée en particulier chez les jeunes enfants dès l'âge de la marche. Trois injections à J0, J7, J21 ou J28, rappel 1 an plus tard ; durée de protection : 5 ans.
La vaccination préventive ne dispense pas d'un traitement curatif qui doit être mis en œuvre le plus tôt possible en cas d'exposition avérée ou suspectée.

CONSENSUS

[1] Current WHO guide for rabies pre and post-exposure treatment in humans, *OMS*, 2006, www.who.int

VACCIN ANTIRABIQUE

■ Vaccin antirabique

VACCIN RABIQUE PASTEUR					
Vaccin IM dans le deltoïde selon les schémas vaccinaux	1 fl. de pdre. + amp. 0,5 mL de solv.	42,94	I	NR	42,94
RABIPUR					
Vaccin IM dans le deltoïde selon les schémas vaccinaux	1 fl. de pdre. + amp. 1 mL de solv.	64,04		NR	64,04

PROPRIÉTÉS

Vaccin viral inactivé préparé à partir de virus cultivés sur cellules Vero.

INDICATIONS

Traitement spécifique après exposition, 2 schémas possibles : 1 dose à J0, J3, J7, J14, J28, ou 2 doses à J0 en 2 sites différents puis 1 dose à J7 et à J21. Faire systématiquement 2 rappels à 3 j d'intervalle chez les sujets vaccinés.
Traitement préventif :1 dose IM à J0, J7 et J21 ou J28 et rappels en cas de morsure ou à 1 an et tous les 5 ans si nécessaire.

CONTRE-INDICATIONS

Aucune.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas réaliser de vaccination préventive pendant une affection fébrile ou la grossesse.

EFFETS SECONDAIRES

Réactions bénignes (10-15 %) : induration et érythème local, asthénie transitoire, céphalées, fébricule de durée < 24 h.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune.

La vaccination antirabique curative se fait uniquement dans les centres de traitement antirabique.

Tableau décisionnel du traitement antirabique après exposition

NATURE DU CONTACT	TRAITEMENT RECOMMANDÉ SELON QUE L'ANIMAL* EST PRÉSUMÉ ENRAGÉ, QUE LA RAGE EST CONFIRMÉE, OU QUE L'ANIMAL NE PEUT ÊTRE PLACÉ EN OBSERVATION
Contact ou alimentation de l'animal	Aucun si une anamnèse fiable peut être obtenue
Peau découverte mordillée Griffure bénigne ou excoriations sans saignement Léchage sur peau érodée	Administrer le vaccin immédiatement** Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 10 j d'observation*** ou si après euthanasie, la recherche de rage est négative
Morsure ou griffure ayant traversé la peau Contamination de muqueuse par la salive (léchage)	Administrer des immunoglobulines et le vaccin immédiatement Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 10 j d'observation ou si après euthanasie, la recherche de rage est négative

* Les rongeurs ne justifient habituellement pas de traitement antirabique spécifique.
** S'il s'agit d'un chat ou d'un chien, apparemment en bonne santé, résidant dans un secteur à faible endémie, et placé en observation, on pourra retarder la mise en route vaccinale.
*** Cette durée s'applique aux chats et aux chiens, les autres espèces sauf en voie de disparition ou menacées seront euthanasiées.

ROUGEOLE

La rougeole est une fièvre éruptive très contagieuse, parfois mortelle, due à un *Morbillivirus* de la famille des *Paramyxoviridae*. L'homme est le seul réservoir connu. Le virus est transmis par voies aériennes par l'intermédiaire des sécrétions respiratoires des malades à la phase invasive. Après une phase virémique, tout l'épithélium respiratoire est envahi puis apparaissent les taches de Koplik qui précèdent le rash cutané. La guérison survient en 7 à 10 j. L'immunité acquise après infection persiste toute la vie. Des réinfections asymptomatiques sont possibles. Dans le plan d'éradication européen, la rougeole est une maladie à déclaration obligatoire (MDO) depuis 2005

Clinique

Forme simple

- *Incubation* : 10-14 j.
- *Phase d'invasion* (4 j) : malaise, fièvre, anorexie, conjonctivite, toux, rhinite, troubles de l'humeur ; forte contagiosité ; se termine par l'apparition des taches de Koplik spécifiques de la rougeole.
- *Phase d'état* : éruption cutanée morbilliforme à point de départ céphalique, descendante, généralisée en 3 j.
- *Guérison complète* (7-10 j après le début de la phase d'invasion) : disparition progressive du rash dans l'ordre où il est apparu, apyrexie, desquamation possible épargnant les plantes et les paumes.

Complications

Respiratoires (dont **laryngite** asphyxiante, **broncho-pneumonie aiguë** gravissime), neurologiques (**encéphalomyélite aiguë morbilleuse** au 4e ou 5e jour de l'éruption), rougeole maligne (cérébrale et pulmonaire), prématurité et avortement chez la femme enceinte, risque de pneumonie chez les immunodéprimés.

Traitement

Curatif

Tout cas de rougeole doit être signalé sans délai à l'autorité sanitaire (MDO). La conduite à tenir (éviction scolaire, recherche de cas primaire et secondaire, etc.) est détaillée dans la circulaire parue dans le BEH 2005 (www.invs.sante.fr/beh/2005/41–42/index.htm). Le kit de confirmation diagnostique par prélèvements salivaires est disponible dans les DDASS.

- Pas d'agent antiviral efficace.
- Désinfection rhinopharyngée, hydratation, **antitussifs**, **antipyrétiques**, prévention des convulsions.
- Traitement antibiotique curatif des surinfections bactériennes.
- Hospitaliser les formes graves et les rougeoles chez les enfants fragiles ou atteints de maladie chronique.

Préventif

► *Vaccination*

- Vaccin vivant atténué, le plus souvent combiné à rubéole et oreillons (***PRIORIX*** ou ***R.O.R. VAX***).
- Le calendrier vaccinal (*cf.* tableau) prévoit 2 doses. Étant donné la grande contagiosité de la rougeole, la couverture vaccinale dans la population générale doit être ≥ 90 % pour éviter une épidémie.

► *Immunoprotection post-exposition à un cas confirmé*

Gammaglobulines polyvalentes non spécifiques par voie intraveineuse dans les 6 j post-exposition* :

– femme enceinte non vaccinée et sans antécédents de rougeole,

– sujet immunodéprimé,

– enfants de moins de 6 mois dont la mère présente une rougeole,

– enfants âgés de 6 à 11 mois non vaccinés en post-exposition.

* Référence : BEH 2005, n° 29-30 www.invs.sante.fr/beh/2005/41–42/index.htm

VACCIN ANTIROUGEOLEUX (1)

■ Vaccin antirougeoleux

ROUVAX					
A. et E. > 12 mois : 1 inj. SC ou IM	1 ser. 0,5 mL + fl. de lyoph.	6,08		65 %	6,08

PROPRIÉTÉS

Vaccin viral vivant inactivé préparé sur culture d'embryons de poulet, qui assure une efficacité de 96 % à partir du 4e jour après la vaccination pendant une durée d'au moins 20 ans.

INDICATIONS

Prévention de la rougeole (y compris après contage si la vaccination est réalisée dans les 3 j qui suivent le contage).

CONTRE-INDICATIONS

Déficit immunitaire congénital ou acquis (immunosuppresseurs, corticothérapie, sida).

Grossesse.

Allergie vraie à l'œuf.

Maladie infectieuse évolutive.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de vaccination par erreur au cours de la grossesse, il n'est pas licite de proposer d'interruption de grossesse.

Conservation entre + 2 et + 8 °C.

EFFETS SECONDAIRES

Fièvre transitoire (8-20 %) jusqu'à 39 °C.

Rougeole *a minima* (2-5 %) d'évolution favorable en moins de 5 j.

Réactions anaphylactiques en cas d'allergie vraie à l'œuf.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Compatible avec les vaccins contre la coqueluche, le tétanos, la diphtérie, les oreillons, la rubéole, la poliomyélite, le BCG.

Incompatible avec les vaccins contre la typhoïde, le choléra.

L'administration d'immunoglobulines dans les 6 sem. précédentes ou les 2 sem. suivantes rend inefficace la vaccination.

VACCIN ANTIROUGEOLEUX (2)

Vaccination contre la rougeole – Rappel du calendrier vaccinal en 2005

Recommandations générales	
Âge	**Vaccin**
À 12 mois	1re dose du vaccin trivalent.
Entre 13 et 24 mois *(peut être rattrapée plus tard)*	2e dose du vaccin trivalent. (*Respecterun intervalle d'au moins 1 mois entre les 2 doses)*
Enfants de plus de 24 mois, nés en 1992 et après (âgésde 24 mois à 13 ans en 2005) (*rattrapage*)	1re et 2e dose du vaccin trivalent. 2 dosesde vaccin trivalent pour les enfants n'en ayant pas déjà bénéficié. (*Respecterun intervalle d'au moins 1 mois entre les 2 doses)*
Personnes nées entre 1980 et 1991 (âgées de 14 à 25 ansen 2005)	Au moins une dose du vaccin trivalent pour ceux qui n'ontpas été vaccinés contre la rougeole auparavant.
Vaccination des groupes à risque	
Groupe à risque	**Vaccin**
Nourrissons entrant en collectivité avant 12 mois	1re dose de vaccin trivalent dès 9 mois. Une 2e dose de vaccin trivalent doit être administrée entre 12 et 15 mois et suffit*.
Voyageurs nés avant 1980 (âgés de plus de 29 ans en 2009), non vaccinés et sans antécédent de rougeole	Une dose de vaccin trivalent. Le risque doit être évaluépar le vaccin vaccinateur et fonction de la durée, des conditions du voyage et du niveau d'endémicité de la rougeole dans le pays.
Professionnels de santé nés avant 1980 (âgés de plus de 29 ans en 2009), non vaccinés, sans antécédent de rougeole ou dont l'histoire est douteuse et dont la sérologie est négative parmi les suivants : professions de santé en formation, à l'embauche ou en poste, en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de rougeole grave	Une dose de vaccin trivalent.

* La recommandation antérieure était d'administrer un vaccincontre la rougeole monovalent. Si le vaccin monovalent a été utilisé, 2 autres injections de vaccin trivalent sont nécessaires afin d'assurer une protection efficace contre les oreillons.

VACCIN ANTIROUGEOLEUX, ANTIRUBÉOLEUX, ANTIOURLIEN

■ Vaccin anti rougeole, oreillons, rubéole

R.O.R. VAX					
Pour une primo-vaccination des enfants : 1 dose à 12 mois (9 mois pour les enfants entrant en collectivités) et rappel entre 12 et 15 mois	1 ser. 0,5 mL de solv. + fl. de lyoph.	16,71		65 %	16,71
PRIORIX					
Idem ***R.O.R. VAX*** Inj. SC	1 dose vaccinante	15,10		65 %	15,10

PROPRIÉTÉS

Vaccin à virus vivants atténués contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

INDICATIONS

Vaccination combinée contre la rubéole, les oreillons et la rougeole.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse (pas d'indication à une interruption de grossesse en cas de vaccination par erreur).
Allergie connue à la **néomycine** ou à tout constituant du vaccin.
Déficits immunitaires congénitaux ou acquis touchant l'immunité cellulaire.
Intolérance au fructose (présence de sorbitol).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Faire un test de grossesse avant la vaccination et assurer une contraception efficace pendant les 2 mois après la vaccination.
Associations vaccinales : se reporter à chaque vaccin.
Utiliser avec précaution en cas d'allergie à l'œuf.
Protection limitée dans les 72 h post-exposition au virus rougeoleux.
Chez les nouveau-nés de mère infectée par le VIH, attendre la séronégativité de l'enfant par Western-blot ou, en ca s de séropositivité, tenir compte du nombre de lymphocytes CD4.
Conservation entre + 2 et + 8 °C.

EFFETS SECONDAIRES

Se reporter aux effets secondaires de chacun des vaccins isolément (entre 0,5 et 4 % d'effets indésirables).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Se reporter à chaque vaccin isolément.

RUBÉOLE

La rubéole est un exanthème viral printanier dû à un *Rubivirus* (famille des *Togaviridae*). Elle survient chez les enfants (5-9 ans) et les adultes jeunes. La transmission se fait par voie aérienne (sécrétions respiratoires) et par voie sanguine (rubéole congénitale). Les malades sont contagieux pendant la phase éruptive et peuvent excréter le virus 10 j avant et 15 j après le rash. Les nouveau-nés atteints de rubéole congénitale peuvent rester contagieux pendant plusieurs mois. Malgré une immunité spécifique définitive, des réinfections asymptomatiques (augmentation d'anticorps spécifiques) sans virémie sont possibles, y compris chez des sujets vaccinés.

Clinique

Le plus souvent asymptomatique (plus de 80 % des adultes sont immunisés).

- **Incubation** : 12 à 23 j.
- **Phase prodromale** (2 j) : fièvre, malaise, anorexie, adénopathies cervicales postérieures voire splénomégalie.
- **Phase éruptive** (3-5 j) : érythème rubéoliforme qui débute sur le visage puis s'étend aux membres et au tronc, rhinite, conjonctivite, disparition de la fièvre au 2e jour de l'éruption.
- **Guérison** : desquamation possible.

Complications

Rubéole congénitale

- Risque de 40-60 % pendant les 2 premiers mois, 30-35 % pendant le 3e mois, 10 % pendant le 4e mois et occasionnel après 20 sem. de gestation.
- Accouchements prématurés, mort fœtale.
- Malformations : lésions oculaires (cataracte, glaucome), auditives (surdité), nerveuses (retard mental), malformations cardiaques, etc.
- Rubéole congénitale évolutive : infection chronique généralisée avec des lésions pluriviscérales (hypotrophie, hépatite, méningite, lésions osseuses, anomalies neurologiques, etc.) et des séquelles multiples.

Arthrites et arthralgies

Présentes chez 1/3 des femmes atteintes de rubéoles, rares chez les hommes et les enfants, elles touchent les doigts, les poignets, les genoux, peuvent persister un mois mais sont exceptionnellement chroniques.

Autres

- Purpura (1 cas/3 000), encéphalite (1 cas/5 000).
- Hépatite modérée exceptionnelle.

Diagnostic

- **Sérologique** (apparition d'IgM ou augmentation de 4 fois du titre d'anticorps). Les réinfections entraînent une réapparition des IgM.
- Par prélèvement de sang du cordon après la 22e semaine de grossesse (IgM fœtales).

Traitement

- Éviction scolaire du malade.
- Immunoglobulines inefficaces.

Vaccination

Vaccin combiné avec les oreillons et la rougeole.

- Tous les enfants (selon le calendrier vaccinal, *cf.* Rougeole) pour diminuer le réservoir et le risque de transmission aux femmes enceintes.
- Filles entre 11 et 13 ans.
- Jeunes femmes avant une grossesse (respecter un délai > 2 mois) et en cas de test prénuptial négatif.

VACCIN ANTIRUBÉOLEUX

■ Vaccin antirubéoleux

RUDIVAX					
A. et E. > 12 ans : 1 inj. SC ou IM chez tous les enfants puis rappel chez toutes les filles avant la puberté	1 ser. 0,5 mL de solv. + fl. de lyoph.	5,89		65 %	5,89

PROPRIÉTÉS

Vaccin viral vivant atténué cultivé sur cellules humaines dont l'efficacité presque absolue apparaît 15 j après la vaccination et persiste pendant au moins 18 ans.

INDICATIONS

Prévention de la rubéole chez les enfants et de la rubéole congénitale par vaccination des filles avant la puberté.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse (pas d'indication à une interruption de grossesse en cas de vaccination par erreur). Déficit immunitaire congénital ou acquis (immunosuppresseurs, corticothérapie, sida).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Faire une réaction de grossesse avant la vaccination et assurer une contraception efficace pendant les 2 mois après la vaccination.
Conservation entre + 2 et + 8 °C.

EFFETS SECONDAIRES

Fièvre (10-20 %), exanthème rubéolique (5-10 %), arthralgies (1 %), adénopathies (15-20 % chez l'adulte), négativation des réactions tuberculiniques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Compatible avec la vaccination contre la coqueluche, le tétanos, la diphtérie, les oreillons, la rougeole, la poliomyélite et avec le BCG.

SEPTICÉMIES - ÉTATS SEPTIQUES GRAVES (1)

Toute infection insuffisamment (non) traitée peut évoluer vers une septicémie et/ou un état septique sévère. Seule la reconnaissance précoce des signes de gravité et un traitement adapté permettent d'enrayer la détérioration clinique vers le choc.

Signes de gravité d'une infection ($n \geq 2$) : température > 38°C ou < 36 °C, fréquence cardiaque $>$ 90/min, fréquence respiratoire $>$ 20/min ou $PaCO_2 < 32$ mmHg, globules blancs $> 12\,000/mm^3$, $< 4\,000$ globules/mm^3 ou $>$ 10 % de cellules immatures.
Signes d'hypoperfusion tissulaire : hypoxémie, élévation des lactates, oligurie, troubles de conscience.
Hypotension : pression systolique < 90 mmHg ou diminution > 40 mmHg de la pression artérielle sans autre cause d'hypotension.

Conduite à tenir

Suspecter le diagnostic

- Devant de la fièvre, des frissons, un malaise général, une polypnée, une confusion, un purpura fébrile, etc.
- Penser aux causes non infectieuses.

Évaluer la gravité du malade

- Terrain sous-jacent.
- Défaillance viscérale.

Rechercher la porte d'entrée et des localisations septiques secondaires

Peau, poumons, urines, dispositif intravasculaire, site opératoire, etc.

Réaliser les prélèvements biologiques (sans retarder le traitement)

- ECBU, hémocultures x 3, ponction de LCR, d'une collection, de liquide de séreuse, retrait d'un cathéter infecté, etc.
- Gazométrie artérielle, numération plaquettes, hémostase, ionogramme sanguin, glycémie, créatinine, enzymes hépatiques.

Débuter le traitement en urgence et hospitaliser le malade

► *Antibiothérapie par voie parentérale IV*

- **Empirique mais adaptée** aux facteurs prédisposants, aux antécédents bactériologiques du malade, au point de départ et au germe supposé responsable de l'infection et le cas échéant à l'écologie du service.
- **En urgence**, les prélèvements bactériologiques sont réalisés au plus vite mais sans retarder le traitement. Les résultats des examens microbiologiques conduiront à un ajustement thérapeutique dans un 2e temps.
- **Agressive**, par l'association d'**antibiotiques** : élargir le spectre du traitement à l'ensemble des germes possibles ; prévenir la sélection de mutants résistants (présents en petit nombre avant le début du traitement) ; accroître l'efficacité du traitement par l'obtention d'une synergie entre les **antibiotiques**.

SEPTICÉMIES - ÉTATS SEPTIQUES GRAVES (2)

► *Mesures associées*

• **Oxygénation tissulaire** par sonde nasale, masque ou ventilation mécanique.

• **Perfusion et remplissage vasculaire** par des solutés macromoléculaires et l'apport de sel.

• **Transfusion** en plasma frais congelé en cas de coagulopathie de consommation et en culots globulaires en cas d'anémie sévère.

• **Amines vasopressives** en cas de défaillance circulatoire.

• **Transfert en réanimation** dès que possible.

► *Surveillance rapprochée des signes vitaux*

Fréquence cardiaque, pression artérielle, fréquence respiratoire, oxymétrie de pouls, diurèse horaire, conscience pour apprécier l'efficacité du traitement et intervenir promptement en cas d'aggravation secondaire.

► *Adapter le traitement antibiotique aux résultats bactériologiques*

Antibiothérapie empirique des infections communautaires en fonction du site

SITE DE L'INFECTION	GERMES POSSIBLES	ANTIBIOTIQUES
Peau	Staphylocoques Streptocoques (Anaérobies)	**Pénicilline M** 100 mg/kg/j en 2 à 4 inj. ou **amoxicilline-acide clavulanique** 4 à 6 g/j en 3 à 4 inj. + **aminoside** (**gentamicine**)
Urines	Entérobactéries	**Céfotaxime** 1 à 2 g x 3 j ou **ceftriaxone** 1 à 2 g x 1 j ± **aminoside** (amikacine)
Poumons (terrain fragilisé)	Pneumocoque Klebsielles Légionelles	**Amoxicilline-acide clavulanique** ou **céfotaxime** 1 à 2 g x 3 j ou **ceftriaxone** 1 à 2 g x 1 j ± **fluoroquinolone** ± **métronidazole**
Digestif	Entérobactéries Entérocoque Anaérobies	**Céfotaxime** ou **ceftriaxone** + **métronidazole** 500 mg x 3 j ou **ticarcilline-acide clavulanique** 12 à 15 g en 3 à 4 injections + **aminoside** (**amikacine**)
Inconnu	Cocci gram-positifs Bacilles gram-négatifs	**Céfotaxime** ou **ceftriaxone** + **aminoside**

SIDA - CLASSIFICATION (1)

Révision du système de classification de l'infection VIH pour les adultes et les adolescents (1993)*

NOMBRE DE LYMPHOCITES T CD4+	CATÉGORIES CLINIQUES		
	(A) ASYMPTOMATIQUE PRIMO-INFECTION OU LGP	(B) SYMPTOMATIQUE SANS CRITÈRES (A) ou (C)	(C) SIDA
> 500/mm³	A1	B1	C
200-499/mm³	A2	B2	C
< 200/mm³	A3	B3	C

* Correspondance entre valeur absolue et pourcentage des lymphocytes T CD4+ : CD4 ≥ 500/mm³ : ≥ 29 % ; CD4+ 200-499/mm³ : 14-28 % ; CD4+ < 200/mm³ : < 14 %.
La définition des catégories cliniques A, B et C est indiquée tableau p. suivante.
LPG : lymphadénopathie généralisée persistance.

SIDA - CLASSIFICATION (2)

Classifications du sida de l'adulte et l'adolescent de 1993*

Catégorie A
Une des ces maladies, si elle ne s'accompagne d'aucune autre des catégories B et C :
– infection VIH asymptomatique ;
– lymphadénopathie généralisée persistante ;
– primo-infection symptomatique.

Catégorie B
Une de ces maladies, en l'absence d'aucune de la catégorie C, et si :
• elles sont liées au VIH ou indicatives d'un déficit immunitaire ;
• elles ont une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée par l'infection VIH.
– angiomatose bacillaire ;
– candidose oropharyngée ;
– candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement ;
– dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome *in situ* ;
– syndrome constitutionnel : fièvre (≥ 38,5 °C) ou diarrhée supérieure à 1 mois ;
– leucoplastie chevelue de la langue ;
– zona récurrent ou ≥ 1 dermatome ;
– purpura thrombocytopénique idiopathique ;
– salpingite, en particulier lors de complications par des abcès tubo-ovariens ;
– neuropathie périphérique.

Catégorie C (maladies classant le sida)
– cachexie due au VIH ;
– candidose bronchique, trachéale, œsophagienne ou pulmonaire ;
– cancer invasif du col** ;
– coccidioïdomycose, disséminée ou extrapulmonaire ;
– cryptococcose extrapulmonaire ;
– cryptosporidiose intestinale ≥ 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 ≥ 1 mois, ou bronchique, pulmonaire, ou œsophagienne ;
– histoplasmose disséminée ou extrapulmonaire ;
– isosporidiose intestinale chronique (≥ 1 mois) ;
– sarcome de Kaposi ;
– lymphome de Burkitt, immunoblastique ou cérébral primitif ;
– infection à *Mycobacterium avium* ou *M. kansasii*, disséminée ou extrapulmonaire ;
– infection à *M. tuberculosis* ;
– infection à mycobactérie, identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire ;
– pneumonie à *Pneumocystis carinii* ;
– pneumopathie bactérienne récurrente ;
– leuco-encéphalopathie multifocale progressive ;
– septicémie récurrente à *Salmonella non typhi* ;
– toxoplasmose cérébrale ;

* Cette catégorie est hiérarchique, c'est-à-dire qu'un sujet classé dans la catégorie B ne peut passer dans la catégorie A lorsque les signes cliniques ont disparu.
** Nouvelles pathologies ajoutées en 1993.

SIDA - PROPHYLAXIES PRIMAIRES

Plus de 100 micro-organismes peuvent profiter de l'immunodépression liée au VIH pour occasionner des infections (dites opportunistes IO). Certaines justifient d'une prophylaxie à administrer systématiquement chez les malades à risque. Les infections à herpesvirus et mycobactéries peuvent être aggravées par la restauration de l'immunité liée à un traitement antirétroviral puissant qu'il faut savoir différer en leur présence.
L'infection par le VIH est à déclaration obligatoire.

Pneumocystose pulmonaire

Les IO sont responsables d'une morbidité et d'une mortalité considérables. Pour celles détaillées ici, il existe un traitement prophylactique qui permet de prévenir leur apparition chez les malades à risque [1]. Ces traitements appelés prophylaxies primaires font l'objet de recommandations dans la prise en charge des malades infectés par le VIH.

Prophylaxie systématique

- CD4 ≤ 200/mm³ ou < 15 % des lymphocytes totaux, corticothérapie prolongée ou chimiothérapie.
- Signes généraux liés au VIH quel que soit le nombre de lymphocytes CD4.

Traitement de référence

- **Cotrimoxazole** (***BACTRIM FORTE***) 1 cp./j prophylaxie combinée contre la toxoplasmose cérébrale et de nombreuses infections bactériennes. Allergie minime ou modérée : tenter de poursuivre le traitement.
- Possibilité d'arrêt si CD4 > 200/mm³ pendant plus de 3 mois, à reprendre si < 300-350/mm³.

Toxoplasmose cérébrale

Prophylaxie systématique

- Sérologie toxoplasme positive et CD4 < 100/mm³.
- Sérologie négative : surveillance tous les 6 mois, laver les légumes crus, manger la viande bien cuite, pas de contact avec les litières de chat.

Traitement de référence

- **Cotrimoxazole** (prophylaxie combinée contre la pneumocystose).
- Possibilité d'arrêt idem pneumocystose.

Tuberculose

La vaccination par le BCG est contre-indiquée.
L'intradermo-réaction à la tuberculine (IDR) est difficile à interpréter et ne permet pas toujours de déceler une tuberculose latente : nombreux faux négatifs. Traitement à discuter au cas par cas.

Traitement de tuberculose latente

- Après contage avec un tuberculeux bacillifère quel que soit le résultat de l'IDR (après exclusion d'une tuberculose évolutive).
- IDR positive (> 5 mm), pas de prophylaxie antérieure (après exclusion d'une tuberculose évolutive), un traitement par **isoniazide** (+ **vitamine B6**) pendant 9 mois ou **pyrazinamide** (20 mg/kg/j) + **rifampicine** (600 mg/j) pendant 2 mois mais risque d'hépatite grave.

Pneumocoque

Le vaccin antipneumococcique est recommandé au diagnostic de l'infection par le VIH (si CD4 > 200/mm³) puis tous les 5 ans.
Arrêt du tabagisme.

Infection généralisée à *Mycobacterium avium complex*

Prophylaxie proposée

Retarde la survenue d'une infection à MAC.
Chez les malades dont le nombre de CD4 est ≤ 50/mm³ si les hémocultures à la recherche de MAC sont négatives.

Traitements disponibles

- **Azithromycine** (***AZADOSE***) 2 cp. à 600 mg/sem.

Prophylaxie active contre diverses bactéries.
Peut sélectionner des souches de MAC résistantes aux **macrolides** conduire à un échec de la prophylaxie et compromettre un traitement curatif.

- Possibilité d'arrêt si CD4 > 100/mm³ au moins 3 mois et reprendre si < 75 mm³.

CONSENSUS

[1] Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, *Groupe d'experts (Rapport Yeni)*, 2006

SIDA - SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE

Indications du traitement antirétroviral et des prophylaxies en fonction du nombre de CD4

NOMBRE DE CD4 (/mm³)	TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL	PROPHYLAXIES
> 350	Non recommandé	Vaccinations à jour dont pneumocoque Mesures hygiéno-diététiques contre la toxoplasmose (sérologienégative) Prophylaxie de l'herpès récidivant Tuberculose (IDRpositive et contage important)
200-350	Recommandé	Reprendre une prophylaxie préalablement interrompue
200-350	Recommandé	
< 200	Recommandé	Pneumocystose (systématique) Toxoplasmose (si sérologiepositive)
< 50	Recommandé	Fond d'œil tous les 1 à 3 mois (si sérologie CMV+) *Mycobacteriumavium* (envisageable)

Prophylaxies primaires

INFECTION OPPORTUNISTE	TRAITEMENT DE 1re INTENTION	TRAITEMENT DE 2e INTENTION
Pneumocystose pulmonaire	***BACTRIM FORTE*** 1 cp./j	***BACTRIM FORTE*** 1 cp. x 3/sem. Aérosol de **pentamidine** 300 mg/mois **Dapsone** 50 à 100 mg/j **Dapsone** 50 mg/j + **pyriméthamine** 50 mg/sem. + **acide folinique** 25 mg/sem. **Atovaquone** 1 500 mg/j en 1 prise
Toxopasmose cérébrale	***BACTRIM FORTE*** 1 cp./j	**Dapsone** 50 mg/j + **pyriméthamine** 50 mg/sem. + **acide folinique** 25 mg/sem. **Atovaquone** 750 mg x 3/j
Mycobacterium avium complex	**Azithromycine** 2 cp. à 600 mg/sem.	
Tuberculose	**INH** 300 mg/j + **vitamine B6** pendant 1 an ou **rifampicine** 600 mg/j (450 mg/j si < 50 kg) + **pyrazinamide** 20 mg/kg/j pendant 2 mois	
CMV	Fond d'œil mensuel et surveillance PCR-CMV en cas de CD4 < 50/mm³ et sérologie CMV+	
Pneumocoque	Vaccin ***PNEUMO 23***	
Hépatite A	vaccination des sujets à risque (homosexuels masculins)	
Hépatite B	Vaccination	Immunoglobulines en cas d'exposition

* Examen gynécologique avec frottis systématique tous les ans, et/ou anuscopie si rapports non protégés.

SIDA - TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL (1)

Charge virale

La réplication du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est quantifiable par une mesure de la charge virale plasmatique exprimée en nombre de copies d'ARN viral par mL. Réalisée tous les 3 mois avec une numération des lymphocytes CD4, elle sert à suivre l'efficacité du traitement antirétroviral. Les variations de la charge virale sont plus précoces que celles des CD4 : elle doit être divisée par 10 (diminution de 1 $\log_{10}$) après 1 mois de traitement et être indétectable après 3 à 6 mois. Des augmentations transitoires surviennent en cas d'infections intercurrentes, ou même sous traitement efficace (augmentation < 1 000 copies/mL). En cas de variations > 1 000 copies/mL, un contrôle s'impose avant de suspecter un échappement thérapeutique.

ANTIVIRAUX ANTI-VIH (1) - ANALOGUES NUCLÉOSIDIQUES (1)

■ Zidovudine

RÉTROVIR					
En 2 à 4 prises *per os*, 30 min avant ou 1 h après le repas A. : 500 à 600 mg/j E. : 90 à 180 mg/m² toutes les 6 h	100 gél. 100 mg 40 gél. 250 mg 1 fl. de 200 mL à 10 mg/mL	135,57 135,57 31,19	I I I	100 % 100 % 100 %	1,36 3,39 31,19
RÉTROVIR injectable En perfusion de 1 h en cas de prise orale impossible A. : 1 mg/kg toutes les 4 h	5 fl. 200 mg	HOP	I		

■ Lamivudine (ou 3TC) + zidovudine (ou AZT)

COMBIVIR					
A. et E. > 12 ans : 1 cp. x 2/j au cours ou en dehors des repas	60 cp. à 150 mg **3TC** + 300 mg **AZT**	395,77	I	100 %	6,60

PROPRIÉTÉS

Analogue nucléosidique de la thymidine, qui après phosphorylation, inhibe la transcriptase inverse du VIH.

PHARMACOCINÉTIQUE

Administration *per os* ou IV, biodisponibilité de 60 %, bonne distribution (LCR, placenta), métabolisme hépatique, élimination urinaire (20 %) et glucuroconjuguaison (80 %), passage transplacentaire.

INDICATIONS

– Traitement de l'infection VIH en association avec d'autres **antirétroviraux**.
– Prévention de la transmission verticale chez les femmes enceintes après 14 sem. de grossesse.
– Traitement de l'encéphalopathie ou de la thrombopénie liée au VIH : 1 à 1,5 g/j.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie à la **zidovudine**.
Neutropénie < 750/mm³.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Allaitement.
Surveillance hématologique tous les 15 j au début puis tous les mois.
Risque de sélection de souches résistantes.
Ganciclovir en traitement d'attaque.
Insuffisance rénale : adapter en fonction de la clairance de la créatinine :
– > 25 mL/min : 300 mg/12 h ;
– ≤ 25 mL/min et dialyse : 150 mg/12 h.

EFFETS SECONDAIRES

(Dépendants de la dose, réversibles à l'arrêt du traitement, plus fréquents en cas d'immunodépression sévère).
Troubles hématologiques : anémie, neutropénie parfois sévère justifiant l'arrêt du traitement.
Troubles digestifs : nausées (50 %), douleurs abdominales, diarrhée (12 %), anorexie, vomissements.
Troubles musculaires : myalgies, myosite (élévation des CPK).
Troubles généraux : céphalées (50 %), asthénie, malaises, insomnie, agitation, éruption cutanée.
Troubles cutanés : éruption, pigmentations unguéales, hypertrichose ciliaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Pharmacologiques : peu nombreuses en raison de l'absence d'interaction avec les cytochromes.
Interférences avec le métabolisme de la **zidovudine** : **AINS**, **salicylés**, **cimétidine**, **clofibrate**, **dapsone**, **benzodiazépines**, **codéine**, **morphine**, **isopronosine**.
Probénécide, **pyriméthamine**, **sulfamides**, **triméthoprime**.
Toxiques : médicaments néphrotoxiques ou hématotoxiques (**amphotéricine B** IV, **dapsone**, **interféron**, **pentamidine**, cytotoxiques).

SIDA - TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL (2)

Médicaments antirétroviraux

Inhibiteurs nucléosidiques (IN)

Ce sont des analogues nucléosidiques qui doivent être phosphatés par des enzymes intracellulaires pour être actifs. Ils sont alors incorporés par la transcriptase inverse, à la place des nucléosides naturels, dans l'ADN viral en cours de synthèse et bloquent son élongation. Ils n'y a pas de corrélation entre leurs concentrations plasmatiques et leur efficacité : rares indications à les doser (insuffisance rénale). En monothérapie, ils sélectionnent rapidement des virus résistants grâce à la présence de mutations ponctuelles dans le gène de l'enzyme. Il faut toujours les associer entre eux ou avec d'autres **antirétroviraux**.

Inhibiteurs de protéase (IP)

La protéase du VIH clive un précurseur commun de protéines virales en protéines fonctionnelles. Les **IP** sont des inhibiteurs compétitifs spécifiques, qui empêchent la production de virus matures infectants. Ils ont un effet dépendant de leur concentration sanguine, ce qui justifie de les doser dans leurs concentrations résiduelles dans le plasma dans les cas suivants : échecs, interactions médicamenteuses, sujet âgé, cachexie, obésité, infections opportunistes, insuffisance hépatique, co-infection hépatite B ou C, toxicité, certains schémas thérapeutiques. On dosera le pic en cas de suspicion de malabsorption ou d'inobservance. Pour prévenir la sélection de virus résistants, il faut toujours les prescrire en association avec d'autres **antirétroviraux**.

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Ils agissent en inhibant de façon non compétitive la transcriptase inverse du VIH-1 (mais pas du VIH-2). Il existe une corrélation entre leur effet et leur concentration plasmatique : mêmes indications de dosages que les **IP**. Toujours les prescrire en association avec d'autres **antirétroviraux**.

Inhibiteur de fusion

Le **T20** ou **enfuvirtide** (***FUZEON***) inhibe la fusion du virus aux cellules cibles.

Nouvelles classes en développement

Les **anti-intégrases** dont le **raltégravir** (***ISENTRESS***) inhibent l'intégrase du VIH.

L'**anti-CCR5**, **maraviroc** (***CELSENTRI***) est un antagoniste du récepteur du virus CCR5. Le VIH utilise le CCR5 pour entrer dans les cellules.

Association d'antirétroviraux recommandéesen 1re intention*

Trithérapie avec IP (Choisir un médicament dans chaquecolonne)			Commentaires
Abacavir **Ténofovir** **Zidovudine**	**Lamivudine** **Emtricitabine**	**Fosamprénavir/ritonavir** : 700/100 mg x 2 **Lopinavir/ritonavir** : 400/100 mg x 2 **Saquinavir/ritonavir** : 1 000/100 mg x 2	**Abacavir + lamivudine** : ***KIVEXA*** **Ténofovir + emtricitabine** : ***TRUVADA*** **Zidovudine + lamivudine** : ***COMBIVIR***
Trithérapie avec INNTI (Choisirun médicament dans chaque colonne)			
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

* **Référence** : *Priseen charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH*. Médecine-Sciences-Flammarion, 2006

ANTIVIRAUX ANTI-VIH (2) - ANALOGUES NUCLÉOSIDIQUES (2)

■ Didanosine (ou ddI)

VIDEX					
En 2 prises *per os* toutes les 12 h, 30 min avant ou 2 h après les repas, mâché ou dissous dans un verre d'eau A. : ≥ 60 kg : 200 mg x 2/j < 60 kg : 125 mg x 2/j E. (fonction de la surface corporelle) : 1,1 à 1,4 m² : 100 mg x 2/j 0,8 à 1 m² : 75 mg x 2/j 0,5 à 0,7 m² : 50 mg x 2/j < 0,4 m² : 25 mg x 2/j	60 cp. 25 mg 60 cp. 50 mg 60 cp. 100 mg 60 cp. 150 mg 30 gél. 125 mg 30 gél. 200 mg 30 gél. 250 mg 30 gél. 400 mg 1 fl de pdre. pour sol. buv. de 2 g fl de pdre. pour sol. buv. de 4 g	36,72 58,83 109,32 161,38 70,22 109,23 135,24 211,13 HOP HOP	I I I I I I I I I I	100 % 100 % 100 % 100 % 100 % 100 % 100 % 100 %	0,61 0,98 1,82 2,69 2,34 3,64 4,51 7,04

PROPRIÉTÉS

Analogue nucléosidique, précurseur de la didéoxyadénosine, qui inhibe la transcriptase inverse du VIH.

PHARMACOCINÉTIQUE

Per os, biodisponibilité 40 % (augmentée par la prise d'un tampon, diminuée par l'acidité gastrique et la présence d'aliments), diffusion faible dans le LCR (20 %) et le placenta, métabolisation par la voie des purines, élimination urinaire (50 %).

INDICATIONS

Traitement de l'infection par le VIH en association avec d'autres **antirétroviraux** (**AZT**, **d4T**).

CONTRE-INDICATIONS

Allergie à la **didanosine**.
Allaitement, **grossesse**, enfant < 6 mois.
Pancréatite, hyperamylasémie.
Neuropathie périphérique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prendre les comprimés à jeun (2 h d'un repas).
Ne pas prendre **indinavir** et **ddI** en même temps.
Insuffisance rénale ou hépatique : diminuer la dose de 50 % et prendre en une seule fois par jour.
Surveillance de l'amylasémie et de l'uricémie.
Surveillance neurologique : si neuropathie, interrompre et reprendre à demi-dose.
Apports : 265 mg Na^+/cp., 16 mEq Mg^{++}/cp.

EFFETS SECONDAIRES

Neuropathies périphériques (15 %) : arrêt jusqu'à guérison.
Possible nouvelle toxicité hépatique (hyperplasie nodulaire régénératrice).
Pancréatites (3 %) biologiques ou cliniques potentiellement mortelles : arrêt immédiat.
Troubles digestifs (> 15 %) : diarrhées, nausées, vomissements, élévation des transaminases nécessitent l'arrêt.
Fièvre, frissons, céphalées, douleurs, prurit et éruption cutanée, asthénie, convulsions, insomnie, confusion mentale, hyperpigmentation cutanée, diabète insipide ou sucré, hyperuricémie, hypokaliémie, hypomagnésémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Pharmacologiques

Peu nombreuses en raison de l'absence d'interaction avec les cytochromes.
Les tampons de la **didanosine** diminuent l'absorption de médicaments, à prendre avec 2 h de décalage : **anti-H_1**, **corticoïdes**, **cyclines**, **dapsone**, **éthambutol**, **isoniazide**, **itraconazole**, **kétoconazole**, **phénothiazines**, **quinolones**, **salycilés**.
Diminution de l'absorption de la **didanosine** par les **antiacides** et les **antiulcéreux**.

Toxiques

Déconseillé avec **stavudine** (***ZERIT***) : risque de cytopathie mitochondriale et d'acidose lactique.
Médicaments neurotoxiques : **cisplatine**, **dapsone**, **disulfirame**, hydralazines, imidazolés, **isoniazide**, **lithium**, **nitrofurantoïne**, **phénytoïne**, sels d'or, **stavudine**, **vincristine**.
Augmentation du risque de pancréatite : **pentamidine**.
Ganciclovir, **rifampicine**, **rifabutine**.

SIDA - TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL (3)

Quel traitement ?

Le but du traitement est double : **rendre la charge virale indétectable en 3 à 6 mois** et **empêcher la sélection de virus résistants par des associations d'au moins 3 antirétroviraux**.

Quelle association initiale ?

Le choix doit tenir compte des effets indésirables et des interactions médicamenteuses. En priorité : 2 **IN** + 1 **IP ou** 1 **INNTI** (efficacité comparable aux **IP**).
La co-administration d'une faible dose de **ritonavir** (100 mg x 2/j) aux autres **IP** en augmente les concentrations plasmatiques (**indinavir**, **saquinavir**, **lopinavir**, etc.).

En cas de co-infection par le virus de l'hépatite B, prescrire systématiquement une bithérapie anti-VHB : **ténofovir** (***VIRÉAD***) + **lamivudine** (***ÉPIVIR***) ou **emtricitabine** (***EMTRIVA***), ou le traitement combiné **ténofovir + emtricitabine** (***TRUVADA***).

Quand débuter un traitement antirétroviral ?

- CD4 > 350/mm³ : suivi tous les 2-4 mois.
- CD4 200-350/mm³ : traitement recommandé sauf cas particulier (malade pas prêt).
- CD4 < 200/mm³ : traitement indispensable.

Quel suivi ?

Consultations bimensuelles (surtout **abacavir**, **éfavirenz**, **névirapine**) ou mensuelles, puis trimestrielles.

Affaire de spécialiste car toxicités et interactions médicamenteuses nombreuses et complexes.
Une consultation d'observance peut anticiper ou améliorer les problèmes d'observance, d'horaires et de modalités de prises, d'effets secondaires, voire d'interactions, et d'efficacité thérapeutique (suivi virologique et immunitaire).

Quand et comment changer de traitement ?

Indications

Échec virologique ou immunitaire, toxicités, mauvaise observance (à analyser avant toute modification).

Modalités

Les traitements de relais sont à discuter le plus souvent de façon multidisciplinaire.

- En cas d'échec thérapeutique : vérifier l'observance et les interactions médicamenteuses. Changer au minimum 2 sinon tous les médicaments. L'adjonction d'une nouvelle molécule expose au risque d'une monothérapie si la souche est résistante à l'ensemble des médicaments déjà utilisés. Les tests génotypiques peuvent être une aide à la décision.
- En cas de toxicité : remplacer un médicament toxique par un autre de la même classe, sinon arrêter tout en bloc, puis réintroduire secondairement. Ne pas diminuer les doses.

SIDA - TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL (4)

La primo-infection

Dépister les partenaires.

Le traitement ne permet pas une éradication de l'infection. Un test génotypique est recommandé surtout si sujet contaminateur déjà traité.

Traitement recommandé en cas de symptômes, en particulier si infection opportuniste ou déficit confirmé. Choisir de préférence 2 **IN** et 1 **IP**. Durée non validée par les études, mais habituellement de 12 à 18 mois. Proposer une inclusion dans un essai thérapeutique.

Traitement non recommandé si séroconversion récente sans symptôme.

ANTIVIRAUX ANTI-VIH (3) - ANALOGUES NUCLÉOSIDIQUES (3)

■ Lamivudine (ou 3TC)

ÉPIVIR					
En 2 prises *per os*, en dehors des repas A. et E. > 12 ans : 150 mg x 2/j	60 cp. 150 mg 30 cp. 300 mg 1 fl. 240 mL (sol. buv. à 10 mg/mL (15 mL = 150 mg)	181,08 181,08 52,11	I I I	100 % 100 % 100 %	3,02 6,04 52,11

■ Lamivudine (ou 3TC) + zidovudine (ou AZT)

COMBIVIR					
A. et E. > 12 ans : 1 cp. x 2/j au cours ou en dehors des repas	60 cp. à 150 mg **3TC** + 300 mg **AZT**	395,77	I	100 %	6,60

PROPRIÉTÉS

Analogue nucléosidique de la cytidine, inhibiteur de la transcriptase inverse du VIH, actif sur les souches résistantes à l'**AZT**.
Inhibe également la réplication du virus de l'hépatite B, entraînant une normalisation des transaminases et une négativation de la virémie dans plus de 90 % des cas ; un échappement apparaît toutefois après quelques mois de traitement.

PHARMACOCINÉTIQUE

Per os, biodisponibilité 80 % (absorption retardée par la présence d'aliments sans modification de la biodisponibilité), bonne distribution (mal connue dans le LCR), faible métabolisme hépatique (5-10 %), élimination rénale (> 70 %).

INDICATIONS

– Traitement de l'infection par le VIH en association avec d'autres **antirétroviraux** (**AZT**, **d4T**).
– Hépatite B chronique. En cas de traitement d'une co-infection VHB-VIH, ne pas utiliser la **lamivudine** seule mais en association avec le **ténofovir**.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie à la **lamivudine**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Allaitement et **grossesse** (en cours d'étude).
Possibilité de prendre en même temps la **3TC**, l'**AZT**, la **d4T**, le **ritonavir** ou le **saquinavir**. La prise à jeun de **3TC** et **indinavir** augmente l'absorption des 2 médicaments.
Ne pas arrêter brutalement en cas de traitement d'une infection par le VHB : risque de rebond viral.
Cirrhose hépatique sévère (TP < 50 %) liée à une hépatite B chronique : risque de réactivation à l'arrêt de la **lamivudine**.
Insuffisance rénale ; adapter les doses à la clairance de la créatinine :
– > 50 mL/min : dose initiale 150 mg puis 150 mg x 2/j ;
– 30-50 mL/min : 150 mg puis 150 mg x 1/j ;
– 15-30 mL/min : 150 mg puis 100 mg x 1/j ;
– 5-15 mL/min : 150 mg puis 50 mg x 1/j ;
– < 5 mL/min : 50 mg puis 25 mg x 1/j.
Apports : contient de l'alcool et 3 g de saccharose pour 150 mg de **lamivudine**.

EFFETS SECONDAIRES

Rares : céphalées, fatigue, malaise, nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, insomnie, toux.
Toxicité hématologique sur les 3 lignées (aggravée avec l'**AZT**).
Élévation des transaminases, hépatite cytolytique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Pharmacologiques : peu nombreuses en raison de l'absence d'interaction avec les cytochromes. **Triméthoprime** : augmente les concentrations de **lamivudine** chez l'insuffisant rénal mais ne nécessite pas d'adaptation de doses.

ANTIVIRAUX ANTI-VIH (4) - ANALOGUES NUCLÉOSIDIQUES (4)

■ Stavudine (ou d4T)

ZERIT					
En 2 prises *per os*, de préférence à jeun, ou pendant le repas A. > 60 kg : 40 mg x 2/j A. ≤ 60 kg : 30 mg x 2/j	56 gél. 20 mg 56 gél. 30 mg 56 gél. 40 mg	196,41 204,08 211,11	I I I	100 % 100 % 100 %	3,51 3,64 3,77

PROPRIÉTÉS

Analogue nucléosidique de la thymidine, inhibiteur de la transcriptase inverse du VIH.

PHARMACOCINÉTIQUE

Per os, biodisponibilité 80 %, distribution dans tout l'organisme (possible dans le LCR), élimination urinaire (80 %).

INDICATIONS

Traitement de l'infection par le VIH en association avec d'autres **antirétroviraux**.
N'est presque plus utilisé en raison de sa forte toxicité mitochondriale.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie à la **stavudine**.
Grossesse et **allaitement**.
Insuffisance hépatique sévère (TP < 50 %) et transaminases > 5 N.
Antécédents de neuropathie périphérique.
Pancytopénie.
Insuffisance rénale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Possibilité de prendre la **stavudine** en même temps que la **ddI**, la **ddC**, la **3TC**, le **ritonavir**, le **saquinavir** et l'**indinavir** (augmente l'absorption des 2 médicaments).
Surveillance neurologique : si neuropathie périphérique, interrompre et reprendre à demi-dose après guérison clinique.
Insuffisance rénale ; adapter la dose à la clairance de la créatinine et du poids :
– entre 25 et 50 mL/min : ≥ 60 kg : 20 mg x 2/j, < 60 kg : 15 mg x 2/j ;
– entre 10 et 25 mL/min : ≥ 60 kg 20 mg x 1/j, < 60 kg : 15 mg x 1/j.

EFFETS SECONDAIRES

Risque important de toxicité mitochondriale.
Neuropathie périphérique (dépendante de la dose).
Nausées, diarrhées, douleurs abdominales.
Élévation de l'amylase, pancréatite (1 %).
Rash cutané.
Élévation des transaminases, troubles hématologiques modérés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Pharmacologiques

Peu nombreuses en raison de l'absence d'interaction avec les cytochromes.

Toxiques

Déconseillée avec la **didanosine** (***VIDEX***) : risque de cytopathie mitochondriale et d'acidose lactique.
Médicaments neurotoxiques : **amphotéricine B** IV, **cisplatine**, **cotrimoxazole**, **didanosine**, **flucytosine**, **isoniazide**, **métronidazole**, **phénytoïne**, **vincristine**.
Médicaments hépatotoxiques : **acide valproïque**, **carbamazépine**, **clofazimine**, **cotrimoxazole**, **flucytosine**, **ganciclovir**, **isoniazide**, **kétoconazole**, **pentamidine**, **rifabutine**, **rifampicine**.

ANTIVIRAUX ANTI-VIH (5) - ANALOGUES NUCLÉOSIDIQUES (5)

■ Abacavir

ZIAGEN					
A. : 600 mg/j à 1 200 mg/j en 2 ou 3 prises pendant ou en dehors des repas E. (> 3 mois) : 8 mg/kg x 2/j	60 cp. 300 mg 1 fl. 240 mL + pipette doseuse	310,79 90,86	I I	100 % 100 %	5,18 90,86

■ Abacavir + lamivudine (ou 3TC)

KIVEXA					
A. : 1 cp. x 1/j	30 cp. 600 mg **abacavir** + 300 mg **3TC**	474,24	I	100 %	15,81

■ Abacavir + lamivudine (ou 3TC) + zidovudine (ou AZT)

TRIZIVIR					
A. : 1 cp. x 2/j pendant ou en dehors des repas	60 cp. 300 mg **abacavir** + 300 mg **3TC** + 150 mg **AZT**	651,21	I	100 %	10,85

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH-1.

PHARMACOCINÉTIQUE

Biodisponibilité orale de 75 % (indépendante de la prise de nourriture), bonne diffusion méningée, métabolisme hépatique, élimination rénale (< 5 %).

INDICATIONS

Traitement initial de l'infection par le VIH-1 en association avec des **inhibiteurs nucléosidiques** (**zidovudine** + **lamivudine**).

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement** : information manquante.
Enfant : information manquante.
Hypersensibilité à l'**abacavir**.
Insuffisances hépatocellulaire et rénale sévères.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Expliquer aux malades les réactions d'hypersensibilité et la conduite à tenir.

Réactions d'hypersensibilité chez environ 3 % des malades, généralement pendant les 6 premières semaines (délai médian : 11 j) et justifiant une consultation tous les 15 j pendant les 2 premiers mois de traitement. Une recherche HLA B57 est recommandée avant la mise sous traitement.

Prévenir les malades d'arrêter le traitement au moindre doute (risque mortel) et de consulter en urgence. Port en permanence d'une carte d'information.
Fièvre et/ou éruption maculopapuleuse ou urticarienne.
Symptômes respiratoires (dyspnée, toux, pharyngite dans 20 % des cas voire pneumopathie ou syndrome pseudogrippal), cutanés ou digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales).
Biologie : élévation des CPK, de la créatininémie ou lymphopénie.
Ne jamais tenter de réintroduction après un arrêt pour intolérance.
Insuffisance hépatique ou rénale minime : pas de modification de dose.
Risque d'acidose lactique chez les malades ayant une hépatopathie et les obèses.

EFFETS SECONDAIRES

Fréquents (> 10 %) et transitoires : nausées, vomissements, fatigue, léthargie, fièvre, céphalée, diarrhée, anorexie.
Réactions d'hypersensibilité (*cf.* ci-dessus).
Risque d'acidose lactique parfois fatale : arrêt du traitement en cas de cytolyse d'apparition d'une hépatomégalie ou d'acidose métabolique de cause inconnue.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Pas d'interaction significative rapportée.

ANTIVIRAUX ANTI-VIH (6) - ANALOGUES NUCLÉOSIDIQUES (6)

■ Emtricitabine

EMTRIVA					
A. : 200 mg/j en 1 prise E. > 33 kg : 200 mg/j en 1 prise	30 gél. à 200 mg 1 fl. sol. buv. 170 mL	180,22 46,05	I I	100 % 100 %	6,01 46,05

PROPRIÉTÉS

Analogue nucléosidique synthétique de la cytosine (FTC), ayant des résistances croisées avec la **lamivudine (3TC)** et doté d'une activité sur le VIH-1, le VIH-2 et le VHB.

PHARMACOCINÉTIQUE

Per os, absorption rapide et importante.
Concentrations maximales atteintes en 1 à 2 h après la prise.
Biodisponibilité absolue de 93 % par gélules et 75 % par solution buvable.
Élimination rénale (86 % de la dose dans les urines).

INDICATIONS

Traitement de l'infection par le VIH-1 en association avec d'autres antirétroviraux.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'**emtricitabine**.
Déconseillé pendant l'allaitement.
Insuffisance hépatique ou rénale grave.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Posologies limitées si poids < 33 kg, insuffisance rénale (clairance < 50 mL/min), acidose lactique, hyperlactémie, élévation des transaminases, atteinte hépatique, hépatomégalie, hyperglycémie, hypertriglycéridémie, grossesse.
Ne pas arrêter brutalement en cas de traitement d'une infection par le VHB : risque de rebond viral.

EFFETS SECONDAIRES

Neutropénie, anémie, hémolyse.
Complications métaboliques, hyperglycémie, acidose lactique.
Céphalées, vertiges, asthénie, diarrhée, dyspepsie.
Élévation de la lipase et de l'amylase sériques.
Éruption, prurit.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Risque faible d'interactions médiées par le CYP450 entre l'**emtricitabine** et d'autres médicaments.
Augmentation des concentrations sériques si co-administration d'autres médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active.
Association à la **lamivudine** non recommandée.

ANTIVIRAUX ANTI-VIH (7) - ANALOGUE NUCLÉOTIDIQUE

■ Ténofovir disoproxil fumarate

VIRÉAD					
A (≥ 18 ans). 1 cp./j au cours d'un repas	30 cp. 245 mg	375,85	I	100 %	12,53

■ Ténofovir disoproxil + emtricitabine

TRUVADA					
Idem ***VIRÉAD***	30 cp. 245 mg/200 mg	537,29	I	100 %	17,91

PROPRIÉTÉS

Ténofovir : analogue nucléotidique (nucléoside monophosphate) représentant une nouvelle classe d'inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH et du virus de l'hépatite B mais ayant des mécanismes de résistance croisée avec les **inhibiteurs nucléosidiques**.
Emtricitabine : voir supra.

PHARMACOCINÉTIQUE

Per os, prodogue du **ténofovir**, un analogue nucléosidique monophosphate, qui doit être phosphorylé pour être efficace, biodisponibilité de 25 % (augmentée par la prise d'aliments à 40 %), bonne distribution tissulaire, élimination urinaire majoritairement sous forme inchangée.

INDICATIONS

Échec thérapeutique de l'infection par le VIH, chez l'adulte ayant une charge virale ≤ 10 000 copies/mL, en association avec d'autres **antirétroviraux**.
Hépatite chronique virale B en phase de réplication et active histologiquement ou fibrose.
Cirrhose virale B.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie au **ténofovir**.
Hypersensibilité à l'**emtricitabine** (***TRUVADA***).
Grossesse et **allaitement**.
Non évalué en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (créatinine ≥ 133 mmol/L ou phosphatémie < 0,65 mmol/L).
Administration de médicaments néphrotoxiques (dont **cidofovir**).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance de la fonction rénale et de la phosphatémie, au début pour tous les mois. Arrêt si phosphatémie < 0,32 mmol/L ou créatinine > 177 mmol/L.
Surveillance rapprochée en cas de co-administration avec **ddI** tamponnée.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles gastro-intestinaux minimes à modérés.
Hypophosphatémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Peu d'études d'interactions.
Médicaments néphrotoxiques : **aminosides**, **amphotéricine B**, **cidofovir**, **foscarnet**, **pentamidine** IV.
Pas d'interaction néfaste mise en évidence avec : **3TC**, **indinavir**, **éfavirenz**.
Augmentation des concentrations de **ddI** en cas de co-administration avec **ddI** en comprimés tamponnés.
Diminution des concentrations de **lopinavir** et augmentation des concentrations de **ténofovir** en cas de co-administration avec **ritonavir/lopinavir**.

ANTIVIRAUX ANTI-VIH (8) - INHIBITEURS DE PROTÉASES (1)

■ Saquinavir

INVIRASE					
Associé au **ritonavir** : En 2 prises *per os* indépendamment de la prise alimentaire A. et E. > 13 ans : 400 mg x 2/j	270 gél. 200 mg	352,74	I	100 %	1,31
Associé au **ritonavir**, en 2 prises/j : 1 000 mg x 2/j	120 cp. pell. 500 mg	389,97	I	100 %	3,25

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur de protéase, probablement le mieux toléré (pas de perturbation biologique) mais peu absorbé par le tube digestif.

PHARMACOCINÉTIQUE

Per os, biodisponibilité de 4 % en raison d'une faible absorption (augmentée par un repas riche en graisses et par le jus de pamplemousse), améliorée par la prise de **ritonavir** et d'un large effet de 1er passage hépatique, distribution dans tout l'organisme sauf le LCR, demi-vie 1-2 h, métabolisation hépatique par CYP3A4 (dont il est un faible inhibiteur), élimination biliaire (96 %) et urinaire (4 %).

INDICATIONS

Traitement de l'infection par le VIH en association avec des **inhibiteurs nucléosidiques**.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie au **saquinavir**.
Grossesse et **allaitement**.
Rifabutine et **rifampicine** qui réduisent la biodisponibilité du **saquinavir** en prise seule.
Simvastatine, **lovastatine**.
Dérivés de l'ergot de seigle (**ergotamine**, **dihydroergotamine**) : risque d'ergotisme.
Terfénadine, **astémizole**, **cisapride** : risque de torsade de pointe.
Midazolam, **triazolam** : risque de sédation excessive

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

À toujours prescrire avec un autre **inhibiteur de protéases**, en particulier **ritonavir**.

Insuffisance hépatique ou rénale.
Diarrhées ou malabsorption.
Hémophilie A ou B : augmentation des besoins en facteur de coagulation.
Possibilité de prendre en même temps le **saquinavir**, l'**AZT**, la **ddC**, la **3TC**, la **d4T**, ne pas associer à la **ddI**.
Dosage plasmatique : résiduelles attendues entre 375 et 3 000 ng/mL.

EFFETS SECONDAIRES

(dépendants de la dose)
Troubles digestifs : diarrhées (16 %), gêne abdominale (6 %), nausées (4 %), ulcérations buccales, pharyngite.
Neuropathie périphérique (4 %).
Asthénie, céphalées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Saquinavir est un substrat et un faible inhibiteur du CYP3A4.
Déconseillés car **inducteurs enzymatiques** diminuant les taux sériques de **saquinavir**: **rifabutine** : réduire la dose à 150 mg x 3/sem. (ou à 1 j/2) en cas d'association **ritonavir**/**saquinavir**.
Dexaméthasone : diminution des concentrations de **saquinavir**.
Azolés : **kétoconazole** (x 3 les concentrations de **saquinavir**) ; surveillance avec le **fluconazole**, l'**itraconazole**, le **miconazole**.
Substrats du cytochrome CYP3A4 : surveiller les effets toxiques des médicaments suivants (**inhibiteurs calciques**, **clindamycine**, **dapsone**, **quinidine**).
Efavirenz : administration déconseillée.
Névirapine : diminution des concentrations de **saquinavir**.
Ritonavir: augmentation des concentrations du **saquinavir** : utiliser **ritonavir** 100 mg x 2/j et **saquinavir** 400 mg x 2/j.
Phénobarbital, **phénytoïne**, **carbamazépine** : interactions mal connues, doser les **antiépileptiques**.
Méthadone : interaction inconnue.
Contraceptifs oraux : interaction inconnue.
Sildénafil : diminuer les doses et commencer à 25 mg.

ANTIVIRAUX ANTI-VIH (9) - INHIBITEURS DE PROTÉASES (2)

■ Ritonavir

NORVIR					
En 2 prises *per os* au moment des repas avec un grand verre d'eau (à distance de **ddI**) En association à faible dose avec un autre **inhibiteur de protéase** A. : 100 mg x 2/j En monothérapie : A. : 300 mg x 2 le 1er j puis augmenter de 100 à 200 mg/j pour atteindre 600 mg x 2/j en 5 à 14 j en fonction de la tolérance, puis introduire les autres médicaments	5 fl. sol. buv. de 90 mL (80 mg/mL) + verre doseur gradué 84 caps.100 mg	398,73 95,51	I I	100 % 100 %	79,75 1,14

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur de protéase ayant de nombreux effets secondaires et interactions médicamenteuses. Puissant inhibiteur des cytochromes CYP3A et CYP2D6 : il fait augmenter les concentrations des médicaments qui sont dégradés par ces enzymes.

PHARMACOCINÉTIQUE

Biodisponibilité ≥ 70 % (améliorée par les aliments), métabolisation importante par cytochromes (3A4 > 2D6), inhibiteur puissant du CYP3A, élimination biliaire et urinaire (< 5 %).

INDICATIONS

N'est plus prescrit en monothérapie d'**inhibiteur de protéase**, mais comme **inhibiteur enzymatique** à la faible dose de 100 mg x 2/j, en association un autre **inhibiteur de protéase** (**lopinavir**, **saquinavir**, **indinavir**) dont il augmente les concentrations sanguines, ce qui en simplifie l'administration ou en augmente l'efficacité.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie au **ritonavir**.
Grossesse et **allaitement**.
Certains médicaments (*cf.* tableau).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Capsules à conserver au froid entre 2 et 8 °C.
Ne pas mélanger le sirop avec de l'eau, ne pas ouvrir les gélules.
Sécher le verre doseur avant son utilisation.
Possibilité de prendre le **ritonavir** en même temps que l'**AZT**, la **ddC**, la **3TC**, la **d4T** mais pas la **ddI** (2 h d'intervalle).
Insuffisance rénale ou hépatique.
Diarrhée (défaut d'absorption).
Hémophilies (augmente le besoin en facteur VIII).
Enfants < 12 ans, conducteurs de véhicule.

EFFETS SECONDAIRES

Fréquents, en particulier pendant les 2 premières semaines de traitement, interruption du traitement chez 17 % des malades.
Troubles digestifs : nausées (50 %), vomissements (25 %), douleurs abdominales, dyspepsies, altération du goût, éructations, ulcération buccale, irritation de la gorge, pharyngite occasionnelle.
Troubles neurologiques : paresthésies péribuccales spontanément résolutives (30 %), neuropathie sensitive périphérique (15 %), vertiges, paresthésies, céphalées (15 %), somnolence, insomnie, anxiété.
Troubles cutanés : érythème, prurit, sueurs.
Vasodilatation, asthénie (23 %), fièvre, myalgie, perte de poids, toux.
Anomalies biologiques : augmentation de la GGT (12 %), triglycérides jusqu'à 10 g/L sans complication rapportée (10 %), ALAT (6 %), ASAT (4 %), bilirubine, phosphatases alcalines, cholestérol ; leucopénie (16 %), hyperleucocytose, anémie, allongement du temps de coagulation ; augmentation de : CPK, amylase, uricémie, magnésémie, glycémie ; hypokaliémie, hypocalcémie.

ANTIVIRAUX ANTI-VIH (10) - INHIBITEURS DE PROTÉASES (3)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Substrat du CYP3A4 et CYP 2D6, fort inhibiteur du CYP 3A4, inducteur des CYP 2C9, 2C19 et 1A2, avec phénomène d'autoinduction.

cf. tableaux.

Les cytochromes sont des enzymes intervenant dans le métabolise de nombreux médicaments. Ils sont répartis en familles dont 3 jouent un rôle prépondérant chez l'homme (CYP 1, 2, 3), en sous-familles (ex. : CYP3A) et en isoenzymes (ex. : CYP3A4). Ce dernier est majoritaire et principalement présent dans le foie et l'intestin. À lui seul, il métabolisme presque la moitié des médicaments métabolisés par les cytochromes.

L'activité des cytochromes peut être modifiée par des substances, dont de nombreux médicaments. Elles sont rangées en substrats, inducteurs (activité maximum en 6-10 j) ou inhibiteurs. Tous les modificateurs de cytochromes n'agissent pas avec la même intensité, et certains d'entre eux (**ritonavir**, **nelfinavir** ou **éfavirenz**) peuvent, selon les circonstances, jouer les 3 rôles. Les interactions qui en résultent sont complexes (bénéfiques ou délétères), pas toujours prévisibles et peuvent justifier des dosages. On peut les consulter sur www.hivatis.org. Schématiquement, les **inhibiteurs non nucléosidiques** sont des inducteurs modérés du CYP3A4 et les **inhibiteurs de protéases** des inhibiteurs du CYP3A4 : **ritonavir** (le plus puissant), **saquinavir** (le plus faible) et les autres sont modérés. L'association **lopinavir**/**ritonavir** équivaut à **ritonavir** pleine dose. À l'inverse d'autres médicaments (**antiépileptiques**, **rifampicine**, etc.) peuvent induire ou inhiber le métabolisme des **antirétroviraux**.

Médicaments contre-indiqués avec le ritonavir (non exhaustif)

Antalgiques : **dextropropoxyphène**
Antiarythmiques : **amiodarone**, **quinidine**, **hydroquinidine**, **flécaïnide**, **propafénone**, **bépridil**
Anti-inflammatoires : **piroxicam**
Anti-infectieux : **céfamandole**, **métronidazole**, **griséofulvine**
Antihistaminiques : **astémizole**, **terfénadine**
Psychotropes et apparentés : **alprazolam** (***XANAX***), **clorazépate** (***TRANXÈNE***, ***NOCTRAN***), **diazépam** (***VALIUM***, ***NOVAZAM***), **flurazépam**, **lormétazépam** (***NOCTAMIDE***), **midazolam** (***HYPNOVEL***), **prazépam** (***LYSANXIA***), **zolpidem** (***STILNOX***), **clozapine** (***LÉPONEX***), **pimozide**
Divers : **dérivés de l'ergot de seigle**, **statines** (**simvastatine** et **lovastatine**), **disulfirame** (***ESPÉRAL***), millepertuis

Médicaments dont les taux sériques sont augmentés par le ritonavir

Antiarythmiques : **lidocaïne**, **disopyramide**
Antiépileptiques : **carbamazépine**, **phénobarbital** : interactions mal connues, à doser
Anti-infectieux : **érythromycine**, **clarithromycine** (adapter si insuffisance rénale), **azithromycine**, **rifabutine**, (diminuer la dose à 150 mg x 3/sem. ou à 1 j/2 même si **ritonavir** à faible dose) **rifampicine**, **kétoconazole** (200 mg/j max.), **itraconazole**, **antirétroviraux**, **atovaquone**
Antihistaminiques : **loratadine** (***CLARITYNE***, ***CLARINASE***), **cétirizine** (***VIRLIX***, ***ZYRTEC***)
Antivitamines K : **warfarine**, **acénocoumarol**
Corticoïdes : **dexaméthasone**, **prednisolone**
Immunosuppresseurs : **ciclosporine**, **tacrolimus**
Psychotropes : **halopéridol**, **perphénazine**, **amitriptyline** (***LAROXYL***, ***ÉLAVIL***), **désipramine** (***PÉRTOFRAN***), **imipramine** (***TOFRANIL***), **fluoxétine** (***PROZAC***), **paroxétine** (***DEROXAT***), **sertraline** (***ZOLOFT***)
Opiacés : **buprénorphine**, **fentanyl**, **morphine**
Statines : **pravastatine**, **atorvastatine**, **fluvastatine**
Autres : **sildénafil** (25 mg/48 h max.)

Médicaments dont les taux sériques peuvent être diminués par le ritonavir

AINS
Antidiabétique oral : **glipizide**
Antiépileptique : **phénytoïne**
Éthynil-œstradiol : arrêt
Inhibiteur de la pompe à protons : **oméprazole**
Théophylline : adapter les doses
Méthadone : doser et/ou augmenter les doses

ANTIVIRAUX ANTI-VIH (11) - INHIBITEURS DE PROTÉASES (4)

■ Darunavir

PREZISTA					
Associé au **ritonavir** :en 2 prises *per os* indépendamment de la prise alimentaire A. et E. > 13 ans : 600 ou 800 mg x 1/j	120 cp. 300 mg 60 cp. 400 mg 60 cp. 600 mg	739,96 490,60 739,96	I I I	100 % 100 % 100 %	6,17 8,18 12,33

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur de protéasedu VIH. Le **darunavir** inhibe le clivage des polyprotéines encodées Gag-Pol.

PHARMACOCINÉTIQUE

Per os, biodisponibilité de 37 % en raison d'une faible absorption, améliorée par la prise de **ritonavir** et d'un large effet de 1er passage hépatique. Distribution dans tout l'organisme sauf le LCR ; demi-vie 15 h ; métabolisation hépatique par CYP3A4 (dont il est un faible inhibiteur) ; élimination 80 % fécale, 14 % urinaire.

INDICATIONS

Traitement de l'infection par le VIH en association avec des **inhibiteurs nucléosidiques**.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie au **darunavir**.

Insuffisance hépatique sévère.

Grossesse et **allaitement**.

Rifabutine et **rifampicine** qui réduisent la biodisponibilité du **darunavir** en prise seule.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

À toujours prescrire avec un autre **inhibiteur de protéases**, en particulier **ritonavir**.

Insuffisance hépatique ou rénale.

Diarrhée ou malabsorption.

Hémophilie A ou B : augmentation des besoins en facteur de coagulation.

Possibilité de prendre en même temps le **darunavir**, l'**AZT**, la **ddC**, la **3TC**, la **d4T**, ne pas associer à la **ddI**.

En cas d'oubli < 6 h (si cp. à 300 mg) ou < 12 h (si cp. à 400 mg), prendre la dose oubliée dès que possible, puis reprendre le schéma habituel. Si ces délais sont dépassés, reprendre le schéma habituel sans la dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES

Ils sont dépendants de la dose.

Troubles digestifs : diarrhée, gêne abdominale, nausées.

Céphalées, vertiges, neuropathie périphérique (4 %).

Asthénie, céphalées.

Insomnie, dépression.

Lipodystrophies, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie.

Élévation des transaminases.

Éruption cutanée, prurit.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations médicamenteuses contre-indiquées :

– par voie systémique : **amiodarone**, **bépridil**, **quinidine**, **lidocaïne** ;

– par voie orale : **astémizole**, **terfénadine**, **midazolam**, **tiazolam**, **cisapride**, **pimozide**, **sertindole**, **simvastatine**, **lovastatine**, **dérivés de l'ergot de seigle**.

Le **darunavir** est un substrat et un faible inhibiteur du CYP3A4.

Déconseillés car inducteurs enzymatiques diminuant les taux sériques de **darunavir** : **rifabutine** ; réduire la dose à 150 mg x 3/sem. (ou à 1 j/2) en cas d'association **ritonavir**/**darunavir**.

Azolés : **kétoconazole** (x 3 les concentrations de **darunavir**) ; surveillance avec le **fluconazole**, l'**itraconazole**, le **miconazole**.

Substrats du cytochrome CYP3A4 : surveiller les effets toxiques des médicaments suivants (**inhibiteurs calciques**, **clindamycine**, **dapsone**, **quinidine**).

Efavirenz : administration déconseillée.

Névirapine : diminution des concentrations de **darunavir**.

Ritonavir : augmentation des concentrations du **darunavir**. Utiliser **ritonavir** 100 mg x 2/j et **darunavir** 400 mg x 2/j.

Phénobarbital, **phénytoïne**, **carbamazépine** : interactions mal connues, doser les **antiépileptiques**.

Méthadone : interaction inconnue.

Contraceptifs oraux : interaction inconnue.

Sildénafil : diminuer les doses et commencer à 25 mg.

ANTIVIRAUX ANTI-VIH (12) - INHIBITEURS DE PROTÉASES (5)

■ Indinavir

CRIXIVAN					
En 3 prises *per os* à 8 h d'intervalle, à jeun, 30 min à 1 h avant ou > 2 h après le repas A. : 800 mg x 3/j En association avec **ritonavir** (100 mg x 2/j) : 400 à 800 mg x 2/j (dosages recommandés)	360 gél. 200 mg 90 gél. 400 mg 180 gél. 400 mg	325,10 170,44 325,10	I I I	100 % 100 % 100 %	0,90 1,89 1,81

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur de protéase très puissant, bien toléré, et peu d'interactions médicamenteuses.

PHARMACOCINÉTIQUE

Per os, biodisponibilité de 50-60 % (diminuée par la prise alimentaire, améliorée par le jus de pamplemousse), bonne distribution (faible dans le LCR), demi-vie 1,5-2 h, métabolisation hépatique par le CYP3A, élimination biliaire et urinaire (10-20 %).

INDICATIONS

Traitement de l'infection par le VIH en association avec des **inhibiteurs nucléosidiques**.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie à l'**indinavir**.
Grossesse et **allaitement**.
Insuffisance hépatique grave.
Astémizole, **terfénadine**, **cisapride**, **alprazolam**, **midazolam**, **triazolam**.
Rifampicine.
Simvastatine, **lovastatine**.
Dérivés de l'ergot de seigle.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque de lithiase des voies urinaires nécessitant une bonne hydratation (> 1,5 L/j).

À prendre à jeun (2 h d'un repas) si prescrit sans **ritonavir**.
Insuffisance rénale.
Insuffisance hépatique légère ou modérée associée à une cirrhose : réduire les doses à 600 mg x 3/j.
Hyperbilirubinémie libre transitoire régressant à la poursuite du traitement.
Hémophilie A ou B : augmentation des besoins en facteurs de coagulation.
Possibilité de prendre en même temps l'**indinavir**, l'**AZT**, la **ddC**, la **3TC**, la **d4T**. La **ddI** soit être prise à jeun à distance.
Dosage plasmatique : résiduelles attendues entre 150 et 800 ng/mL.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs : nausées (35 %), diarrhées (25 %), altération du goût (20 %), douleurs abdominales (14 %), vomissements (11 %), dyspepsies (10 %), flatulences (8 %), sécheresse de la bouche (7 %), pyrosis (6 %).
Troubles neurologiques : céphalées (25 %), asthénie (24 %), étourdissements (10 %), insomnies (7 %), hyperesthésies (7 %), paresthésies (5 %), myalgies.
Troubles urologiques : lithiase urinaire avec cristaux d'**indinavir** (3-15 %) ne pas interrompre le traitement mais réhydrater, dysuries (6 %), hématurie, protéinurie
Troubles cutanés : rash (19 %), sécheresse de la peau (16 %), prurit (7 %), anomalie de répartition des graisses (bosse de bison).
Augmentation du VGM, des transaminases, bilirubine totale et conjuguée (10 %), diminution des polynucléaires neutrophiles.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Substrat du CYP3A4, et inhibiteur modéré du CYP3A4.
Saquinavir : augmentation de l'aire sous la courbe de 500 %.
Ritonavir (100 mg x 2/j) : diminuer **indinavir** à 400-800 mg x 2/j (dosages recommandés).
Névirapine et **éfavirenz** : augmenter **indinavir** à 400-800 mg x 2/j si associé à **ritonavir** 100 mg x 2/j (dosages recommandés).
Rifabutine : réduire la dose de **rifabutine** à 150 mg/j ou à 300 mg x 2/sem.
Kétoconazole : diminuer la dose d'**indinavir** à 600 mg x 3/j (augmentation du pic et de l'aire sous la courbe de l'**indinavir**)
Itraconazole : à surveiller.
Inducteurs des cytochromes : **phénobarbital**, **phénytoïne**, **carbamazépine** (diminuée, à éviter), **dexaméthasone**.
Méthadone : risque de surdosage en **méthadone**.
Antiarythmiques : à surveiller.
Sildénafil : 25 mg/48 h maximum
Jus de pamplemousse : diminution des concentrations d'**indinavir** de 26 %.

ANTIVIRAUX ANTI-VIH (13) - INHIBITEURS DE PROTÉASES (6)

■ Fosamprénavir

TELZIR					
A. > 18 ans : 700 mg x 2/j associé au **ritonavir** 100 mg x 2/j E. : non recommandé	60 cp. de 700 mg 1 fl. sol. buv. 225 mL (50 mg/mL)	407,83 117,03	I I	100 % 100 %	6,80 117,03

■ Tipranavir

APTIVUS					
A. : 500 mg x 2/j, en association avec **ritonavir** faible dose : 200 mg x 2/j E. : non recommandé	120 caps. molles 250 mg	795,02	I	100 %	6,63

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur compétitif de protéase du VIH-1 et 2 ayant peu ou pas de résistances croisées avec les autres **IP**.

PHARMACOCINÉTIQUE

Per os : bonne biodisponibilité (indépendante de la prise d'aliments), bonne distribution sauf LCR, fixation aux protéines plasmatiques à 90 %, demi-vie de 7-10 h, métabolisme hépatique par le CYP3A4 dont il est un substrat et un inhibiteur enzymatique, élimination essentiellement par voie fécale. La sol. buv. est moins absorbée que les caps. : pas d'équivalence mg pour mg.

INDICATIONS

Traitement de 2e intention de l'infection. Moins efficace que **indinavir** chez des malades jamais traités. Peu étudié chez les malades lourdement prétraités.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.
Nouveau-né : en raison de la présence de propylène glycol.
Modificateur de l'absorption de l'alcool : **disulfirame**, **métronidazole**.
Simvastatine, **lovastatine**.
Dérivés de l'ergot de seigle (**ergotamine**, **dihydroergotamine**) : risque d'ergotisme.
Effet sédatif prolongé : **alprazolam**, **clorazépate**, **diazépam**, **flurazépam**, **lormétazépam**, **midazolam**, **prazépam**, **triazolam**, **zolpidem**.
Terfénadine, **astémizole**, **cisapride**, **pimozide**, **quinidine** : risque de torsade de pointe.
Millepertuis.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale : pas d'adaptation, mais solution buvable contre-indiquée.
Insuffisance hépatique : réduire chez l'adulte à 450 mg x 2/j si modérée et à 300 mg x 2/j si grave. Pas de données chez l'enfant.
Hémophilie : risque accru de saignement.
Diabète : surveiller la glycémie.
En cas d'éruption minime ou modérée : poursuivre le traitement avec un **antihistaminique**. Arrêt définitif si signes de gravité (généraux, atteinte muqueuse).
Dosage plasmatique : résiduelles attendues entre 1 000 et 4 000 ng/mL.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs, éruptions cutanées, paresthésies péribuccales. Augmentation des enzymes hépatiques, trouble de distribution des graisses, hyperglycémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Administrer à distance des **antiacides**.
Antirétroviraux (capsule molle, chez l'adulte) : **saquinavir**, **indinavir**, **nelfinavir** : pas ajustement.
AZT, **3TC**, **abacavir** : pas d'ajustement.
ddI : pas d'étude, différer les prises à 1 h d'intervalle.
Éfavirenz : déconseillé avec **saquinavir**.
Névirapine : interaction non connue.
Réduire la dose de **rifabutine** à 150 mg/j ou 300 mg x 2-3/sem.
Clarithromycine et **kétoconazole** : pas d'ajustement.
Risque de surdosage ou toxicité accrue : **inhibiteurs calciques**, **statines**, **clozapine**, **carbamazépine**, **cimétidine**, **dapsone**, **itraconazole**, **loratadine**.
Risque d'échec : **œstroprogestatifs**.
Sildénafil : 25 mg/48 h maximum.
Méthadone : interaction mal connue.
Liste non exhaustive.

ANTIVIRAUX ANTI-VIH (14) - INHIBITEURS DE PROTÉASES (7)

■ Lopinavir + ritonavir

KALÉTRA					
A. + ado. et enf. ayant une surface corporelle ≥ 1,3 m² : 2 cp. 200 mg/500 mg x 2/j au cours d'un repas E (> 2 ans) : *cf.* tableau	60 cp. 100 mg/25 mg 120 cp. 200 mg/50 mg 60 doses de 5 mL (1 mL = 80 mg/20 mg)	138,52 512,86 512,86	I I I	100 % 100 % 100 %	2,31 4,27 8,55

PROPRIÉTÉS

Association de **ritonavir** à un autre **inhibiteur de protéase**, surtout étudié chez des patients jamais traités mais responsable de plus fréquents effets secondaires métaboliques que d'autres associations.

PHARMACOCINÉTIQUE

Per os, biodisponibilité du **lopinavir** augmentée par l'administration de **ritonavir** et améliorée par la prise de lipide, demi-vie de 5-6 h, bonne distribution, métabolisation hépatique principale par le CYP3A4 et moindre par le 2D6, élimination biliaire et urinaire.

INDICATIONS

Traitement de l'infection par le VIH en association avec d'autres antirétroviraux. Peu étudié chez les malades lourdement prétraités.

CONTRE-INDICATIONS

Cf. celles du **ritonavir** . Allergie au **lopinavir**.
Grossesse et **allaitement**.
Insuffisance hépatique ou rénale grave.
Modificateur de l'absorption de l'alcool : **disulfirame**, **métronidazole**.
Rifampicine : diminution des concentrations de **lopinavir**.
Simvastatine, **lovastatine**.
Dérivés de l'ergot de seigle (**ergotamine**, **dihydroergotamine**) : risque d'ergotisme.
Effet sédatif prolongé : **alprazolam**, **clorazépate**, **diazépam**, **flurazépam**, **lormétazépam**, **midazolam**, **prazépam**, **triazolam**, **zolpidem**.
Terfénadine, **astémizole**, **cisapride**, **pimozide**, **amiodarone**, **quinidine** : risque de torsade de pointe.
Millepertuis

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance hépatique légère ou modérée : risque augmenté de toxicité hépatique.
Hémophilie A ou B : augmentation des besoins en facteurs de coagulation.
Risque de complications métaboliques, dont hypertriglycéridémie et pancréatite.
Présence d'un excipient pouvant donner des allergies croisées avec l'**aspirine**.
Possibilité de prendre en même temps que : **AZT**, **ddC**, **3TC**, **d4T**, **abacavir**, **névirapine**. La **ddI** doit être prise à distance. Avec **éfavirenz**, augmenter ***KALÉTRA*** à 4 caps. x 2/j.
Associations aux autres **inhibiteurs de protéases** mal connues.

EFFETS SECONDAIRES

Complications métaboliques, anomalies de répartition des graisses, diabète.
Fréquents chez l'adulte (> 2 %) : nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, asthénie, céphalées. Hyperglycémie, augmentation des enzymes hépatiques, hypercholestérolémie.
Peu fréquents chez l'adulte (1-2 %) : rash, selles anormales, insomnie.
Les effets secondaires de fréquence inférieure à 1 % ne sont pas rapportés ici.
Propylène glycol : convulsions, stupeur, tachycardie, hyperosmolarité, acidose lactique, toxicité rénale, hémolyse.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Substrat du CYP3A4, et inhibiteur des CYP3A4 et 2D6. *Cf.* **ritonavir**.
Rifabutine : 150 mg x 2 ou 3/sem.
Clarithromycine : surveillance de toxicité hépatique en cas d'insuffisance hépatique.

Doses chez l'enfant

Surface corporelle en m²	Dose de sirop à administrer x 2/j (230/57,5 mg/m²)
0,25	0,7 mL (57,5/14,4 mg)
0,5	1,4 mL (115/28,8 mg)
0,75	2,2 mL (172,5/43,1 mg)
1	2,9 mL (230/57,5 mg)
1,25	3,6 mL (287,5/71,9 mg)
1,5	4,3 mL (345/86,3 mg)
1,75	5 mL (402,5/100,6 mg)

ANTIVIRAUX ANTI-VIH (15) - INHIBITEURS DE PROTÉASES (8)

■ Atazanavir

REYATAZ					
A. : 300 mg/j en 1 prise associé au **ritonavir** 100 mg pendant les repas E. : non recommandé	60 gél. à 150 mg 60 gél. à 200 mg	490,60 490,60	I I	100 % 100 %	8,18 8,18

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur de protéase du VIH-1.

PHARMACOCINÉTIQUE

Amélioration de la biodisponibilité et diminution de la variabilité de concentration lors de la prise de l'**atazanavir** avec de la nourriture.
Élimination urinaire et fécale.

INDICATIONS

Traitement de l'infection par le VIH-1 en association avec d'autres **antirétroviraux** chez le patient déjà traité par **antirétroviraux**.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'**atazanavir**.
Déconseillé pendant l'allaitement.
Insuffisance hépatique modérée à sévère.
Intolérance au galactose, déficit en lactase, malabsorption du glucose et du galactose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Pathologie hépatique, élévation des transaminases, élévation de la bilirubine, antécédent de bloc de branche complet, surveillance du cholestérol et des triglycérides, diabète, grossesse.

EFFETS SECONDAIRES

Réaction allergique, anorexie, anxiété, dépression, prise de poids, lipodystrophie, céphalées, signes neurologiques périphériques, amnésie, confusion, vertiges, syncope, palpatations, HTA, dyspnée, pancréatite, hépatite, hépatosplénomégalie, élévation des transaminases, des CPK, de la bilirubine et de l'amylase, prurit, urticaire, eczéma, asthénie, fièvre, neutropénie.
Urologique : lithiase avec élimination de cristaux d'**atazanavir** (fréquence inconnue).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'**atazanavir** inhibe le CYP3A4 donc l'association **azatanavir-ritonavir** est contre-indiquée avec les médicaments substrats du CYP3A4 (**astémizole**, **terfénadine**, **cisapride**, **pimozide**, **quinidine**, **bépridil**, **alcaloïdes de l'ergot de seigle**, **ergotamine** et **dihydroergotamine**).
Baisse des concentrations plasmatiques de l'**atazanavir** si administration avec les **antiacides**.
Augmentation des concentrations d'**antiarythmiques** (**amiodarone**, **quinidine**).
Associations à éviter : **bépridil**, **contraceptifs oraux**, **inhibiteurs de la pompe à protons**, **sildénafil**, **millepertuis** ; **rifampicine** contre-indiquée.

ANTIVIRAUX ANTI-VIH (16) - INHIBITEUR DE FUSION (1)

■ Enfuvirtide

FUZEON					
A. : 200 mg/j en 1 prise E. > 33 kg : 200 mg/j en 1 prise	60 fl .de pdre. 1 mL (90 mg/mL)	1668,58	I	100 %	27,81

PROPRIÉTÉS

L'**enfuvirtide** appartient à la classe thérapeutique des **inhibiteurs de fusion**. Il agit en se liant à une protéine virale (gp 41 du VIH1) dans le milieu extracellulaire, bloquant ainsi la fusion entre la membrane virale et la membrane de la cellule cible et empêchant ainsi l'ARN viral d'entrer dans la cellule cible.

PHARMACOCINÉTIQUE

Biodisponibilité absolue de 84 %.
Voies d'élimination non étudiées.

INDICATIONS

Traitement de l'infection par le VIH-1 en association avec d'autres **antirétroviraux** chez les patients en échec à un traitement comprenant au moins un **inhibiteur des protéases**, ou un **analogue non nucléosidique** ou avec une intolérance à ces traitements.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'**enfuvirtide**.
Enfant de moins de 6 ans.

Déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Pathologie hépatique, insuffisance rénale sévère (clairance < 35 mL/min).

EFFETS SECONDAIRES

Érythème au site d'injection, acné, eczéma, sinusite, conjonctivite, papillome cutané, pneumonie, lymphadénopathie, perte d'appétit, anorexie, anxiété, hypertriglycéridémie, diabète, neuropathie périphérique, hypoesthésie, pancréatite, RGO, calculs rénaux, hématurie, glomérulonéphrite, élévation des CPK et des transaminases, syndrome pseudo-grippal, frissons, fièvre.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune interaction attendue entre **enfuvirtide** et médicaments métabolisés par les enzymes du CYP450.

ANTIVIRAUX ANTI-VIH (17) - INHIBITEUR DE FUSION (2)

■ Maraviroc

CELSENTRI					
A. : 150 ou 300 ou 600 mg/j en 1 priseen fonction des associations avec les autres **antirétroviraux**	60 cp. 150 mg 60 cp. 300 mg	790,61 790,61	I I	100 % 100 %	13,18 13,18

PROPRIÉTÉS

Le **maraviroc** est un antagoniste du récepteur CCR5 (récepteur de chimiokines). CCR5 est un des corécepteurs du VIH-1. Le **maraviroc** empêche ainsi le VIH-1 de pénétrer dans les cellules.

PHARMACOCINÉTIQUE

Biodisponibilité absolue de 23 %.
Voies d'élimination urinaires et fécales.

INDICATIONS

Traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5 chez l'adulte prétraité par des **antirétroviraux** et en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **maraviroc**, à l'arachide et au soja.
Enfant.
Grossesse et **allaitement**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

À associer aux autres **antirétroviraux**.
Insuffisance hépatique, insuffisance rénale sévère (clairance < 35 mL/min).

EFFETS SECONDAIRES

Érythème au site d'injection, acné, eczéma, sinusite, conjonctivite, papillome cutané, pneumonie, lymphadénopathie, perte d'appétit, anorexie, anxiété, hypertriglycéridémie, diabète, neuropathie périphérique, hypoesthésie, pancréatite, RGO, calculs rénaux, hématurie, glomérulonéphrite, élévation des CPK et des transaminases, syndrome pseudogrippal, frissons, fièvre.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale ou de traitement par des inhibiteurs de CYP3A4 tels que : **kétoconazole**, **itraconazole**, **clarithromycine**, **télithromycine**, **inhibiteurs de protéases** (sauf **tipranavir**/**ritonavir**).

■ Raltégravir

ISENTRESS					
400 mg X 2/ j, à prendre au cours ou en dehors des repas	60 cp. 400 mg	902,31	I	100 %	15,04

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur de l'intégrase du VIH-1. L'inhibition de l'intégrase empêche l'intégration du génome du VIH dans le génome de la cellule hôte. Les génomes du VIH qui ne s'intègrent pas ne peuvent pas donner lieu à la production de nouvelles particules virales infectieuses, et par conséquent l'inhibition de l'intégration empêche la propagation de l'infection virale.

PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption rapide. Demi-vie : 9h. Liaison aux protéines plasmatiques. Elimination fécale et urinaire.

INDICATIONS

Infection par le VIH-1, en association avec d'autres agents antirétroviraux, chez des patients adultes prétraités ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse, allaitement.
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

A associer aux autres anti-rétroviraux.
Conduite (sensations vertigineuses).

EFFETS SECONDAIRES

Vertiges, douleurs abdominales, flatulence, constipation, prurit, lipodystrophies
Asthénie, arthralgies
Rarement, hypertriglycéridémie, hépatite
Possible augmlentation du risque de cancer (récidives) chez des patients traités avec d'autres anti-rétroviraux.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Absence d'effet sur le cytochrome P450 (CYP).
Rifampicine : doubler la dose du raltégravir ;
Eviter d'associer aux molécules augmentant le pH gastrique (risque d'augmentation des concentrations du raltégravir).

ANTIVIRAUX ANTI-VIH (18) - INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (1)

■ Névirapine

VIRAMUNE					
A. : 200 mg/j pendant 2 sem. puis 400 mg/j	60 cp. 200 mg 1 fl. 240 mL (50 mg/5 mL)	284,76 HOP	I I	100 %	4,75

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH-1 inefficace sur le VIH-2.

PHARMACOCINÉTIQUE

Biodisponibilité *per os* de 93 %, pas de modification par la prise d'aliments, de **didanosine** ou d'**antiacides**, liaison protéique à 60 %, inducteur de cytochrome P450, passage placentaire et dans le lait maternel, demi-vie 25-30 h, métabolisme hépatique auto-inductible par cytochromes nécessitant une augmentation progressive des doses, élimination par voie rénale (80 %) et fécale (10 %).

INDICATIONS

Traitement initial de l'infection par le VIH-1 en association avec des **inhibiteurs nucléosidiques**.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement** : information manquante.
Hypersensibilité à la **névirapine**.
Insuffisance rénale ou hépatique : pas de données.
Kétoconazole.
Co-infection par le VHC.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Démarrer à demi-dose (200 mg x 1/j) les 2 premières semaines.
Expliquer aux malades les manifestations toxiques de la **névirapine**.
Surveiller les tests hépatiques pendant les 6 premiers mois (dont tous les 15 j pendant 2 mois).
Troubles cutanés (< 10 %) : rashs maculopapuleux bénins à modérés dans les 2 premières semaines de traitement : surveillance sans augmenter les doses avant disparition complète. Signes de gravité (éruption intense, urticaire, atteinte muqueuse, signes généraux) : interruption immédiate (20 % des cas).

Interruption du traitement en cas de :
– anomalie modérée ou sévère des tests hépatiques (à l'exclusion de la γGT) et jusqu'à normalisation. Arrêt définitif en cas de récidive à la réintroduction ;
– éruption cutanée sévère ou s'accompagnant de signes généraux avec signes de gravité (20 % des cas) : éruption intense, urticaire, atteinte muqueuse, phlyctènes, œdème, signes généraux, douleurs articulaires ou musculaires, malaise général.

En cas d'arrêt supérieur à 7 j, reprendre à la dose initiale de 200 mg pendant 14 j.
Dosage plasmatique : résiduelles entre 3 000 et 8 000 ng/mL.

EFFETS SECONDAIRES

Fréquents : troubles cutanés (< 10 %) : rashs maculopapuleux bénins à modérés dans les 2 premières semaines de traitement : surveillance sans augmenter les doses avant disparition complète. Signes de gravité (éruption intense, urticaire, atteinte muqueuse, signes généraux) : interruption immédiate (20 % des cas).
Nausées, asthénie, fièvre, céphalées, somnolence, augmentation des enzymes hépatiques.
Rares : éruption cutanée (Lyell et Stevens-Johnson), réaction allergique (anaphylactique, angio-œdème, urticaire), hépatite fulminante.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Pharmacologiques : la **névirapine** est un substrat et un inducteur modéré du cytochrome CYP3A4.

Médicaments affectés par la névirapine

Saquinavir : *cf.* **INVIRASE**.
Indinavir : augmenter les doses d'**indinavir** à 1 000 mg toutes les 8 h en cas d'administration de 400 mg de **névirapine** (diminution de l'aire sous la courbe de 28 %).
Contraceptifs oraux : risque d'échec des **œstroprogestatifs**.
Clarithromycine : surveillance de la fonction hépatique (augmentation des concentrations).
Méthadone : diminution de 50 % des concentrations plasmatiques.

Médicaments affectant la névirapine

Rifampicine et **rifabutine** : à prendre en compte si **inhibiteur de protéase**.
Utiliser la **rifabutine** à la dose de 300 mg/j

ANTIVIRAUX ANTI-VIH (19) - INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (2)

■ Éfavirenz

SUSTIVA					
A. : 600 mg/j en une prise au coucher E. (> 3 ans) : 13 à 15 kg : 200 mg/j ; 15 à 20 kg : 250 mg/j ; 20 à 25 kg : 300 mg/j ; 25 à 32,5 kg : 350 mg/j ; ≥ 40 kg : 600 mg/j	30 gél. 50 mg 90 gél. 200 mg 30 cp. 600 mg 1 fl. sol. buv. 180 mL (30 mg/mL)	32,29 320,08 320,08 111,82	I I I I	100 % 100 % 100 % 100 %	1,08 3,56 10,67 111,82

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH-1, inefficace sur le VIH-2.

PHARMACOCINÉTIQUE

Administration orale, biodisponibilité (50 %) augmentée par un repas riche en matières grasses, pas de modification par les **antiacides**, liaison à 99 % aux protéines plasmatiques, métabolisme et inducteur du cytochrome CYP3A4, demi-vie entre 40 et 55 h, élimination par voie fécale sous forme inchangée (16-61 %), élimination urinaire (16-34 % dont 1 % sous forme active).

INDICATIONS

Traitement initial de l'infection par le VIH-1 en association avec d'autres **antirétroviraux**.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.
Hypersensibilité à l'**éfavirenz**.
Insuffisance hépatocellulaire sévère.
Terfénadine, **astémizole**, **cisapride**, **midazolam**, **triazolam**.
Saquinavir : diminution des concentrations en dessous des valeurs thérapeutiques (sauf si **ritonavir** ajouté à faibles doses).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance des enzymes hépatiques pendant les 6 premiers mois (au moins tous les 15 j pendant 2 premiers mois).
Prendre l'**éfavirenz** au coucher.
Risque d'éruption cutanée augmenté par un antécédent d'éruption cutanée avec la **névirapine**.
Risque d'effets secondaires neurologiques.
Administration prudente en cas d'insuffisance hépatique minime à modérée ou d'insuffisance rénale.
Dosage plasmatique : résiduelles attendues entre 1 100 et 5 000 ng/mL.

EFFETS SECONDAIRES

Fréquents (≥ 10 %)

Troubles cutanés (18 %) : rashs maculopapuleux bénins à modérés dans les 2 premières semaines de traitement : surveillance sans augmenter les doses avant disparition complète. Signes de gravité (éruption intense, urticaire, atteinte muqueuse, signes généraux) : interruption immédiate (plus d'un tiers des cas). Réactions croisées avec la **névirapine**. Rares érythèmes polymorphes et Stevens-Johnson.
Troubles neurologiques (dans les premiers jours du traitement) : sensations vertigineuses, insomnie, somnolence, troubles de la concentration et des rêves. Rares réactions aiguës de type psychotique.
Nausées.

Rares (< 10 %)

Diarrhée, dyspepsie, fatigue, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de la cholestérolémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Pharmacologiques : substrat du CYP3A4, inducteur modéré des CYP1A2, 2D6, inhibiteur du CYP3A4, 2C9 et 2C19.

Médicaments affectés par l'éfavirenz

Inhibiteurs de protéases : voir chaque médicament.
Clarithromycine, œ**stroprogestatifs** : à éviter.
Rifabutine : augmenter la dose à 450 600 mg/j.
Méthadone : diminution de 50 % des concentrations plasmatiques.

Médicaments affectant l'éfavirenz

Rifampicine : augmenter les doses d'**éfavirenz** à 800 mg/j (diminution de l'aire sous la courbe de 26 %).

ANTIVIRAUX ANTI-VIH (20) - INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (3)

■ Étravirine

INTELENCE					
A. : 600 mg/j en une prise au coucher E. (> 3 ans) : 13 à 15 kg : 200 mg/j 5 à 20 kg : 250 mg/j 20 à 25 kg : 300 mg/j 25 à 32,5 kg: 350 mg/j ≥ 40 kg : 600 mg/j	120 cp. 100 mg	491,03	I	100 %	4,09

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH-1, inefficace sur le VIH-2.

PHARMACOCINÉTIQUE

Administration orale, biodisponibilité (50 %) augmentée par un repas riche en matières grasses ; pas de modification par les **antiacides** ; liaison à 99 % aux protéines plasmatiques ; métabolisme et inducteur du cytochrome CYP3A4 ; demi-vie entre 40 et 55 h ; élimination par voie fécale sous forme inchangée (16-61 %) ; élimination urinaire (16-34 % dont 1 % sous forme active).

INDICATIONS

Traitement initial de l'infection par le VIH-1 en association avec d'autres **antirétroviraux**.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.
Hypersensibilité à l'**étravirine**.
Intolérance au galactose.
Déficence en lactase.
Malabsoprtion glucose, galactose.

EFFETS SECONDAIRES

Diarrhée, nausées, céphalées.
IDM, fibillation auroculaire, angor.
Thrombocytopénie, anémie.
Neuropathie périphérique, céphalées, convulsions, syncope, vertiges.
Bronchospasme, dyspnée d'effort.
Insuffisance rénale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'**étravirine** est métabolisée par le CYP3A4, le CYP2C9 et le CYP2C19. Les médicaments inhibiteurs des ces cytochromes peuvent induire en association avec l'**étravirine** une diminution de sa concentration plasmatique.

SIDA - COMPLICATIONS DES ANTIRÉTROVIRAUX

Nombreuses toxicités à moyen et long termes, surtout métaboliques et pouvant interférer avec la qualité de vie. Se rapporter à la fiche de chaque molécule.

Anomalie de répartition des graisses (lipodystrophie)

Atrophie graisseuse touchant surtout les membres et/ou hypertrophie touchant plutôt le tronc.

Concerne environ 50 % des malades après 1 à 2 ans de traitement, en particulier si **IP** ou **d4T**.

Diagnostic clinique : poids, modifications des formes.

Traitement : règles hygiéno-diététiques, modification de traitement au cas par cas car peu de données convaincantes dans les études (sauf gynécomastie et hypertrophie tronculaire s'améliorant souvent à l'arrêt de l'**IP**). Discuter une chirurgie esthétique.

Troubles glucidiques

Environ 30 % des malades développent une intolérance au glucose ou un hyperinsulinisme et 5-10 % un diabète de type 2.

L'**indinavir** est le plus souvent incriminé.

Dosages semestriels à jeun. Maîtrise tensionnelle et surveillance des complications coronaires.

Traitement hygiéno-diététique, **metformine** (pas de **sulfamides**), **glitazones** en cours d'étude.

Troubles lipidiques

Environ 30 % des malades développent une hypercholestérolémie et 15-70 % une hypertriglycéridémie.

Dosages semestriels à jeun. Maîtrise tensionnelle et surveillance des complications coronaires. Traitement hygiéno-diététique, arrêt ou remplacement de l'**IP** (hypertriglycéridémie).

Les **hypolipémiants** sont à considérer au cas par cas, car nombreuses interactions médicamenteuses et toxicités combinées avec les **antirétroviraux**. Schématiquement : **fibrates** proposés si triglycérides > 10 g/L et **pravastatine** en prévention primaire du haut risque vasculaire ou prévention secondaire.

Toxicité mitochondriale

La toxicité des **IN** est liée à une inhibition de l'ADN polymérase mitochondriale. Par ordre décroissant : **ddC**, **ddI**, **d4T**, **AZT**, **3TC**, abacavir. Les cellules modifient leur métabolisme ce qui peut produire myopathie (**AZT**), neuropathie (**ddI**, **ddC**, **d4T**), pancréatite (**ddI**, **d4T**), lipodystrophie, hyperlactatidémie ou acidose lactique.

Hyperlactatidémie

Début insidieux, fatigabilité musculaire, douleurs, paresthésies, troubles digestifs, souvent associé à une stéatose hépatique ou lipodystrophie. Aggravation possible vers acidose lactique. Diagnostic : lactatidémie veineuse > 2 mmol/L jeune et au repos.

Acidose lactique

Très rare mais très grave. Souvent précédée d'amaigrissement brutal, dyspnée et fatigabilité musculaire. Défaillance multiviscérale avec mortalité de 50 %. Lactatidémie veineuse > 5 mmol/L avec acidose.

Conduite à tenir

Dosage des lactates au moindre doute mais pas systématique. Arrêt (> 5 mmol/L) ou modification de traitement.

Troubles osseux

Ostéopénie et ostéoporose rapportées (études ostéodensitométriques) mais incidence des fractures spontanées non connue. Évaluation densitométrique si malade ayant plusieurs facteurs de risque et traitement par bisphosphonates (***FOSAMAX*** ou ***ACTONEL***) au cas par cas.

Incidence des ostéonécroses augmentée par rapport à la population générale. Vigilance en cas de prescription de **corticoïdes**.

SIDA - COMPLICATIONS CUTANÉO-MUQUEUSES (1)

Les lésions cutanées et muqueuses sont très fréquentes (90 % des malades) et souvent précoces au cours de l'infection par le VIH. Elles doivent attirer le clinicien vers une séropositivité ignorée.

Examen gynécologique avec frottis systématique et annuel et/ou anuscopie si rapports non protégés.

Syphilis

> Penser à la syphilis devant toute éruption cutanée ou muqueuse.

Épidémie récente (9 cas à Paris en 1999, 140 cas en 2001) surtout chez les homosexuels masculins. Dépistage systématique et au moindre doute clinique.

Formes cliniques atypiques ou graves.

Possible ensemencement des méninges pendant la phase secondaire. Discuter un examen du liquide céphalo-rachidien surtout si CD4 < 200/mm³, et un traitement de neurosyphilis (*cf.* dans le chapitre *Dermatologie* Infections sexuellement transmissibles).

Traitement de la syphilis précoce par ***EXTENCILLINE*** 2,4 millions d'unités.

Traitement de la syphilis tardive par 3 injections d'***EXTENCILLINE*** à une semaine d'intervalle. Surveillance tous les 3 mois et contrôle éventuel du LCR tous les 6 mois jusqu'à normalisation.

Herpès simplex

Survient à tous les stades de la maladie. Lésions cutanées et muqueuses identiques à celles de l'immunocompétent.

Traitement curatif

- **Valaciclovir** (***ZELITREX***) 500 mg x 2/j.
- **Aciclovir** (***ZOVIRAX***) IV 5 à 10 mg/kg toutes les 8 h si CD4 < 200/mm³ (sauf lésions traitées précocement) et atteinte viscérale ou malabsoption digestive.
- En cas de virus résistant à l'**aciclovir**, traiter par **foscarnet** (***FOSCAVIR***).

Évolution

- **Amélioration** entre 3 et 10 j.
- **Arrêt du traitement** à cicatrisation complète.

Traitement préventif

En cas de récurrences nombreuses (4 à 6/an) ou graves (herpès géant et CD4 < 100/mm³) : ***ZELITREX*** 500 mg x 2/j. Risque de sélection de virus résistants.

Zona

À tous les stades de la maladie.

Traiter systématiquement par **aciclovir** (***ZOVIRAX***) IV 30 mg/kg/j si CD4 < 200/mm³. Relais ou traitement d'emblée par **valaciclovir** (***ZELITREX***) 500 mg x 2/j en cas de formes simples et CD4 > 200/mm³.

Leucoplasie chevelue

Kératose blanche des bords latéraux de la langue attribuée à EBV, de survenue précoce, et souvent révélatrice de l'infection par le VIH.

Pas de traitement spécifique.

Molluscum contagiosum

Fréquente infection cutanée à *Poxvirus*, contagieuse avec risque d'auto-inoculation.

Exérèse à la curette ou application d'azote liquide.

Candidose buccale

Très fréquente et souvent révélatrice de l'infection par le VIH. Survient à tous les stades de la maladie et doit faire chercher une atteinte œsophagienne.

Formes simples

Traitement local par 4-8 appl. ou bains de bouche/j de **nystatine** (***MYCOSTATINE OVULES***), **amphotéricine B** (***FUNGIZONE SUSPENSION***) ou **miconazole** (***GEL BUCCAL DAKTARIN***). Les produits peuvent ensuite être avalés.

Formes sévères ou récidivantes

- **Fluconazole** (***TRIFLUCAN***) ou **itraconazole** (***SPORANOX***).
- Pas de traitement d'entretien par voie générale.

SIDA - COMPLICATIONS CUTANÉO-MUQUEUSES (2)

Maladie de Kaposi

Tumeur liée à HHV-8. Maladie hétérogène nécessitant une prise en charge au cas par cas. La restauration d'une immunité est essentielle.

- Traitement antirétroviral seul : entraîne rémission complète en 3-6 mois si formes cutanées ou buccales modérées.
- Traitement local des localisations cutanées gênantes.
- Traitement des formes cutanéo-muqueuses étendues, lymphœdème ou viscérales par chimiothérapie générale type **anthracyclines liposomales** (rémission dans 50 % des cas).

Angiomatose bacillaire

Lésion angiomateuse cutanée due à *Bartonella henselae* parfois viscérale, d'aspect proche du Kaposi.

Traitement par **érythromycine** 500 mg x 2/j ou **doxycycline** 200 mg/j x 3 mois

Traitements des candidoses oro-pharyngées

FORMES	TRAITEMENTS
Formes simples	**Amphotéricine B** (***FUNGIZONE suspension***) 4 à 8 bains de bouche/j **Nystatine** (***MYCOSTATINE OVULES***) 4/j **Miconazole** (***DAKTARIN GEL BUCCAL***) 2-4 cuillères/j
Formes compliquées ou récidivantes	**Fluconazole** (***TRIFLUCAN***) 100 mg/j en 1 prise pendant 10-14 j **Itraconazole** (***SPORANOX***) 200 à 400 mg/j en surveillant les concentrations plasmatiques

SIDA - COMPLICATIONS PULMONAIRES (1)

Très fréquentes, souvent inaugurales, volontiers insidieuses.

Pneumocystose pulmonaire

C'est une des plus fréquentes infections opportunistes.
À évoquer devant une pneumopathie interstitielle avec CD4 ≤ 250/mm³.

Traitement d'attaque

Urgent +++

- Hospitalisation en service spécialisé ou en réanimation.
- Oxygénothérapie en fonction de la gazométrie.
- En 1re intention : **sulfaméthoxazole-triméthoprime** 15/75 mg/kg/j IV sans dépasser 12 amp./j ou *per os* si forme modérée et bonne tolérance digestive (*cf.* tableau). Le plus efficace, peu cher mais 20-30 % d'intolérance.
- **Corticothérapie si PaO_2 < 75 mmHg** (*cf.* tableau).

En cas d'allergie peu sévère, essayer de poursuivre le traitement sinon alternatives.
Réanimation en cas de forme grave (mortalité 50 %).

Facteurs de mauvais pronostic

PaO_2 < 50 mmHg ou gradient alvéolo-artériel d'O_2 ≥ 30 mmHg, opacités pulmonaires interstitielles et alvéolaires diffuses, > 5 % de polynucléaires dans le liquide de lavage alvéolaire en l'absence d'infection, LDH initialement élevées ne diminuant pas au cours de traitement, retard au traitement.

Évolution

Habituellement favorable en 4 à 8 j.

Prophylaxie secondaire

- ***BACTRIM*** faible ou forte : 1 cp./j.
- Rechute exceptionnelle si traitement pris régulièrement.
- Possibilité d'arrêt si CD4 > 200/mm³ au moins 3 mois, à reprendre si < 300-350/mm³.

Tuberculose

Tuberculose pulmonaire

À tous les stades de l'infection par le VIH, peut révéler la séropositivité. La latence entre la primo-infection et la maladie tuberculeuse est raccourcie par l'immunodépression.
Clinique polymorphe et dépendante de l'immunodépression (les CD4 participent à la formation du granulome).
Traitement identique à l'immunocompétent sauf la durée, souvent allongée à 9 mois.
Tenir compte des interactions de la **rifampicine** (contre-indiquée avec les **inhibiteurs de protéases**) et de la **rifabutine** avec les **antirétroviraux**.

Tuberculose extrapulmonaire

Souvent concomitante d'une tuberculose pulmonaire et souvent de forme ganglionnaire.
Traitement (*cf.* dans le chapitre *Pneumologie* Tuberculose) allongé à 9 ou 12 mois.

SIDA - COMPLICATIONS PULMONAIRES (2)

Images radiologiques des principales complications pulmonaires du sida

ASPECT DE LA RADIOGRAPHIE THORACIQUE	PATHOLOGIE
Normale	Pneumocystose, infection fongique généralisée (histoplasmose)
Opacité alvéolaire localisée	Pneumonie bactérienne, cryptococcose, Kaposi
Infiltrat interstitiel localisé	Tuberculose, pneumonie bactérienne, cryptococcose, pneumocystose, histoplasmose
Infiltrat interstitiel diffus	Pneumocystose, tuberculose, pneumonie lymphoïde interstitielle, infection fongique (histoplasmose)
Épanchement pleural	Pleurésie purulente, tuberculose, Kaposi, lymphome
Adénopathie(s) médiastinale(s)	Infection à mycobactéries, lymphome, Kaposi, histoplasmose

Liste des principales complications pulmonaires du sida

Bactéries
Mycobacterium tuberculosis
M. avium complex
M. kansasii
Streptococcus pneumoniae
Haemophilus influenzae
Streptocoques du groupe A
Staphylococcus aureus
Moraxella catarrhalis
Pseudomonas aeruginosa
Entérobactéries
Nocardia asteroïdes
Legionella pneumophila
Rhodococcus equi
Champignons
Pneumocystis jiroveci
Cryptococcus neoformans
Aspergillus fumigatus
Histoplasma capsulatum (exceptionnel)
Coccidioides immitis (exceptionnel)
Penicillium marneffei (exceptionnel)
Bastomyces dermatidis (exceptionnel)
Protozoaires
Toxoplasma gondii
Cryptosporidium spp (exceptionnel)
Microsporidies (exceptionnel)
Virus
Cytomégalovirus
Herpes simplex
Adénovirus
Tumeurs
Cancers bronchiques
Maladie de Kaposi
Lymphomes malins non hodgkiniens
Pneumonie lymphoïde interstitielle (enfants)

SIDA - COMPLICATIONS PULMONAIRES (3)

Traitement des complications pulmonaires du sida

INFECTIONS	TRAITEMENT DE 1re INTENTION	TRAITEMENT DE 2e INTENTION
Pneumocystose pulmonaire Traitement d'attaque pendant 21 j puis prophylaxie secondaire	**Triméthoprime** (TMP) 15 mg/kg/j + **sulfaméthoxazole** (SMZ) 75 mg/kg/j soit ***BACTRIM*** faible : 4 ampoules IV ou 4 cp. x 3/j ou ***BACTRIM*** forte : 2 cp. x 3/j + **corticoïdes** (**prednisone**) 1 mg/kg/j si PaO_2 < 75 mmHg	**Pentamidine** IV : 3-4 mg/kg/j ou **pentamidine** aérosol : 300 mg/j (infection peu grave) ou **atovaquone** : 750 mg x 2/j
Pneumocystose pulmonaire Prophylaxie secondaire	***BACTRIM*** faible ou forte : 1 cp./j	**Atovaquone** : 1500 mg/j en 1 prise ou **dapsone** 100 mg/j ou **pentamidine** aérosol : 300 mg/mois
Pneumopathie à pyogènes et légionelles	Idem immunocompétent	
Rhodococcus equi	**Vancomycine** + **érythromycine** ou + **rifampicine**	
Nocardiose Traitement d'attaque pendant > 3 mois puis Prophylaxie secondaire	**TMP** 15 mg/kg/j + **SMZ** 75 mg/kg/j ou **Sulfadiazine** 1,5-2 g x 4/j	**Minocycline** 200-400 mg/j ou **amikacine** + **imipénème** ou + **ceftriaxone**
Tuberculose pulmonaire	Quadrithérapie standard pour 6 mois	*Cf.* Antibiogramme
Infections à *Mycobacterium avium complex*	**Clarithromycine** 500 mg x 2/j + **éthambutol** 15 mg/kg/j ± **rifabutine** 300 mg/j	+ **amikacine** 15 mg/kg/j
Mycobacterium kansasii	**INH** + **rifampicine** + **éthambutol**	
Toxoplasmose pulmonaire	*Cf.* toxoplasmose cérébrale	
Cryptococcose	*Cf.* cryptococcose méningée	
Histoplasmose Coccidioïdomycose Aspergillose	**Amphotéricine B** en traitement d'attaque puis **itraconazole** en prophylaxie secondaire	

SIDA - COMPLICATIONS PULMONAIRES (4)

Diagnostic des principales infections pulmonaires au cours du sida

INFECTIONS	MÉTHODES DIAGNOSTIQUES
Pneumocystose pulmonaire	Isolement de *Pneumocystis carinii* dans les crachats induits ou de lavage alvéolaire (réalisé en réanimation si $PaO_2 < 70$ mmHg)
Infections bactériennes : (> 80 % de *S. pneumomiæ*, 25 % d'*Haemophilus*)	Le plus souvent traitement empirique sans prélèvement Isolement de la bactérie dans les prélèvements microbiologiques : lavage alvéolaire, prélèvement distal protégé Hémocultures
Infections à mycobactéries : Tuberculose *Mycobacterium avium complex* (MAC)	BK crachats ou tubages gastriques Hémocultures pour mycobactéries Biopsies : moelle, foie, ganglions, etc. La présence de MAC dans les crachats ne témoigne pas d'une infection mais d'une colonisation
Cryptococcose	Isolement de *Cryptococcus neoformans* dans le sang, les sécrétions bronchiques, le liquide de lavage alvéolaire. Antigénémie cryptocoque > 1/4
Histoplasmose	Isolement d'*Histoplasma capsulatum* dans le sang ou un autre tissu
Toxoplasmose	Isolement du toxoplasme dans le liquide de lavage alvéolaire PCR dans le sang
Kaposi bronchique	Diagnostic par fibroscopie bronchique, lésion souvent très hémorragique (pas de biopsies)

Infections bactériennes

Très fréquentes. Pneumocoque en cause dans > 80 % des cas, en particulier après 65 ans, sujets noirs, toxicomanie, alcool-tabac ou CD4 < 500/mm³.
Traitements conventionnels mais récidives fréquentes.
Arrêt tabagisme, vaccination (*cf.* prophylaxies).

Infections fongiques

Cryptococcose pulmonaire

Porte d'entrée pulmonaire. Survient quand CD4 ≤ 100/mm³.
Forme généralisée dans 90 % des cas justifiant une recherche systématique d'atteinte méningée.
Traitement : *cf.* forme méningée.

Maladie de Kaposi bronchique

Accompagne souvent une atteinte cutanée. CD4 ≤ 100/mm³. Traitement au cas par cas.

Cancer bronchique

Risque accru, en particulier chez le fumeur.

ANTI-PNEUMOCYSTOSE (1)

■ Atovaquone

WELLVONE 250 mg					
À prendre au moment des repas (riches en graisses) A. : 750 mg x 4/j	1 fl. 750 mg/5 mL	454,15	I	65 %	454,15

PROPRIÉTÉS

Hydroxynaphtoquinone active sur la chaîne de transport des électrons de *Pneumocystis carinii*.

INDICATIONS

Traitement curatif et préventif de 2e intention de la pneumocystose pulmonaire en cas d'allergie aux autres médicaments plus efficaces.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie à l'**atovaquone**.
Grossesse et **allaitement**.
Enfant, sujets âgés et insuffisance rénale ou hépatique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prendre les repas au milieu d'un repas riche en graisses pour favoriser son absorption.
Diminution de l'absorption en cas de diarrhée.

EFFETS SECONDAIRES

Éruptions cutanées, nausées, diarrhée, céphalées, fièvre, vomissements, insomnie.
Rares : asthénie, prurit, candidose buccales, douleurs abdominales, constipation, vertiges, élévation des transaminases, anémie, hyperamylasémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Métoclopramide ou **rifampicine** : diminution des concentrations plasmatiques de l'**atovaquone**.
Risque d'inefficacité des **antivitamines K**.

SIDA - COMPLICATIONS PULMONAIRES (5)

Infection à *Mycobacterium avium complex*

La plus fréquente mycobactériose non tuberculeuse rencontrée au cours de l'infection VIH.

Survient à un stade tardif (CD4 ≤ 100/mm³) et se manifeste par une altération de l'état général modéremment fébrile avec phospatases alcalines parfois élevées. Traitement difficile car résistance naturelle à de nombreux antibiotiques et antituberculeux : **clarithromycine** 500 mg x 2 ou 3/j + **éthambutol** 15 mg/kg/j + **rifabutine** (***ANSATIPINE***) 300 mg/j pour 3 à 6 mois.

L'**amikacine** peut être ajoutée (15 mg/kg/j).

Traitement d'entretien par **clarithromycine** (1 g/j) ou **azithromycine** (600 mg/j), et **éthambutol** (15 mg/kg/j) au moins 1 ans.

- Possibilité d'arrêt après 1 an de traitement si infection guérie, CD4 > 100/mm³ au moins 6 mois, à reprendre si < 200/mm³.
- Autres mycobactérioses : *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. gordonae* représentent 3 % des infections à mycobactéries non tuberculeuses.

Lymphomes pulmonaires ou généralisés

1re cause de mortalité en France.

Représente environ 5-10 % des infections opportunistes inaugurales de sida.

Les stratégies thérapeutiques dépendent de la profondeur de l'immunodépression et de la possibilité d'une restauration immunitaire sous **antirétroviraux**. Elles sont centrées sur l'histologie et s'orientent de plus en plus vers des schémas proches de ceux des immunocompétents.

CD4 > 200/mm³ et restauration possible : protocoles proches de l'immunocompétent selon des schémas type CHOP, m-BACOD ou ACVBP.

Utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique.

Anticorps anti-CD20 à l'étude.

Autogreffe de moelle proposée dans certaines formes CD4 < 100/mm³ et pas d'espoir de restauration immunitaire : traitements palliatifs dont corticothérapie ou radiothérapie locale.

ANTI-PNEUMOCYSTOSE (2)

■ Pentamidine

PENTACARINAT					
PENTACARINAT injectable En inj. IM ou perf. IV – Pneumopathie à *Pneumocystis carinii* : 4 mg/kg en perf. IV lente/j x 14 j – Trypanosomiase africaine : 4 mg/kg en 1 inj. tous les 2-3 j x 7 à 10 inj. – Leishmanioses cutanées diffuses africaines ou cutanéo-muqueuses : 3-4 mg/kg en 1 inj. tous les 2-3 j x 3 à 4 inj. – Leishmaniose viscérale : 3-4 mg/kg en 1 inj. tous les 2-3 j x 10 inj.	1 fl. 300 mg à diluer dans 6 mL d'eau stérile	34,48	I	65 %	34,48
PENTACARINAT aérosol En 1 aérosol mensuel de 300 mg à l'aide d'un nébulisateur *Respirgard II* ou *Fisoneb*	1 fl. 300 mg à diluer dans 6 mL d'eau stérile	34,48	I	65 %	34,48

PROPRIÉTÉS

Diamidine aromatique, de mode d'action mal connu, efficace dans le traitement des certaines protozooses et de la pneumocystose.

PHARMACOCINÉTIQUE

Utilisation par voie parentérale ou en aérosol, demi-vie de 29 h, élimination urinaire et fécale, pas de diffusion dans le système nerveux central, passage transplacentaire, pas d'effet systémique par voie intrapulmonaire.

INDICATIONS

– Trypanosomiase africaine.
– Leishmaniose cutanée, cutanéo-muqueuse, viscérale (en 2e intention).
– Pneumocystose pulmonaire en traitement préventif ou curatif (moins efficace que le **cotrimoxazole**).

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.
Tuberculose pulmonaire (risque de dissémination favorisée par l'usage des aérosols).
Enfant < 8 kg.
Allergie au ***PENTACARINAT***.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance fréquente pendant le traitement de la pression artérielle, de la glycémie, de la fonction rénale (protéinurie, diurèse, créatinine), de la numération et des enzymes hépatiques.
Perfusion dans du sérum glucosé pendant 1 à 2 h, malade à jeun et allongé.
Perfusion de pour prévenir le risque d'hypoglycémie.
Insuffisance rénale : diminuer la dose de 30 à 50 % (risque d'accumulation).

EFFETS SECONDAIRES

Fréquents par voie parentérale (> 50 %) : hypotension parfois grave, malaise, rash, nausées, vomissements, hypoglycémie potentiellement mortelle à prévenir par la perfusion de sérum glucosé, apparition d'un diabète sucré, insuffisance rénale (25 %), cytolyse hépatique, neutropénie, hypocalcémie, thrombopénie, hypocalcémie, fièvre, tachycardies, goût métallique.
Rares : torsades de pointes, pancréatites.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

À surveiller : **didanosine**, **foscarnet**.

SIDA - COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES (1)

Toxoplasmose cérébrale

1re cause de lésions cérébrales focales au cours du sida.
Réactivation de *Toxoplasma gondii* (sérologie positive en IgG) lorsque les CD4 sont ≤ 100/mm³ et en l'absence de prophylaxie.

Traitement d'attaque

Urgent +++

• Hospitalisation en milieu spécialisé ou en réanimation. En cas de troubles de conscience, assurer la liberté des voies aériennes, prévenir une pneumopathie de déglutition, soins de nursing.

• Sert de test diagnostic : **pyriméthamine** (***MALOCIDE***) 100 mg le 1er j puis 50 à 75 mg/j et **sulfadiazine** (***ADIAZINE***) 4 à 6 g/j et **acide folinique** pour 4 à 6 sem.

• Hydratation avec alcalinisation (1 L de Vichy).

• Intolérance : tenter de poursuivre l'association sauf éruption sévère avec fièvre : arrêter d'abord la **sulfadiazine**.

• **Anti-œdémateux** (si hypertension intracrânienne ou effet de masse) : ***SOLUMÉDROL*** 60 à 120 mg/j pendant 2-3 j puis diminution rapide (traitement également efficace sur le lymphome cérébral) ± **mannitol**.

• **Antiépileptique** (non systématique) : ***DÉPAKINE*** 20-30 mg/kg/j ± ***RIVOTRIL*** 2 mg/j les premiers jours.

Évolution

• Favorable en 10 j, contrôle scanner après au moins 15 j de traitement, si aggravation discuter une biopsie.

• Guérison complète en 6 sem. à 6 mois mais séquelles possibles surtout si lésion initiale avec effet de masse.

Prophylaxie secondaire

• **Systématique**, > 80 % de rechute sans traitement.

• **Pyriméthamine + sulfadiazine** (prophylaxie combinée contre la pneumocystose) moins de rechute (7 %) qu'avec **pyriméthamine + clindamycine** (28 %).

• Possibilité d'arrêt si CD4 > 200/mm³ au moins 6 mois, à reprendre si < 300-350/mm³.

Cryptococcose neuroméningée

2e infection opportuniste du système nerveux central. Survient quand les CD4 sont < 100/mm³.
Levure ubiquitaire en grande concentration dans les déjections de pigeons. Contamination par voie respiratoire puis ensemencement des méninges par voie hématogène.
Il faut rechercher une forme généralisée (> 90 % des cas).

Traitement d'attaque

6 à 8 sem. à adapter à l'évolution de la clinique et du LCR.

Urgent +++

• Hospitalisation en milieu spécialisé ou en réanimation.

• Formes graves : **amphotéricine B** IV : 1 mg/kg/j si possible associé à la **flucytosine** *per os* ou IV : 100 mg/kg/j pendant 15 j puis **fluconazole** *per os* 400 à 800 mg/j en 1 prise au moins 8 sem.

• Formes modérées : **fluconazole** 400 mg/j *per os* ou IV.

Évolution

• Rechute dans 20-25 % des cas.

• Décès dans 25-30 % des cas.

• Séquelles dans 40 % des cas (déficits neurologiques, troubles de la personnalité, hydrocéphalie parfois à dériver).

Prophylaxie secondaire

Systématique, à vie par **fluconazole** 200 à 400 mg/j en 1 prise *per os* en raison d'une impossibilité de stériliser les foyers infectieux.
Possibilité d'arrêt si CD4 > 200/mm³ au moins 6 mois, traitement > 6 mois, antigène sérique négatif, depuis > 3 mois, et à reprendre si < 100-200/mm³.

SIDA - COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES (2)

Traitements de la toxoplasmose cérébrale

	TRAITEMENT DE RÉFÉRENCE	TRAITEMENTS DE 2e INTENTION
Traitement d'attaque (4 à 6 sem.)	***MALOCIDE*** 100 mg le 1er j puis 50 à 75 mg/j + **Acide folinique** 25 mg/j + ***ADIAZINE*** 4 à 6 g/j en 3 à 4 prises Traitement anti-épileptique	***MALOCIDE*** + **Acide folinique** + ***DALACINE*** 2,4 g/j en 4 prises *per os* ou IV
Prophylaxie secondaire (systématique)	idem à demi-doses	idem à demi-doses ou ***MALOCIDE*** 1 mg/kg/j + prophylaxie de la pneumocystose

Traitements des cryptococcoses neuro-méningées

	TRAITEMENT DE RÉFÉRENCE
Traitement d'attaque (4 à 6 sem.)	Formes graves : ***FUNGIZONE*** 0,7 à 1 mg/kg/j (*per os* ou IV) ± ***ANCOTIL*** 75 à 150 mg/j (IV) puis relais par***TRIFLUCAN*** 400 à 800 mg/j (*per os* ou IV) Formes modérées : ***TRIFLUCAN*** 400 mg/j (*per os* ou IV)
Prophylaxie secondaire (systématique, à vie)	***TRIFLUCAN*** 200 à 400 mg/j (*per os*)

Critères de mauvais pronostic des cryptococcoses neuro-méningées

1. Troubles de conscience 2. Examen direct à l'encre de Chine positif 3. Élévation de la pression d'ouverture du LCR 4. Glycorrachie ≤ 2 mmol/L 5. Leucocytes dans le LCR < 20/µl	6. Présence de cryptocoques en dehors du système nerveux 7. Absence d'anticorps anticryptococciques 8. Titre d'antigène cryptococcique > 1 024 dans sérum ou LCR

SIDA - COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES (3)

Lymphome cérébral primitif

En général de type B et de haut grade de malignité et est souvent évoqué après l'évolution défavorable d'un traitement d'épreuve d'une toxoplasmose.

- **Diagnostic de certitude** : histologique mais rarement pratiqué en raison du pronostic.
- Traitement par corticothérapie à fortes doses ± radiothérapie.
- Si restauration immunitaire possible, discuter une chimiothérapie lourde associant **méthotrexate** et **corticoïdes**.
- Évolution défavorable en quelques mois.

Encéphalites

Difficiles à différencier cliniquement et parfois radiologiquement les unes des autres, le diagnostic repose pour certaines d'entre elles sur la recherche du virus par PCR dans le LCR.

Encéphalite liée au VIH

- Fréquente à un stade d'immunodépression avancée.
- Diagnostic évoqué devant une charge virale intrathécale > charge virale plasmatique.
- Traitement proposé : restauration de l'immunité par traitement antirétroviral en tenant compte du génotype du virus présent dans les méninges.

Encéphalite à CMV

- Lymphocytes **CD4 < 50/mm^3**.
- Traitement par **ganciclovir** ± **foscarnet**.
- Évolution **rapidement défavorable**.

Leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP)

- Atteintes neurologiques focales d'apparition insidieuse et progressive. Présence intrathécale du virus JC.
- Restauration de l'immunité par traitement antirétroviral.
- Évolution fatale dans 50 % des cas malgré traitement antirétroviral.

Encéphalite herpétique

Elle n'est pas plus fréquente que dans la population générale.
Traitement par **aciclovir**.

Virus Zona-Varicelle (VZV)

L'encéphalite est souvent précédée d'un zona dans les 6 mois.
Traitement par **aciclovir IV** 15 mg/kg toutes les 8 h.

Neuropathies périphériques

Une cause iatrogène (**antirétroviraux**) doit toujours être évoquée en premier.

Neuropathies liées au VIH

- Fréquente à un stade d'immunodépression avancée, parfois inaugurale.
- Atteinte focale ou multifocale, polynévrites, polyradiculopathies inflammatoires, syndrome de Guillain-Barré, paralysie de paires crâniennes, dysautonomie.

Lésions histologiques non spécifiques.

- Mauvais pronostic, traitement symptomatique.

Neuropathies à cytomégalovirus

- À un stade d'immunodépression avancée.
- Atteinte asymétrique plutôt aux membres inférieurs (syndrome de la queue de cheval).
- **Rechercher une rétinite à CMV et une virémie à CMV**.
- **Réaction méningée** à polynucléaires évocatrice.
- **Biopsie nerveuse** : lésions nerveuses nécrotiques inflammatoires multifocales avec infiltrats de polynucléaires et inclusions cytomégaliques.
- **Traitement d'attaque** : **ganciclovir** (***CYMÉVAN***) IV 5 mg/kg x 2/j ou **foscarnet** (***FOSCAVIR***) IV 90 mg/kg x 2/j.

ANTI-TOXOPLASMOSE (1)

■ Sulfadiazine

ADIAZINE					
En 4 prises *per os* en dehors des repas A. : 8 à 12 cp./j E. : 150 mg/kg/j	20 cp. 500 mg	3,36	I	65 %	0,17

PROPRIÉTÉS

Sulfamides bactériostatiques inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique utilisé pour son action sur certains protozoaires.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os* ou parentéral, bonne biodisponibilité, bonne distribution tissulaire (y compris le LCR, liquides synovial, pleural et péritonéal), métabolisation hépatique, élimination urinaire, passage transplacentaire.

INDICATIONS

– Traitement préventif et curatif de la toxoplasmose.
– Prévention de la pneumocystose pulmonaire au cours du sida.

CONTRE-INDICATIONS

Allergies aux **sulfamides**.
Fin de **grossesse**, **allaitement**, nouveau-né.
Insuffisances hépatiques sévères.
Porphyries, déficit en G6PD, anémies par carence en folates.
Exposition aux UV (photosensibilisation).
Méthotrexate, **procaïne**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Déconseillés pendant la grossesse.
Surveillance hématologiques en cas de traitement prolongé.
Associer de l'**acide folinique** en cas de traitement au long cours.
Diurèse alcaline (cristallurie).
Insuffisance rénale : adapter la dose à la clairance de la créatinine :
– < 30 mL/min : 1,5 à 3 g/12 h ;
– < 10 mL/min : 1,5 à 3 g/24 h.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements, stomatite, colite pseudomembraneuse, ulcérations œsophagiennes, pancréatites (rares), ictère nucléaire du nouveau-né.
Réactions allergiques (fréquentes au cours du sida) : urticaires, érythème maculopapuleux, œdème de Quincke, fièvre, arthralgies, vascularites, hépatites immuno-allergiques, maladie sérique, dermites exfoliatrices, syndrome de Lyell (0,2 cas/million).
Troubles hématologiques : neutropénie réversible, anémie mégaloblastique, méthémoglobinémie, thrombopénie, agranulocytose.
Troubles neurologiques : céphalées, neuropathies périphériques, dépression, convulsions, ataxie, hallucinations visuelles, acouphènes, vertiges, insomnie, surdité, tremblements.
Tubulopathie et insuffisance rénale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Potentialisation des **antivitamines K**, **phénytoïne**, **sulfamides**, **hypoglycémiants**, **zidovudine**.
Diminution de la ciclosporinémie.

SIDA - COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES (4)

Diagnostic des complications neurologiques centrales au cours du sida

MALADIE	IMAGERIE CÉRÉBRALE	CRITÈRES DIAGNOSTIQUES
Atteintes focales		
Toxoplasmose	Scanner : lésions focales le plus souvent multiples billatérales (70-80 %) hypodenses prenant le contraste en couronne, situées à la jonction entre substance blanche et grise ou dans les noyaux gris centraux. Petites lésions décelables uniquement en IRM.	– Pas de diagnostic – Biopsie cérébrale – Test thérapeutique
Cryptococose neuro-méningée	Scanner anormal dans 50 % des cas : atrophie corticale diffuse (34 %), lésion focale (11 %), hydrocéphalie (9 %). IRM plus sensible : foyers en hypersignal en T2 sans prise de contraste en T1, infiltrations méningées.	– LCR normal ou méningite lympho-cytaire hypoglycora-chique, augmenta-tion de la pression d'ouverture – Cryptocoques à l'examen direct (encre de Chine), culture dans le LCR – Antigène sang ou LCR ≥ 1/4
Lymphome cérébral	Scanner cérébral : lésion focale non spécifique spontanémént hyperdense (50 % des cas), voire iso ou hypodense avec prise de contraste en périphérie et œdème périlésionnel, le plus souvent unique, située dans le lobe temporal ou frontal, les régions périventriculaires, le corps calleux ou les noyaux gris centraux. En cas de lésion unique, il est quasiment impossible de faire la différence entre un lymphomeet une toxoplasmose cérébrale.	– Biopsie cérébrale – Test thérapeutique aux **corticoïdes** non spé-cifique
Encéphalites		
VIH	IRM : atrophie cérébrale diffuse, plages d'hyposignal dans la substance blanche sans prise de contraste en T1, en hypersignal en T2.	Charge virale VIH intrathécale > charge virale plasmatique
CMV	IRM : lésions cérébrales proches de l'éncéphalite liée au VHI, prises de contraste méningées et de la région périventriculaire évocatrices mais non spécifiques et inconstantes.	Détection de CMV par PCR dans le LCR
LEMP	IRM : multiples lésions focales dans la substance blanche en hyposignal mais sans prise de contraste en T1, en hypersignal en T2, correspondants aux déficits cliniques.	Détectiondu virus JC par PCR dans le LCR Sensibilité 75 % Spécificité 95 %
HSV	Nécrose(s) localisée(s), hypersignal de la substance blanche en T2.	– EEG – Recherche HSV dans le LCR (non validée)
VZV	Imagerie cérébrale proche de la LEP.	Recherche VZV dans le LCR (non validée)

ANTI-TOXOPLASMOSE (2)

■ Pyriméthamine

MALOCIDE					
En 1 prise/j *per os* A. : 100-200 mg le 1er j puis 50 à 100 mg/j E. : 1 mg/kg/j en 2-3 prises/sem.	20 cp. séc. 50 mg	9,25		65 %	0,46

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur de la dihydrofolate réductase active 1 000 fois plus actif sur les protozoaires sensibles que sur les cellules humaines.

PHARMACOCINÉTIQUE

Bonne absorption *per os*, métabolisation quasi complète, excrétion de 3 % de la drogue sous forme inchangée dans les urines.

INDICATIONS

– Traitement curatif et préventif de la toxoplasmose au cours du sida (en association avec un **sulfamide**).
– Traitement préventif de la pneumocystose au cours du sida (en association avec la **dapsone**).
– Traitement curatif de certains accès palustre à *Plasmodium falciparum* résistants ou en cas d'allergie.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Supplémentation en **acide folinique** au cours des traitements de longue durée.
Surveillance hebdomadaire de la numération sanguine et des plaquettes.

EFFETS SECONDAIRES

Anémie, neutropénie, thrombopénie par carence en **acide folique**.
Rares : rash, vomissements, convulsions.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Déconseillées : autres médicaments myélosuppresseurs (**zidovudine**).
Synergie avec les **sulfamides**.

SIDA - COMPLICATIONS RÉTINIENNES (1)

Rétinite à CMV

Elle touche entre des malades atteints de sida ou dont les lymphocytes **CD4 sont** ≤ **50/mm³**.
L'aspect est caractéristique au fond d'œil en plage blanche paravasculaire avec lésions, hémorragies et/ou vascularite rétiniennes.
Le début est souvent asymptomatique justifiant un fond d'œil systématique tous les mois quand les lymphocytes T CD4 sont ≤ 100/mm³.

Traitement d'attaque

Urgent +++

- Hospitalisation pour surveillance de la tolérance thérapeutique.
- Prise en charge psychologique.
- Mise en place d'un cathéter central si problème de voie d'abord veineuse.

> Le choix du traitement repose sur les complications potentielles, les contre-indications, les interactions médicamenteuses et les contraintes de chaque produit (à efficacité équivalente).

- **Par voie intravitréenne** (si atteinte oculaire isolée ou menace visuelle immédiate), implant de **ganciclovir** ou injections hebdomadaires de **ganciclovir**, associé à un traitement par **valganciclovir** oral (900 mg x 2/j) pendant 14-21 j.
- **Alternatives : par voie IV** :

– **ganciclovir** (***CYMEVAN***) : 10 mg/kg/j en 2 perfusions de 1 h pendant 21 j ;
– **foscarnet sodique** (***FOSCAVIR***) : 180 mg/kg/j en 2 perfusions de 2 h pendant 21 j ;
– **cidofovir** (***VISTIDE***) : 5 mg/kg/j en 1 perfusion/sem. (associée à 2 g de **probénécide** *per os* 3 h avant la perfusion et 1 g 2 h et 8 h après), pendant 14 j.

Évolution

- Cicatrisation (> 80 % des cas) mais absence de récupération fonctionnelle de la rétine détruite.
- Contrôles d'amélioration à 8 j et de cicatrisation avant le début du traitement d'entretien.

Traitement d'entretien

Rechute quasi systématique sans traitement et persistance de l'immunodépression.
Par voie orale, **valganciclovir** 900 mg/j.

- **Par voie IV**, **ganciclovir** (***CYMÉVAN***) 5-6 mg/kg en 1 perf./j 5 à 7 j/sem. ou, **foscarnet** (***FOSCAVIR***) 120 mg/kg en 1 perf./j ou, **cidofovir** (***VISTIDE***) en cours d'AMM 5 mg/kg en 1 perf. (associée à 3 g de **probénécide** *per os* 3 h avant la perfusion et 1 g 2 h et 8 h après), tous les 15 j.
- **Par voie intravitréenne** (absence de prévention générale), **fomivirsen** toutes les 2-4 sem. ou implant (risque de décollement de rétine), associé à un traitement par **valganciclovir** oral (900 mg/j).

Possibilité d'arrêt si CD4 > 100-150/mm³ au moins 6 mois, sous surveillance ophtalmologique régulière et à reprendre si < 200-250/mm³.

Autres rétinites

Toxoplasmose

Comparable à la rétinite à CMV. Le diagnostic se fait au fond d'œil.
Traitement par **pyriméthamine** + **sulfadiazine**.

VZV

Vascularite nécrotique.
Traitement par **aciclovir** IV.

Divers

Herpes simplex, *Candida*, syphilis, tuberculose (*cf.* traitements spécifiques).

SIDA - COMPLICATIONS RÉTINIENNES (2)

Traitements d'attaque des rétinites à cytomégalovirus (≥ 21 j)

VOIE D'ADMINISTRATION	MÉDICAMENTS	SURVEILLANCE	CONTRE-INDICATIONS
Traitement de 1er intention			
Intraveineuse	**Ganciclovir** 5 mg/kg × 2/j	NFS, plaquettes × 2/sem.	Neutrophiles < 500/mm³ Plaquettes < 20000/mm³
	Foscarnet 90 mg/kg × 2/j	Créatinine, ionogramme sanguin phosphorémie, NFS × 2/sem.	
Implant oculaire	**Ganciclovir** mise en place chirurgicale + **ganciclovir** ou **valganciclovir** oral	Surveillance ophtalmologique	
Traitement de 2e intention			
Intraveineuse	**Ganciclovir** 5 mg/kg/sem. **Probénécide** 2 g *per os* 3 h avant puis 1 g à 2 h et à 8 h après la perfusion	Créatinine, protéinurie, NFS, plaquettes avant chaque perfusion (risque de néphrotoxicité irrversible)	Protéinurie ≥ 2 + Créatinine ≥ 133 µmol/L Clairance de creatinine ≤ 55 mL/min Neutrophiles < 500/mm³
Intravitréenne	**Ganciclovir** 400 µg × 2/sem.	Surveillance ophtalmologique	
Per os	**Valganciclovir** 900 mg × 2/j		

Traitements d'entretien des rétinites à cytomégalovirus

VOIE D'ADMINISTRATION	MÉDICAMENTS	SURVEILLANCE
Intraveineuse	**Ganciclovir** 5 à 6 mg/kg/j, 5 à 7 j/sem.	NFS, plaquettes × 1/sem.
	Foscarnet 120 mg/kg × 1/j	Créatinine, ionogramme sanguin phosphorémie × 1/sem.
	Cidofovir 5 mg/kg tous les 15 j	Créatinine, protéinurie, NFS, plaquettes avant chaque perfusion
Intravitréenne	**Ganciclovir** 400 µg × 1/sem. + **valganciclovir** ou **ganciclovir** oral	Surveillance ophtalmologique
Implant oculaire	**Ganciclovir** remplacement après 6 mois + **valganciclovir** ou **ganciclovir** oral	Surveillance ophtalmologique
Per os	**Valganciclovir** 900 mg × 1/j	NFS, plaquettes × 1/sem.

ANTIVIRAUX ANTI-CMV (1)

■ Ganciclovir

CYMÉVAN					
***CYMÉVAN* injectable** En perf. IV de 1 h Traitement d'attaque : 5 mg/kg x 2/j Traitement d'entretien : 5 mg/kg x 1/j	1 fl. 500 mg	HOP	I		
CYMÉVAN per os En 3 prises *per os*, toujours avec des aliments Traitement d'entretien : 3 g/j	84 gél. 250 mg	352,16	I	65 %	4,19

PROPRIÉTÉS

Analogue de la déoxyguanosine métabolisé par les enzymes cellulaires en dérivé phopsphaté actif, virustatique sur les herpesvirus et plus particulièrement sur CMV.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage *per os* (biodisponibilité 10 %), intraveineux ou intravitréen, bonne diffusion y compris le LCR, l'humeur aqueuse et la rétine, pas de métabolisation, élimination rénale (> 90 %), hémodialysable.

INDICATIONS

– Traitement curatif et prévention secondaire des infections graves à CMV chez les immunodéprimés.
– Prophylaxie des infections à CMV chez les greffés de moelle.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie au **ganciclovir** ou à l'**aciclovir** ; leucopénie < 500 polynucléaires/mm³. **Grossesse** et **allaitement** ; absence de contraception efficace.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éviter les injections sous-cutanées et intramusculaires.
Insuffisance rénale : adapter la dose à la clairance de la créatinine : *cf.* tableau.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles hématologiques (fréquents) : neutropénie < 1 000/mm³ (40 %) réversible dépendante de la dose et précoce (2e semaine de traitement), thrombopénie (20 %), anémie (2-4 %).
Troubles neurologiques (5-15 %) : céphalées (10 %), convulsions (3 %), confusion (5 %).
Troubles digestifs : nausées (10 %), vomissements (2 %), augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines.
Complications au point d'injection : hémorragies intravitréennes, induration scléreuse, décollement rétinien.
Divers : rashs (6 %), fièvre, myalgies, frissonnements, malaises, réactions anaphylactiques, élévation de la créatininémie (2 %).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Augmentation des troubles hématologiques et sur les épithéliums à renouvellement rapide (intestinal, cutané, génital) : **dapsone**, **pentamidine**, **pyriméthamine**, **flucytosine**, **anticancéreux** (**vincristine**, **vinblastine**, **doxorubicine**), **amphotéricine B**, **sulfaméthoxazole-triméthoprime**, **zidovudine**.
Augmentation du risque de convulsions : **imipénème-cilastatine**.
Risque élevé de convulsions : **imipénème-cilastatine**.
Risque de toxicité accrue : **probénécide**, **AZT** (médullaire), **ddC** (neuropathie), **ciclosporine** (rénale).

POSOLOGIE

Posologie du ganciclovir au cours de l'insuffisance rénale

	GANCICLOVIR IV		**GANCICLOVIR** ORAL
CLAIRANCE DE LA CRÉATININE (mL/min)	DOSE D'ATTAQUE (mg/kg)	DOSE D'ENTRETIEN (mg/kg)	DOSE D'ENTRETIEN (mg)
> 80	5/12 h	5/24 h	1000/8 h
50-80	5/12 h	2,5/24 h	500/8 h
30-50	2,5/12 h	2,5/24 h	250/6 h
10-30	2,5/24 h	2,5/24 h	250/12 h
< 10 et HD*	1,25/24 h	1,25/24 h	50 × 3/sem.

* HD : hémodialyse, administrer 2,5 mg/kg en fin de séance.

ANTIVIRAUX ANTI-CMV (2)

■ Foscarnet sodique

FOSCAVIR					
Traitement d'attaque : 2 perf./j Traitement d'entretien : 1 perf./j	fl. 6 g	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Antiviral virustatique qui inhibe directement l'ADN polymérase des *Herpes viridae*.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage intravitréen ou intraveineux (biodisponibilité *per os* < 20 %), concentration plasmatique variable d'un sujet à l'autre, bonne distribution (LCR, forte fixation osseuse), pas de métabolisation, élimination rénale > 80 %, hémodialysable.

INDICATIONS

– Traitements curatifs et prévention secondaire des infections graves à CMV chez les immunodéprimés.
– Traitements des infections à HSV et VZV résistants à l'**aciclovir** et des infections à CMV résistantes au **ganciclovir**.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale : adapter la dose à la créatinine plasmatique (*cf.* tableau).
Supplémentation en phosphore et en potassium.

Perfusions lentes de 2 h avec hyperhydratation ≥ 2 L de sérum physiologique/j.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles néphrologiques (diminués par l'hyperhydratation) : augmentation de la créatininémie, protéinurie, diabète insipide, néphrite interstitielle aiguë, hypo- ou hypercalcémie (30-60 %), hypokaliémie (16 %), hypomagnésémie (15 %), hyperphosphorémie (8 %).
Troubles urologiques : ulcérations du gland et du méat urinaire.
Troubles hématologiques : anémie (20-50 %), leuconeutropénie, thrombopénie.
Troubles neurologiques : fatigue (100 %), hallucinations, céphalées, maux de tête, convulsions, paresthésies.
Troubles digestifs : nausées, vomissements (20-30 %), diarrhées, douleurs abdominales, ulcérations buccales.
Divers : fièvre (25 %), rashs, dermites de contact, augmentation des transaminases.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments néphrotoxiques.
Médicaments hypo- ou hypercalcémiants.

POSOLOGIE

Posologies de foscarnet chez l'insuffisant rénal

CRÉATININÉMIE (µmol/L)	DOSES D'ATTAQUE (mg/kg)	INTERVALLES (h)	DOSES D'ENTRETIEN (mg/kg/j)
< 110	60	8	90-120
110-120	55	8	90-120
120-140	49	8	78-104
140-170	42	8	75-100
170-210	35	8	71-94
210-240	28	8	63-84
240-250	21	8	57-76
>250	NR*	NR	NR

* NR : non recommandé.

ANTIVIRAUX ANTI-CMV (3)

■ Valganciclovir

ROVALCYTE					
Per os, au cours d'un repas A. : traitement d'attaque d'une rétinite à CMV : 2 cp. x 2/j pendant 21 j A. : traitement d'entretien d'une rétinite à CMV : 2 cp. x 1/j	60 cp. 450 mg 100 mL (fl.) sol. buv. 50 mg/mL	1584,16 276,24	I I	65 % 65 %	26,40 2,76

PROPRIÉTÉS

Prodrogue du **ganciclovir**, dont la biodisponibilité permet une exposition similaire au **ganciclovir** intraveineux, actif *in vitro* sur de nombreux herpesvirus (HSV-1 et -2, VZV, CMV), et le virus de l'hépatite B, étudié dans le traitement des rétinites à CMV au cours de l'infection par le VIH.

PHARMACOCINÉTIQUE

Per os, prodrogue rapidement métabolisée en **ganciclovir**, absorption orale augmentée par la prise d'aliments (10 fois mieux absorbé que le **ganciclovir** oral), biodisponibilité 60 %, métabolisé en **ganciclovir** puis éliminé sous cette forme par voie rénale. *Cf.* aussi la pharmacocinétique du **ganciclovir** .

INDICATIONS

Traitement d'attaque et d'entretien des rétinites à cytomégalovirus au cours du sida de l'adulte : serait d'une efficacité égale au **ganciclovir** intraveineux.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.
Hypersensibilité au **valganciclovir**, **aciclovir** ou **ganciclovir**.
Absence de contraception efficace;
Neutropénie à polynucléaires neutrophiles < 500/mm³.
Thrombocytopénie < 25 000/mm³.
Hémoglobine < 8 g/dL.
Hémodialyse : préférer **ganciclovir** intraveineux.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas broyer ni casser les comprimés.
Chez l'animal : mutagène, tératogène, aspermatogénique et carcinogène.
Contraception obligatoire chez la femme en âge de procréer.
Risque d'inhibition définitive de la spermatogenèse et risque de stérilité chez la femme : nécessité d'utiliser des préservatifs pendant la durée du traitement et 90 j après l'arrêt.
Agent cancérigène possible. Insuffisance rénale : *cf.* tableau.
Risque de toxicité hématologique grave : surveillance bimensuelle de l'hémogramme et des plaquettes, ou hebdomadaire si antécédent de neutropénie ou neutropénie en début de traitement.
Surveillance bimensuelle ou mensuelle de la fonction rénale.

EFFETS SECONDAIRES

Cf. **ganciclovir** .
Traitement d'attaque : fréquents (≥ 10 %) : diarrhées, neutropénie, fièvre, candidose buccale.
Traitement d'entretien : fréquents (≥ 20 %) : diarrhées, nausées, neutropénie, anémie, fièvre.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Cf. **ganciclovir** .

Clairance de la créatinine	Traitement d'attaque	Traitement d'entretien
≥ 60 mL/min	900 mg x 2/j	900 mg x 1/j
40-59 mL/min	450 mg x 2/j	450 mg x 1/j
25-39 mL/min	450 mg x 1/j	450 mg tous les 2 j
10-24 mL/min	450 mg tous les 2 j	450 mg x 2/sem.

ANTIVIRAUX ANTI-CMV (4)

■ Cidofovir

VISTIDE					
A. : en 1 h, à vitesse constante, après une bonne hydratation Traitement d'attaque : 5 mg/kg x 1/sem. pendant 2 sem. consécutives Traitement d'entretien : 5 mg/kg toutes les 2 sem. à démarrer 2 sem. après la fin du traitement d'attaque Administrer, avec un repas, 2 g de **probénécide** 3 h avant le **cidofovir** et 1 g de **probénécide** 1 h et 8 h après la fin de la perfusion (4 g au total)	5 fl. 375 mg/5 mL	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Analogue de la cytidine inhibiteur de la réplication virale du cytomégalovirus humain.

PHARMACOCINÉTIQUE

Usage intraveineux, bonne diffusion dans l'humeur aqueuse et la rétine, pas de métabolisation (nécessite une phosphorylation intracellulaire pour être actif sur l'ADN-polymérase virale), élimination rénale sous forme inchangée (> 90 %), hémodialysable.

INDICATIONS

Traitement curatif et prévention secondaire des rétinites à CMV au cours du sida.
En cours d'étude dans la leuco-encéphalite multifocale progressive.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie au **cidofovir** ou au **probénécide**.
Grossesse et **allaitement**.
Insuffisance rénale (créatinine > 133 µmol/L, clairance < 55 mL/min ou protéinurie > 0,1 mg/dL).
Co-administration de produits néphrotoxiques.
Usage intravitréen.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Vérifier la NFS et la fonction rénale avant chaque injection.
Hydrater avec 1 L de sérum physiologique administré pendant 1 h juste avant le **cidofovir** puis continuer par 1 L démarré en même temps que le **cidofovir** mais perfusé pendant 1 à 3 h.
Administrer, avec un repas, 2 g de **probénécide** 3 h avant le **cidofovir** et 1 g de **probénécide** 1 h et 8 h après la fin de la perfusion (4 g au total).
Arrêt de tout médicament néphrotoxique au moins 7 j avant le début du **cidofovir**.
Interrompre les injections et intensifier l'hydratation en cas d'augmentation de la créatininémie de 44 µmol/L ou de protéinurie à 2+, soit supérieure à 100 mg/dL.

En cas d'allergie cutanée ou d'intolérance digestive du **probénécide**, administrer un **antihistaminique**.
Prévenir le risque de diffusion sous-cutanée par une bonne voie d'abord.
Insuffisance rénale : adapter la dose à la clairance de la créatinine (*cf.* encadré).
Risque de neutropénie réversible.
Risque d'uvéite à traiter localement.
Diluer dans du sérum physiologique. Utiliser des poches de perfusion en chlorure de polyvinyle ou éthylène/propylène.

EFFETS SECONDAIRES

Toxicité rénale responsable d'insuffisance rénale parfois irréversible par atteinte tubulaire et prévenue par l'administration de **probénécide** qui en inhibe la réabsorption tubulaire proximale. Dépistage par mise en évidence de signes avant-coureurs : protéinurie, hypophosphorémie, augmentation de la créatininémie.
Fréquents (> 10 %) : fièvre, éruption cutanée, nausées et vomissements, neutropénie, asthénie, alopécie.
Uvéite médicamenteuse d'évolution habituellement favorable sous **corticoïdes** locaux.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions avec le métabolisme ou la sécrétion rénale de nombreux médicaments. Liste non exhaustive : **paracétamol**, **aciclovir**, **inhibiteurs de l'enzyme de conversion**, **aspirine**, **barbituriques**, **benzodiazépines**, **méthotrexate**, furosémide, **AINS**, **théophylline**, **AZT**, etc.
AZT : arrêt du traitement ou diminution de 50 %.

SIDA - COMPLICATIONS DIGESTIVES HAUTES (1)

Les complications digestives hautes au cours du sida concernent essentiellement l'œsophage et ont une clinique commune, non spécifique : brûlures et douleurs rétrosternales, dysphagie, intolérance alimentaire, odynophagie, épigastralgies, hoquet. Les explorations digestives permettent un diagnostic de certitude. Pour éviter des endoscopies inutiles, il est habituel d'attendre le résultat d'un traitement d'épreuve d'une candidose avant de poursuivre les explorations.

Candidose œsophagienne

1re cause d'atteinte œsophagienne.
Peut survenir précocement au cours de l'évolution et révéler une infection VIH méconnue avec des CD4 ≤ 200/mm³.
Candidose buccale souvent associée.

Traitement d'attaque

Traitement d'épreuve sans endoscopie en cas de forme peu sévère (candidose orale associée) à réévaluer au bout de quelques jours :
– **fluconazole** (***TRIFLUCAN***) 200 à 400 mg/j en 1 prise *per os* pendant 2-3 sem. ;
– **itraconazole** (***SPORANOX***) 4 pendant 2-3 sem. en surveillant les concentrations plasmatiques.

Évolution

Elle est favorable en 3 à 5 j.
En cas d'échec clinique : réaliser une endoscopie si elle n'a pas eu lieu. Deux attitudes possibles :
– augmenter la dose de **fluconazole** à 400 mg/j *per os* ou par voie IV (malabsorptions fréquentes) ou ;
– traitement par **amphotéricine B** (***FUNGIZONE***) IV 0,2 à 0,3 mg/kg/j, éventuellement sous forme liposomale.
Pas de traitement d'entretien en raison du risque de sélection de souches résistantes (peut être discuté si forme multi-récidivante).

Œsophagite à CMV

Plus tardivement que la candidose : CD4 ≤ 100/mm³.

Traitement d'attaque

- Hospitalisation.
- Prévoir une voie d'abord veineuse la durée du traitement.
- **Ganciclovir** (***CYMÉVAN***) 10 mg/kg/j en 2 perf. de 1 h pendant 2-3 sem.
- **Foscarnet** (***FOSCAVIR***) 180 mg/kg/j en 2 perf. de 2 h pendant 2-3 sem.

Évolution

Souvent favorable, mais risque de rechute. Contrôler la cicatrisation par endoscopie.

Traitement d'entretien

À discuter en cas de rechute.

Œsophagite herpétique

Rare et très douloureuse.
À tous les stades d'immunodépression.
- Hospitalisation.
- **Aciclovir** (***ZOVIRAX***) IV 10 mg/kg/j x 3 perf./j.

Maladie de Kaposi digestive

Découverte endoscopique. Traiter si symptômes.

Ulcère œsophagien idiopathique

Rare, très douloureux. Pas de cause connue, diagnostic d'élimination. CD4 ≤ 150/mm³.

Co-infection VIH-VHB (hépatite B) [1]

- 7 % des malades infectés par le VIH en France.
- Rechercher systématiquement le virus delta chez les malades AgHBs positif.
- Vacciner contre le VHA si séronégatif. Règles hygiéno-diététiques (alcool).
- Arrêt de tout médicament hépatotoxique (dont certains anti-VIH).
- En cas de traitment du VIH, prescrire systématiquement une **bithérapie** anti-VHB : **ténofovir** (***VIRÉAD***) + **lamivudine** (***ÉPIVIR***) ou **emtricitabine** (***EMTRIVA***), ou le traitement combiné **ténofovir + emtricitabine** (***TRUVADA***). Ne jamais arrêter un médicament anti-VHB en raison d'un risque majeur de rebond.
- Surveillance trimestrielle de la charge virale AgHBs.

SIDA - COMPLICATIONS DIGESTIVES HAUTES (2)

Pathologies digestives hautes observées au cours du sida

MALADIE	ASPECT ENDOSCOPIQUE	DIAGNOSTIC DE CERTITUDE	TRAITEMENT
Candidose œsophagienne	Évocateur Tiers supérieur parfois jusqu'au cardia Lésions blanchâtres non confluentes, fausses membranes noirâtres	Biopsies ou frottis pour recherche de levures et filaments	**Fluconazole** (***TRIFLUCAN***) 100-200 mg/j pendant 2-3 sem. **amphotéricine B** IV 0,2-0,3 mg/kg/j
Œsophagite à CMV	Non spécifique Moitié inférieure Ulcérations à bords irréguliers, < 5 cm, de formes variables ± recouvertes de fibrine Gastrite et duodénite possibles	Biopsies pour recherche de cellules à inclusions et immunomarquage	**Ganciclovir** (***CYMÉVAN***) 10 mg/kg/j en 2 perf. IV pendant 2-3 sem. **Foscarnet** (***FOSCAVIR***) 180 mg/kg/j en 2 perf. IV pendant 2-3 sem.
Œsophagite herpétique (HSV 1)	Non spécifique Tiers inférieur Érosions ou ulcérations superficielles Parfois gastrite associée	Biopsies pour recherche d'inclusions cellulaires spécifiques et immunomarquage	**Aciclovir** (***ZOVIRAX***) 30 mg/kg/j en 3 perf.
Maladie de Kaposi gastrique et/ou duodéno-jéjunale	Évocateur Nodules sous-muqueux rouge-violet, de taille variable, sommet parfois ulcéré	Biopsies (rentabilité de 10-50 %) pour examen anatomopathologique	Aucun si asymptomatique sinon chimiothérapie
Lymphome non hodgkinien	Ulcérations à bords irréguliers et inflammatoires Prolifération bourgeonnante	Biopsies pour examen anatomopathologie et immunomarquage	Chimiothérapie
Ulcères idiopathiques	Idem CMV	Biopsies : lésions inflammatoires non spécifiques	**Prednisolone** **Thalidomide**

CONSENSUS

[1] Première conférence européenne de consensus sur le traitement de l'hépatite chronique B et C chez des patients co-infectés par le VIH, et le VHB ou le VHC, *SPILF*, 2005, www.infectiologie.com

SIDA - COMPLICATIONS DIGESTIVES HAUTES (3)

Co-infection VIH-VHC (hépatite C) [1]

• 25 % des malades infectés par le VIH en France.
• L'infection VIH aggrave l'évolution naturelle de l'infection VHC.
• Toujours maîtriser en premier l'infection VIH avant d'envisager un traitement du VHC.
• Vacciner contre le VHA et le VHB si sérонégatif. Insister sur les règles hygiéno-diététiques (alcool).
• Arrêt des médicaments hépatotoxiques (dont certains anti-VIH).
• Determiner le moment du traitement en fonction du stade de fibrose, sauf génotypes 2 et 3 ayant une bonne réponse thérapeutique.
• En cas de traitement par **ribavirine** et **interféron pégylé**, essayer par tous les moyens de les maintenir pour la durée prévue (utilisation de facteur de croissance). Surveillance semestrielle biologique (dont signes de cirrhose et alfafœtoprotéine), imagerie (échographie) et de la fibrose. Durée du traitement : 1 an quel que soit le génotype.

Pathologies digestives hautes observées au cours du sida

MALADIE	ASPECT ENDOSCOPIQUE	DIAGNOSTIC DE CERTITUDE	TRAITEMENT
Candidose œsophagienne	Évocateur Tiers supérieur parfois jusqu'au cardia Lésions blanchâtres non confluentes, fausses membranes noirâtres	Biopsies ou frottis pour recherche de levures et filaments	**Fluconazole** (***TRIFLUCAN***) 100-200 mg/j pendant 2-3 sem. **amphotéricine B** IV 0,2-0,3 mg/kg/j
Œsophagite à CMV	Non spécifique Moitié inférieure Ulcérations à bords irréguliers, < 5 cm, de formes variables ± recouvertes de fibrine Gastrite et duodénite possibles	Biopsies pour recherche de cellules à inclusions et immunomarquage	**Ganciclovir** (***CYMÉVAN***) 10 mg/kg/j en 2 perf. IV pendant 2-3 sem. **Foscarnet** (***FOSCAVIR***) 180 mg/kg/j en 2 perf. IV pendant 2-3 sem.
Œsophagite herpétique (HSV 1)	Non spécifique Tiers inférieur Érosions ou ulcérations superficielles Parfois gastrite associée	Biopsies pour recherche d'inclusions cellulaires spécifiques et immunomarquage	**Aciclovir** (***ZOVIRAX***) 30 mg/kg/j en 3 perf.
Maladie de Kaposi gastrique et/ou duodéno-jéjunale	Évocateur Nodules sous-muqueux rouge-violet, de taille variable, sommet parfois ulcéré	Biopsies (rentabilité de 10-50 %) pour examen anatomopathologique	Aucun si asymptomatique sinon chimiothérapie
Lymphome non hodgkinien	Ulcérations à bords irréguliers et inflammatoires Prolifération bourgeonnante	Biopsies pour examen anatomopathologie et immunomarquage	Chimiothérapie
Ulcères idiopathiques	Idem CMV	Biopsies : lésions inflammatoires non spécifiques	**Prednisolone** **Thalidomide**

SIDA - COMPLICATIONS DIGESTIVES BASSES (1)

La diarrhée est le symptôme le plus fréquent.

- Hospitalisation, traitement urgent.
- Réhydratation et renutrition (parentérale).
- Traitement symptomatique de la diarrhée et des douleurs abdominales.

Colite à cytomégalovirus

Douleurs abdominales fréquentes et CD4 ≤ 100/mm³.

- Rechercher une autre localisation : fond d'œil, virémie.
- Rectosigmoïdoscopie à réaliser avant la coloscopie. Lésions parfois étendues à tout le côlon avec parfois entérite ou entérocolite nécrosante et risque de perforation.

Traitement

Ganciclovir 10 mg/kg/j en 2 perf./j ou **foscarnet** 180 mg/kg/j en 2 perf./j pendant 2 à 3 sem.

Évolution

- Amélioration clinique en 1 sem.
- Traitement d'entretien à discuter si rechute.

Rectite à Herpes simplex

Plus souvent à HSV 2. Survient à tous les stades d'immunodépression. Rechercher une localisation anale symptomatique.

Traitement

- Hospitalisation en fonction de la gravité.
- **Valaciclovir** 500 mg x 2/j *per os* sauf lésions très étendues, intolérance alimentaire ou CD4 < 200/mm³ : **aciclovir** IV 10 mg/kg x 3/j.

Évolution

- Amélioration en 3-10 j, poursuite du traitement jusqu'à guérison complète.
- Si rechutes fréquentes, envisager une prophylaxie secondaire.

Maladie de Kaposi colorectale

- Découverte endoscopique à un stade d'immunodépression avancée ou chez des malades atteints de Kaposi cutané (30 à 50 %). La localisation rectale est fréquente.
- Pas de traitement si asymptomatique.

Lymphome digestif

- Habituellement non hodgkinien. Localisation rectale plus fréquente.
- Chimiothérapie en fonction de l'histologie.

Diarrhées bactériennes

Shigelles, salmonelles mineures, *Campylobacter*

Fluoroquinolones (*CIFLOX*) : 500 mg x 2/j *per os* pendant 3-5 j) ou**macrolides** si *Campylobacter*.

Salmonelles majeures (typhoïde)

Cf. typhoïde.

Colite pseudomembraneuse à *C. difficile*

Discuter l'arrêt de l'antibiotique en cause.
Métronidazole 500 mg x 3/j *per os* pendant 10 j ; si échec ou intolérance : **vancomycine** 125 mg x 4/j *per os* pendant 10 j.

Diarrhées parasitaires

Prévention : éviter les pays tropicaux, les animaux malades, consommer eau minérale si CD4 < 100/mm³, éviter fruits de mer, baignades, et les pratiques sexuelles favorisant la transmission oro-fécale.

Cryptosporidiose, microsporidiose

Diarrhées chroniques parfois cholériformes.
Pas de traitement spécifique. Prendre en compte la dénutrition rapide.
Traitement symptomatique par **antidiarrhéique(s)** : exemple, ***IMODIUM*** 1-10 gél./j, voire ***SOMATOSTATINE UCB***.
Traitement antirétroviral efficace.
Cryptosporidiose : essai de **paromomycine** (***HUMATIN***) 2 g/j pour 1 mois (à l'étude **azithromycine** et **nitazoxanide** en ATU) ; microsporidiose : ***ZENTEL*** 400 mg x 2/j pour 3 sem. si infection à *Encephalitozoon intestinalis* ; **fumagiline** (en ATU) 20 mg x 3/j pendant 14 j si infection à *Enterocytozoon bieneusi*.

Amibiase

Traitement des partenaires et de la famille ***FLAGYL*** 500 mg x 3/j *per os* + ***INTÉTRIX*** 4 gél./j pendant 10 j.
Contrôles parasitologiques.

Isosporose et cyclosporose

BACTRIM FORTE 1 cp. x 4/j pendant 10 j puis traitement d'entretien par 1 cp.x 3/sem. à vie ou **ciprofloxacine** 500 mg x 2/j pendant 7 j puis 500 mg x 3/sem.

Giardiase

Métronidazole 250 mg x 3/j ou **albendazole** 400 mg x 1 ou 2/j pendant 5 à 7 j.

SIDA - COMPLICATIONS DIGESTIVES BASSES (2)

Pathologies digestives basses observées au cours du sida

MALADIE	ASPECT ENDOSCOPIQUE	DIAGNOSTIC DE CERTITUDE	TRAITEMENT
Rectocolite à CMV	Évocateur Colite ulcérée, érythémato-érosive	Biopsies pour examen anatomopathologique et immunomarquage	**Ganciclovir** (***CYMÉVAN***) 10 mg/kg/j en 2 perf. IV ou **Foscarnet** (***FOSCAVIR***) 180 mg/kg/j en 2 perf. IV pendant 2-3 sem.
Rectocolite herpétique (HSV 2)	Non spécifique Rectite érythémateuse, érythémato-érosive ou ulcérée	Biopsies pour recherche d'inclusions cellulaires et immunomarquage Culture virale	Valaciclovir *per os* ou**aciclovir** IV en fonction de la gravité des lésions et du nombre de CD4
Maladie de Kaposi colique et/ou rectale	Évocateur Nodules sous-muqueux rouge-violet, de taille variable, sommet parfois ulcéré	Biopsies (rentabilité de 10-50 %) pour examen anatomopathologique	Aucun si asymptomatique sinon chimiothérapie
Lymphome non hodgkinien rectal ou colique	Ulcérations à bords irréguliers et inflammatoires Prolifération bourgeonnante	Biopsies pour anatomopathologie et immunomarquage	Chimiothérapie
Microsporidiose	Normal ou atrophie villositaire	Microsporidies dans les selles	**Albendazole** (***ZENTEL***) si *Encephalitozoon intestinalis* **Fumagiline** si *Enterocytozoon bieneusi*
Cryptosporidiose	Normal ou muqueuse érythémateuse	Cryptosporidies dans les selles ou sur des biopsies	Pas de traitement efficace
Colite pseudo-membraneuse	Pseudomembranes, muqueuse érythémateuse parfois ulcérée	Toxine de *Clostridium difficile* dans les selles	**Métronidazole** (***FLAGYL***) ou**vancomycine**
Amibiase	Rectosigmoïdite en coup d'ongle, muqueuse érythémateuse ou érythémato-érosive	*Entamoeba histolytica* dans les selles ou sur des biopsies	**Métronidazole** x 10-15 j

SIDA - ACCIDENT D'EXPOSITION AU SANG (1)

L'exposition accidentelle des professionnels en charge des malades (cliniciens, infirmières, biologistes, etc.) aux produits pathologiques favorise la transmission du VIH. Ce risque est évalué à environ 0,3 % après une piqûre septique et à environ 0,09 % après un contact avec une muqueuse. Après une exposition cutanée, le risque est très faible et n'a pas été précisément quantifié. La réduction du risque de transmission du VIH dans les études rétrospectives est estimée à 81 % (réduction de 67 % dans la transmission materno-fœtale avec la **zidovudine** seule).

Les connaissances actuelles indiquent que l'infection systémique ne survient pas immédiatement après l'exposition et laisse le temps d'intervenir pour interrompre la multiplication virale.

Que faire immédiatement ?

Lavage et antisepsie d'une plaie, rinçage d'une muqueuse à grande eau.

Tremper la blessure dans l'eau de Javel diluée pendant 20 min.

Évaluer le mode d'exposition : date et heure, détails sur les circonstances en cause.

Évaluer la gravité de l'exposition au produit pathologique : type (sang, liquide, sécrétions), quantité, profondeur de la piqûre, dispositif en cause (aiguille creuse ou pleine, bistouri, etc.), si le produit pathologique a été injecté, la durée de contact en cas d'atteinte muqueuse, l'état de la peau (saine, abrasée, plaie, etc.).

Évaluer la source de contamination : statut VIH du sujet source, stade de la maladie, traitement antirétroviral antérieur, CD4, charge virale. Le cas échéant, tester en urgence le sujet source pour connaître son statut (accord préalable).

– **Risque faible** : asymptomatique ou CD4 élevés.

– **Risque fort** : maladie avancée, primo-infection VIH, charge virale élevée.

Prélever une sérologie VIH chez la victime.

Évaluer le risque de transmission des hépatites B et C (*cf.* Accident d'exposition au VHB et Accident d'exposition au VHC).

Établir une observation médicale et une déclaration d'accident de travail.

SIDA - ACCIDENT D'EXPOSITION AU SANG (2)

Qui traiter ?

Conduite à tenir devant un accident d'exposition professionnelle au VIH

CIRCONSTANCES	STATUT VIH DU SUJET SOURCE	
	POSITIF (risque de transmission)	INCONNU
Piqûre avec aiguille après geste en IV ou IA	0,18-0,45 % Traitement recommandé	Si sujet source usager de drogues IV, homosexuel, bisexuel ou à risque ou d'une communauté où l'épidémie est généralisée : traitement recommandé
Autres expositions percutanées : Piqûre avec aiguille à suture ou après geste en IM ou SC Coupure par bistouri	0,18-0,45 % Traitement recommandé si durée d'exposition prolongée (> 15 min)	Traitement non recommandé*
Expositions cutanéo-muqueuses : contact avec une quantité importante de sang sur muqueuse ou peau lésée	0,006-0,19 % Traitement recommandé si durée d'exposition prolongée (> 15 min)	Traitement non recommandé
Autres cas : morsures, griffures, contact sanguin sur peau intacte, contact de quelques gouttes de sang sur muqueuse ou peau lésée, contact avec un autre liquide biologique (salive, urines, etc.)	Traitement non recommandé	Traitement non recommandé

Conduite à tenir devant un accident d'exposition non professionnelle au VIH

CIRCONSTANCES	STATUT VIH DU SUJET SOURCE	
	POSITIF (risque de transmission)	INCONNU
Piqûre avec seringue abandonnée		Traitement non recommandé
Contact avec une quantité importante de sang sur muqueuse ou peau lésée	0,006-0,19 % Traitement recommandé si durée d'exposition prolongée (> 15 min)	Traitement non recommandé
Autres cas : morsures, griffures, contact sanguin sur peau intacte, contact de quelques gouttes de sang sur muqueuse ou peau lésée, contact avec un autre liquide biologique (salive, urines, etc.)	Traitement non recommandé	Traitement non recommandé

* La balance bénéfice/risque n'est pas en faveur d'un traitement sauf cas exceptionnels selon avis spécialisé.

SIDA - ACCIDENT D'EXPOSITION AU SANG (3)

Conduite à tenir après un partage de matériel d'injection

CIRCONSTANCES	STATUT VIH DU SUJET SOURCE	
	POSITIF (risque de transmission)	INCONNU
Partage de seringues/aiguilles	0,67 % Traitement recommandé	Traitement recommandé
Partage du reste du matériel	Risque non quantifié Traitement recommandé	Traitement non recommandé

Quels antirétroviraux ?

Traitement pour 4 sem. Adapter au patient-source si celui-ci est identifié.
Prescrire les antirétroviraux du sujet source s'ils sont efficaces.
Bien qu'il n'existe pas de preuve formelle d'une supériorité d'une bithérapie sur une trithérapie, les associations suivantes sont souvent utilisées : **lopinavir**/**ritonavir** + **lamivudine** ou **emtricitabine** + **zidovudine**. Par ex. : ***KALÉTRA*** (3 gél. x 3/j) et ***COMBIVIR*** (2 cp./j à jeun si poids > 60 kg, sinon adapter la dose de ***VIDEX***).

Quelle surveillance ?

• *Clinique* : syndrome de primo-infection, effets secondaires des médicaments.
• *Biologie usuelle* : numération sanguine, plaquettes, ionogramme sanguin, urée, créatinine, tests hépatiques, amylase (**didanosine**, **indinavir**), examen des urines (**indinavir**).
• *Sérologie VIH* à 6 sem., 3 et 6 mois voire charge virale (positive habituellement 10 à 14 j après exposition).

SIDA - ACCIDENT D'EXPOSITION SEXUELLE (1)

Parmi les nouveaux cas de sida déclarés en France, près de 40 % des malades se sont contaminés par voie homo- ou bisexuelle et près de 30 % par voie hétérosexuelle. La question d'une prophylaxie après un rapport non protégé est d'actualité depuis qu'il existe des **antirétroviraux** puissants. À la différence des accidents d'exposition au sang, il n'existe pas de preuve de leur efficacité après un rapport non protégé. Ils font néanmoins l'objet de recommandations analogues.

Évaluer le risque de contamination

La probabilité de transmission du VIH après un rapport sexuel à risque est estimée pendant une pénétration anale entre 0,3 et 3 % pour le receveur et 0,01 à 0,018 % pour le partenaire actif, et pendant une pénétration vaginale entre 0,03 et 0,15 % pour la femme et entre 0,03 et 0,09 % pour l'homme. Ces risques n'ont pas été estimés pour un rapport oral ni pour l'homme actif pendant un rapport anal.

Détailler le rapport sexuel à risque : conduite habituelle, rupture de préservatif, ignorance du risque, viol, etc.

Déterminer les facteurs favorisant la transmission : infection ou inflammation génitale, ulcérations, saignements, traumatismes.

Rechercher les circonstances favorisant le rapport à risque : utilisation contemporaine de drogue, préservatif non disponible, utilisation d'un autre type de contraception.

Évaluer le délai entre le rapport sexuel et la consultation.

S'assurer que le patient n'est pas infecté par le VIH : sérologie VIH antérieure, examen clinique, refaire une sérologie VIH (voire une charge virale si plusieurs rapports non protégés dans les 4 à 6 sem. qui précédent la consultation) sans retarder le début de la prophylaxie. Prélever les sérologies des hépatites B et C, syphilis.

Déterminer le statut VIH du partenaire et débuter le traitement en attendant les résultats. Si le partenaire n'est pas à disposition, il faut tenir compte de ses facteurs de risque pour le VIH et les virus des hépatites. Si le partenaire est infecté par le VIH, obtenir des informations sur le stade de la maladie, la charge virale, les traitements antérieurs, les autres maladies transmises par voie sexuelle (hépatite B, C, syphilis, gonocoque, *Chlamydia*).

Qui traiter ?

- Proposer une prophylaxie après un rapport sexuel anal ou vaginal non protégé et après une fellation avec éjaculation (risque non connu). Pas de prophylaxie après un cunnilingus ou une fellation sans éjaculation.
- Débuter immédiatement le traitement (au plus tard dans les 72 h qui suivent le rapport sexuel).
- Tenir compte d'autres infections transmises par voie sexuelle.

Quels antirétroviraux ?

Traitement pour 4 sem. *Cf.* accident d'exposition au sang.

Proposer aux femmes un test de grossesse et une « contraception du lendemain » si besoin.

Évaluer la nécessité d'une prévention de l'hépatite B.

Discuter de prévention et aborder la question de l'usage des préservatifs.

SIDA - ACCIDENT D'EXPOSITION SEXUELLE (2)

Quelle surveillance ?

• **Clinique** : syndrome de primo-infection, effets secondaires des médicaments.
• **Biologie usuelle** : numération sanguine, plaquettes, ionogramme sanguin, urée, créatinine, tests hépatiques, amylase (**didanosine**, **indinavir**), examen des urines (**indinavir**).
• **Sérologie VIH** à 6 sem., 3 et 6 mois voire charge virale (positive habituellement 10 à 14 j après exposition) avec risque de faux positifs de 2-3 %.

Conduite à tenir devant un accident d'exposition non professionnelle au VIH

CIRCONSTANCES	STATUT VIH DU SUJET SOURCE	
	POSITIF (risque de transmission)	INCONNU
Rapport anal	Réceptif : 0,3-3,0 % Insertif : 0,01-0,18 % Traitement recommandé	Si sujet source usager de drogues IV, homosexuel, bisexuel ou à risque ou d'une communauté où l'épidémie est généralisée : traitement recommandé
Rapport vaginal	Réceptif : 0,05-0,15 % Insertif : 0,03-0,09 % Traitement recommandé	Idem
Rapport oral	Risque non quantifié, à évaluer au cas par cas	Traitement au cas par cas

ACCIDENT D'EXPOSITION AU VHB

Tout liquide biologique étant potentiellement infectant, le risque de transmission du virus de l'hépatite B (VHB) doit être envisagé systématiquement.

Conduite à tenir immédiate

- Se référer au chapitre Sida - Accident d'exposition au sang.
- Déterminer les statuts sérologiques du sujet source et de la personne exposée.
- Déclaration d'accident d'exposition au sang et d'accident du travail.

Évaluer l'exposition au virus de l'hépatite B

Le virus est présent dans le sang, le sperme, les sécrétions vaginales et peut être détecté dans certains liquides : céphalorachidien, synovial, pleural, péritonéal, péricardique, amniotique, la salive et les tissus.
Il est absent ou à très faibles concentrations dans les liquides suivants (sauf s'ils contiennent du sang) : selles, urines, sécrétions rhinopharyngées, expectorations, sueur, larmes, lait maternel, vomissements.

Évaluer le risque de contamination

Sérologie VHB chez le sujet source et le sujet exposé (*cf.* tableau).
Tenir compte du risque de transmission du VIH et du VHC.

Traitement

Contamination possible

2 inj. de 500 UI d'immunoglobulines spécifiques à 1 mois d'intervalle et début de vaccination le même jour en un 2e site.
Surveillance du statut sérologique (AgHBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs) à 1 mois, 3 mois et 6 mois de l'AES.

Risque nul

Vaccination des sujets non vaccinés. Pas de surveillance.

Contamination confirmée

Prise en charge en milieu spécialisé. Contacter l'Institut de veille sanitaire.

Évaluation du risque de transmission du VHB

Sujet exposé	Sujet source *	
	AgHBs négatif **	AgHBs positif
Guérison hépatite B (Ac anti-HBs présents)	Risque nul	Risque nul
Vacciné et antécédent de réponse documentée (Ac anti-HBs = 10UI/L)	Risque nul	Risque nul
Vacciné mais réponse non documentée (Ac anti-HBs = 10UI/L)	Risque nul	Contamination possible
Antécédent d'hépatite B ou vaccination mal documentée	Risque nul	Contamination possible
Non vacciné, pas d'antécédent hépatite B	Risque nul	Contamination possible
AgHBs positif	Prise en charge en milieu spécialisé	

* Si le statut est inconnu, considérer le sujet souce comme AgHBs positif.
** Si le sujet appartient à un groupe à risque de transmission (toxicomanie, intraveineuse, partenaires sexuels multiples), se méfier d'une possible contamination récente et d'une phase d'incubation AgHBs négative.
Référence : BEH n°2/2000, circulaire DGS/DH/DRT n°99/680 du 8 décembre 1999.

ACCIDENT D'EXPOSITION AU VHC

Tout liquide biologique étant potentiellement infectant, le risque de transmission du virus de l'hépatite C (VHC) doit être envisagé systématiquement.

Conduite à tenir immédiate

- Se référer au chapitre Sida - Accident d'exposition au sang.
- Déterminer les statuts sérologiques du sujet source et de la personne exposée.
- Déclaration d'accident d'exposition au sang et d'accident du travail.

Évaluer l'exposition au virus de l'hépatite C

Le virus est présent dans le sang.
Il est absent ou à très faibles concentrations dans les liquides suivants (sauf s'ils contiennent du sang) : salive, sperme, sécrétions vaginales et autres liquides biologiques.

Évaluer le risque de contamination

Dosage de l'ALAT et recherche d'anticorps anti-VHC chez le sujet source et le sujet exposé (*cf.* tableau).
Tenir compte du risque de transmission du VIH et du VHB.

Cas particuliers du sujet source

Usager de drogue par voie intraveineuse

Il peut être en phase de séroconversion (délai de 1 à 3 mois). Demander une recherche d'ARN viral circulant.

Immunodéprimés

Il peut être contaminé et avoir une sérologie négative. Demander une recherche d'ARN viral circulant.

Sujet source infecté par le VHC

Si l'ARN viral est détectable, le risque moyen de transmission est de 1,8 %.

Sujet source coinfecté VHC-VIH

À considérer comme le cas d'un sujet source immunodéprimé.

Prise en charge du sujet exposé

Contamination possible

Surveillance de l'ALAT sérique et de la sérologie VHC à 1 mois, 3 mois et 6 mois après l'AES.

Risque nul

Pas de surveillance.

Contamination confirmée

Traitement de l'hépatite C aiguë (*cf.* dans le chapitre *Gastro-entérologie – Hépatologie* Hépatite virale chronique C).

Évaluation du risque de transmission du VHC*

Sujet exposé	Sérologie du sujet source		
	Négative sujet non toxicomane ou immunocompétant	Positive ou inconnue	Négative *mais* sujet toxicomane ou immunodéprimé
Sérologie négative	Risque nul	Contamination possible	
Sérologie positive	Prise en charge spécialisée du sujet exposé		

* *Référence* : BEH n°2/2000, circulaire DGS/DH/DRT n°99/680 du 8 décembre 1999.

TÉTANOS

Le tétanos est une toxi-infection due un bacille anaérobie tellurique : *Clostridium tetani*.
Il y a environ 1 million de cas/an dans le monde, < 100 cas/an en France dont 70 % chez des sujets âgés qui ne sont pas ou plus immunisés.
Après inoculation, le bacille produit une toxine neurotrope qui emprunte le transport axonal rétrograde pour gagner le corps cellulaire situé dans le système nerveux central. Il y bloque de façon irréversible les synapses inhibitrices des neurones moteurs et du système végétatif aboutissant à des contractures paroxystiques et à un syndrome dysautonomique.

Clinique

• **Incubation** (délai entre l'inoculation et les premiers symptômes) : 6-15 j.
• **Invasion** (délai entre les premiers symptômes et la généralisation) : trismus, dysphagie, stase salivaire, contractures faciales et du cou puis au tronc et aux membres.
• **Période d'état** : contractures généralisées permanentes avec accès paroxystiques, syndrome dysautonomique (3-4 sem.).

Évolution

• **Mortalité** : 25 % malgré la réanimation (complications de décubitus et du syndrome dysautonomique).
• **Formes mineures** limitées au trismus, de bon pronostic.
• **Formes néonatales** fatales dans > 90 % des cas.
• **Tétanos céphaliques** : porte d'entrée faciale, paralysie faciale ou des 3e et 4e paires crâniennes.

Traitement

Curatif

► *Mesures générales*
• Parage de la plaie.
• Hospitalisation en réanimation.
• Ventilation mécanique au moindre signe d'extension aux muscles respiratoires ou dysphagie.
• Isolement sensoriel.
• Sédatifs et myorelaxants (**benzodiazépines**, curares).
• Hydratation et nutrition entérale par sonde gastrique.
► *Mesures spécifiques*
• Antibiothérapie systématique : par voie veineuse dirigée contre les anaérobies (**pénicilline G** 3-4 millions d'UI/j).
• Sérothérapie antitétanique : 500 UI de gammaglobulines (***GAMMATÉTANOS***) par voie IM.
• Vaccination complète.

Préventif

Vaccination complète obligatoire chez l'enfant à partir de 2 mois et rappels à 1 an, 6 ans, 11 ans puis systématiquement tous les 10 ans (pas de contre-indication).
Vaccination des adultes non vaccinés par 2 injections à un mois d'intervalle puis rappels à 6 mois ou 1 an et tous les 10 ans.
Prophylaxie d'urgence en cas de statut vaccinal douteux par une injection voie IM de 250 UI d'immunoglobulines antitétaniques humaines (***GAMMATÉTANOS***) efficace pendant 1 mois, à associer à une vaccination.

VACCIN ANTITÉTANIQUE

■ Vaccin antitétanique

VACCIN TÉTANIQUE PASTEUR					
Inj. SC ou IM selon le schéma vaccinal	1 ser. 0,5 mL	2,67		65 %	2,67

PROPRIÉTÉS
Anatoxine tétanique purifiée.

INDICATIONS
Prévention du tétanos.

CONTRE-INDICATIONS
Aucune.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
À conserver entre + 2 et + 8 °C.
Agiter avant l'emploi.

EFFETS SECONDAIRES
Réactions douloureuses, érythémateuses ou nodulaires au point d'injection, abcès aseptique exceptionnel.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Aucune.

VACCINS COMBINÉS INFANTILES (1)

■ **Vaccin antidiphtérique + vaccin anticoquelucheux + vaccin antipoliomyélique + vaccin antitétanique**

TÉTRAVAC-ACELLULAIRE					
Primovaccination : 3 inj. IM espacées d'1 mois à l'âge de 2, 3 et 4 mois Rappel : 1 inj. 1 an après la primovaccination entre 16 et 18 mois, rappel tardif entre 11 et 13 ans	1 ser. prér. 0,5 mL	15,24		65 %	15,24
INFANRIXTETRA					
Idem ***TÉTRAVAC-ACELLULAIRE***	1 ser. prér. 0,5 mL	15,24		65 %	15,24

PROPRIÉTÉS

Vaccins contenant des anatoxines diphtérique, tétanique et pertussique, et les virus poliomyélitiques atténués type 1, 2 et 3.

INDICATIONS

Prévention conjointe de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche et de la poliomyélite en primovaccination et en rappel.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux vaccins tétanos, diphtérie, coqueluche, poliomyélite et *Haemophilus Influenzae* type b.

Infection fébrile sévère.

Déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement.

EFFETS SECONDAIRES

Érythème au point d'injection.

Céphalée, rhinite.

Prurit, urticaire.

Réaction anaphylactique.

Convulsion, épisode d'hypotonie.

VACCINS COMBINÉS INFANTILES (2)

■ **Vaccin antidiphtérique + vaccin anticoquelucheux + vaccin antipoliomyélique + vaccin antitétanique + vaccin *Haemophilus influenzae b***

PENTAVAC					
Primovaccination : 3 inj. IM espacées d'1 mois à l'âge de 2, 3 et 4 mois Rappel : 1 inj. 1 an après la primovaccination entre 16 et 18 mois	1 ser. prér. 0,5 mL	27,86		65 %	27,86
INFANRIXQUINTA					
Idem ***PENTAVAC***	1 ser. prér. 0,5 mL	27,86		65 %	27,86

PROPRIÉTÉS

Vaccins contenant des anatoxines diphtérique, tétanique et pertussique, les virus poliomyélitiques atténués type 1, 2 et 3 et un polyoside d'*Haemophilus Influenzae* type b conjugué à la protéine tétanique.

INDICATIONS

Prévention conjointe des infections invasives à *Haemophilus Influenzae* type b, de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche et de la poliomyélite en primovaccination et en rappel.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux vaccins tétanos, diphtérie, coqueluche, poliomyélite et *Haemophilus Influenzae* type b.
Infection fébrile sévère.

EFFETS SECONDAIRES

Érythème au point d'injection.
Céphalée, rhinite.
Prurit, urticaire.
Réaction anaphylactique.
Convulsion, épisode d'hypotonie.

■ **Vaccin antidiphtérique + vaccin*Haemophilus influenzae* b + vaccin anticoquelucheux + vaccin antipoliomyélique + vaccin antitétanique + vacin antihépatite B**

INFANRIXHEXA					
Primovaccination : 3 inj. IM espacées d'1 mois à l'âge de 2, 3 et 4 mois ou2 injections IM à l'âge de 3 et 5 mois Rappel : après 1 vaccination par 2 doses, rappel au moins 6 mois après la dernière dose entre 11 et 13 mois après 1 vaccination par 3 injections , rappel au moins 6 mois après la dernière dose et avant 18 mois	1 ser. prér. 0,5 mL	40,76	I	65 %	40,76

PROPRIÉTÉS

Vaccin contenant des anatoxines diphtérique, tétanique et pertussique, les virus poliomyélitiques atténués type 1, 2 et 3, un polyoside d'*Haemophilus Influenzae* type b conjugué à la protéine tétanique et un antigène de surface du virus de l'hépatite B.

INDICATIONS

Prévention conjointe des infections invasives à *Haemophilus Influenzae* type b, de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche, de la poliomyélite et de l'hépatite B en primovaccination et en rappel chez les nourrissons. Non destiné aux enfants de plus de 36 mois.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux vaccins tétanos, diphtérie, coqueluche, poliomyélite, *Haemophilus Influenzae* type b et hépatite B.
Infection fébrile sévère.

EFFETS SECONDAIRES

Érythème au point d'injection.
Céphalée, rhinite.
Prurit, urticaire.
Réaction anaphylactique.
Convulsion, épisode d'hypotonie.

VACCIN COMBINÉ CHEZ L'ADULTE

■ **Vaccin antitétanique + vaccin antidiphtérie + vaccin antipoliomyélique**

DT POLIO					
Primovaccination : 3 inj. IM espacées d'1 mois Rappel : 1 inj. 1 an après la primovaccination puis tous les 5 à 10 ans	1 dose vaccinante	6,68		65 %	6,68

PROPRIÉTÉS

Vaccin contenant des anatoxines diphtérique, tétanique et les virus poliomyélitiques atténués type 1, 2 et 3.

INDICATIONS

Prévention conjointe de la diphtérie, du tétanos et de la poliomyélite en primovaccination et en rappel.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux vaccins tétanos, diphtérie, poliomyélite.
Infection fébrile sévère.

EFFETS SECONDAIRES

Érythème au point d'injection.
Céphalée, rhinite.
Prurit, urticaire.
Réaction anaphylactique.
Convulsion, épisode d'hypotonie.

VACCIN COMBINÉ DE RAPPEL CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE

■ **Vaccin antitétanique + vaccin antidiphtérie + vaccin antipoliomyélique**

REVAXIS					
Inj. IM selon le schéma vaccinal chez E. > 6 ans et A. en rappel après primovaccination	1 ser. 0,5 mL + 2 aig. 10 ser. 0,5 mL + 2 aig.	10,21 117,81		65 % NR	10,21 11,78

PROPRIÉTÉS

Vaccin combiné contre le tétanos (anatoxine), la diphtérie (faible dose d'anatoxine) et la poliomyélite (virus inactivés sérotypes 1, 2 et 3).

INDICATIONS

Vaccination de rappel des adolescents et des adultes contre la diphtérie, le tétanos et la polyomyélite.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux anatoxines tétanique, diphtérique et le virus poliomyélitique, aux antibiotiques présents à l'état de trace (**néomycine**, **streptomycine**, **polymyxine B**), ou en cas de réaction sévère à une administration antérieure d'un vaccin.
Antécédent de complication neurologique après vaccination.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement.
Différer la vaccination en cas d'infection fébrile intercurrente.
À conserver entre + 2 et + 8 °C.
Agiter avant l'emploi.

EFFETS SECONDAIRES

Réactions douloureuses, érythémateuses ou nodulaires au point d'injection, abcès aseptique exceptionnel.
Frissons, fièvre.
Diarrhée, vomissement.
Rash cutané, choc anaphylactique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune.

IMMUNOGLOBULINES ANTITÉTANIQUES

■ Immunoglobulines tétaniques

GAMMATÉTANOS					
Inj. IM selon le schéma de prévention	1 ser. de 250 UI/2 mL	35,65	I	65 %	35,65
IMMUNOGLOBULINES TETANIQUES EQUINES PASTEUR					
Idem ***GAMMATÉTANOS***	1 ser. 1 500 UI/1 mL	4,10	I	65 %	4,10

PROPRIÉTÉS
Immunoglobulines humaines antitétaniques.

CONTRE-INDICATIONS
Aucune.

Recommandations du ministère de la Santé pour la prévention du tétanos

SITUATION VACCINALE DU PATIENT	NATURE DE L'EXPOSITION	
	PLAIE MINIME*	PLAIE GRAVE**
Vaccination antérieure certaine et complète		
< 5 ans	Rien	Rien
5 à 10 ans	Rien	Vaccin (rappel)
> 10 ans	Vaccin (rappel)	Vaccin (rappel) + sérum
Vaccination antérieure certaine mais incomplète (au moins 1 injection)	Vaccination complète	Vaccination complète + sérum
Vaccination absente ou douteuse	Vaccination complète + sérum	Vaccination complète + sérum double dose

* Plaie minime, piqûre, coupures, excoriations peu pénétrantes, non souillées, sans corps étranger, ulcère de jambe, interventions chirurgicales sur le pied, le tube digestif, l'utérus, fracture ouverte de jambe.
** Plaies traumatiques étendues, pénétrantes, avec corps étrangers, souillées ou traitées après 24 h, état de choc avec forte hémorragie, délabrement ostéo-musculaire, brûlures étendues, avortements septiques, accouchements septiques, gelures, ulcères nécrotiques, gangrènes.

TYPHOÏDE

Le terme « typhoïde » regroupe les infections à *Salmonella enterica* sérotype typhi et rarement à sérotypes paratyphi types A, B et C. À la différence des autres salmonelles (dites entériques) habituellement pas invasives, les bactéries de la typhoïde traversent la muqueuse intestinale par les plaques de Peyer, gagnent les ganglions mésentériques, puis le sang (1 bactérie/mL à la phase aiguë). La dissémination peut atteindre de nombreux organes (rate, moelle, foie, vésicule biliaire).

Épidémiologie

Le réservoir est uniquement humain (à la différence des autres salmonelles dont le réservoir est essentiellement animal). La contamination se fait soit directement à partir des excréta du malade (nécessité d'un isolement entérique) soit indirectement par de l'eau ou des aliments contaminés. La quasi-totalité des cas de typhoïde en France survient chez des voyageurs.

Clinique

- **Incubation** : habituellement de 7-14 j (3-60 j).
- **Phase d'invasion** : début insidieux type fièvre aiguë inexpliquée : symptômes non spécifiques (syndrome pseudo-grippal, céphalées frontales, insomnie, malaise), troubles digestifs (douleurs abdominales, constipation ou diarrhée). À l'examen, bradycardie inconstante, abdomen sensible, gargouillement en fosse iliaque droite, splénomégalie inconstante, langue saburrale.
- **Phase d'état** : fièvre à 39-40 °C, tuphos (obnubilation, prostration, somnolence), douleurs abdominales, insomnie, diarrhées (2/3 des cas). En plus des signes ci-dessus, on peut observer une éruption fugace maculo-papulaire (taches de Rose de 2-4 mm) de la partie supérieure de l'abdomen très spécifique mais peu sensible (5-30 %) et de petites ulcérations du voile du palais (angine de Duguet).
- **Complications (10-15 %)** : *cf.* encadré.
- **Portage chronique** : 1-10 % des malades (dans les selles ou les urines) pendant environ 3 mois, 1-4 % pendant 1 an. Favorisé chez les femmes, les sujets âgés, en cas de lithiase vésiculaire ou maladie vésicale (bilharziose).

Diagnostic

- **Repose sur l'isolement de la bactérie** et permet de tester sa sensibilité aux **antibiotiques** (souches multirésistantes y compris aux **fluoroquinolones** voire aux **céphalosporines de 3e génération**) : myéloculture (80-95 % y compris sous **antibiotiques**), hémocultures, coprocultures.
- **Biologie non spécifique** : vitesse de sédimentation peu ou pas accélérée, leuconeutropénie ou polynucléose, élévation des enzymes hépatiques.
- **Sérologie de Widal et Félix** : positive à partir du 8e j, controversée car peu sensible et réaction croisée avec autres salmonelles et entérobactéries. Intérêt essentiellement rétrospectif en cas d'infection décapitée ou de traitement très précoce (élévation des anti-O qui disparaissent en 2-3 mois).

Traitement

Préventif

- *Interrompre la transmission fécale-orale* lavage des mains, nettoyage des aliments crus et consommation d'eau stérile.
- *Vaccination des voyageurs* : ***VACCIN TYPHIM VI*** ou ***TYPHÉRIX*** (ne protège pas contre *Salmonella* sérotype paratyphi A et B).

Curatif

- Maladie à déclaration obligatoire.
- Isolement du malade et désinfection du linge, des selles et de la chambre.
- Hydratation, repos, traitement des complications.
- **Antibiotiques** *per os* ou IV pendant 5-7 j (formes simples) ou 10-14 j (formes graves) : **fluoroquinolone** en 1re intention (***CIFLOX*** : 500 mg x 2/j) ou **céphalosporine de 3e génération** (***ROCÉPHINE*** : 1 à 2 g/j).
- La défervescence thermique prend souvent plusieurs jours.
- Contrôler 2 coprocultures négatives en fin de traitement.

VACCIN ANTITYPHIQUE

■ Vaccin antityphoïde

TYPHÉRIX					
A. et E. > 2 ans : 1 inj. unique SC ou IM	1 ser. 0,5 mL	22,39		NR	22,39
VACCIN TYPHIM VI					
A. et E. > 2 ans : 1 inj. unique SC ou IM	1 ser. 0,5 mL + 2 aig.	28,81		NR	28,81

PROPRIÉTÉS

Vaccin antigénique (polyoside capsulaire Vi purifié) dont l'efficacité contre la typhoïde (taux de protection de 60-70 %) apparaît entre 2 et 3 sem. après l'injection et persiste pendant au moins 3 ans (inefficace contre *Salmonella enterica* de sérotype A et B).

INDICATIONS

– Vaccination conseillée des voyageurs en zone d'endémie.
– À proposer aux sujets contacts (famille).
– Vaccination obligatoire du personnel d'analyse médical.
– Rappel à 5 ans.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et enfant < 2 ans.
Association au vaccin contre l'hépatite A.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Conservation entre + 2 et + 8 °C
Efficacité non démontrée avant 2 ans et douteuse entre 2 et 5 ans.
Éviter la vaccination en période fébrile.
Revacciner par une seule dose en cas de nouvelle exposition dans un intervalle n'excédant pas 3 ans.

EFFETS SECONDAIRES

Douleur modérée, rougeur, œdème au point d'injection.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Compatible avec les vaccins contre le tétanos, la poliomyélite et les méningocoques.

Principales complications de la typhoïde

Digestives : hémorragies (10 %) ou perforations (1 à 3 % des malades hospitalisés) intestinales, hépatite, cholécystite (souvent infraclinique)
Cardiovasculaires : modifications électrocardiographiques sans symptômes, myocadite, choc
Neuropsychiatriques (2-40 % des malades hospitalisés) : encéphalopathie, délire, état psychotique, méningite, troubles de la coordination
Respiratoires : bronchite, pneumonie
Hématologiques : anémie, coagulation intravasculaire disséminée
Autres : décès, localisations septiques secondaires, pharyngites, avortement, typhoïde néonatale, rechute (5-10 %), portage chronique

VARICELLE - ZONA (1)

Le virus du zona et de la varicelle (VZV) est ainsi nommé en raison de son évolution naturelle en 3 phases : une infection primaire généralisée bénigne de l'enfance (90 % des cas avant 14 ans) – la varicelle – qui guérit spontanément, une latence de plusieurs années puis une ou plusieurs récurrences localisées chez l'adulte – le zona.

Varicelle : formes

Forme simple chez l'immunocompétent

• Éviction scolaire et de crèche jusqu'à cicatrisation des croûtes.
• Prévenir l'école du diagnostic par la famille.
• Éviter les contacts avec des sujets non immuns et les immunodéprimés.
• Surveillance clinique en particulier de l'apparition de signes neurologiques.

► *Traitement local*

• Désinfection des lésions **chlorhexidine** (***HIBITANE***) et bains biquotidiens.
• Couper les ongles pour éviter une surinfection et des lésions de grattage (cicatrices).
• Pas de pommade, gel, crème, talc, etc.

► *Traitement général*

• Symptomatique, **antihistaminiques H_1**, **hydroxzine** (***ATARAX***) et **antipyrétique** type **paracétamol** (***DOLIPRANE***). Pas d'**aspirine** en raison de l'association avec le syndrome de Reye.
• Antibiothérapie en cas de surinfection cutanée : **pristinamycine** (***PYOSTACINE***).
• Spécifique : pas d'indication à un traitement par voie générale.

Forme compliquée de l'immunocompétent

Traiter par voie intraveineuse les indications du tableau : **aciclovir** (***ZOVIRAX***) 20 mg/kg x 3/j chez le nouveau-né, 15 mg x 3/j chez la femme enceinte pendant 8 à 10 j.
Le purpura thrombopénique grave nécessite des mesures symptomatiques (immunoglobulines, culots plaquettaires).
L'ataxie cérebelleuse aiguë est fréquente et bénigne et ne nécessite pas de traitement spécifique.

Forme de l'immunodéprimé

Les atteintes sont souvent graves avec parfois des lésions viscérales.
• Traitement par voie veineuse par **aciclovir** (*cf.* Immunocompétents).
• Interrompre un traitement immunosuppresseur sauf **corticoïdes**.

Formes graves ou compliquées de la varicelle [1]

Formes graves
• Atteintes très extensives
• Atteintes hémorragiques
• Localisations viscérales : pneumopathie, myocardite, thrombopénie aiguë, purpura fulminans

Formes compliquées
• Surinfections bactériennes (fascéites)
• Neurologiques (syndrome de Reye, méningo-encéphalite)
• Hépatite, thrombopénie secondaire, néphropathie, arthrite, thrombose, complications oculaires, péricardite, pancréatite, orchite

Indications au traitement antiviral de la varicelle (intraveineux) [1]

• Varicelle chez l'immunodéprimé (indication de l'AMM)
• Varicelle du nouveau-né (indication de l'AMM)
• Nouveau-né lorsque la mère a fait une éruption varicelleuse entre 5 j avant et 2 j après l'accouchement (hors AMM)
• Formes graves de l'enfant de < 1 an (hors AMM)
• Varicelle grave ou compliquée de l'adulte (hors AMM)
• Varicelle de la femme enceinte dont l'éruption survient dans les 8 à 10 j avant l'accouchement (hors AMM)

VARICELLE - ZONA (2)

Varicelle : prévention

Physiopathologie

La varicelle est extrêmement contagieuse par contact direct avec les vésicules et par les sécrétions respiratoires. L'incubation dure en moyenne 14 à 16 j. La période de contagion débute 1 à 2 j avant l'éruption et jusqu'à guérison complète. Elle peut durer plus longtemps chez les immunodéprimés. Le taux d'attaque est estimé à 90 % chez les sujets contacts non immuns. Chez les sujets immuns, une réexposition au virus sauvage entraîne une virémie avec réascension des anticorps spécifiques. Une résurgence clinique est exceptionnelle sauf en cas d'immunodépression.

Épidémiologie

Plus de 90 % des adultes sont immuns et la maladie survient dans plus de 90 % des cas avant l'âge de 15 ans, 33 % avant 4 ans, 44 % entre 5 et 9 ans.

Une varicelle congénitale survient dans moins de 1 % des infections maternelles pendant la grossesse : retard de croissance, cicatrices cutanées, hypoplasie des membres, microcéphalie, atrophie cérébrale, choriorétinite, cataracte. En revanche, une varicelle maternelle survenant entre 5 j avant l'accouchement et 2 j après peut entraîner une atteinte néonatale grave dans 17 à 30 % des cas.

Les épidémies nosocomiales ont été bien décrites ainsi que les mesures efficaces pour les limiter. Les sujets à haut risque (prématurés, immunodéprimés) peuvent faire des formes graves.

Chimioprophylaxie antivirale

Il n'y a pas d'indication à un traitement antiviral préventif par **aciclovir** chez les enfants en bonne santé.

En revanche, un traitement débuté dans les 24 premières heures peut être indiqué chez les adolescents et les adultes. Il faut traiter le plus tôt possible un nouveau-né dont la mère a fait une varicelle 5 j avant l'accouchement ou 2 j après, ainsi que les immunodéprimés. La posologie de l'aciclovir est de 20 mg/kg x 4/j (maximum 800 mg x 4/j) à débuter dans les 24 premières heures.

L'innocuité de l'**aciclovir** chez la femme enceinte n'a pas été démontrée et il reste contre-indiqué.

Immunoglobines antivaricelleuses

Ne sont plus disponibles actuellement.

Vaccin antivaricelleux

Un vaccin vivant atténué est disponible.

Aux États-Unis, le vaccin est largement utilisé (plus de 10 millions de doses administrées en 1998) sans effet secondaire notable. Cependant, des études récentes semblent montrer qu'il faut un rappel pour obtenir une immunité durable (non reconnu dans l'AMM).

Indications en France :

- professionnels de santé sans antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse), dont la sérologie est négative qui exercent les professions suivantes : contact avec la petite enfance (crèches et collectivités d'enfants notamment), professions en formation, à l'embauche ou en poste en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de varicelle grave (immunodéprimés, services de gynécologie-obstétrique, néonatalogie, maladies infectieuses ;
- personnes sans antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, lors des situations suivantes :

– personnes en contact étroit avec des immunodéprimés (les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité, en cas de rash généralisé, d'éviter les contacts avec les personnes immunodéprimées pendant 10 j) ;

– adultes de plus de 18 ans exposés à la varicelle (dans les 3 j suivant l'exposition à un patient avec éruption).

VARICELLE - ZONA (3)

Zona

Chez l'immunocompétent

• Symptomatique : désinfection locale 1 à 2 fois/j **chlorhexidine** (***HIBITANE***).

• Pas de pommade, gel, crème, talc, etc.

• **Antalgiques** : **paracétamol**, **dextropropoxyphène** (***DI-ANTALVIC***) 3 à 6 gél./j ou **paracétamol**, **codéine** (***EFFERALGAN CODÉINÉ***) voire **morphine**.

• Antibiothérapie en cas de surinfection cutanée : **pristinamycine** (***PYOSTACINE***).

• Spécifique : traitement antiviral général des indications (*cf.* tableau) par **aciclovir** (***ZOVIRAX***) 800 mg x 5/j ou **valaciclovir** (***ZELITREX***) 1 g x 3/j pendant 7 j. Traitement local par **aciclovir** (***ZOVIRAX pommade OPH***) et **corticoïdes** après avis ophtalmologique.

Indications au traitement antiviral du zona (dans les 48 h) [1]

• Zona ophtalmique (indication de l'AMM)
• Zona chez l'immunodéprimé (indication de l'AMM)
• Zona chez les personnes > 50 ans (indication de l'AMM)
• Zona chez les personnes > 50 ans (hors AMM) en cas d'éruption grave, de douleurs intenses à la phase éruptive, de prodromes algiques de plusieurs jours avant la phase éruptive

Chez l'immunodéprimé

• Traitement symptomatique local et général.

• Traitement par antiviral par voie orale ou par voie intraveineuse pendant 7 à 10 j chez l'enfant, en cas d'immunodépression sévère ou de forme grave ou compliquée (*cf.* tableau).

Les formes chroniques ou récidivantes sont souvent liées à des souches résistantes à l'**aciclovir** et nécessitent un traitement par **foscarnet** (***FOSCAVIR***).

Algies post-zostériennes

Souvent difficiles à traiter :
• **antalgiques** : **paracétamol-dextropropoxyphène** (***DI-ANTALVIC***), **paracétamol-codéine** (***EFFERALGAN CODÉINÉ***).
• **amitriptyline** (***LAROXYL***) 75 mg/j (indication de l'AMM), **carbamazépine** (***TÉGRÉTOL***) 400 à 1 200 mg/j (hors AMM), **imipraminiques**, **clonazépam**.
• **Antalgiques** majeurs.

Formes graves ou compliquées du zona [1]

• Zona généralisé
• Zona ophtalmique
• Zona hémorragique avec atteinte systémique
• Zona chez l'immunodéprimé
• Localisations viscérales (pulmonaires, hépatiques, neurologiques)
• Atteinte multimétamérique

CONSENSUS

[1] 11e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse - Prise en charge des infections à VZV., *SPILF*, 1998, www.infectiologie.com

VACCIN ANTIVARICELLEUX

■ Vaccin antivaricelleux

VARILRIX					
A. : 2 doses SC à 6 à 10 sem. d'intervalle E. 12 mois à 12 ans : 1 dose SC	1 ser. de 0,5 mL + fl. de lyoph.	41,94		65 %	41,94
VARIVAX					
A. : 2 doses SC à 4 à 8 sem. d'intervalle E. 12 mois à 12 ans : 1 dose SC Pas de vaccination avant 12 mois	1 fl. de lyoph. + 2 aig. + solv. 0,5 mL	41,94		65 %	41,94

PROPRIÉTÉS

Vaccin à virus vivant atténué de la souche Oka, contre la varicelle.

INDICATIONS

Prévention de la varicelle chez :

• les professionnels de santé sans antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse), dont la sérologie est négative qui exercent les professions suivantes : contact avec la petite enfance (crèches et collectivités d'enfants notamment), professions en formation, à l'embauche ou en poste en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de varicelle grave (immunodéprimés, services de gynécologie-obstétrique, néonatalogie, maladies infectieuses ;

• les personnes sans antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, lors des situations suivantes :

– personnes en contact étroit avec des immunodéprimés (les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité, en cas de rash généralisé, d'éviter les contacts avec les personnes immunodéprimées pendant 10 j) ;

– adultes de plus de 18 ans exposés à la varicelle (dans les 3 j suivant l'exposition à un patient avec éruption).

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et allaitement.

Aplasie présente ou imminente : lymphocytes $< 500/mm^3$, neutrophiles $< 500/mm^3$.

Traitement immunosuppressif intense : chimiothérapie d'induction, radiothérapie généralisée.

Immunodépression cellulaire congénitale ou acquise (infection par le VIH), attente de greffe.

Allergie à la **néomycine**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque d'inactivation du vaccin en contact avec l'éther, l'alcool et les antiseptiques.

Vérifier l'hémogramme avant la vaccination.

Test de grossesse chez les jeunes femmes en âge de procréer.

Respecter un intervalle libre de chimiothérapie, 1 sem. avant et après chaque injection.

Pas d'administration de corticoïdes pendant les 15 j qui suivent la vaccination.

Après injection d'immunoglobulines antivaricelles, risque d'inactivation du vaccin pendant 3 mois.

EFFETS SECONDAIRES

Douleurs et rougeurs locales de faible intensité et de courte durée.

Rash le plus souvent dû au virus sauvage (37 cas pour 100 000 injections) : exanthème varicelleux non fébrile avec moins de 50 éléments.

Transmission du virus vaccinal : 3 cas pour 15 millions de doses injectées.

Rares (incidences inférieures à celles de l'infection par le virus sauvage) : encéphalite, ataxie, érythème polymorphe, Stevens-Johnson, pneumonie, thrombopénie, épilepsie, neuropathie, zona.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Immunoglobulines antivaricelles : risque d'inactivation du virus vaccinal pendant 3 mois.

Médicaments immunosuppresseurs (corticoïdes, chimiothérapies lourdes) : risque de multiplication virale de la souche vaccinale atténuée.

VOYAGEURS (CONSEILS) (1)

• Déconseiller un voyage touristique en pays tropical aux femmes enceintes, jeunes enfants et personnes en mauvaise santé.
• Recommander vivement de souscrire une assurance rapatriement pour la région visitée.
• Se renseigner sur les sites ministériels : www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/voyageurs/index.htm ou www.france.diplomatie.fr.

Mesures d'hygiène

Elles constituent une mesure contre les diarrhées et les infestations parasitaires :
– se laver les mains avant de manipuler des aliments et après passage aux toilettes ;
– ne boire que de l'eau minérale scellée ou rendue potable par ébullition (5 min à gros bouillons), filtre ou désinfectant. Même mesure pour les glaçons. Le lait doit être pasteurisé ou bouilli (brucellose) ;
– ne manger que les fruits et les légumes pelés ou cuits. Éviter les crudités, les coquillages, les plats peu ou insuffisamment cuits ;
– se renseigner localement sur les risques de toxicité des poissons de mer (ciguatera) ;
– ne pas laisser sécher le linge dehors sans le repasser (myiase) ;
– ne pas marcher pieds nus (y compris sur les plages), ne pas s'étendre directement sur le sable (larbish, puce chique) ;
– porter des chaussures fermées en sol boueux ;
– ne pas marcher ni se baigner dans les cours d'eau et les eaux stagnantes (leptospirose, bilharziose, anguillulose, hépatites) ;
– ne pas s'approcher ni caresser les animaux domestiques ou sauvages (griffures, morsures, rage).

Risques liés aux moustiques et aux arthropodes

De nombreuses espèces d'invertébrés peuvent transmettre des maladies parasitaires (paludisme, trypanosomiase, leishmaniose, etc.) ou virales (arboviroses, encéphalite, etc.) à l'occasion d'un repas sanguin. Prendre des mesures préventives diurnes et/ou nocturnes *cf.* Paludisme) dans les zones d'endémie :
– utiliser des répulsifs pour la peau et les vêtements (*cf.* tableau) ;
– dormir dans une pièce climatisée ou sous une moustiquaire imprégnée d'insecticides ;
– secouer les habits les draps et les chaussures avant usage (scorpions, serpents) ;
– en zone de végétation, porter des chaussures fermées et faire du bruit en marchant ;
– se renseigner localement sur les risques des bains de mers ;
– risque d'encéphalite à tiques au printemps et en été, en forêt et en zone rurale d'Europe centrale, de l'Est et du Nord : vaccin et mesures de protection (*cf.* Maladie de Lyme).

Diarrhée du voyageur

Se reporter au chapitre *Diarrhée du voyageur*.

Maladies sexuellement transmissibles et sida

La seule prophylaxie repose sur l'usage de préservatifs.

Trousse de pharmacie

Cf. encadré.

Malades infectés par le VIH

Contre-indication des vaccins vivants.
Certains médicaments sont photosensibilisants.
Certains pays exigent un certificat de sérongativité (se renseigner à l'ambassade).
Des infections acquises sous les tropiques peuvent être aggravées par l'immunodépression (leishmaniose, tuberculose, salmonellose, histoplasmose, etc.).
Références : BEH n° 24, 2007.

VOYAGEURS (CONSEILS) (2)

Produits répulsifs bénéficiant d'un avis favorable du groupe d'experts de l'Afssaps 2009*

Catégorie d'âge	Substance active	Concentrations	Exemple de formulations commerciales
De 30 mois à 12 ans	Citriodiol**	20 à 50 %	*Mosiguard* (spray)
	IR 3535	20 à 35 %	*Akipic* (gel)***, *Cinq sur cinq Tropic lotion*****, *Duopic lotion adulte*, *Manouka lotion citronelle zones tropicales*, *Mouskito* (spray ou roller), *Prebutix zone Europe* (gel ou lotion), *Prebutix* lait répulsif
	Diéthyl toluamide (DEET)*****	20 à 35 %	*Mouskito Tropic****** (spray ou roller), *Mouskito Travelstick*, *Mouskito Tropical spray*
	KBR 3023*******	20 à 30 %	*Insect écran peau enfant*
> 12 ans	Mêmes subsatances que la catégorie précédente	Aux mêmes concentrations sauf pour le DEET : 20 à 50 %	Tous ceux cités ci-dessus + *Insect écran peau adulte* (gel ou spray), *King* (lotion)
	KBR3023	20 à 35 %	*Insect écran spécial tropiques* (spray)
Femmes enceintes	IR 3535	20 à 35 %	Akipic (gel), *Cinq sur cinq Tropic lotion*, *Duopiclotion adulte*, *Moustifluid* lotion protectrice zones tempérées, *Moustifluid* lotion protectrice jeunes enfants, *Prebutix zone Europe* (gel ou lotion), *Prebutix* lait répulsif
Précautions d'emploi : Pas plus de 3 appl./j.Éviter le contact avec les yeux. Ne pas appliquer sur les muqueuses ou surdes lésions cutanées étendues. Ne pas appliquer en cas d'antécédents d'allergiecutanée.			

* Cette liste n'est pas exhaustive et peut être amenée à être révisée. Compte tenu des changements possibles dans les formulations mises sur le marché, il convient de s'assurer de la composition exacte du produit avant son acquisition
** Sauf si antécédents de convulsions
*** Le fabricant le recommande àpartir de 4 ans
**** Le fabricantle recommande à partir de 36 mois
***** Sauf si antécédents de convulsions :éviter les contacts du DEET avec les plastiques, vernis, verres de montreet lunettes ; attention, le DEET diminue l'efficacité des crèmes solaires(environ 1/3)
****** Le fabricantle recommande à partir de 5 ans
******* Limiter l'applicationconsécutive à 1 mois

VOYAGEURS (CONSEILS) (3)

Vaccinations

Elles dépendent de l'état sanitaire du pays, des conditions et de la durée du séjour, de l'âge et du statut vaccinal.

Vaccins à jour indispensables

• *Adultes* : tétanos, poliomyélite et diphtérie (vaccin à dose réduite : ***REVAXIS*** ou ***REPEVAX***). Vérifier la rougeole pour les jeunes adultes non immunisés n'ayant pas eu l'injection de rappel.
• *Enfants* : toutes vaccinations prévues dans le calendrier vaccinal.

Vaccins spécifiques

• *Fièvre jaune* : indispensable en Afrique tropicale et Amérique centrale, Amazonie, possible à partir de 6 mois, réalisé uniquement dans les centres agréés. Se renseigner sur les mesures légales dans le pays de destination.
• *Hépatite A* : dans les zones d'endémie ou conditions d'hygiène précaire, vaccination possible à partir de l'âge de 1 an.
• *Hépatite B* : séjour à risque dans les pays de forte ou moyenne endémicité.
• *Typhoïde* : à partir de 5 ans (3 ans en cas de risque majeur) dans les zones d'endémie ou conditions d'hygiène précaires.
• *Méningite A-C W 135* : recommandée pour les enfants (18-24 mois) et jeunes adultes en zone épidémique, adultes travaillant en zone rurale endémo-épidémique, ou zone endémique avec contacts étroits et prolongés avec la population selon un mode de vie traditionnel. Indispensable pour un pèlerinage à La Mecque annuel (Hadj) ou non (Umrah). Non recommandée si voyage bref avec peu de contacts étroits avec les populations locales. Consulter l'épidémiologie : http://www.who.int/csr/don.
• *Rage* : séjour aventureux ou prolongé dans un pays à haut risque (Asie). Ne dispense pas d'un traitement curatif en cas d'de morsure.
• *Diphtérie* : séjour en zone rurale, Europe centrale et zones épidémiques (Russie, etc.).
• *Encéphalite japonaise* : séjour prolongé en zone rurale d'Asie du Sud et de l'Est.
• *Encéphalite à tiques* : séjour en zone rurale ou randonnées en forêt en Europe centrale et de l'Est au printemps et en été.
• *Autres* : certains pays ont des exigences spécifiques, se renseigner à l'ambassade.

Zones à risque de méningite à méningocoques

Pays africains de la ceinture de la méningite (en particulier de décembre à juin) :
Bénin, Burkina-Faso, Cameroun, Côte-d'Ivoire, Djibouti, Éthiopie, Gambie, Ghana, Guinée, Guinée-Bissau, Mali, Niger, Nigéria, République Centre-Africaine, Rwanda, Sénégal, Somalie, Soudan, Tchad, Togo
Pays africains ou non dans lesquels sont survenus des épidémies depuis 1970 :
Brésil, Burundi, Chili, Cuba, Haïti, Inde, Kenya, Malawi, Mongolie, Népal, Ouganda, Tanzanie, Vietnam

Trousse de pharmacie

Protection contre le paludisme : **répulsifs** et **antipaludéens**.
Médicaments généraux : **antalgiques** et **antipyrétiques** (***DOLIPRANE***, ***DI-ANTALVIC***), **antibiotiques** (***CIFLOX***), **antidiarrhéiques** (***TIORFAN***, ***IMODIUM***), **antispasmodiqueS** (***SPASFON***), **antiémétiques** (***PRIMPÉRAN***), **antihistaminiques** (***ZYRTEC***), **collyre** (***BIOCIDAN***).
Accessoires : thermomètre, pansements et sutures adhésives, crème solaire, crème pour brûlures, préservatifs, compresses stériles, antiseptiques (***BÉTADINE***), produits de désinfection de l'eau, bande de contention, tulle, pince à épiler, seringues et aiguilles stériles à usage unique, matériel de petite chirurgie, etc.
Médicaments spécifiques de maladies chroniques.
Prévenir du risque de photosensibilisation de certains médicaments (**fluoroquinolones**).

VOYAGEURS (CONSEILS) (4)

Vaccins des voyageurs

VACCIN	MODALITÉS	CONTRE-INDICATIONS	PAYS
Fièvre jaune (***STAMARIL***) En centres agréés	1 inj. SC au moins 10 j avant le départ Validité adminstrative de 10 ans jour pour jour	Immunodéprimés Enfant < 6 mois Vaccin choléra déconseillé (délai 3 sem.)	Afrique tropicale Amérique latine Se renseigner sur les mesures légales dans le pays de destination
Hépatite A (***HAVRIX***, ***AVAXIM***)	1 inj. IM, au moins 15 j avant départ Intêret de sérologie si antécédents d'ictère, ayant vécu en zone endémique ou né avant 1945 Rappel entre 6 et 12 mois, protection à vie	Allergie à l'albumine Avant l'âge de 1 an	Afrique tropicale et sub-tropicale, Amérique, Asie, Europe de l'Est et centrale
Hépatite B (***GENHÉVAC B***, ***ENGERIX***)	2 inj. à 1 mois d'écart Rappel à 6 mois, protection à vie sans surveillance (sauf profession de santé)	Aucune	Séjours fréquents ou prolongés en zone de faible niveau sanitaire
Typhoïde (***TYPHÉRIX***, ***TYPHIM VI***)	1 inj. SC ou IM Valable 3 ans	Grossesse Enfant < 2 ans	Asie, Afrique, Amérique du Sud
Méningocoque A-C (**vaccin antiméningococcique tétravalent A C Y W-135**)	1 inj. Valable 3 ans	-	Amérique du Sud, Afrique centrale de l'Atlantique à la Mer rouge
Rage (préventif) (***VACCIN RABIQUE PASTEUR***)	3 doses SC ou IM (J0, J7 et J21 ou J28), rappel à 1 an puis tous les 5 ans Ne dispense pas d'un examen post-exposition	Grossesse	Amérique du Sud et centrale, Afrique et Asie
Encéphalite à tiques (***TICOVAC***)	3 inj. IM (la 2e à faire 3 sem. à 3 mois après la 1re, la 3e à faire 9 à 12 mois après la 2e) Rappel tous les 3 ans	Enfant de moins de 3 ans Infection fébrile Allergie à l'albumine	Zone rurale ou forestière de l'Europe centrale, orientale et du Nord au printemps ou en été
Encéphalite japonaise (ATU nomminative) En centres agréés	3 inj. (J0, J7, J21) la 3e au moins 10 j avant le départ Rappel à 2 ans		Séjour prolongé en zone rurale (rizières) de l'Asie du Sud et de l'Est

VACCIN ANTIAMARIL

■ Vaccin antiamaril

STAMARIL					
A. et E. > 6 mois : 1 dose tous les 10 ans par voie SC	10 fl. + ser. 0,5 mL	HOP			

PROPRIÉTÉS

Vaccin viral vivant inactivé cultivé sur embryon de poulet, efficace dans les 10 j qui suivent l'injection. Validité administrative de 10 ans, jour pour jour.

INDICATIONS

Vaccination contre la fièvre jaune pour les voyageurs en zone d'endémie (Afrique intertropicale et Amérique latine). Consulter la liste mise à jour sur le site de l'OMS (http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241580397–11–eng.pdf).
Obligatoire pour l'entrée dans de nombreux pays (se renseigner à l'ambassade).
Effectué uniquement dans les centres de vaccinations antiamarils agréés.

CONTRE-INDICATIONS

Déficit immunitaire congénital ou acquis (immunosuppresseurs, sida sauf CD4 > 200/mm³, corticothérapie prolongée > 10 mg/j).
Affection aiguë ou chronique évolutive.
Antécédents de maladie neurologique.
Allergie vraie à l'œuf.
Enfant < 6 mois.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : éviter la vaccination pendant le 1er trimestre.
Âge > 65 ans.
Conserver entre + 2 et + 8 °C.

EFFETS SECONDAIRES

Bénins (10 % des cas) : syndrome pseudo-grippal entre le 4e et le 10e jour, douleurs au point d'injection.
Réaction allergique en cas d'allergie vraie à l'œuf (urticaire, bronchospasme, anaphylaxie).

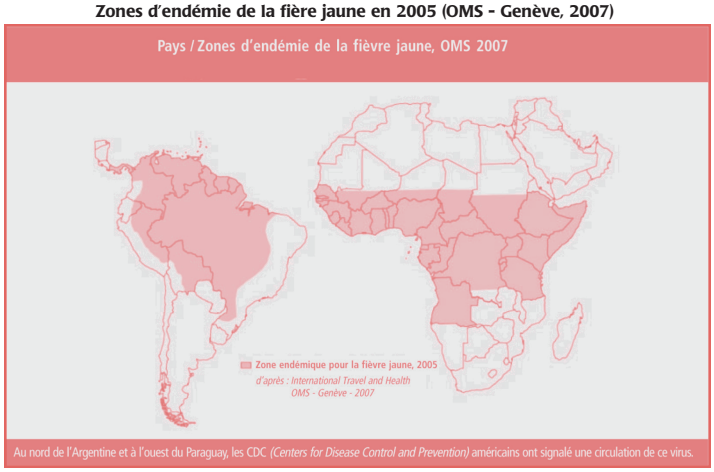
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Immunosuppresseurs contre-indiqués.
Compatible avec les vaccins coqueluche, diphtérie, tétanos, rougeole, poliomyélite injectable, BCG.
Incompatible avec les vaccins contre l'hépatite A, la rage, le choléra.

Centres de vaccin antiamaril

Voir le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* (BEH) n° 41/2006 sur le site www.invs.sante.fr (www.invs.sante.fr/publications/default.htm).

Zones d'endémie de la fière jaune en 2005 (OMS - Genève, 2007)



Au nord de l'Argentine et à l'ouest du Paraguay, les CDC *(Centers for Disease Control and Prevention)* américains ont signalé une circulation de ce virus.

Néphrologie

SOMMAIRE

MALADIES

Acidose métabolique (1) 1198
Acidose métabolique (2) 1199
Alcalose métabolique (1) 1200
Alcalose métabolique (2) 1201
Dyskaliémies (1) 1202
Dyskaliémies (2) 1203
Dyskaliémies (3) - hyperkaliémie 1204
Dyskaliémies (4) - hypokaliémie 1206

Hypokaliémie des diurétiques (1) 1210
Hypokaliémie des diurétiques (2) 1212

Déshydratation extracellulaire (1) 1218
Déshydratation extracellulaire (2) 1219
Hyperhydratation intracellulaire (1) 1220
Hyperhydratation intracellulaire (2) 1221
Insuffisance rénale aiguë (1) 1222
Insuffisance rénale aiguë (2) 1223
Insuffisance rénale aiguë (3) 1224
Insuffisance rénale aiguë (4) 1225
Insuffisance rénale chronique (1) 1226
Insuffisance rénale chronique (2) 1227
Insuffisance rénale chronique (3) 1228
Insuffisance rénale chronique (4) 1229
Insuffisance rénale chronique (5) 1230
Insuffisance rénale chronique (6) 1231
Insuffisance rénale chronique (7) - troubles hydroélectrolytiques 1232

MÉDICAMENTS

Résines hypokaliémiantes 1205
Potassium (1) 1207
Potassium (2) 1208
Potassium (3) - pharmacologie 1209
Diurétiques de l'anse (1) 1211
Diurétiques de l'anse (2) - pharmacologie 1213
Diurétiques thiazidiques 1214
Diurétiques antialdostérone 1215
Autres diurétiques (1) et associations de diurétiques 1216
Autres diurétiques (2) et associations de diurétiques - pharmacologie 1217

Insuffisance rénale chronique (8) - troubles ostéo-articulaires 1233

Insuffisance rénale chronique (9) - anémie 1236

Insuffisance rénale chronique (10) - préparation à la dialyse 1240
Œdèmes réfractaires 1241
Syndrome néphrotique (1) 1242
Syndrome néphrotique (2) 1243
Transplantation rénale (1) 1244
Transplantation rénale (2) 1246
Transplantation rénale (3) 1248

Chélateurs du phosphore (1) 1234

Chélateurs du phosphore (2) 1235
Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) (1) 1237
Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) (2) 1238
Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) (3) 1239

Immunosupresseurs (transplantation) (1) .. 1245
Immunosupresseurs (transplantation) (2) .. 1247
Immunosupresseurs (transplantation) (3) .. 1249
Immunosupresseurs (transplantation) (4) .. 1250
Immunosupresseurs (transplantation) (5) .. 1251
Immunosupresseurs (transplantation) (6) .. 1252
Anticorps monoclonaux (transplantation) (1) 1253
Anticorps monoclonaux (transplantation) (2) 1254

NOTES

ACIDOSE MÉTABOLIQUE (1)

Diagnostic positif

Il repose sur la gazométrie artérielle.

• HCO^-_3 < 22 mmol/L : diminution des bases tampon : (soit consommation par des ions H^+ en excès ; soit perte digestive ou urinaire).

• $PaCO_2$ < 36 mmHg : tentative de compensation respiratoire afin de normaliser le pH.

• pH < 7,38 : acidose « non compensée ».

• pH normal : acidose « compensée ».

Conduite à tenir

Quatre réflexes immédiats en cas d'acidose sévère

Existe-t-il :

– un état de choc ?

– une insuffisance rénale sévère ?

– une acidocétose ?

– une hyperkaliémie ?

Calcul du trou anionique (TA)

TA « Classique » = [Na + K] - [Cl + HCO_3] = 16 ± 4 mmol/L.
TA « Simplifié » = [Na] - [Cl + HCO_3] = 12 ± 4 mmol/L.

• Le TA est augmenté en cas d'acidose métabolique par gain d'acide, et normal en cas d'acidose métabolique par perte de base.

• Le calcul permet donc d'approcher la cause de l'acidose métabolique.

Traitement

Traitement étiologique

Il sera appliqué chaque fois que possible ; lorsque l'acidose est modérée, il est parfois suffisant. Quelques exemples :

– acidocétose diabétique : réhydratation + insuline ;

– acidose lactique par biguanides : épuration extrarénale ;

– intoxication par l'éthylène glycol ou le méthanol : alcool éthylique ;

– prise en charge d'un état de choc, de convulsions, d'une diarrhée, etc.

Traitement symptomatique

► *En cas d'acidose sévère (pH < 7,10)*

• Soit épuration extrarénale (oligo-anurie, insuffisance rénale aiguë, hyperkaliémie sévère associée, ou cause toxique).

• Soit alcalinisation par **bicarbonate de sodium** IV.

La quantité de bicarbonate nécessaire est évaluée par la formule : mmoles de HCO_3^- à perfuser = espace de diffusion x correction souhaitée = [poids x 0,6] x [HCO_3^- souhaité - HCO_3^- réel]

En pratique, l'alcalinisation doit être partielle +++ (ramener les bicarbonates plasmatiques à 16 mmol/L en environ 6 h), les risques d'une correction trop rapide étant :

– une hyperventilation avec alcalose respiratoire (l'acidose du LCR se corrige plus lentement) ;

– une surcharge hydrosodée ;

– une hypoxie tissulaire (augmentation de l'affinité Hb-O_2 à pH alcalin) ;

– plus rarement une hypokaliémie.

Quatre solutés de **bicarbonate de sodium** IV (HCO_3^-, Na^+) sont disponibles :

– isotonique = 14 ‰ = voie périphérique ;

– hypertonique = 30 ‰ = voie centrale ;

– semi-molaire = 42 ‰ = voie centrale ;

– molaire = 84 ‰ = voie centrale.

1 g apporte 12 mmol de HCO_3^- et 12 mmoles de Na.

► *En cas d'acidose modérée/chronique*

L'alcalinisation orale est indiquée en cas :

• d'insuffisance rénale chronique :

– soit du ***BICARBONATE DE SODIUM OFFICINAL*** (2 à 8 g/j) : ***EAUX DE VICHY*** (500/j apportent 2 g de HCO_3Na), poudre en préparation officinale, gélules à 1 g,

– soit ***ALCAPHOR*** (**trométamol + citrates de sodium et de potassium**) (2 à 8 g/j *per os*), qui n'apporte pas de sel ;

• d'acidose tubulaire :

– de type I (distale) = le **citrate de potassium** a l'avantage de corriger simultanément l'acidose et l'hypokaliémie (en l'absence d'insuffisance rénale),

– de type II (proximale) = **bicarbonate de sodium**.

ACIDOSE MÉTABOLIQUE (2)

Causes des acidoses métaboliques

Acidose métabolique avec trou anionique simplifié augmenté (> 16 mM/L)
- Surcharge acide endogène :
  – céto-acidose (diabète, jeûne prolongé, stéatose hépatique éthylique) ;
  – acidose lactique (états de choc, intoxications, insuffisance hépatocellulaire, cancers, etc.) ;
  – rhabdomyolyses.
- Surcharge acide exogène (alcool méthylique, éthylène glycol, paraldéhyde, salicylés).
- Insuffisance rénale aiguë ou chronique terminale.

Acidose métabolique avec trou anionique simplifié normal (12 ± 4 mM/L)
- Perte digestive de bicarbonates :
  – diarrhée ;
  – fistules biliaires, duodénales et pancréatiques ;
  – urétéro-sigmoïdostomie (urines riches en Cl^- → réabsorption de Cl^- par le sigmoïde en échange de HCO_3^- !) ;
  – **colestyramine** (***QUESTRAN***) ;
  – $MgSO_4$; $CaCl_2$.
- Acidoses tubulaires rénales (proximale, distale).
- Rares cas de surcharge acide exogène avec apport chloré concomitant : HCl ; chlorhydrate d'arginine, de lysine, chlorure d'ammonium, **méthionine**.

ALCALOSE MÉTABOLIQUE (1)

Physiopathologie

Pour générer une alcalose métabolique il faut simultanément deux situations.

Une élévation des bicarbonates plasmatiques

- Soit par perte d'ions H^+ (digestive ou rénale), ce qui entraîne une génération d'ions HCO_3^-.
- Soit par apport excessif de bicarbonates (ou de ses précurseurs).
- Soit par diminution du volume de distribution des bicarbonates (déshydratation).

Un défaut d'élimination des bicarbonates

- Soit par diminution du débit de filtration glomérulaire.
- Soit du fait d'une réabsorption tubulaire accrue (déficit en chlore ou en potassium, déshydratation).

Diagnostic

Le diagnostic positif d'une alcalose métabolique est biologique :
– HCO_3^- > 26 mmol/L ;
– PCO_2 > 42 mmHg ;
– pH > 7,42 (alcalose non compensée) ou normal (alcalose compensée).

Traitement

Traitement étiologique

Il est suffisant dans la majorité des cas. Quelques exemples : arrêt d'une consommation d'alcalins, réduction de la posologie de **diurétiques**, traitement des vomissements, exérèse d'une tumeur villeuse, etc.

Traitement symptomatique

Il est exclusivement réservé aux alcaloses sévères (pH > 7,56) ou symptomatiques (troubles de vigilance, convulsions).

► *Apports de chlore*

L'objectif est de corriger les déficits en sodium, chlore et potassium en apportant du NaCl et du KCl par voie orale ou parentérale. Lorsque le traitement est efficace, il y a bicarbonaturie et le pH urinaire s'élève (passant en règle de 5,5 à plus de 8).

► *Acidification (rarement indiquée)*

Lorsque l'« apport de chlore » a échoué :
– soit **inhibiteur de l'anhydrase carbonique** (augmente l'excrétion urinaire de bicarbonates) : **acétazolamide** (***DIAMOX***) ;
– soit soluté acidifiant (chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'ammonium, acide chlorhydrique dilué) ; la quantité de mmoles à perfuser en 6 à 12 h est évaluée par la formule : [0,6 x poids du patient] x [bicarbonates plasmatiques - 24].

► *Dialyse*

Une séance d'épuration extrarénale est nécessaire lorsqu'une alcalose métabolique grave symptomatique survient chez un patient porteur d'une insuffisance rénale totale ou terminale.

ALCALOSE MÉTABOLIQUE (2)

Causes d'alcalose métabolique

Excès d'apports alcalins :
- apport exagéré de bicarbonates ou de ses précurseurs ;
- **antiacides** + résines échangeuses de cations ;
- syndrome des « buveurs de lait et alcalins ».

Alcaloses sensibles au chlore (avec déshydratation extracellulaire et chlorurie basse) :
- vomissements ou aspiration gastrique, tumeur villeuse du côlon ;
- **diurétiques** (chlorurie variable) ;
- correction rapide d'une hypercapnie chronique.

Alcaloses insensibles au chlore (pas de déshydratation, chlorurie variable, hypokaliémie profonde, parfois HTA) :
- hyperaldostéronisme primaire ;
- syndrome de Cushing, syndrome de Bartter et syndrome de Gitelman ;
- **pénicillines** à fortes doses.

DYSKALIÉMIES (1)

Métabolisme du potassium

• Le potassium est le principal cation intracellulaire. Les cellules musculaires abritent 98 % du potassium total de l'organisme. Une pompe (Na/K-ATPase) permet de maintenir un important gradient entre milieux intra- et extracellulaires.

• Les apports de potassium sont alimentaires (environ 4 g/j), et les sorties fécales (5 %, obligatoires) et rénales (95 %, régulables). Le maintien d'une kaliémie normale (3,5 à 5 mmol/L) est possible grâce à des transferts transcellulaires de potassium à court terme, et à une régulation rénale à long terme.

• Trois facteurs stimulent l'entrée du potassium dans les cellules :
– la stimulation β_2-adrénergique ;
– l'insuline ;
– un pH alcalin.

• Concernant la régulation rénale, après filtration glomérulaire, le potassium est totalement réabsorbé au niveau du tube contourné proximal et de l'anse de Henle. Une sécrétion distale permet son élimination urinaire. Cette sécrétion tubulaire distale est stimulée par l'hyperkaliémie, l'aldostérone, un pH alcalin, un débit urinaire élevé.

K^+ 1 g = 25 mmol de K^+
KCl 1 g = 13 mmol de K^+

Aliments riches en potassium (en mmol/100 g).
Fruits et légumes secs : 15 à 40.
Jambon fumé : 15.
Pommes de terre, champignons, épinards : 12.
Chocolat, bananes : 10.
Poissons, crustacés, viandes : 4 à 10.
Légumes et fruits frais : 5 à 7.
Jus de fruits (pour 100 mL) : 4.

Hyperkaliémie

Définition

K^+ plasmatique > 5 mmol/L.
L'hyperkaliémie suppose la conjonction de 2 facteurs :
– augmentation de l'apport potassique extracellulaire, alimentaire ou intracellulaire ;
– un défaut d'excrétion rénale.

Principales causes d'hyperkaliémie

► *Fausses hyperkaliémies*
Garrot serré, hémolyse *in vitro*, thrombocytose ou hyperleucocytose majeures.

► *Transfert extracellulaire du potassium*
• Acidose métabolique ou respiratoire.
• Destruction cellulaire massive (rhabdomyolyse, lyse tumorale des chimiothérapies).
• Hypo-insulinisme.
• Paralysie périodique hyperkaliémique.
• Traitement β-bloquant.
• Intoxication digitalique.

► *Défaut d'élimination rénale du potassium*
• Insuffisance rénale sévère (aiguë, chronique).
• Déficit minéralocorticoïde.
• Traitement par **spironolactone**, **amiloride**, **AINS**, **IEC**.

► *Surcharge exogène en potassium*
Perfusion intraveineuse, apports oraux (dont les sels de régime).

DYSKALIÉMIES (2)

Hypokaliémie

Définition

K^+ plasmatique ≤ 3,5 mmol/L.

Principales causes d'hypokaliémie

► *Insuffisance des apports alimentaires (3 g/j au minimum)*
• Anorexie, régimes.

► *Transfert intracellulaire accru du K^+*
• Alcalose aiguë (métabolique ou respiratoire).
• Insulinothérapie (surtout lors d'une acidocétose).
• Stimulation β_2-adrénergique.
• Hypothermie.
• Intoxication : **chloroquine**, **théophylline**, **baryum**.
• Vitaminothérapie B12 ou GM-CSF.
• Maladie de Westphal (autosomique dominante).

► *Pertes rénales de K^+ (kaliurèse « inappropriée » supérieure à 20 mmol/24 h)*
• Causes médicamenteuses :
– **diurétiques** : **acétazolamide**, de l'anse, thiazidiques, osmotiques ;
– tubulotoxiques : **lithium**, **cisplatine**, **amphotéricine B**, **pénicilline** à forte dose, etc.
– corticothérapie.
• Causes endocriniennes (avec HTA) :
– hyperaldostéronisme (primaire ou secondaire) ;
– autres hyperminéralocorticismes* ;
– hypercortisolisme endogène (syndrome de Cushing).
• Causes rénales :
– néphropathies interstitielles avec perte de sel ;
– acidoses tubulaires distales, acidocétose diabétique ;
– syndrome de Bartter, syndrome de Gitelman (maladies héréditaires touchant les cellules tubulaires rénales et mimant la prise de **diurétiques**, respectivement de l'anse et thiazidiques) ;
– polyurie (après levée d'obstacle, nécrose tubulaire, transplantation).

► *Pertes digestives de K^+ (kaliurèse « appropriée » en quelques jours < 20 mmol/24 h)*
• *Hautes* : vomissements, aspiration digestive. La perte d'HCl favorise une alcalose métabolique et un profond déficit chloré (chlorémie et chlorurie basses).
• *Basses* : diarrhée aiguë infectieuse, maladie des laxatifs, tumeur villeuse, VIPome, Zollinger-Ellison. Il y a souvent acidose métabolique (perte digestive de bicarbonates), et pas de déficit chloré.

► *Pertes cutanées de K^+*
• Sudation extrême.
• Brûlures étendues.

► *Hémodialyse, plasmaphérèse*

* Théoriquement contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale.

DYSKALIÉMIES (3) - HYPERKALIÉMIE

Traitement ambulatoire

Conditions nécessaires
– Hyperkaliémie modérée (< 6 mmol/L), chronique ou non rapidement évolutive.
– ECG normal.
– Cause identifiée et contrôlable.

Il s'agit souvent en pratique d'une hyperkaliémie chez un patient porteur d'une insuffisance rénale chronique, éventuellement dialysé. Outre l'insuffisance rénale, il faut rechercher un facteur associé (erreur de régime, médicament hyperkaliémiant).

Éviction des aliments riches en potassium

Fruits secs, bananes, cerises, légumes, chocolat, etc.

Arrêt des médicaments hyperkaliémiants

Antialdostérone*, **inhibiteurs de l'enzyme de conversion****, **AINS**, sels de régime (**sels de potassium**)***.

Traitement hypokaliémiant

• Correction d'une éventuelle acidose métabolique : ***EAUX DE VICHY*** : 500 mL/j.
• **Résine hypokaliémiante** (***KAYEXALATE***, ***CALCIUM SORBISTERIT***).
• **Diurétique hypokaliémiant** (**furosémide**, **bumétanide**).

Traitement hospitalier

Impératif dans les situations suivantes :
– hyperkaliémie sévère (> 6 mmol/L) ;
– hyperkaliémie rapidement évolutive (lyse cellulaire, insuffisance rénale aiguë) ;
– cause et évolutivité incertaines ;
– anomalies ECG.

Mise en condition du patient

• Hospitalisation en réanimation.
• Surveillance cardioscopique continue.
• Voie veineuse périphérique.

Mesures d'effet immédiat

Le but est d'obtenir une protection transitoire contre l'hyperexcitabilité myocardique (en cas d'anomalies ECG) : en l'absence de traitement digitalique, **gluconate de calcium** à 10 % : 1 amp. en IVL.

Mesures d'effet rapide (30 min)

Le but est de transférer le potassium en intracellulaire :
– alcalinisation : 50 cm^3 de **bicarbonate de sodium** à 42 ‰ en 15 min.
– perfusion intraveineuse de 500 mL de glucose à 30 % avec 30 UI d'insuline ordinaire en 30 min ;
– perfusion intraveineuse d'agents **β_2-mimétiques** : **salbutamol** 0,5 mg dans 100 mL en 15 min ;
Alcalinisation et glucosé/insuline sont souvent associés, mais contre-indiqués en cas d'œdème pulmonaire car ils aggravent la surcharge. Les agents β_2-mimétiques ont une efficacité inconstante et variable.

Mesures à efficacité retardée (2 h)

Résine hypokaliémiante : ***KAYEXALATE*** *per os* : 2 c-mes. (30 g) ou en lavement : 60 g.
Ces mesures ont une efficacité modérée, permettant le plus souvent de faire baisser la kaliémie de 1 à 1,5 mmol en 1 h, en attendant la mise en œuvre d'une séance d'épuration extrarénale.

Épuration extrarénale (EER)

Le plus souvent par hémodialyse contre un bain pauvre en potassium, qui permet de corriger complètement et rapidement la kaliémie. Une EER prolongée plus de 4 h, voire continue, est nécessaire lorsque l'hyperkaliémie est rapidement évolutive en raison d'une cause difficilement contrôlable (lyse cellulaire).

K^+ 1 g = 25 mmol de K^+
KCl 1 g = 13 mmol de K^+

* Théoriquement contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale.
** La survenue d'une hyperkaliémie avec poussée d'insuffisance rénale sous **IEC** doit faire évoquer une maladie rénovasculaire ; les **IEC** ne sont pas contre-indiqués en situation d'insuffisance rénale chronique, mais motivent une surveillance biologique stricte.
*** À éviter chez l'insuffisant rénal car très riches en K^+.

RÉSINES HYPOKALIÉMIANTES

■ Polystyrène sulfonate de sodium

KAYEXALATE					
Traitement initial : – 1 à 4 c-mes./j – ou en lavement (à garder 6 h, renouvelable) de 60 g dilués dans 100 mL de soluté glucosé à 10 % Traitement d'entretien (insuffisant rénal chronique, dialysé) : posologie variable (entre 3 c-mes./sem. et 2 c-mes./j)	30 c-mes. à 15 g (boîte 450 g)	36,14	II	100 %	1,20

■ Polystyrène sulfonate de calcium

CALCIUM-SORBISTERIT					
Idem ***KAYEXALATE***	25 c-mes. à 18 g (boîte 500 g)	20,11	II	100 %	0,80

PROPRIÉTÉS

Résines échangeuses de cations non résorbées, échangeant dans le tube digestif (côlon) potassium contre sodium (polystyrène de sodium) ou calcium (polystyrène de calcium). Efficacité retardée (3 à 4 h), permettant un abaissement progressif et transitoire de la kaliémie de 0,5 à 1,5 mmol/L.

INDICATIONS

Traitement des hyperkaliémies non menaçantes, au cours de l'insuffisance rénale aiguë ou chronique.

CONTRE-INDICATIONS

Hypercalcémie (pour le polystyrène de calcium).
Hypokaliémie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas de traitement prolongé (insuffisant rénal chronique, dialysé), surveiller régulièrement la kaliémie, la magnésémie, la phosphorémie (et la calcémie pour le polystyrène de calcium).
Un traitement préventif de la constipation est préconisé (**sorbitol** *per os*) afin d'éviter occlusion et hyperabsorption sodée (pour le polystyrène de sodium).

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs : constipation le plus souvent, avec risque de fécalome ; parfois nausées ou gastralgies.
Hypokaliémie (par surdosage).
Hypercalcémie (polystyrène de calcium, surtout en cas de traitement simultané par la **vitamine D**).
Surcharge sodée (polystyrène de sodium, surtout en cas de ralentissement du transit digestif chez l'insuffisant cardiaque).

DYSKALIÉMIES (4) - HYPOKALIÉMIE

Traitement curatif

Le traitement curatif d'une hypokaliémie est tout d'abord étiologique. Une supplémentation potassique est nécessaire lorsque l'hypokaliémie est sévère (< 2,5 mmol/L) ou lorsqu'elle survient chez un sujet digitalisé ou porteur d'une cardiopathie. La quantité de **potassium** à apporter et la voie d'administration dépendent essentiellement de l'existence ou non de troubles du rythme, de paralysies, et de troubles digestifs.

Limiter les risques d'accident cardiaque

- Arrêt d'un traitement digitalique si kaliémie < 3 mmol/L.
- Discuter l'arrêt de médicaments allongeant l'espace QT (risque de torsades de pointes).

Limiter les pertes potassiques

Il s'agit du traitement étiologique, lorsqu'une fuite rénale ou digestive peut être stoppée. Il faut notamment interrompre les médicaments hypokaliémiants. En cas d'hyperaldostéronisme secondaire, les **diurétiques épargneurs de potassium** (**spironolactone**, ***SOLUDACTONE***) peuvent limiter les pertes urinaires et aider à la correction d'une hypokaliémie.

Corriger le déficit potassique

► *Voie orale en l'absence de troubles du rythme, de paralysie, ou de trouble digestif*

- Alimentation riche en potassium : jus d'orange, pamplemousse, banane, fruits secs, légumes, chocolat.
- Supplémentation orale en sels de potassium : **chlorure de potassium** le plus souvent, corrigeant également le déficit chloré ; ***DIFFU-K***, 1 à 6 gél./j ou ***KALEORID LEO LP 600***, 1 à 6 cp./j ou ***KALEORID LEO LP 1000***, 1 à 4 cp./j. Prescrire en 2 à 3 prises à la fin des repas, avec un verre d'eau.

> Les sels alcalins de potassium (bicarbonate, citrate, gluconate) pérennisent l'alcalose et donc l'hypokaliémie : à éviter, sauf en cas d'acidose métabolique associée.

► *Voie veineuse en cas de troubles du rythme, paralysie, trouble digestif*

Sous surveillance cardioscopique continue : **chlorure de potassium** à diluer dans un soluté salé ou glucosé :

– concentration maximale : 4 g/L sur une veine périphérique (irritation, phlébite) ;
– débit à ne jamais dépasser : 1,5 g/h ;
– jamais d'injection intraveineuse directe (mort subite).

Traitement préventif

Un traitement préventif est souvent utile chez les patients soumis à un traitement hypokaliémiant, par exemple corticoïde ou diurétique.

En revanche, lorsqu'un **IEC** est associé au diurétique, la supplémentation potassique n'est généralement pas utile.

> K^+ 1 gramme = 25 mmol de K^+
> KCl 1 gramme = 13 mmol de K^+

POTASSIUM (1)

■ Chlorure de potassium

DIFFU-K					
Hypokaliémie : traitement préventif : 8 à 24 mmol/j ou curatif : 24 à 96 mmol/j	40 gél. à 8 mmol	2,61		65 %	0,07
KALEORID LP					
Kaleorid LP 600 mg Idem ***DIFFU-K***	30 cp. 8 mmol	1,96		65 %	0,07
Kaleorid LP 1 g Idem ***DIFFU-K***	30 cp. 13,4 mmol	2,57		65 %	0,09
POTASSIUM RICHARD					
Idem ***DIFFU-K***	16 càs à 11 mmol (fl. 250 mL) 20 sachets à 11 mmol 100 sachets à 11 mmol	2,67 3,07 HOP		65 % 65 %	0,17 0,15
POTASSIUM CHLORURE injectable					
Idem ***DIFFU-K***	100 amp. 10 mL à 7,46 % (10 mmol/10 mL) 100 amp. 10 mL à 15 % (20 mmol/10 mL) 100 amp. 10 mL à 20 % (26,8 mmol/10 mL)	HOP HOP HOP			

NB : La quantité indiquée est celle des laboratoires Aguettant ; les conditionnements des laboratoires Lavoisier sont les mêmes mais il n'y a que 10 ampoules par boîte.

POTASSIUM (2)

Gluconate de potassium

GLUCONATE DE POTASSIUM H3 SANTÉ					
Hypokaliémie, traitement préventif : 1 à 4 càs/j	17 càs à 10 mmol (fl. 250 mL)	2,24		65 %	0,13

Tartrate de potassium

NATI-K					
Hypokaliémie, traitement préventif : 1 à 6 cp./j	40 cp. à 4,26 mmol	2,35		65 %	0,06

POTASSIUM (3) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Cf. Dyskaliémies

INDICATIONS

Hypokaliémies : traitement curatif ou préventif (coprescription avec **diurétiques hypokaliémiants** ou **corticoïdes**).

CONTRE-INDICATIONS

Hyperkaliémie ; coprescription avec **IEC** ou **diurétiques épargneurs de potassium** (sauf hypokaliémie).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prudence (risque d'hyperkaliémie) : insuffisance rénale sévère, insuffisance surrénalienne, diabète sucré.
Comprimés : ingérer debout ou assis, avec de l'eau.
Voie veineuse : ne jamais dépasser 1,5 g/h ; jamais d'injection intraveineuse directe (IVD) sinon risque de mort subite par arrêt cardiaque ; voie périphérique : dilution dans un soluté salé ou glucosé isotonique, avec concentration ≤ 4 g/L sur une veine périphérique.
Préférer le **chlorure de potassium** en cas d'alcalose associée.

EFFETS SECONDAIRES

Voie orale : nausées, gastralgies, vomissements, diarrhée.
Voie veineuse : irritation veineuse (concentrations élevées) ; risque de mort subite (perfusion trop rapide).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'association aux **diurétiques hyperkaliémiants** ou aux **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** est contre-indiquée, sauf en cas d'hypokaliémie : dans ce cas un contrôle hebdomadaire de la kaliémie est initialement souhaitable le 1er mois.

HYPOKALIÉMIE DES DIURÉTIQUES (1)

Caractéristiques

Deux types de **diurétiques** d'usage courant sont pourvoyeurs d'hypokaliémies : les **diurétiques thiazidiques** principalement, et les **diurétiques de l'anse** à un degré moindre. Cette complication des **thiazides** ou des **diurétiques de l'anse** est rare (≤ 5 %), précoce (≤ 3 sem. de traitement) et dose-dépendante. Les hypokaliémies « tardives » (au-delà de la 3e semaine de traitement) sont liées soit à une augmentation de la posologie du, **diurétique**, soit à une réduction des apports potassiques alimentaires, soit à des pertes potassiques extrarénales (diarrhée).

Diagnostic

Lorsque la cause d'une hypokaliémie (K^+ < 3,5 mmol/L) est incertaine, un ionogramme urinaire est indispensable.

Kaliurèse basse (< 20 mmol/24 h) sans déficit chloré

Les pertes de potassium sont digestives basses (diarrhée, prise de laxatifs).

Déficit chloré intense (avec kaliurèse variable)

Il s'agit de vomissements.

Fuite rénale de potassium (kaliurèse > 40 mmol/j) chez un hypertendu

Il faut évoquer de principe, outre le rôle des **diurétiques**, certaines HTA secondaires (hyperaldostéronisme primaire, sténose artérielle rénale, hypercortisolisme, hyperminéralocorticisme, syndrome de Liddle).

Fuite rénale de potassium isolée et inexpliquée

Il s'agit d'une prise cachée de **diurétiques** ou d'une maladie tubulaire rénale (ex. : syndrome de Gitelman).

Conduite thérapeutique

Hypokaliémie modérée (> 3 mmol/L) liée à l'emploi de diurétiques hypokaliémiants

Le meilleur traitement est l'utilisation de la posologie minimale efficace des **diurétiques** (par exemple 12,5 à 25 mg d'**hydrochlorothiazide** (***ESIDREX***) dans le traitement de l'HTA).

Hypokaliémie sévère (< 3 mmol/L) ou persistante

- Supplémentation orale en **chlorure de potassium** (et en **chlorure de magnésium** en cas d'hypomagnésémie associée).
- Alimentation riche en potassium (jus d'orange, pamplemousse, bananes, fruits secs, chocolat).
- **Chlorure de potassium** : ***DIFFU-K***, ***KALEORID LEO LP 600***, ou ***KALEORID LEO LP 1000***, 1 à 2 cp./j.
- **Diurétique épargneur de potassium** : **spironolactone** (***ALDACTONE***) 75 à 300 mg/j, ou **amiloride** (***MODAMIDE***) 5 à 20 mg/j, la posologie efficace étant parfois élevée chez l'insuffisant cardiaque du fait de l'importance de l'hyperaldostéronisme secondaire.

L'**amiloride** (mieux toléré, en particulier par l'homme) est le produit de choix. Ces **diurétiques** épargnent en outre le magnésium.

Hypokaliémies sous diurétiques + IEC
La coprescription d'un **IEC** limite les pertes urinaires de potassium et rend l'hypokaliémie très rare : il n'est pas utile de prescrire systématiquement une supplémentation potassique.
Si une hypokaliémie survient (souvent lors des 3 premières semaines du traitement), il faut diminuer la posologie du diurétique, ou augmenter la posologie de l'IEC. En seconde intention, une supplémentation en **chlorure de potassium** est possible : dans ce cas, la kaliémie doit être surveillée de façon hebdomadaire (du fait du risque d'hyperkaliémie), sachant qu'un nouvel état d'équilibre sera atteint en 3 sem. L'adjonction d'une faible dose d'un **diurétique « épargneur de potassium »** à l'association **IEC-diurétique** est trop délicate à manier pour être conseillée en pratique extrahospitalière.

DIURÉTIQUES DE L'ANSE (1)

■ Furosémide

LASILIX FAIBLE					
1 à 2 cp./j en 1 à 2 prises	30 cp. séc. 20 mg	2,31	II	65 %	0,08
LASILIX					
1 à 6 cp./j en 1 à 2 prises	30 cp. séc. 40 mg	3,31	II	65 %	0,11
	100 cp. séc. 40 mg	HOP	II		
0,5 à 1 mg/kg/j IM ou IV	1 amp. 20 mg	1,14	II	65 %	1,14
	5 amp. 20 mg	HOP			
	25 amp. 20 mg	HOP	II		
LASILIX RETARD					
1 à 2 gél./j en 1 à 2 prises	30 gél. LP à 60 mg	4,79	II	65 %	0,16
	100 gél. LP à 60 mg	HOP	II		
LASILIX SPÉCIAL					
250 mg à 2 000 mg/j	50 cp. quadriséc. à 500 mg	HOP	II		
	5 amp. 250 mg	HOP	II		

■ Bumétanide

BURINEX					
1/2 à 6 cp./j	30 cp. séc. 1 mg	4,68	II	65 %	0,16
OAP : 1 amp., renouvelable à la demande	1 amp. 2 mg	8,22	II	65 %	8,22

■ Pirétanide

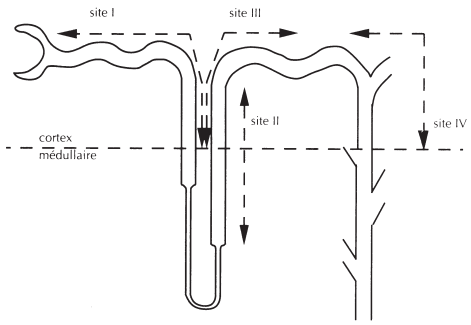
EURELIX					
HTA : 1 gél./j	30 gél. à 6 mg LP	7,86	II	65 %	0,26

HYPOKALIÉMIE DES DIURÉTIQUES (2)

Diurétiques (indications préférentielles)

PATHOLOGIE	CHOIX DU DIURÉTIQUE
Insuffisance cardiaque Cirrhose Syndrome néphrotique	**Furosémide** **Diurétique épargneur de potassium** ± **furosémide** (doses progressives) **Diurétique épargneur de potassium** ± **furosémide** (doses progressives)
Insuffisance rénale aiguë oligoanurique	Normalisation de la volémie puis **furosémide** IV à fortes doses
Hypertension artérielle : - essentielle - hyperaldostéronisme primaire - syndrome de Liddle	 Thiazidique ou **diurétique de l'anse** **Diurétique épargneur de potassium** **Amiloride** ou **triamtérène**
Hypercalcémie	Réhydratation puis **furosémide** IV et compensation de diurèse
Lithiase calcique + hypercalciurie	Thiazidique
Diabète insipide néphrogénique	Thiazidique
Hyperhydratation intracellulaire sévère	**Furosémide** + soluté salé hypertonique
Glaucome aigu	**Acétazolamide** *per os*/IV
Mal des montagnes	**Acétazolamide** *per os*
Alcalose de reventilation	**Acétazolamide** *per os*

Mode d'action des différents types de diurétiques



Site I, tube proximal : inhibiteur de l'anhydrase carbonique.
Site II, branche ascendante de l'anse de Henle : « diurétiques de l'anse ».
Site III, segment cortical de dilution et segment initial du tube distal : thiazides et dérivés.
Site IV, tube distal terminal et collecteur cortical : diurétiques antikaliurétiques (spironolactone, amiloride, triamtérèse).

DIURÉTIQUES DE L'ANSE (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Sulfamides diurétiques inhibant au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle la réabsorption du NaCl ; accessoirement, ils augmentent l'excrétion urinaire de potassium, du magnésium, et du calcium. Les **diurétiques de l'anse** ont une puissance dose-dépendante, et sont les seuls **diurétiques** couramment utilisables en situation d'insuffisance rénale avancée (Cl créatinine < 50 mL/min), moyennant l'utilisation de fortes doses.

Après administration orale, la résorption digestive du **bumétanide** (95 %) est meilleure que celle du **furosémide** (60 %) ; l'action débute rapidement (30 min) et est brève (6 à 8 h) ; les formes retard ont une action moins intense et plus prolongée : leur galénique est particulièrement adaptée au traitement de l'HTA, mais ne convient pas en cas d'insuffisance rénale (le pic de concentration tubulaire nécessaire à l'action diurétique est rarement obtenu).

Après injection parentérale, l'action natriurétique débute en 5 min et dure moins de 2 h ; elle est précédée d'un effet vasodilatateur veineux, utile en cas d'œdème pulmonaire. L'élimination des **diurétiques de l'anse** se fait par voie urinaire essentiellement et digestive accessoirement.

INDICATIONS

Voie orale : hypertension artérielle ; syndromes œdémateux d'origine rénale ou hépatique ou cardiaque ; insuffisance cardiaque congestive.

Voie parentérale : œdème aigu du poumon ; rétentions hydrosodées sévères d'origine cardiaque, rénale ou hépatique ; hypercalcémies sévères.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux **sulfamides**.

Encéphalopathie hépatique.

Insuffisance rénale par obstruction urinaire.

Déshydratation extracellulaire, hypovolémie.

Grossesse : pour **bumétanide** et **pirétanide** ; **furosémide** utilisable dans des circonstances exceptionnelles.

Allaitement : déconseillé (passage dans le lait maternel et réduction de la lactation).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale aiguë : écarter la possibilité d'une cause obstructive.

Surveillance biologique régulière (kaliémie, natrémie, créatininémie) en début de traitement.

Prudence particulière en cas de cirrhose (risque d'encéphalopathie hépatique), de coprescription de **digitaliques**, produits hypokaliémiants ou anti-arythmiques (en particulier chez les sujets cirrhotiques, insuffisants cardiaques ou dénutris : risque de troubles du rythme sévères et de torsades de pointes).

Diabète : risque de déséquilibre glycémique faible lorsque les posologies habituelles sont employées.

Interrompre 24 h avant un examen iodé.

Grossesse : les **diurétiques** sont contre-indiqués dans le traitement des œdèmes et de l'HTA gravidiques (risque de majoration de l'ischémie fœto-placentaire) ; le **furosémide** reste utilisable en cas de syndrome œdémateux lié à une affection rénale, cardiaque ou hépatique.

EFFETS SECONDAIRES

Déshydratation extracellulaire puis globale (avec hypernatrémie) en cas de surdosage (interrompre, réhydrater). L'hyponatrémie est rare : elle ne s'observe qu'en cas de régime désodé strict avec apports hydriques libres chez des patients ayant une forte activation du système rénine-aldostérone (insuffisance cardiaque sévère, cirrhose, certains syndromes néphrotiques).

Hypokaliémie : rare lorsque les doses employées sont modérées.

Risque d'encéphalopathie hépatique chez le cirrhotique.

Élévation (inconstante et modérée) de la glycémie, des lipides plasmatiques et de l'uricémie (± crises de goutte) ne devant pas faire interrompre le traitement.

Rarement : allergie cutanée, photosensibilisation, leucopénie, thrombopénie, insuffisance rénale immunoallergique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations déconseillées : **lithium** (risque de surdosage) ; médicaments entraînant des torsades de pointes.

Associations à manier avec prudence : **AINS**, **IEC**, **produits de contraste iodés**, **aminosides** injectables (risque d'insuffisance rénale aiguë) ; **corticostéroïdes**, **diurétiques**, **laxatifs** stimulants (risque d'hypokaliémie), **metformine** (risque d'acidose lactique), **antidépresseurs tricycliques** et **neuroleptiques** (risque d'hypotension orthostatique).

Phénytoïne : diminution de l'activité du **diurétique** (50 %).

Antiacides (diminution de l'absorption du **furosémide**) : respecter un intervalle de 2 h entre les prises.

DIURÉTIQUES THIAZIDIQUES

■ Hydrochlorothiazide

ESIDREX					
HTA : 1/2 à 1 cp./j	30 cp. séc. à 25 mg	2,62	II	65 %	0,09
	90 cp. séc. à 25 mg	6,49	II	65 %	0,07

■ Indapamide

FLUDEX					
HTA : 1 cp. le matin	30 cp. LP à 1,5 mg	10,76	II	65 %	0,36
Poso. max. : 2,5 mg/j	90 cp. LP à 1,5 mg	29,68	II	65 %	0,33
	100 cp. LP à 1,5 mg	HOP	II		
	30 cp. à 2,5 mg	12,57	II	65 %	0,42

PROPRIÉTÉS

Sulfamides diurétiques inhibant la réabsorption tubulaire de NaCl au niveau du segment cortical de dilution. Par ailleurs, augmentent l'excrétion urinaire de potassium et de magnésium ; réduisent la calciurie ; réduisent la diurèse en cas de diabète insipide néphrogénique.
Résorption digestive (50 à 80 %) ; délai d'action de 2 h, persistant 12 à 72 h selon les produits. Élimination urinaire sous forme inchangée. Passage transplacentaire et dans le lait maternel.

INDICATIONS

Hypertension artérielle.
Syndromes œdémateux d'origine rénale, hépatique, cardiaque.
Hypercalciuries idiopathiques.
Diabète insipide néphrogénique singulier.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux **sulfamides**.
Encéphalopathie hépatique.
Grossesse : contre-indiqué.
Allaitement : déconseillé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Inefficaces en cas d'insuffisance rénale chronique avancée (Cl créatinine < 50 mL/min).
Surveillance biologique régulière (kaliémie, natrémie, créatininémie) en début de traitement.
Prudence particulière en cas de cirrhose (risque d'encéphalopathie hépatique), ou de coprescription de **digitaliques**, produits hypokaliémiants ou antiarythmiques (en particulier chez les sujets cirrhotiques, insuffisants cardiaques ou dénutris : risque de troubles du rythme sévères et de torsades de pointes).
Risque de déséquilibre diabétique faible lorsque les posologies habituelles sont employées. Interrompre 24 h avant un examen iodé.

EFFETS SECONDAIRES

Hyponatrémie + déshydratation extracellulaire.
Hypokaliémie : risque faible (< 5 %) avec les doses actuellement préconisées dans le traitement de l'HTA.
Risque d'encéphalopathie hépatique chez le cirrhotique.
Élévation (inconstante et modérée) de la glycémie, des lipides plasmatiques et de l'uricémie (± crises de goutte) ne devant pas faire interrompre le traitement.
Hypercalcémie : rare, doit faire rechercher une hyperparathyroïdie associée.
Nausées, constipation, céphalées, paresthésies, flou visuel.
Rarement : allergie cutanée, photosensibilisation, leucopénie, thrombopénie, agranulocytose, anémie hémolytique, aplasie médullaire, insuffisance rénale immunoallergique, pancréatite aiguë.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations déconseillées : **lithium** (risque de surdosage) ; médicaments entraînant des torsades de pointes.
Associations à manier avec prudence : **AINS**, **IEC**, **produits de contraste iodés** (risque d'insuffisance rénale aiguë) ; **corticostéroïdes**, **diurétiques**, **laxatifs** stimulants (risque d'hypokaliémie), **metformine** (risque d'acidose lactique), **antidépresseurs tricycliques** et **neuroleptiques** (risque d'hypotension orthostatique), **calcium** (risque d'hypercalcémie).

DIURÉTIQUES ANTIALDOSTÉRONE

■ Spironolactone

ALDACTONE					
Per os : 1 à 3 mg/kg/j en 2 prises	30 cp. séc. à 25 mg 90 cp. séc. à 25 mg 30 cp. séc. à 50 mg 90 cp. séc. à 50 mg 30 cp. séc. à 75 mg 90 cp. séc. à 75 mg	8,87 24,29 8,87 13,68 12,81 18,71	II II II II II II	65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,30 0,27 0,30 0,15 0,43 0,21
SPIROCTAN					
Idem ***ALDACTONE***	30 gél. séc. à 50 mg 30 gél. séc. à 75 mg	5,15 6,92	II II	65 % 65 %	0,17 0,23

■ Canrénoate de potassium

SOLUDACTONE					
IVL ou perfusion : 200 à 800 mg/j	1 fl. 100 mg/2 mL	2,62	I	65 %	2,62

■ Éplérénone

INSPRA					
Réservé au traitement de l'insuffisance cardiaque post-infarctus et de l'hypertension artérielle 50 mg/j en 1 prise Posologie à atteindre progressivement en 4 sem. en fonction de la kaliémie Débuter p. ex. à 25 mg 1 j/2	28 cp. à 25 mg 50 cp. à 25 mg 28 cp. à 50 mg	70,22 HOP 70,22	I I I	65 %	2,51 2,51

PROPRIÉTÉS

Diurétiques épargneurs de potassium agissant par antagonisme compétitif des récepteurs tubulaires de l'aldostérone. Action antiminéralocorticoïde maximale après 48 à 72 h de traitement, et effets natriurétique et antihypertenseur modérés mais prolongés (24 à 48 h). Résorption digestive lente, suivie d'une biotransformation en de nombreux métabolites, puis d'une élimination prolongée mixte (urinaire et fécale). Propriétés antiandrogéniques. Faibles inducteurs enzymatiques.

INDICATIONS

Traitement de l'hyperaldostéronisme primaire par hyperplasie bilatérale des surrénales.
Hypertension artérielle essentielle.
Hypokaliémies modérées liées à un traitement diurétique (de l'anse, thiazidique).
Œdèmes avec hyperaldostéronisme secondaire : syndrome néphrotique, cirrhose décompensée, rétention hydrosodée de l'insuffisance cardiaque, œdèmes cycliques idiopathiques.
Traitement adjuvant au cours de la myasthénie.
L'**éplérénone** est réservée au traitement de l'insuffisance cardiaque post-infarctus et de l'hypertension artérielle.

CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance rénale sévère ou aiguë. Hyperkaliémie. Association au **potassium** ou à d'autres produits hyperkaliémiants (sauf hypokaliémie).
Insuffisance hépatique terminale. Hypersensibilité connue à la **spironolactone**.
Troubles graves de la conduction auriculoventriculaire (pour la forme).
Grossesse : contre-indiqué.
Allaitement : déconseillé (passage dans le lait maternel, réduction de la lactation).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance régulière de la kaliémie (notamment en début de traitement) et des fonctions rénales et hépatiques (notamment chez les diabétiques, sujets âgés ou traités par un **diurétique** puissant).
Éviter chez les cirrhotiques avec natrémie < 130 mmol/L et chez les sujets susceptibles de présenter une acidose.

EFFETS SECONDAIRES

Hyperkaliémie (principalement en cas de surdosage, d'insuffisance rénale ou de diabète déséquilibré). Risque de déshydratation faible. Effets endocriniens chez l'homme (gynécomastie dose-dépendante le plus souvent réversible, impuissance), et chez la femme (troubles des règles). Nausées, vomissements, diarrhée. Réactions cutanées allergiques. Somnolence, céphalées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées du fait du risque d'hyperkaliémie (sauf en cas d'hypokaliémie chronique, si un contrôle hebdomadaire de la kaliémie dans le premier mois est possible) : **potassium**, **diurétiques hyperkaliémiants** (**amiloride**, **triamtérène**) et **IEC**.
Association déconseillée : **lithium**.
Associations à utiliser avec précautions : **AINS**, **produits de contraste iodés**, **biguanides**, **diurétiques hypokaliémiants**, **antidépresseurs tricycliques**, **neuroleptiques**.

AUTRES DIURÉTIQUES (1) ET ASSOCIATIONS DE DIURÉTIQUES

Amiloride et triamtérène

■ Amiloride

MODAMIDE					
1 à 6 cp./j en 1 à 2 prises	30 cp. à 5 mg	2,94	II	65 %	0,10

■ Triamtérène + diurétique thiazidique

ISOBAR					
Triamtérène 150 mg + **Méthyclothiazide** 5 mg HTA : 1/2 à 1 cp./j	30 cp. séc.	6,42	II	65 %	0,21
PRESTOLE					
Triamtérène 50 mg + **hydrochlorothiazide** 25 mg HTA : 1 à 2 gél./j	30 gél.	6,17	II	65 %	0,21

Associations de diurétiques

■ Furosémide + spironolactone

ALDALIX					
Spironolactone 50 mg + **Furosémide** 20 mg Insuffisance cardiaque : 1 à 2 gél./j	30 gél. 90 gél. 100 gél.	8,56 23,37 HOP	II II II	65 % 65 %	0,29 0,26

■ Furosémide + amiloride

LOGIRÈNE					
Amiloride 5 mg + **Furosémide** 40 mg HTA, syndromes œdémateux : 1 à 6 cp./j	30 cp. séc.	6,62	I	65 %	0,22

■ Hydrochlorothiazide + amiloride

MODURETIC					
Amiloride 5 mg + **Hydrochlorothiazide** 50 mg HTA, syndromes œdémateux : 1/2 à 1 cp./j	30 cp. séc.	3,92	I	65 %	0,13

■ Altizide + spironolactone

ALDACTAZINE					
Altizide 15 mg + **Spironolactone** 25 mg HTA, syndromes œdémateux : 1 à 2 cp./j	30 cp. séc. 90 cp. séc. 100 cp. séc.	5,99 16,06 HOP	II II II	65 % 65 %	0,20 0,18
SPIROCTAZINE					
Idem ***ALDACTAZINE***	30 cp. séc. à 25 mg	5,64	II	65 %	0,19

AUTRES DIURÉTIQUES (2) ET ASSOCIATIONS DE DIURÉTIQUES PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Diurétiques épargneurs de potassium, à effets antihypertenseur et natriurétique modérés. Leur activité est comparable à celle de la **spironolactone** mais leur action se situe au niveau du tube distal des tubules rénaux (canal sodium épithélial) et est indépendante de l'aldostérone. Après administration orale, l'action apparaît en 3 à 6 h et persiste 12 à 24 h, passage transplacentaire et dans le lait maternel.

INDICATIONS

Complément des **diurétiques hypokaliémiants**. Hypertension artérielle secondaire à un syndrome de Liddle (mutations activatrices du canal sodium épithélial).
Hypertension artérielle par hyperaldostéronisme primaire (en particulier hyperplasie bilatérale des surrénales chez l'homme).
Ascite et œdèmes des cirrhotiques.
Insuffisance cardiaque congestive.

CONTRE-INDICATIONS

Hyperkaliémie, association au **potassium**.
Insuffisance rénale, insuffisance hépatocellulaire avancée.
Hypersensibilité connue aux différents produits.
Triamtérène : carence en folates.
Grossesse : contre-indiqué.
Allaitement : éviter (passage dans le lait maternel, réduction de la lactation).
Éviter chez l'enfant.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éviter chez les cirrhotiques avec natrémie ≤ 125 mmol/L et chez les sujets susceptibles de présenter une acidose.
Surveillance régulière de la kaliémie, des fonctions rénale et hépatique (notamment chez les diabétiques, les sujets âgés ou traités par un **diurétique** puissant), et de la NFS en cas d'utilisation prolongée du **triamtérène**.

EFFETS SECONDAIRES

Hyperkaliémie (principalement en cas de surdosage, d'insuffisance rénale ou de diabète déséquilibré).
Risque de déshydratation faible (sauf surdosage).
Encéphalopathie chez les cirrhotiques.
Troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée ou constipation), réactions cutanées allergiques.
Triamtérène : possibilité d'anémie mégaloblastique par carence en folates et de lithiase urinaire médicamenteuse.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées du fait du risque d'hyperkaliémie (sauf en cas d'hypokaliémie chronique, si un contrôle hebdomadaire de la kaliémie dans le premier mois est possible) : **potassium**, **diurétiques hyperkaliémiants** (antialdostérone) et **IEC**.
Association déconseillée : **lithium**.
Associations à utiliser avec précautions : **AINS**, **produits de contraste iodés**, **biguanides**, **diurétiques hypokaliémiants**, **antidépresseurs tricycliques**, **neuroleptiques**.

Associations de diurétiques

Les associations de diurétiques (**diurétique de l'anse** ou **thiazidique** + **diurétique épargneur de potassium**) offrent deux avantages : (1) une action complémentaire (sur 2 sites tubulaires différents) qui rend l'action salidiurétique plus efficace ; (2) des effets opposés sur la kaliémie, qui ne dispensent toutefois pas d'une surveillance prolongée (au long cours, quelques hypokaliémies ont pu être observées).

DÉSHYDRATATION EXTRACELLULAIRE (1)

Rappel physiopathologique

La perte d'eau et de sel, iso-osmotique au plasma, aboutit à une déshydratation extracellulaire pure.

Diagnostic positif

– perte de poids ;
– soif ;
– tachycardie ;
– hypotension artérielle : orthostatique, puis permanente, voire collapsus ou choc ;
– veines plates (jugulaires externes) ;
– pli cutané et peau sèche (sauf pertes sudorales) ;
– hémoconcentration (élévation de l'hématocrite et des protides) ;
– élévation de l'urée et de la créatinine ;
– élévation de l'uricémie ;
– alcalose métabolique « de contraction ».

Diagnostic étiologique

Pertes hydrosodées extrarénales : la réponse rénale est « appropriée »

• Réabsorption maximale d'eau et de sel (diurèse < 400 cm^3/j et natriurèse < 20 mmol/L).
• Élimination maximale des déchets : urines concentrées, riches en urée (urinaire/plasmatique > 10) et en créatinine (urinaire/plasmatique > 40).

Pertes hydrosodées rénales : la réponse rénale est « inappropriée »

• Urine abondante et natriurèse > 30 mmol/L.
• Urée urinaire/plasmatique < 10 et créatinine urinaire/plasmatique < 20.

Traitement symptomatique

Apports hydrosodés isotoniques équivalents à la perte de poids.

Voie d'administration

► *Orale, en l'absence de vomissements et de signes de gravité*
– Alimentation riche en sel, bouillons salés.
– Sachets ou gélules de NaCl à 1 g en plus de l'alimentation normale.

► *Veineuse, en cas de vomissements ou signes de gravité (hypotension)*
Soluté salé isotonique (NaCl à 9 ‰) ou **bicarbonate de sodium** à 14 ‰ en cas d'acidose métabolique associée.

► *Sous-cutanée, en cas de réduction du capital veineux (sans apports potassiques)*

Quantité d'eau et de sel à apporter

Perte de poids (1 litre d'eau par kg perdu), avec 9 g de NaCl/L. Lorsque le poids antérieur n'était pas connu, le déficit extracellulaire peut être estimé à 20 % x poids x (Hte/Hte normale - 1).

Rapidité de correction

Elle dépend de l'importance initiale du déficit, de la persistance ou non de la cause, et de la réponse au remplissage (efficacité clinique et biologique, tolérance cardiaque).

Surveillance

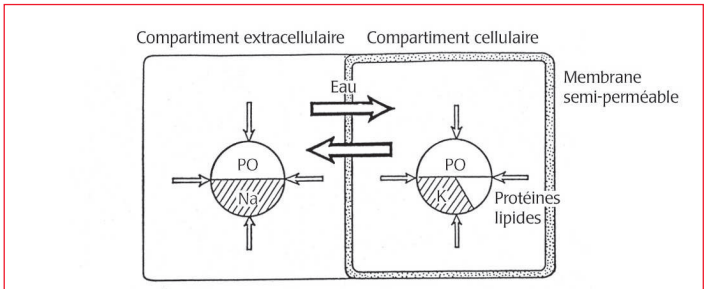
– Pression artérielle et fréquence cardiaque.
– Poids, diurèse, téguments.
– Pression veineuse centrale parfois.
– Biologie : régression de l'hémoconcentration et de l'insuffisance rénale fonctionnelle.
– Surveillance de la cause de la DEC.

Traitement étiologique

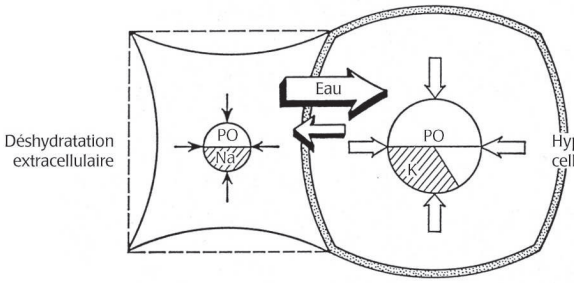
• Pertes digestives : vomissements, diarrhée, aspiration digestive, fistule ; 3^e secteur (occlusion, pancréatite, péritonite).
• Pertes rénales : **diurétiques**, insuffisance surrénalienne, levée d'obstacle, néphropathie avec « perte de sel » (atteintes interstitielles aiguës ou chroniques, polykystose, néphronophtise), diabète décompensé, etc.
• Pertes cutanées : brûlures, coup de chaleur, mucoviscidose.

DÉSHYDRATATION EXTRACELLULAIRE (2)

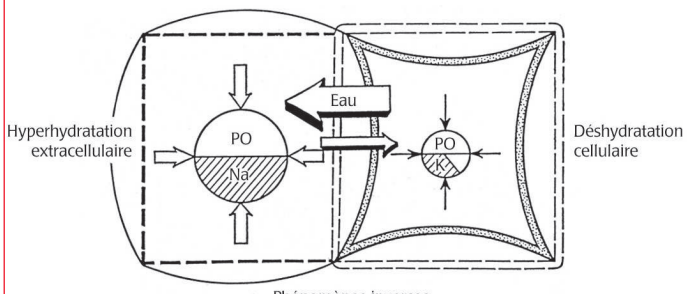
Mouvements de l'eau entre les compartiments – Rôle des forces osmotiques



Équilibre osmotique entre les compartiments. Pas de passage apparent de l'eau entre eux.



La chute du Na entraîne une baisse de la pression osmotique du compartiment extracellulaire et par suite une hyperhydratation cellulaire
Mais la natrémie peut apparaître normale si la réduction volumétrique du compartiment est parallèle à la diminution du capital sodé du milieu intérieur



Phénomènes inverses.

PO : pression osmotique

HYPERHYDRATATION INTRACELLULAIRE (1)

Diagnostic

Une hyponatrémie (< 135 mmol/L) traduit le plus souvent une hyposmolalité plasmatique efficace, qui a pour conséquence un transfert d'eau du secteur extracellulaire vers le secteur intracellulaire : hyperhydratation intracellulaire. Les signes cliniques sont digestifs (nausées, vomissements, anorexie, dégoût de l'eau) et neuro-psychiques (céphalées, asthénie, troubles de la vigilance, confusion, délire, crampes musculaires, hypertonie extrapyramidale, signe de Babinski, myoclonies, fasciculations). Les complications les plus redoutables sont coma profond et crises convulsives.

Hyponatrémies sans hyperhydratation intracellulaire

Les causes sont les suivantes (le traitement est étiologique).

Secteur intracellulaire normal ou « fausse hyponatrémie »

- Hyperprotidémie majeure (> 90 g/L) : myélome, Waldenstöm.
- Hyperlipidémie majeure (> 30 g/L) : syndrome de Zieve, diabète déséquilibré, syndrome néphrotique, etc.

Déshydratation intracellulaire (cas très rares)

- Hyperosmolaires (**mannitol**, **glycérol**, **dextrans**, **produits de contraste**).
- Résorption de glycocolle, résections endoscopiques de prostate.
- Intoxications : méthanol, éthanol, trichloroéthane, bière.
- Élévation très rapide de l'urée ou de la glycémie.

Hyponatrémies traduisant une hyperhydratation intracellulaire

Hyponatrémie avec hyperhydratation extracellulaire

C'est une hyperhydratation globale car intracellulaire (hyponatrémie) + extracellulaire (prise de poids, œdèmes) : rétention hydrosodée, avec excès relatif d'eau.

► *Traitement étiologique*

C'est le traitement d'une insuffisance cardiaque droite et/ou globale, d'une cirrhose décompensée, d'un syndrome néphrotique ou d'une insuffisance rénale avancée.

► *Traitement symptomatique*

Déplétion hydrosodée avec des pertes hydriques supérieures aux pertes sodées :
– régime restreint en sel (2 g/j) et en eau (500 mL/j) ;
– **diurétiques de l'anse** (**furosémide**, **bumétanide**) ou **antialdostérone** (**spironolactone**) ;
– **diurétiques** intraveineux avec une perfusion de sérum salé hypertonique dans les formes sévères ;
– en cas d'insuffisance rénale terminale, discuter l'ultrafiltration.

Hyponatrémie avec déshydratation extracellulaire

C'est une hyperhydratation intracellulaire (hyponatrémie) + déshydratation extracellulaire : déplétion hydrosodée avec pertes sodées > pertes hydriques.

► *Traitement étiologique*

Limiter les pertes hydrosodées cutanées, digestives ou rénales ; un exemple : accident des **diurétiques** (*cf. infra*).

► *Traitement symptomatique*

- Correction de la déshydratation extracellulaire.
- Correction du déficit sodé relatif (secteur intracellulaire) :

– en cas de troubles neuropsychiques : sérum salé hypertonique IVSE ;
– en cas de patient peu symptomatique : suppléments sodés alimentaires (NaCl 10 à 20 g/j).

Accident des diurétiques

Contexte : thiazidiques à forte dose, régime désodé strict, apports hydriques libres.
Physiopathologie : (1) perte hydrique sodée sous thiazidiques, avec déshydratation ; (2) soif importante mais apports hydriques exclusifs ; (3) capacité de dilution de l'urine limitée (**thiazide**, insuffisance rénale fonctionnelle, élévation de l'ADH).
Présentation clinique : hyponatrémie + déshydratation extracellulaire.
Prévention : **thiazides** à doses appropriées (12,5 à 25 mg d'**hydrochlorothiazide** au maximum), pas de régime sans sel strict, boissons 1 500 mL/j au plus.

HYPERHYDRATATION INTRACELLULAIRE (2)

Hyponatrémie avec secteur extracellulaire normal

C'est une rétention hydrique pure ou « hyponatrémie de dilution ». Malgré une discrète prise de poids, il n'y a pas d'œdèmes ; la natriurèse est adaptée aux apports sodés alimentaires.

► *Traitement étiologique*

- Limiter des apports hydriques excessifs (potomanie, perfusions hypotoniques massives).
- Opothérapie en cas d'opsiurie endocrinienne (hypothyroïdie, insuffisance cortico-surrénalienne).
- Cause d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) : infection, néoplasie, etc.

► *Traitement symptomatique*

- Obtenir une déplétion hydrique pure (apportant moins d'eau alimentaire qu'il n'en est perdu au quotidien par voie cutanée, respiratoire et rénale).
- Restriction hydrique (500 mL/j) et apports sodés normaux.
- Lédermicine ou **lithium** (action anti-ADH) en dernier recours en cas d'hyponatrémie symptomatique persistante malgré la restriction hydrique.

Vitesse et seuil de correction d'une hyponatrémie

Vitesse de correction

La natrémie devra être corrigée d'autant plus lentement qu'elle est chronique.

► *Hyponatrémie chronique*

L'adaptation des neurones à l'hyponatrémie les rend en effet très sensibles à la moindre déshydratation, exposant au risque de myélinolyse centro-pontine. Cet accident neurologique effroyable survient électivement en cas de correction trop rapide d'une hyponatrémie chronique.

> La règle est donc de ne pas augmenter la natrémie de plus de 0,5 mmol/L/h.

Ceci suppose une surveillance régulière du ionogramme en milieu hospitalier dans les cas où un traitement parentéral a été décidé.

► *Hyponatrémie aiguë symptomatique*

Dans les hyponatrémies aiguës symptomatiques, la vitesse de correction de l'hyponatrémie peut être plus élevée, en particulier en cas de coma ou convulsions, sans toutefois dépasser 2 mmol/L/h le premier jour, et 1 mmol/L/h les jours suivants.

Seuil de correction

Chez l'alcoolique ou le patient dénutri, il ne faut jamais s'acharner à corriger complètement la natrémie, du fait du risque de myélinolyse centro-pontine. On peut se contenter d'un seuil plus bas (par exemple 125 à 130 mmol/L) pour lequel il n'y a en règle pas de trouble clinique.

HYPONATRÉMIE SANS HYPERHYDRATATION INTRACELLULAIRE		HYPONATRÉMIE TRADUISANT UNE HYPERHYDRATATION INTRACELLULAIRE		
Secteur intracellulaire normal ou fausse hyponatrémie	Hyperhydratation intracellulaire	Hyponatrémie avec hyperhydratation extracellulaire	Hyponatrémie avec déshydratation extracellulaire	Hyponatrémie secteur extracellulaire normal
• Hyperprotéinémie majeure • Hyperlipidémie majeure	• Hyperosmolarité • Glycocolle • Intoxications (éthanol, méthanol, bière, trichloroéthane) • Élévation rapide de la glycémie ou de l'urée	• Insuffisance cardiaque droite ou globale • Cirrhose décompensée • Syndrome néphrotique • Insuffisance rénale avancée	• Diurétiques thiazidiques	• Potomanie • Perfusions hypotoniques • Hypothyroïdie • Insuffisance surrénale • SIADH

INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË (1)

Diagnostic

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est définie par une diminution rapide (quelques heures à quelques jours) du débit de filtration glomérulaire (DFG), se traduisant en pratique par une élévation de la créatininémie.

Les deux meilleurs arguments en faveur du caractère aigu d'une insuffisance rénale sont :
– créatininémie récente normale ;
– reins de taille normale (ils sont petits en cas d'insuffisance rénale chronique, sauf en cas de polykystose, amylose, diabète, obstruction, thrombose veineuse rénale).
L'hypocalcémie vraie, l'anémie normochrome normocytaire arégénérative et l'HTA chronique au fond d'œil plaident plutôt en faveur de la chronicité.

Il faut préciser rapidement :
– les caractéristiques de la diurèse : anurie (< 100 mL/j en l'absence de globe vésical), oligurie (< 400 mL/j), ou diurèse conservée ;
– les éléments de gravité justifiant un traitement symptomatique immédiat : hyperkaliémie, acidose métabolique sévère, œdème aigu pulmonaire, PA diastolique > 120 mmHg ;
– la cause de l'IRA : par obstacle (urinaire ou vasculaire), fonctionnelle, parenchymateuse.

Traitement symptomatique quelle que soit la cause

Potassium

Hyperkaliémie menaçante et œdème pulmonaire doivent être traités en urgence, en attendant qu'une séance d'épuration extrarénale puisse être réalisée.

Apports hydriques

Ils sont en moyenne « diurèse + 500 mL/j », et les apports en sel sont adaptés à la natriurèse des 24 h. Ces valeurs seront revues au jour le jour : à la baisse (si possible) en cas de surcharge, à la hausse en cas de déshydratation.

Alimentation

Elle sera selon les cas orale, par sonde nasogastrique ou parentérale, apportant en moyenne tous les jours 35 kcal/kg et 0,8 g/kg de protides, avec une supplémentation en **vitamines B1** et **B6**.
La prévention des gastrites aiguës de stress repose sur l'alimentation et les **inhibiteurs de la pompe à protons**.

Épuration extrarénale

Certains éléments cliniques ou biologiques plaident pour une épuration extrarénale immédiate.

► *Éléments cliniques*
- Surcharge hydrosodée (œdème pulmonaire, épanchement péricardique compressif).
- Encéphalopathie.
- Hémorragie digestive.
- Toxique dialysable.

► *Éléments biologiques*
- Kaliémie > 7 mmol/L ou hyperkaliémie rapidement progressive.
- Urée > 35 mmol/L.
- Acidose métabolique sévère (réserve alcaline < 8 mmol/L, pH < 7,2).

► *Rythme des séances*
Le rythme des épurations dépend de l'état d'hydratation, de l'existence ou non d'une diurèse, et des valeurs de l'urée et de la créatinine : il est habituel d'effectuer une séance de dialyse dès que l'urée est ≥ 35 mmol/L.

► *Technique*
L'hémodialyse est la technique la plus employée, et nécessite la mise en place d'une voie d'abord vasculaire centrale temporaire, idéalement fémorale ou jugulaire.
Hémofiltration continue et hémodiafiltration continue (qui combine ultrafiltration et dialyse) sont mieux tolérées au plan hémodynamique, d'où leur intérêt dans les cas les plus difficiles.
La dialyse péritonéale est rarement utilisée en situation d'insuffisance rénale aiguë.

INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË (2)

IRA par obstacle urinaire

Un obstacle (complet ou incomplet) à l'écoulement urinaire doit être recherché, que la diurèse soit conservée ou non. Outre le contexte, l'examen clinique, une échographie rénale est systématiquement programmée à la recherche d'une dilatation des cavités pyélocalicielles. La sensibilité de cet examen n'est ici que de 85 % (parfois négatif si obstruction récente, fibrose rétropéritonéale, déshydratation associée).

Les causes les plus fréquentes sont les tumeurs prostatiques, les néoplasies (pelviennes ou rétropéritonéales) et les lithiases.

Le drainage de l'urine retenue en amont de l'obstacle doit être rapide, et peut faire appel à plusieurs techniques. Dans la plupart des cas, le traitement étiologique est effectué dans un second temps, « à froid ».

Globe vésical

- Soit sondage urétral (contre-indiqué en cas de prostatite ou d'orchiépididymite).
- Soit cathétérisme sus-pubien (sous anesthésie locale, après contrôle de l'hémostase, à éviter en cas de suspicion de cancer vésical).

Obstruction du haut appareil

- Soit montée de sonde(s) endo-urétérale(s) sous anesthésie générale, avec antibioprophylaxie.
- Soit néphrostomie percutanée écho-guidée (uni- ou bilatérale).

Un « **syndrome de levée d'obstacle** » est fréquent après un obstacle complet prolongé impliquant :

– dépistage : surveillance horaire de la diurèse ;

– compensation totale des pertes urinaires au cours des 24 premières heures avec 50 % de soluté salé intraveineux isotonique et 50 % de glucosé à 5 %. La compensation sera progressivement réduite pour ne pas entretenir la polyurie.

Après levée d'une obstruction complète, une récupération complète est prévisible si le traitement est précoce (< 3 j), tandis qu'une insuffisance rénale chronique séquellaire de gravité variable est quasi constante si la prise en charge est tardive (> 3 sem.).

IRA par obstruction vasculaire

Obstruction artérielle rénale

- Sur rein unique le plus souvent, elle survient du fait d'une thrombose, d'une dissection, ou d'une embolie d'origine cardiaque. Ce diagnostic doit être envisagé chez les patients âgés, athéromateux, et porteurs d'une cardiopathie emboligène.
- Le Doppler artériel ou la scintigraphie confirment l'absence de flux artériel rénal.

Radiologie interventionnelle ou chirurgie doivent être discutées.

Thrombose bilatérale des veines rénales

- Origine rare d'IRA, dont la cause quasi exclusive chez l'adulte est le syndrome néphrotique par glomérulonéphrite extramembraneuse.
- Hématurie, lombalgies, fièvre, embolie pulmonaire sont possibles. Doppler, scanner ou IRM sont les meilleurs examens diagnostiques actuels.

Le traitement repose sur une anticoagulation efficace prolongée.

INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË (3)

IRA fonctionnelle

Diagnostic

L'insuffisance rénale fonctionnelle est due à une baisse du flux sanguin rénal, ou « hypoperfusion » rénale.

La cause fonctionnelle d'une insuffisance rénale sera suspectée devant :
– un contexte d'hypoperfusion rénale ;
– des urines, typiquement pauvres en sel et concentrées en déchets (urée, créatinine).

• Cette réponse tubulaire rénale est « adaptée » à la situation d'hypoperfusion, car les tubules sont anatomiquement et fonctionnellement normaux ; à l'inverse, en cas de lésions tubulaires organiques, il existe une fuite sodée inappropriée et un défaut d'excrétion des déchets.

• Le diagnostic de certitude est en fait rétrospectif : retour à la fonction rénale antérieure après rétablissement d'une perfusion rénale normale. En cas de traitement tardif, des lésions organiques du parenchyme rénal (nécrose tubulaire) peuvent se constituer.

Traitement

► *En cas de déshydratation, collapsus ou choc de type hypovolémique*

• Interrompre les **antihypertenseurs** et les médicaments perturbant l'hémodynamique intrarénale (**IEC** et **AINS** en particulier).

• Rétablir une volémie normale : expansion volémique rapide par **soluté cristalloïde** (soluté salé isotonique), **colloïde** (macromolécules), ou **dérivés du sang** (choc hémorragique) sous surveillance clinique voire hémodynamique (pression veineuse centrale).

► *En cas d'incompétence myocardique*

• Drogues tonicardiaques ou **antiarythmiques**. L'expansion volémique est logique en cas d'insuffisance cardiaque droite, mais contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque gauche.

Principales causes d'hypoperfusion rénale

Déshydratation extracellulaire (pertes hydrosodées rénales, digestives, cutanées), collapsus ou choc de type hypovolémique.
Insuffisance cardiaque (droite ou globale), tamponnade.
Hypovolémie efficace (certains syndromes néphrotiques, syndrome hépatorénal).
Certains médicaments (**IEC**, **AINS**), en cas de sténose bilatérale des artères rénales, déshydratation, ou néphroangiosclérose associée(s).

Indices biologiques d'insuffisance rénale fonctionnelle

Na urinaire (mmol/L) < 20
Fe* Na (U/P Na ÷ U/P créat) < 1 %
Na/K (urinaire) < 1
Créatinine (urinaire/plasmatique) > 40
En pratique, ces indices urinaires ne sont interprétables qu'en l'absence de traitement diurétique (ce qui est rare), et en l'absence d'insuffisance rénale chronique organique sous-jacente.

IRA parenchymateuse

Les causes d'IRA parenchymateuse sont très nombreuses (*cf.* encadré).

Nécrose tubulaire

• Dans 90 % des cas, l'IRA parenchymateuse est une **nécrose tubulaire aiguë** : la cause en est facilement identifiée, et la biopsie rénale n'est pas utile.

• La réparation des lésions épithéliales tubulaires et la reprise progressive des fonctions rénales demandent en moyenne 3 sem., durant lesquelles plusieurs séances d'épuration extrarénale seront nécessaires.

• En cas d'anurie initiale, il est intéressant de tenter de « relancer la diurèse » après normalisation de la volémie grâce à l'emploi de **diurétiques de l'anse** à fortes doses et/ou **dopamine** à faibles doses (3 µg/kg/min) : le débit de filtration glomérulaire ne change pas, mais la réanimation est plus facile et la fréquence des dialyses moindre.

* Fe : Fraction d'excrétion.

INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË (4)

Autres IRA parenchymateuses

• Leur diagnostic est souvent difficile à établir.

• L'anamnèse, l'examen clinique, et certains examens complémentaires (biologie, imagerie) donnent parfois une orientation étiologique précise ; le plus souvent, une biopsie rénale est utile afin de porter un diagnostic exact et d'apprécier l'étendue des lésions.

Principales causes d'IRA parenchymateuse

Nécrose tubulaire
- État de choc.
- Pigments (myoblobine, hémoglobine).
- Produits tubulotoxiques (**iode**, **aminosides**, etc.).

Obstruction tubulaire
- Myélome.
- Médicaments
- Syndrome de lyse tumorale.

Interstitielle
- Immunoallergique.
- Sarcoïdose.
- Infection.

Vasculaire
- Embolies de cholestérol.
- HTA maligne.

Glomérulovasculaire
- Glomérulonéphrite rapidement progressive.
- Glomérulonéphrite aiguë.
- Microangiopathie thrombotique (SHU).

INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE (1)

Généralités

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par une réduction permanente du débit de filtration glomérulaire, estimée en pratique clinique par la réduction de la clairance de la créatinine. L'IRC peut résulter de diverses atteintes du parenchyme rénal, affectant initialement les structures glomérulaires, vasculaires, ou tubulo-interstitielles.

Lorsqu'elle est constituée, l'IRC débutante progresse en règle inexorablement et indépendamment de la maladie causale vers l'insuffisance rénale modérée, puis avancée, préterminale et enfin « terminale », qui nécessitera la mise en œuvre d'un traitement de suppléance : dialyse et/ou transplantation rénale.

Le premier objectif thérapeutique est de prolonger la survie rénale, tout en faisant, le moment venu, les préparatifs au traitement de suppléance.
Le second objectif est d'amener le patient au stade terminal de la maladie rénale dans le meilleur état possible : une bonne qualité de vie, peu de symptômes urémiques, un état nutritionnel satisfaisant, un équilibre hydroélectrolytique et un bilan phosphocalcique contrôlés, et un athérome limité.

INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE (2)

Mesure de la fonction rénale [1]

La fonction rénale ne peut pas être évaluée à partir de la seule mesure de la créatininémie ; une créatininémie « normale » d'après les normes du laboratoire ne signifie pas toujours que la fonction rénale est normale. Le calcul de la clairance de la créatinine à partir des urines de 24 h est souvent erroné et doit être abandonné.

La fonction rénale est définie par le débit de filtration glomérulaire (DFG), exprimé par un volume d'ultrafiltrat glomérulaire formé par unité du temps et rapporté à la surface corporelle.

La **mesure** du DFG (clairance de l'inuline, du iohexol ou de l'EDTA par exemple) est complexe, coûteuse et d'indication rare.

L'**estimation** du DFG est simple et repose sur la formule de Gault et Cockcroft et la formule MDRD. À partir d'un simple dosage sanguin (la créatininémie), et de quelques variables cliniques et anthropométriques, la formule MDRD donne une estimation plus précise du DFG que la formule de Gault et Cockcroft, en particulier chez le sujet obèse et chez le sujet âgé.

L'estimation du DFG permet de classer les maladies rénales chroniques en 5 stades (à chaque stade correspond un projet thérapeutique spécifique) et d'adapter les posologies médicamenteuses.

Les sujets jeunes sans néphropathie ont un DFG > 90 mL/min/1,73 m². Quel que soit l'âge, le DFG doit être > 70 mL/min/1,73 m² en l'absence de néphropathie.

Formules d'estimation du DFG

► *Formule de Gault et Cockcroft*

Cette formule, basée sur la créatininémie, le poids, l'âge et le sexe, doit être idéalement « corrigée » par la surface corporelle (c'est-à-dire rapportée à une surface corporelle de 1,73 m²) :

Formule de Gault et Cockcroft

$$\text{DFG (mL/min/1,73 m}^2) = \frac{K \times \text{poids (kg)} \times [140 - \text{âge (années)}]}{\text{Créatininémie (µmol/L)}} \times \frac{1{,}73}{[\text{poids (kg)} \times \text{taille (cm)}/3600]^{0{,}5}}$$

avec K = 1,23 (homme) ou 1,04 (femme)

► *Formule MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease)*

Les formules MDRD ont été établies grâce aux patients inclus dans l'étude MDRD, après confrontation avec une mesure du DFG par clairance du iothalamate. L'équation originale comprenait 6 variables ; l'équation actuellement utilisée, appelée « MDRD simplifiée », en contient 4 : créatininémie, âge, sexe et race. La valeur calculée est directement rapportée à la surface corporelle, bien que celle-ci ne soit pas mesurée :

Formule MDRD

$$\text{DFG (mL/kg/1,73 m}^2) = K \times 186{,}3 \times [\text{Créatininémie (mg/L)}/10]^{-1{,}154} \times [\text{Âge (années)}]^{-0{,}203}$$

avec K = 1 (homme) ou 0,742 (femme)
peau noire : multiplier par 1,212

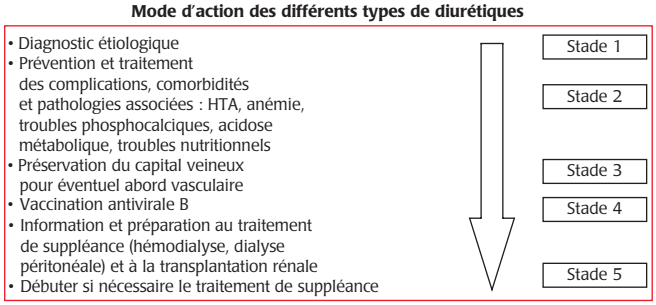
INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE (3)

Classification des maladies rénales chroniques

On parle de néphropathie chronique en cas d'existence depuis au moins 3 mois :
– soit d'une anomalie des marqueurs biologiques rénaux (protéinurie, anomalie du sédiment urinaire, troubles hydroélectrolytiques d'origine rénale), ou d'une anomalie morphologique cliniquement significative ;
– soit d'un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m², avec ou sans marqueurs de lésions rénales associés.
L'estimation du DFG permet :
– de classer la sévérité d'une néphropathie chronique (insuffisance rénale débutante, modérée, sévère, terminale pour des DFG respectivement inférieurs à 90, 60, 30 et 15 L/min/1,73 m²) ;
– d'adapter la posologie des médicaments à élimination rénale de façon à en éviter la toxicité;
– de définir un projet thérapeutique adapté.

Stade	Description	DFG (mL/min)
1	Maladie rénale chronique à fonction rénale normale	> 90
2	IRC légère	60-89
3	IRC modérée	30-59
4	IRC sévère	15-29
5	IRC terminale	< 15
5D	Dialysé	
5T	Transplanté	

Mode d'action des différents types de diurétiques



INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE (4)

Ralentir la progression [2]

La diminution annuelle de la filtration glomérulaire est très lente (−1 à −3 mL/min/an), modérée, ou rapide (−6 à −2 mL/min/an) avec comme facteurs de risque le sexe masculin, la race noire, l'existence et la sévérité d'une hypertension artérielle, une protéinurie de débit élevé, une néphropathie initiale de type glomérulaire.

Traitement étiologique

Le traitement de la cause de l'insuffisance rénale chronique permet souvent de ralentir ou stopper la dégradation de la fonction rénale ; une amélioration est parfois notée. Les principaux exemples sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

TYPE D'INSUFFISANCE RÉNALE	ÉTIOLOGIE	TRAITEMENT
UROPATHIES	Obstruction urinaire	Chirurgie, drainage, sondage
	Maladie lithiasique	Hyperdiurèse, régime et traitement médicamenteux
	Tuberculose rénale	Antibiothérapie
NÉPHROPATHIES VASCULAIRES	Insuffisance rénale ischémique	Revascularisation artérielle rénale
	Néphroangiosclérose	Contrôle tensionnel strict
NÉPHROPATHIES TUBULO-INTERSTITIELLES	Abus d'analgésiques	Arrêt de l'intoxication
	Uratique	**Allopurinol**
	Hypokaliémique	KCl
	Hypercalcémique	Étiologique
NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES	Maladie de Berger	**Corticoïdes** (« Locatelli »)
	Glomérulonéphrite extramembraneuse primitive	**Corticoïdes** + **chlorambucil** (« Ponticelli »)
	Diabète	Équilibre glycémique
	Vascularite primitive, lupus	**Corticoïdes** ± **cyclophosphamide**
	Amylose AL	Chimiothérapie
MALADIES HÉRÉDITAIRES	Fabry	α-galactosidase A recombinante
	Néphropathie familiale hyperuricémique	**Allopurinol**
	Cystinose	Cystéamine

INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE (5)

Néphroprotection pharmacologique : réduction de la pression artérielle et de la protéinurie

L'HTA touche la grande majorité des insuffisants rénaux et contribue à l'aggravation des lésions rénales ; inversement, sa normalisation permet de ralentir la dégradation de la fonction rénale.

Au cours des maladies rénales chroniques, l'existence d'une protéinurie est un marqueur de progression de l'insuffisance rénale : plus son débit est élevé, plus le déclin annuel de la filtration glomérulaire est rapide et plus le risque d'insuffisance terminale est fort. Au-delà de son rôle de marqueur, de nombreux arguments expérimentaux indiquent que la protéinurie est aussi un acteur de la progression des néphropathies.

Seuil d'intervention et cible thérapeutique

► *À quel seuil de protéinurie intervenir ?*

Les études d'observation suggèrent qu'il y a un bénéfice rénal à intervenir dès le stade de microalbuminurie permanente de débit élevé au cours des néphropathies diabétiques, et dès que la protéinurie est > 0,5 g/j dans les néphropathies non diabétiques.

► *Jusqu'où aller ?*

Là encore, des études d'observation suggèrent le bénéfice rénal de l'obtention d'une microalbuminurie normale chez le diabétique, et d'une protéinurie réduite de 60 % de sa valeur initiale ou < 0,5 g/j en valeur absolue dans les néphropathies non diabétiques. Les traitements antiprotéinuriques ont une efficacité progressive, et leur efficacité maximale n'est observée que tardivement (environ 6 mois).

Traitements antiprotéinuriques

Le traitement étiologique d'une néphropathie peut faire disparaître la protéinurie. À défaut, réduire de façon globale le débit de protéinurie.

- Le contrôle de la pression artérielle est la première étape du traitement antiprotéinurique et néphroprotecteur. Dans tous les cas, la TA doit être < 140/90 mmHg ; un contrôle plus agressif est recommandé chez le diabétique (TA ≤ 130/80 mmHg), et en cas de néphropathie non diabétique avec protéinurie > 1 g/j (TA ≤ 125/75 mmHg).
- Les **IEC** et les **sartans** ont la meilleure efficacité antiprotéinurique et néphroprotectrice ; leur association est synergique sur ces deux paramètres au cours des néphropathies non diabétiques. Leur effet antiprotéinurique est potentialisé par les **inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques** (**vérapamil**, **diltiazem**), par le régime sans sel et/ou par l'adjonction d'un **diurétique** (**thiazidiques** de préférence, **diurétiques de l'anse** si la filtration glomérulaire est < 30 mL/min) ; les **antialdostérones** sont en revanche déconseillés du fait du risque d'hyperkaliémie.
- D'autres interventions pourraient réduire la protéinurie : certaines sont peu discutables car utiles (perte de poids chez l'obèse, usage de statines, interruption du tabagisme), d'autres sont à évaluer lors d'essais contrôlés (régime très limité en protides).

Utilisation des IEC dans l'insuffisance rénale : règles de prudence

- Écarter la possibilité d'une sténose bilatérale des artères rénales.
- Prescription initiale :
  – à doses faibles en cas de lésions vasculaires intrarénales (néphroangiosclérose, diabète) ;
  – chez un patient cliniquement non déshydraté ;
  – les **diurétiques** éventuels seront prescrits dans un second temps.
- Le premier mois :
  – vérifier l'absence d'insuffisance rénale aiguë : J3 : diurèse, kaliémie et créatininémie, J30 : kaliémie et créatininémie ;
  – vérifier l'efficacité : pression artérielle ± protéinurie à J30, et décider ou non d'une majoration progressive de la posologie.
- Prévenir le patient :
  – interrompre le traitement en cas de déshydratation aiguë (diarrhée, vomissements) et consulter ;
  – en cas de coprescription de **diurétiques** : contact médical en cas de perte de poids excessive ou de vertiges orthostatiques ;
  – éviction formelle des **AINS**.

INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE (6)

Limitation des apports protidiques

Les apports limités en protides pourraient réduire l'hyperpression intraglomérulaire et ralentir la dégradation de la fonction rénale : 1 g/kg/j lorsque l'insuffisance rénale est débutante, puis 0,8 g/kg/j lorsque l'IRC est modérée, sans jamais descendre au-dessous de 0,7 g/kg/j lorsque l'IRC est sévère. La mesure de l'excrétion urinaire d'urée permet de vérifier la compliance au régime.

Acuitisation

L'aggravation brutale d'une IRC doit faire rechercher systématiquement plusieurs causes (voir encadré). Le diagnostic de poussée évolutive de la néphropathie est toujours un diagnostic d'élimination. L'hospitalisation est souvent nécessaire ; l'anamnèse, les données cliniques et quelques examens simples d'imagerie (échographie rénale, cliché d'abdomen sans préparation) ou de biologie identifient le plus souvent la cause de l'aggravation. Un traitement précoce permet en règle un retour rapide à la fonction rénale antérieure, comme par exemple la réhydratation après un épisode de diarrhée ou de vomissements sévères.

Principales causes d'acutisation d'une IRC

- Obstacle sur les voies excrétrices :
  - rétention aiguë ou chronique d'urine vésicale ;
  - migration lithiasique.
- Hypoperfusion rénale :
  - déshydratation extracellulaire ou collapsus de toute cause, anémie sévère ;
  - infarctus rénal, thrombose des veines rénales ;
  - poussée d'insuffisance cardiaque ;
  - épanchement péricardique compressif.
- HTA maligne.
- Médicaments :
  - **IEC**, en cas de déshydratation aiguë ou sténose bilatérale des artères rénales ;
  - **AINS**, **iode**, **aminosides** ;
  - tous produits inducteurs d'immunoallergie aiguë, de rhabdomyolyse (**hypolipémiants**), ou d'hémolyse.
- Toute infection, urinaire ou non.

CONSENSUS

[1] Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte, *Anaes*, 2002, www.has-sante.fr
[2] Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte, *Anaes*, 2004, www.has-sante.fr

INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE (7)
TROUBLES HYDROÉLECTROLYTIQUES

Troubles hydroélectrolytiques

Apports hydrosodés

Dans la plupart des cas, l'IRC avancée s'accompagne d'une polyurie, avec polydipsie et nycturie. **Les apports hydriques sont libres et le patient pourra boire selon sa soif, de façon à compenser les pertes hydriques urinaires, soit en moyenne 1,5 à 3 L/j.** Au stade ultime cependant, les reins sont incapables d'excréter une charge d'eau importante, et une hyponatrémie peut apparaître : une restriction hydrique modérée est alors indiquée.

Le « bilan sodé » est très longtemps normal au cours de l'IRC : **la majorité des patients consomment sans inconvénient 6 à 10 g de sel par jour.** Un régime désodé abusif peut induire une déshydratation globale et une aggravation fonctionnelle de l'insuffisance rénale : en situation d'IRC avancée, les reins sont le plus souvent incapables de réduire l'excrétion urinaire de sel au-dessous de 2 à 3 g/j. L'insuffisance des apports sodés est particulièrement dangereuse chez les patients porteurs d'une « néphropathie avec perte urinaire de sel » (certaines néphropathies tubulo-interstitielles), pour qui les besoins sodés alimentaires varient parfois de 12 à 20 g/j.

Les indications à un régime sans sel (2 g/j) sont rares :
– HTA sévère et résistante au traitement pharmacologique ;
– survenue d'un syndrome œdémateux, qui s'explique d'ailleurs rarement par la seule insuffisance rénale (insuffisance cardiaque droite ou globale, cirrhose hépatique, facteur compressif doivent être recherchés).

Hyperkaliémie

La kaliémie est longtemps normale au cours de l'IRC car les néphrons sains augmentent leur fraction d'excrétion du potassium. De plus, les **diurétiques de l'anse** (**furosémide**, **bumétanide**) couramment employés dans l'IRC augmentent significativement la kaliurèse. L'hyperkaliémie due à la seule insuffisance rénale est en règle tardive (clairance de la créatinine ≤ 15 mL/min), modérée (K^+ = 5 à 6 mmol/L), et non rapidement évolutive. Son traitement est ambulatoire (*cf.* Hyperkaliémie).

Acidose métabolique

L'acidose métabolique est parfois précoce (fuite urinaire de bicarbonates par tubulopathie proximale), mais volontiers tardive (toute IRC avancée, diminution de l'excrétion tubulaire distale d'ammoniac et rétention d'acides).

Tant que le taux plasmatique de bicarbonate est supérieur à 20 mmol/L, aucune mesure thérapeutique n'est nécessaire ; en deçà, une correction au moins partielle de l'acidose est souhaitable.

En moyenne, 2 à 4 g de **bicarbonate de sodium** par jour permettent de maintenir la réserve alcaline entre 20 et 25 mmol/L.

INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE (8) TROUBLES OSTÉO-ARTICULAIRES

Ostéodystrophie rénale

Mécanismes

La rétention de phosphates est précoce au cours de l'IRC, mais l'apparition d'une hyperphosphorémie est tardive (DFG < 30 mL/min) car longtemps contenue par une élévation réactionnelle de la PTH. Le prix à payer est un hyperparathyroïdisme secondaire avec « turnover » osseux élevé et **ostéite fibreuse** parfois compliquée de douleurs osseuses, déminéralisation et fractures. Le freinage excessif du « turnover » osseux (PTH excessivement freinée) peut induire une **ostéopathie adynamique**. L'existence d'un déficit en calcitriol (synthétisé par le rein), et une balance calcique négative peuvent induire un ralentissement de la minéralisation osseuse avec lésions d'**ostéomalacie**. Ces remaniements de la structure osseuse sont parfois associés chez l'insuffisant rénal : on parle alors d'**ostéodystrophie mixte**.

Traitement

► *Objectifs*

Dès que la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min, une surveillance régulière de la calcémie et de la phosphorémie est utile, avec un dosage annuel de la PTH et du stock vitaminique D (25 OH D3). Les objectifs intermédiaires sont une calcémie et un stock vitaminique D normaux, une phosphorémie < 1,5 mmol/L (stades 3 et 4) ou < 1,8 mmol/L (stade 5) et une PTH élevée par nécessité, mais pas excessivement (normale70 à 110 pg/mL au stade 4, 150 à 300 pg/mL au stade 5).

L'objectif final est de prévenir l'ostéodystrophie rénale ; une réduction de la morbimortalité cardiovasculaire n'est pas exclue mais reste à prouver.

► *Moyens thérapeutiques*

• Le **carbonate de calcium** normalise la calcémie en augmentant la ration calcique absorbée par l'intestin malgré le déficit en calcitriol et corrige l'hyperphosphorémie en chélatant les phosphates alimentaires dans la lumière digestive. Il est prescrit en dehors des repas si la correction de la calcémie prime, ou le plus souvent à la fin des repas riches en phosphore (midi et soir) si la baisse de la phosphorémie prime.

• Les chélateurs digestifs du phosphore non calciques (**sevelamer** et **carbonate de lanthanum**) peuvent être utilisés isolément ou en association au **carbonate de calcium**.

• Les **dérivés 1-alpha-hydroxylés de la vitamine D** (**alfacalcidol** ou **calcitriol**) réduisent, en se liant à leur récepteur, la synthèse de PTH par les cellules parathyroïdiennes ; ils sont indiqués lorsque les taux de PTH mesurés sont excessivement élevés ou lorsque la calcémie reste basse malgré l'usage de **carbonate de calcium**.

• La **vitamine D** augmente l'absorption intestinale du calcium et des phosphates : la phosphorémie doit impérativement être normale avant le début du traitement, sous peine de voir apparaître des dépôts phosphocalciques tissulaires. Il faut surveiller régulièrement l'absence d'hypercalcémie et veiller à ce qu'un certain degré d'hyperparathyroïdie persiste, un freinage trop poussé de la PTH (< 2N) pouvant occasionner une ostéopathie adynamique.

• Le **cinacalcet**, premier agent calcimimétique disponible, réduit la sécrétion de PTH, et diminue la calcémie, la phropahorémie et le produit phosphocalcique. Son usage est réservé au traitement des hyperparathyroïdismes sévères du dialysé.

Crises de goutte

L'hyperuricémie est le plus souvent asymptomatique au cours de l'IRC. Dans 20 % des cas, elle entraîne une goutte dite « secondaire ». La ***COLCHICINE*** peut être utilisée à faibles doses (2 mg/j initialement) et pour une brève période, sachant qu'elle induit presque toujours une diarrhée chez le malade urémique.

Après 2 accès goutteux, un **hypo-uricémiant**, **allopurinol** (***ZYLORIC***) assure généralement la prévention des récidives ; sa posologie doit être considérablement réduite lorsque l'IRC est avancée (100 mg/j) ou terminale (50 mg/j). **L'allopurinol n'a aucune indication en prévention primaire des accidents goutteux chez l'insuffisant rénal.**

CHÉLATEURS DU PHOSPHORE (1)

■ Carbonate de calcium

CALCIDIA					
Hyperphosphorémie : 1/2 à 1 sach. x 2/j à la fin des repas riches en phosphore (midi et soir) Hypocalcémie : 1 à 2 sach./j en dehors des repas	20 sach. à diluer (1,5 g de calcium-élément)	5,71		65 %	0,29
EUCALCIC					
Idem ***CALCIDIA***	30 sach. buvables (1,2 g de calcium-élément)	8,37		65 %	0,28
CALTRATE					
1 à 2 cp./j	60 cp. 500 mg 60 cp. 600 mg	7,67 7,62		65 % 65 %	0,13 0,13
CACIT					
0,5 à 1 g/j	60 cp. efferv. 500 mg 30 cp. efferv. 1 g	7,62 7,62		65 % 65 %	0,13 0,25
CALCIDOSE					
1 à 2 sach./j	60 sach. 500 mg	7,62		65 %	0,13

PROPRIÉTÉS

Le **carbonate de calcium** est utilisé dans le traitement de l'ostéodystrophie rénale :

– il diminue la phosphorémie par complexation digestive, lorsqu'il est administré à la fin des repas ;

– il augmente la calcémie, par baisse de la phosphorémie et par absorption digestive passive, principalement lorsqu'il est administré en dehors des repas

Il est utilisé à titre préventif pour freiner la sécrétion de parathormone lorsque celle-ci est élevée (PTH > 3 N).

INDICATIONS

Traitement de l'ostéodystrophie rénale : hyperphosphorémie et hypocalcémie des insuffisants rénaux chroniques.

Prévention de l'ostéodystrophie rénale (calcémie et phosphorémie normale, mais PTH > 3 N).

CONTRE-INDICATIONS

Hypercalcémie (> 2,6 mmol/L), hypercalciurie (> 1 mmol/10 kg/j), lithiase urinaire calcique, néphrocalcinose

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance régulière de la calcémie : arrêt de l'apport calcique en cas d'hypercalcémie ; surveillance renforcée (initialement hebdomadaire) en cas de coprescription de **vitamine D** ou d'immobilisation prolongée.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs : accélération du transit, plus rarement nausées, constipation.
Surdosage : hypercalcémie aiguë.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Association nécessitant des précautions d'emploi :
– **digitaliques** (risque de toxicité accrue en cas d'hypercalcémie) ;
– tétracyclines orales (risque d'absorption diminuée : respecter un intervalle de 3 h entre les deux principes) ;
– polystyrène de calcium (risque d'hypercalcémie) : réduire la dose de carbonate de calcium.

CHÉLATEURS DU PHOSPHORE (2)

■ Sevelamer hydrochloride

RENAGEL					
Hyperphosphorémie : 800 à 1 600 mg x 3/j durant les repas	180 cp. à 800 mg	210,45	I	65 %	1,17

PROPRIÉTÉS

Composé polymérique chélateur digestif du phosphore. Pas d'absorption systémique.

INDICATIONS

Traitement de l'hyperphosphorémie du dialysé.

CONTRE-INDICATIONS

Hypophosphorémie ; hypersensibilité au **sevelamer**.

Grossesse et allaitement : innocuité non établie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance régulière de la phosphorémie. Prudence chez les patients atteints de troubles digestifs. Ne pas ouvrir les capsules.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs (diarrhée, dyspepsie, vomissements, flatulences). Céphalées. Hypotension. Douleurs neuromusculaires. Baisse de l'absorption des vitamines D, E, K et de l'acide folique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les autres médicaments doivent être pris 1 h avant ou 3 h après le **sevelamer**.

■ Carbonate de lanthanum

FOSRENOL					
Hyperphosphorémie : augmentation progressive jusqu'à 1 500-3 000 mg (fin de repas)	90 cp. croq. 250 mg	148,06	I	65 %	1,65
	90 cp. croq. 500 mg	195,12	I	65 %	2,17
	90 cp. croq. 750 mg	254,67	I	65 %	2,83
	90 cp. 1 000 mg	268,56	I	65 %	2,98

PROPRIÉTÉS

Chélateur digestif du phosphore.

INDICATIONS

Traitement de l'hyperphosphorémie lors des maladies rénales chroniques stade 5 (DFG < 15 mL/min) chez l'adulte.

CONTRE-INDICATIONS

Hypophosphorémie ; hypersensibilité au lanthanum.

Grossesse et allaitement : innocuité non établie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance régulière de la phosphorémie. Prudence chez les patients atteints de troubles digestifs.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs (diarrhée, dyspepsie, vomissements).
Céphalées.
Hypotension.
Douleurs neuromusculaires.
Baisse de l'absorption des vitamines D, E, K et de l'acide folique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les autres médicaments doivent être pris 1 h avant ou 3 h après.

INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE (9) - ANÉMIE

Mécanismes

Une anémie normochrome normocytaire arégénérative apparaît progressivement dans la plupart des néphropathies chroniques évoluées. Elle est due à un déficit de synthèse rénale d'érythropoïétine ; une hémolyse modérée (due aux toxines urémiques) et plusieurs carences (martiale, folique, en vitamine B12) peuvent y contribuer.

Les conséquences de l'anémie sont invalidantes : asthénie physique et psychique, capacité d'effort limitée, dyspnée, baisse de la libido, etc. Les mécanismes adaptatifs cardiaques (augmentation du débit, hypertrophie ventriculaire gauche) sont à long terme délétères, et chez certains patients, une insuffisance coronarienne en partie fonctionnelle peut apparaître en dessous d'un certain seuil d'hémoglobine.

Objectif thérapeutique

Maintenir l'hémoglobinémie entre 11 et 12 g/dL.

Rechercher une cause d'anémie associée

Une cause d'anémie associée peut réclamer un traitement autonome : carence martiale par perte sanguine occulte (le plus souvent digestive), une carence en vitamines B9 ou B12, une maladie inflammatoire chronique, une hypothyroïdie, une myélodysplasie.

Supplémentation martiale

Elle est indiquée si la ferritinémie est inférieure à 150 µmol/L ou le coefficient de saturation inférieur à 20 % : en moyenne 100 mg de **fer ferreux** par jour, *per os*, en dehors des repas. Cette mesure permet de combattre, alors même que le stock martial est jugé normal la « carence martiale fonctionnelle » qui nuit chez l'insuffisant rénal à une érythropoïèse efficace.

Érythropoïétine recombinante

Si une anémie < 11 g/dL persiste après 6 sem. de supplémentation martiale, la prescription d'**érythropoïétine humaine recombinante** (r-HuEPO) ou d'un stimulant de l'érythropoïèse (**darbépoïétine alfa**) est justifiée. Avant le stade de dialyse, l'**érythropoïétine** est administrée par injections sous-cutanées. L'élévation de l'hémoglobine ne doit pas dépasser 1 à 2 g/dL/mois sous peine de complications sévères (HTA, encéphalopathie, convulsions).

Dès que l'hémoglobinémie-cible est atteinte, une posologie d'entretien est prescrite, faisant appel à des doses plus faibles d'**érythropoïétine**, voire une seule injection hebdomadaire.

Durant tout le traitement, la poursuite de la supplémentation martiale est utile. Cette stratégie thérapeutique permet de réserver la transfusion de culots globulaires aux cas où une correction rapide de l'anémie est indispensable (angor fonctionnel, hémoglobine < 8 g/dL chez un insuffisant coronarien).

AGENTS STIMULANT L'ÉRYTHROPOÏÈSE (ASE) (1)

Époïétine bêta

NÉORECORMON

Utilisation restreinte Conservation : + 2 à + 8 °C Insuffisance rénale : – avant dialyse : 50 UI/kg x 2/sem. par voie sous-cutanée pendant 4 sem. puis adapter – en dialyse : 30 à 50 UI/kg/sem. puis adapter Cancérologie : dose initiale recommandée à 30 000 UI/sem. – 150 UI/kg x 3/sem. SC initialement puis adapter Transfusion autologue programmée – 600 UI/kg x 2/sem. IV pendant 3 sem.	1 ser. 5 UI à 0,3 mL	6,24	I	NR	6,24
	6 ser. 1 000 UI à 0,3 mL	63,43	I	65 %	10,57
	6 ser. 2 000 UI à 0,3 mL	121,63	I	65 %	20,27
	6 ser. 3 000 UI à 0,3 mL	179,83	I	65 %	29,97
	6 ser. 4 000 UI à 0,3 mL	234,22	I	65 %	39,04
	6 ser. 5 000 UI à 0,3 mL	288,41	I	65 %	48,07
	6 ser. 6 000 UI à 0,3 mL	342,60	I	65 %	57,10
	6 ser. 10 000 UI à 0,6 mL	557,49	I	65 %	92,92
	6 ser. 20 000 UI à 0,6 mL	1089,33	I	65 %	181,56
	4 ser. 30 000 UI à 0,6 mL	1089,33	I	65 %	272,33
	1 fl. pdre. 50 000 UI	468,85	I	NR	468,85
	1 fl. pdre. 100 000 UI	912,05	I	NR	912,05

Époïétine alpha

EPREX

Utilisation restreinte Conservation : + 2 à + 8 °C à l'abri de la lumière Insuffisance rénale : la voie SC est déconseillée (risque d'apparition d'autoanticorps) Cancérologie : idem **époïétine bêta** Alternativement, ***EPREX*** peut être administré à la dose de 450 UI/kg x 1/sem., soit ≈ 40 000 UI/sem. en 1 inj. hebdomadaire Puis adapter la posologie jusqu'à 300 UI x 3/sem. si l'augmentation de l'hémoglobinémie est < 1 g/dL	6 ser. 1 000 UI à 0,5 mL	61,67	I	65 %	10,28
	6 ser. 2 000 UI à 0,5 mL	118,13	I	65 %	19,69
	6 ser. 3 000 UI à 0,3 mL	174,59	I	65 %	29,10
	6 ser. 4 000 UI à 0,5 mL	118,13	I	65 %	19,69
	6 ser. 5 000 UI à 0,5 mL	280,28	I	65 %	46,71
	6 ser. 6 000 UI à 0,6 mL	332,84	I	65 %	55,47
	6 ser. 8 000 UI à 0,8 mL	437,97	I	65 %	73,00
	6 ser. 10 000 UI à 1 mL	541,53	I	65 %	90,26
	1 ser. 20 000 UI à 0,5 mL	192,68	I	65 %	192,68
	1 ser. 30 000 UI à 0,75 mL	280,28	I	65 %	280,28
	1 ser. 40 000 UI à 1 mL	367,88	I	65 %	367,88
	6 fl. 1 mL = 4 000 UI	118,13	I	65 %	19,69

AGENTS STIMULANT L'ÉRYTHROPOÏÈSE (ASE) (2)

Darbepoïétine

ARANESP					
Utilisation restreinte Conservation : + 2 à + 8 °C à l'abri de la lumière. Ne pas secouer Indications : idem **époïétine alpha** Insuffisance rénale : 0,45 µg/kg/sem (IV ou SC) puis titrer la dose pour limiter l'augmentation de l'Hb (<1 g/dL en 15 j) et atteindre l'Hb cible (11 à 12 g/dL) Cancérologie : 2,25 µg/kg/sem en 1 inj. SC ou 6,75 µg/kg/3 sem En pratique, on prescrit souvent 500 µg/3 sem. ou 150 à 300 µg/sem.	1 ser. 10 µg (0,4 mL)	23,29	I	65 %	23,29
	1 ser. 15 µg (0,37 mL)	34,33	I	65 %	34,33
	1 stylo SC 20 µg (0,5 mL)	44,03	I	65 %	44,03
	1 ser. 20 µg (0,5 mL)	44,03	I	65 %	44,03
	1 ser. 30 µg (0,3 mL)	63,43	I	65 %	63,43
	1 stylo SC 40 µg (0,4 mL)	82,83	I	65 %	82,83
	1 ser. 40 µg (0,4 mL)	82,83	I	65 %	82,83
	1 ser. 50 µg (0,5 mL)	102,23	I	65 %	102,23
	1 stylo SC 60 µg (0,3 mL)	121,63	I	65 %	121,63
	1 ser. 60 µg (0,3 mL)	121,63	I	65 %	121,63
	1 stylo SC 80 µg (0,4 mL)	160,43	I	65 %	160,43
	1 ser. 80 µg (0,4 mL)	160,43	I	65 %	160,43
	1 stylo SC 100 µg (0,5 mL)	198,10	I	65 %	198,10
	1 ser. 100 µg/mL (0,5 mL)	198,10	I	65 %	198,10
	1 stylo SC 130 µg	252,29	I	65 %	252,29
	1 ser. 130 µg	252,29	I	65 %	252,29
	1 stylo SC 150 µg (0,3 mL)	288,41	I	65 %	288,41
	1 ser. 150 µg (0,3 mL)	288,41	I	65 %	288,41
	1 stylo SC 300 µg (0,6 mL)	557,49	I	65 %	557,49
	1 ser. 300 µg (0,6 mL)	557,49	I	65 %	557,49
	1 stylo SC 500 µg (1 mL)	912,05	I	65 %	912,05
	1 ser. 500 µg (1 mL)	912,05	I	65 %	912,05

AGENTS STIMULANT L'ÉRYTHROPOÏESE (ASE) (3)

PROPRIÉTÉS

Époïétine alpha et **époïétine bêta** : hormones glycoprotéiques recombinantes d'origine humaine (r-HuEPO) stimulant la croissance des précurseurs érythroblastiques.
Darbepoïétine : protéine stimulant la croissance des précurseurs érythroblastiques. Demi-vie 3 fois supérieure à l'érythropoïétine humaine recombinante.

INDICATIONS

Néphrologie : anémie des insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non.
Cancérologie : anémie symptomatique des patients atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie.
Hématologie : transfusion autologue programmée.
Hors AMM : anémie hémolytique induite par la **ribavirine** lors du traitement de l'hépatite C.

CONTRE-INDICATIONS

HTA non équilibrée, allergie au produit.
Grossesse : innocuité non établie.
Allaitement : éviter.
Les **ASE** sont est un des produits dopants détectables dans le sang.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Efficacité nulle ou réduite en cas de : carence martiale, syndrome inflammatoire (infection), hyperparathyroïdisme majeur ou surcharge aluminique.
Corriger toute carence martiale avant le début du traitement ; une supplémentation martiale systématique en cours de traitement permet d'éviter une « carence fonctionnelle » et de prescrire des doses moindres.
Éviter une correction trop rapide de l'anémie (≥ 2 g/dL/mois d'hémoglobine) ; ne pas dépasser 12 g/dL d'hémoglobine.
Préférer la voie SC à la voie IV (utilisable en ambulatoire avant le stade de dialyse, plus économique).
Prudence en cas : d'hypertension artérielle (surveillance pour renforcer si besoin le traitement antihypertenseur), d'antécédents convulsifs.

EFFETS SECONDAIRES

HTA (apparition ou majoration, de façon dose-dépendante) : rarement sévère ; très rarement HTA maligne avec encéphalopathie et convulsions.
Syndrome pseudo-grippal (céphalées, vertiges, arthralgies) disparaissant après les premières semaines.
Réactions allergiques cutanées.
Douleurs locales (après injection SC).
Hyperviscosité (correction excessive de l'anémie) : moindre efficacité de la dialyse, risque de thrombose de l'accès vasculaire.
Augmentation (modérée) de la kaliémie et de la phosphorémie.
Rares cas d'érythroblastopénie par anticorps anti-EPO principalement décrits avec une formulation ancienne de l'***EPREX*** chez des insuffisants rénaux traités par voie sous-cutanée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne pas mélanger à d'autres produits.

INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE (10)
PRÉPARATION À LA DIALYSE

Vaccination anti-hépatite B

L'hépatite B est une menace endémique dans les centres de dialyse et de néphrologie. La vaccination antivirale B doit être précoce car son succès décroît avec l'âge et le degré d'IRC. Un protocole « renforcé » est recommandé lorsque l'IRC est avancée : 4 injections en primovaccination (M1, M2, M3, M6) et un rappel à M12. Un titrage des anticorps anti-HBs vérifie qu'un taux protecteur est apparu (> 50 mUI/mL) et déterminera par la suite le moment des rappels.

Création d'un abord pour dialyse

Selon la technique d'épuration extrarénale choisie il s'agira d'un abord vasculaire pour hémodialyse (type fistule artérioveineuse), ou de la mise en place d'un cathéter de dialyse péritonéale. Dans les deux cas, l'intervention chirurgicale est effectuée lorsque la clairance de la créatinine est comprise entre 10 et 15 mL/min, de façon à ce que, au moins, quelques semaines de maturation se soient écoulées avant que le montage soit utilisé.

Quand débuter la dialyse ?

Le traitement de suppléance doit débuter avant l'apparition d'une dénutrition ou d'une profonde altération de l'état général. À ce moment, la clairance de la créatinine est volontiers située entre 5 et 10 mL/min. Une attitude excessivement « attentiste » n'est pas justifiée car elle compromet la qualité de vie et expose à des complications sévères.

Indications formelles à débuter la dialyse

Indications de principe

DFG estimé :
- ≤ 5 mL/min chez un patient non diabétique ;
- ≤ 10 mL/min chez un patient diabétique.

Indications de nécessité

Trouble(s) clinique(s) ou biologique(s) sévère(s), imputable(s) à l'IRC, non contrôlé(s) par le traitement conservateur mais corrigé(s) par la dialyse :
- asthénie marquée ;
- encéphalopathie ;
- dénutrition, vomissements fréquents ;
- surcharge hydrosodée réfractaire ;
- HTA réfractaire ;
- hyperkaliémie ou acidose incontrôlables ;
- neuropathie urémique clinique ;
- péricardite.

ŒDÈMES RÉFRACTAIRES

Définition

Les œdèmes généralisés de l'insuffisance cardiaque congestive, de la cirrhose, du syndrome néphrotique et de l'insuffisance rénale avancée répondent en règle favorablement à l'association régime pauvre en sel et **diurétiques**.
Certains patients cependant résistent à ce traitement (stabilité du poids et persistance des œdèmes) et ont des œdèmes réfractaires.

Causes et conduite à tenir

Trois principaux facteurs peuvent expliquer une rétention hydrosodée persistante.

Non-respect du régime hyposodé

À poids stable, une natriurèse des 24 h supérieure à 100 mmol indique que les apports sodés sont excessifs.

Posologie ou galénique du diurétique inadaptée

La courbe dose-réponse des **diurétiques de l'anse** indique clairement qu'en deçà d'une certaine concentration tubulaire de produit, il n'y a pas de natriurèse.
Si un patient ne répond pas à 40 mg de **furosémide**, il faut plutôt augmenter la dose unitaire (60 à 80 mg en une prise) plutôt que multiplier les prises dans la journée.
Les insuffisants rénaux ont souvent besoin de fortes doses de **diurétiques de l'anse**, en prenant soin d'éviter les formes « retard » qui ne permettent jamais dans ce cas d'obtenir un pic de concentration tubulaire efficace du produit.

Absorption orale diminuée

La diminution de la perfusion intestinale (bas débit) et des œdèmes muqueux des grandes insuffisances cardiaques altèrent parfois l'absorption digestive du **furosémide**.
Deux parades existent :
– débuter le traitement par voie veineuse ;
– utiliser le **bumétanide** (***BURINEX***), qui offre une meilleure biodisponibilité.

En cas de persistance des œdèmes malgré les mesures précédentes

L'hospitalisation est indispensable, permettant :
– un meilleur contrôle du régime désodé ;
– l'utilisation de **diurétiques** par voie veineuse ;
– une combinaison de **diurétiques** ;
– une ou plusieurs séances d'hémofiltration.

SYNDROME NÉPHROTIQUE (1)

Chez l'adulte, un syndrome néphrotique est défini par l'association d'une protéinurie > 3 g/24 h et d'une hypoalbuminémie < 30 g/L. Le diagnostic est donc purement biologique. La traduction clinique principale est un syndrome œdémateux (non obligatoire).

Traitement symptomatique

Œdèmes

• Repos au lit sans excès : diminue la sécrétion de rénine mais favorise les thromboses vasculaires.

• Restriction sodée : 2 g de NaCl/j, qui sera associée à une restriction hydrique modérée en cas d'hyponatrémie (1 000 mL/j).

• **Diurétiques**. En première intention, si la fonction rénale est normale, les **antialdostérone**, **spironolactone** (***ALDACTONE***, 1 à 3 mg/kg/j) ou les **thiazides**, **hydrochlorothiazide** (***ESIDREX***, 12,5 à 25 mg/j) sont utilisables en monothérapie. En cas d'insuffisance rénale, il faut utiliser un **diurétique de l'anse** (**furosémide**, ***LASILIX***, 40 à 500 mg/j *per os*, selon la fonction rénale). L'instauration d'une association de plusieurs **diurétiques** (afin de bloquer différents sites de réabsorption du sodium) n'est concevable qu'en milieu hospitalier, sous surveillance stricte de la kaliémie.

• Les perfusions d'**albumine** ont des indications très limitées (coût prohibitif, efficacité modeste, possible induction de lésions tubulaires) : anasarque avec résistance aux **diurétiques** ; œdèmes avec hypovolémie efficace (***ALBUMINE HUMAINE BAXTER***) : 100 mL x 2/j pendant 3 j. En fin de perfusion, une injection IV de **furosémide** est souvent associée.

• L'ultrafiltration par circuit extracorporel est réservée aux syndromes œdémateux majeurs après échec des mesures précédentes.

Fuite protéique

• Les apports protidiques alimentaires quotidiens sont de (0,8 à 1 g/kg + protéinurie des 24 h).

• Les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** et/ou les **sartans** sont parfois utilisés dans les syndromes néphrotiques persistants afin de diminuer la protéinurie (- 30 % en moyenne) et pourraient jouer un rôle néphroprotecteur :
– **IEC** : **énalapril** (***RENITEC***) 2,5 à 20 mg/j ; **ramipril** ***TRIATEC***) 1,25 à 10 mg/j ;
– et **sartans** : **irbésartan** (***APROVEL***) 75 à 300 mg/j ; **losartan** (***COZAAR***) 50 à 100 mg/j sont parfois associés en milieu spécialisé pour une action synergique sur la protéinurie.

Prévention des thromboses vasculaires

• Éviter l'hémoconcentration par hypovolémie iatrogène (**diurétiques** à trop fortes doses) ; pas d'immobilisation stricte.

• Anticoagulation efficace si l'albuminémie est < 20 g/L : risque thrombogène fort. **Héparine de bas poids moléculaire** (rémission rapide probable) ou **antivitamines K** (syndrome néphrotique prolongé probable). La posologie d'**AVK** sera d'autant plus faible que l'albuminémie est basse (car la fraction libre active est élevée).

Hypercholestérolémie

• Réduire les apports en cholestérol et acides gras saturés alimentaires.

• Prescrire une **statine** si le cholestérol total est supérieur à 7 mmol/L.

Prévention des infections

• Éradication des foyers infectieux ORL, stomatologiques ; hygiène cutanée stricte.

• Pas d'antibioprophylaxie, mais traitement précoce de toute infection.

• Vaccins : pas de vaccins vivants en cas de traitement immunosuppresseur ; les autres vaccins sont autorisés mais moins efficaces.

SYNDROME NÉPHROTIQUE (2)

Diagnostic

La biopsie rénale est indispensable chez l'adulte. Quatre exceptions : forte suspicion de néphropathie diabétique ; amylose (AA ou AL) histologiquement prouvée en un autre site ; syndrome néphrotique héréditaire ou médicamenteux probable.
Une fois le diagnostic histologique établi, la recherche d'une cause est systématique : seule la négativité de l'enquête permettra de conclure à une néphropathie glomérulaire primitive. Chez l'enfant, l'impasse histologique est licite lorsque la suspicion de syndrome néphrotique idiopathique est forte.

Néphropathies glomérulaires primitives

Syndrome néphrotique idiopathique (néphrose lipoïdique, lésions glomérulaires minimes, hyalinose segmentaire et focale primitive)

► *Chez l'adulte*
Corticothérapie orale, **prednisone** (***CORTANCYL***) : 1 mg/kg/j jusqu'à 15 j après la rémission (80 % des cas) puis décroissance sur 8 mois ; les rechutes sont rares. En l'absence de réponse après 12 sem., on parle de corticorésistance (20 %) : diminution progressive de la posologie des **stéroïdes**, et introduction d'un **immunosuppresseur** : **cyclophosphamide** pendant 8 sem. et, en cas de nouvel échec, **ciclosporine** (5 mg/kg/j) pendant 1 à 2 ans.

► *Chez l'enfant*
Corticothérapie orale (60 mg/m²/j) pendant 4 sem., puis posologie alternée (/48 h) pendant 1 mois puis décroissance des doses pendant 2 à 3 mois.
La rémission est rapide et fréquente (90 %), mais rechutes et corticodépendance nécessitent parfois l'usage d'un **immunosuppresseur** (**ciclosporine**) à visée d'épargne cortisonique. Moins de 5 % des enfants corticosensibles auront encore des poussées à l'âge adulte. En l'absence de rémission après 4 sem. (10 % des cas), une 5e semaine de traitement est proposée, comportant 3 bolus de **méthylprednisolone** : en cas d'échec (corticorésistance), biopsie rénale ± autre traitement.

Glomérulonéphrite extramembraneuse primitive

Traitement symptomatique du syndrome néphrotique en attendant une rémission spontanée (30 % des cas) ; traitement immunosuppresseur en cas de syndrome néphrotique intense persistant plus de 6 à 12 mois, ou d'insuffisance rénale organique débutante, selon le protocole de Ponticelli : **prednisone** et **chlorambucil** ou **cyclophosphamide** (cures mensuelles alternées pendant 6 mois).

Glomérulonéphrite membranoproliférative idiopathique

Traitement non codifié chez l'adulte ; corticothérapie utilisée avec succès dans certaines études chez l'enfant.

Autres causes

Le syndrome néphrotique est un événement rare au cours de la maladie de Berger ; dans ce cas, le traitement n'est pas codifié, mais peut faire appel à des **stéroïdes** ± **immunosuppresseurs**.
Un syndrome néphrotique est possible au cours des syndromes néphrotiques aigus (SNA) et des syndromes de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP).

Néphropathies glomérulaires secondaires

Le traitement du syndrome néphrotique est ici celui de sa cause. Quelques exemples :
– traitement d'une poussée lupique ;
– traitement d'une amylose AL, d'un myélome, d'un lymphome, d'une leucémie lymphoïde chronique, d'un cancer solide ;
– traitement d'une infection : foyer infectieux profond, endocardite, infection virale (VHB, VHC, VIH), d'une syphilis, d'une infection parasitaire (paludisme, filariose, bilharziose) ;
– interruption d'un traitement médicamenteux (**sels d'or**, **D-pénicillamine**, **AINS**, etc.) ;
– prise en charge d'un diabète, d'une drépanocytose, d'une toxémie gravidique, d'une HTA maligne (parfois compliqués de syndrome néphrotique).

TRANSPLANTATION RÉNALE (1)

La transplantation rénale doit être envisagée chez tout patient insuffisant rénal avancé, dialysé ou non, pourvu qu'il soit motivé, et que le bénéfice attendu soit supérieur aux risques induits par l'intervention et les traitements immunosuppresseurs. Comparativement à l'hémodialyse et à la dialyse péritonéale, la transplantation rénale prolonge la survie des patients, est moins contraignante et plus économique.

Contre-indications
• Absolues
Cancer métastatique
Pathologie psychiatrique rendant la prise des **immunosuppresseurs** incertaine
Juste avant la greffe : cross match positif
• Relatives
Risque > bénéfice (grand âge, comorbidité lourde)
• Temporaires
Infection évolutive
Antécédent de cancer < 5 ans

Préparation du receveur

• Information complète et loyale du patient : avantages et risques de la transplantation rénale dans son cas.
• Détermination du risque de récidive de la néphropathie initiale sur le greffon.
• Étude complète du dossier médical, guidant la prescription d'examens complémentaires (*cf.* tableau).
En fonction des résultats, le transplanteur peut :
– autoriser la transplantation ;
– déconseiller la transplantation ;
– préconiser un traitement préalable.
À titre d'exemples : néphrectomie d'un ou des rein(s) propre(s) (polykystose importante, infection chronique) ; correction d'une uropathie ; cure d'un anévrisme aortique ; revascularistion coronaire ; traitement d'une hépatite virale chronique.

Examens complémentaires

IMMUNOLOGIE	PHÉNOTYPAGE ÉRYTHROCYTAIRE, RAI, GROUPAGE HLA, ANTICORPSANTI-HLA
Cœur	*Coronaropathie ? Insuffisance cardiaque ? Valvulopathie ?* ECG,échographie cardiaque ± scintigraphie myocardique ± coronarographie si > 50 ans.
Aorte et axes vasculaires	*Anévrisme aortique ? Athérome ? Axes iliaques (avantanastomoses) ?* Échographie et Doppler vasculaire ± scanner iliaquesans iode.
Appareil urinaire	*Diurèse résiduelle ? Uropathie malformative (conditionnel'anastomose urétérale) ?* – Cystographie sus-pubienne (hommes) ourétrograde (femmes). – Échographie rénale et vésicale, ECBU. – PSA
Infections	*Antécédents de tuberculose ? Risque parasitaire ?Hépatite virale chronique ?* – Éradication des foyers infectieux chroniquesORL/stomatologiques. – Sérologies VIH, VHB, VHC, CMV, EBV, HHV8, HTLV,toxoplasmose, TPHA -VDRL.
Tube digestif	*Ulcère ? Diverticulose ?* Discuter FOGD etcolonoscopie.
Consultations	ORL, stomatologie, gynécologie (systématiques) ; psychiatrie(si antécédents).

IMMUNOSUPRESSEURS (TRANSPLANTATION) (1)

■ Azathioprine

IMUREL					
Transplantation : 5 mg/kg/j puis 1 à 4 mg/kg/j (entretien), 1 à 3 prises Autres indications : 1 à 2,5 mg/kg/j	50 cp. pell. à 25 mg 100 cp. pell. à 50 mg 1 fl. à 50 mg	10,54 30,53	I I I	100 % 100 %	0,21 0,31

PROPRIÉTÉS

Analogues des bases puriques à action cytotoxique et antiproliférative (agit sur les immunodépressions par action sur les cellules hématopoïétiques et les lymphocytes T).
Résorption digestive complète, transformation en mercaptopurine, dégradation par la xanthine-oxydase, puis élimination urinaire (métabolite peu mais myélotoxique).
Demi-vie = 5 h.

INDICATIONS

Prévention du rejet des organes transplantés (en association avec d'autres immunosuppresseurs).
Maladies auto-immunes et inflammatoires (en particulier les formes corticorésistantes ou corticodépendantes afin de réduire la posologie des corticoïdes) : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde sévère, myasthénie, hépatite auto-immune, purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique acquise auto-immune, sclérodermie, pemphigus, dermatomyosite, polymyosite, périartérite noueuse.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse.
Hypersensibilité connue au produit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éviter le contact prolongé des comprimés avec la peau.
Éviter l'exposition solaire.
Surveiller l'hémogramme de façon hebdomadaire les 2 premiers mois, puis tous les 3 mois : diminuer ou arrêter en cas de leucopénie $< 2\ 500/mm^3$ ou de thrombopénie $< 100\ 000/mm^3$, en particulier en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (utiliser une faible posologie initiale).

EFFETS SECONDAIRES

Leucopénie dose-dépendante, réversible en 1 à 2 sem. (thrombopénie et anémie plus rares).
Sensibilité aux infections, fréquence accrue des cancers cutanés (en cas d'exposition solaire) et des tumeurs malignes.
Alopécie réversible.
Hépatite cholestatique.
Rarement : troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), hypersensibilité (fièvre et frissons, vertiges, éruption cutanée, arthralgies, pancréatite, pneumopathie, troubles du rythme).
Pas d'altération de la fertilité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Inhibiteurs de l'uricosynthèse (**allopurinol** et **tisopurine**) : risque d'aplasie médullaire imposant une réduction de posologie (75 %) et une surveillance hématologique accrue.
Curarisants : antagonisme (curares non dépolarisants) ou agonisme (curares dépolarisants).
Cytostatiques : effets additifs sur l'hématopoïèse.
Vaccins vivants atténués.

Surveillance d'un patient sous ***IMUREL***
- NFS hebdomadaire pendant 2 mois puis
- NFS tous les 3 mois minimum.
- Diminution ou arrêt du traitement si leucopénie $< 2\ 500/mm^3$ ou thrombopénie $< 130\ 000/mm^3$.
- Diminuer la posologie en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

TRANSPLANTATION RÉNALE (2)

Choix du donneur

Rein de cadavre

• Le receveur est inscrit sur la liste d'attente du centre de transplantation qui le suit ; l'inscription est confirmée par l'Agence de biomédecine. Le patient doit être contactable à tout moment.

Conditions de prélèvement du donneur
– Certificat de mort encéphalique établi par deux médecins (dont un réanimateur) n'appartenant pas à l'équipe de prélèvement.
– Sérologies VHB, VHC et VIH négatives.
– Donneur non inscrit au registre de refus du prélèvement d'organes.

• Prélèvement (multi-organes en règle) par une équipe spécialisée dans un établissement agréé.
• Conservation du rein dans un soluté spécial réfrigéré à 4 °C (ischémie froide, 36 h max.)
• Détermination des groupes sanguin et tissulaire, transmis à l'EFG qui identifie les receveurs les plus compatibles.
• Choix du receveur qui est contacté par son néphrologue :
– en l'absence de contre-indication temporaire ;
– si le *cross-match* est négatif.

Donneur vivant apparenté

La transplantation peut être planifiée et il n'y a pas de délai d'attente.
Le donneur est le plus souvent un frère ou une sœur (HLA identique dans 25 % des cas, HLA semi-identique dans 50 % des cas) ou le père ou la mère (HLA semi-identique).

Conditions de prélèvement du donneur
– Motivation spontanée et sincère du donneur.
– Présence de deux reins, absence de néphropathie.
– DFG mesuré > 80 mL/min.
– Consentement confirmé devant le juge du tribunal de grande instance.

La greffe

En fosse iliaque (droite le plus souvent) : anastomoses vasculaires sur les vaisseaux iliaques ; anastomose urétéro-vésicale avec montage antireflux et sonde JJ de protection transitoire ; anastomose urétéro-urétérale possible (sauf si reflux), avec ablation du rein propre sus-jacent si la diurèse résiduelle est importante (sinon, simple ligature).

Traitement immunosuppresseur préventif du rejet

Indispensable, poursuivi à vie, utilisant une association d'**immunosuppresseurs** (fortes doses initialement puis doses d'entretien). Les associations sont variables et souvent protocolaires. La plus classique est la triple immunosuppression :
– **corticoïdes** : **méthylprednisolone** IV (***SOLUMÉDROL***) les premiers jours puis **prednisone** (***CORTANCYL***) *per os*, 1 mg/kg les 10 premiers jours puis dégression progressive jusqu'à 0,15 à 0,25 mg/kg/j ;
– antimétabolite : soit **mycophénolate mofétil** (***CELLCEPT***), soit **azathioprine** (***IMUREL***) ;
– inhibiteur de la calcineurémie : soit **ciclosporine** (***SANDIMMUN*** ou ***NÉORAL***), soit **tacrolimus** (***PROGRAF***). Ce dernier serait efficace dans la prévention des rejets résistants ou récidivants sous**ciclosporine**, mais serait plus néphrotoxique à long terme.
En induction de greffe, des anticorps monoclonaux antirécepteurs à l'IL2 sont régulièrement utilisés : **basiliximab** (***SIMULECT***), **daclizumab** (***ZENAPAX***) ; les **anticorps polyclonaux antilymphocytaires** (***THYMOGLOBULINE***, ***ATG***, ***LYMPHOGLOBULINE***) sont réservés aux patients à haut risque immunologique de rejet.

IMMUNOSUPRESSEURS (TRANSPLANTATION) (2)

■ Ciclosporine

SANDIMMUN					
5 mg/kg (2 à 15) mg/kg/j en 2 prises	50 caps. 25 mg	58,25	I	100 %	1,17
	50 caps. 50 mg	111,26	I	100 %	2,23
	50 caps. 100 mg	214,95	I	100 %	4,30
	1 fl. 50 mL (100 mg/mL)	214,95	I	100 %	214,95
2 à 5 mg/kg/j en perf. continue sur 24 h	10 amp. 50 mg	HOP	I		
	10 amp. 250 mg	HOP	I		
NÉORAL					
5 mg/kg ; 2 à 15 mg/kg/j en 2 prises	60 caps. 10 mg	30,40	I	100 %	0,51
	60 caps. 25 mg	68,85	I	100 %	1,15
	60 caps. 50 mg	132,48	I	100 %	2,21
	60 caps. 100 mg	254,44	I	100 %	4,24
	1 fl. 50 mL (100 mg/mL)	214,95	I	100 %	214,95

TRANSPLANTATION RÉNALE (3)

Insuffisance rénale aiguë immédiate

• Tubulopathie transitoire (+++), favorisée par une ischémie prolongée du greffon : impose la poursuite temporaire de la dialyse.
• Hypovolémie.
• Complication chirurgicale, dépistée par l'échographie + Doppler : urinaire (obstacle, fuite) ou vasculaire (thrombose artérielle ou veineuse).
• Rejet hyperaigu : dû à la présence d'anticorps anti-HLA ayant échappé au *cross-match*. Immédiat (rein violet après déclampage), il nécessite la détransplantation ; retardé (< J15, anurie fébrile, pas de vascularisation rénale décelable en écho-Doppler ou scintigraphie, du fait de lésions vasculaires intenses visibles sur l'artériographie et/ou l'histologie) : lourde immunosuppression (Ig IV, anticorps antilymphocytaires, échanges plasmatiques) mais résultats décevants.

Insuffisance rénale retardée

Il faut évoquer les causes précédentes, mais aussi les deux cas suivants :
• Le rejet aigu : dû à l'infiltration du greffon par les lymphocytes du receveur, il survient dans les premiers mois, révélé par une élévation de la créatininémie (± gros rein douloureux, fièvre et réduction de diurèse). Le diagnostic repose sur l'histologie rénale et l'élimination des autres causes d'insuffisance rénale aiguë.
Le traitement par **méthylprednisolone** IV (3 j de suite) puis corticothérapie orale renforcée est généralement efficace.
En cas de corticorésistance et dans les formes sévères, les anticorps antilymphocytaires sont associés aux **stéroïdes**.
• La néphrotoxicité de la **ciclosporine** ou du **tacrolimus**.

Insuffisance rénale progressive tardive

• Rejet chronique : la biopsie rénale révèle une fibrose interstitielle et une endartérite fibreuse. L'évolution est à terme défavorable, conduisant à la reprise des dialyses.
• Toxicité de la **ciclosporine** ou du **tacrolimus**.
• Conséquences rénales de l'HTA du transplanté.
• Récidive de la néphropathie initiale.

Infections

Citons ici les infections opportunistes qui bénéficient volontiers d'un traitement préventif durant les 3 premiers mois après la greffe :
– pneumocystose (et infections urinaires) : ***BACTRIM FORTE***, 1 cp./j ;
– herpès et infection à CMV : ***ZOVIRAX*** ;
– candidose : ***FUNGIZONE*** *per os*.

Autres

Toxicité des **immunosuppresseurs**.
• HTA : 60 % des transplantés.
• Athérome accéléré et ses conséquences cardiovasculaires.
• Complications métaboliques : diabète, ostéoporose, goutte, polyglobulie.
• Tumeurs (40 % après 20 ans de greffe) : cancers cutanés +++ (éviter l'exposition solaire), lymphomes, tumeurs solides.

IMMUNOSUPRESSEURS (TRANSPLANTATION) (3)

PROPRIÉTÉS

Immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurine. Peptide interagissant avec la ciclophiline ; le complexe inhibe l'activité de la calcineurine, induisant un arrêt réversible et sélectif de la production d'IL2 par les lymphocytes CD4. Les fonctions phagocytaires et l'hématopoïèse sont préservées. Biodisponibilité après absorption digestive d'environ 30 %, forte fixation aux lipides plasmatiques, métabolisation hépatique, puis élimination biliaire (demi-vie de 8 à 14 h). Ayant permis d'améliorer considérablement les résultats des allogreffes d'organes et de moelle osseuse (inhibition des réactions immunitaires allogéniques : rejet de la greffe, réaction du greffon contre l'hôte) et également certaines pathologies auto-immunes.

INDICATIONS

Transplantation d'organes (en association aux corticoïdes et à l'azathioprine, dans la prévention du rejet).
Greffe de moelle osseuse (prévention ± traitement du rejet, et de la réaction du greffon contre l'hôte).
Utilisable dans le traitement des psoriasis, dermatite atopique, polyarthrite rhumatoïde, uvéites (formes graves et résistantes) ; aplasie médullaire (si allogreffe impossible) ; syndrome néphrotique idiopathique corticodépendant ou corticorésistant.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : éviter si possible.
Allaitement : déconseillé.
Hypersensibilité connue à la **ciclosporine**.
Affection maligne récente ou évolutive.
Infection évolutive.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance régulière du taux de **ciclosporine** (80 à 250 ng/mL dans le sang total) pour adaptation posologique.
Surveiller la fonction rénale et hépatique.

EFFETS SECONDAIRES

Insuffisance rénale aiguë tubulaire (après transplantation rénale, précoce, dose-dépendante, réversible) ou vasculaire (syndrome hémolytique et urémique) ; insuffisance rénale chronique progressive (après plusieurs années, fibrose interstitielle).
Hépatites cholestatiques, hypertension artérielle, infections opportunistes, pseudolymphomes, tumeurs cutanées.
Hypertrichose, acné, alopécie, hypertrophie gingivale, œdème facial, troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée), neurologiques (convulsions, encéphalopathies, paresthésies ou dysesthésies des extrémités, tremblements), oséo-articulaires (goutte, algodystrophie).
Hyperkaliémie, hyperuricémie, dyslipémie.
Réactions allergiques (excipient des formes injectables).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Risque d'hyperkaliémie : **diurétiques épargneurs de potassium**.
Risque de rhabdomyolyse en association à certaines **statines**.
Risque de sous-dosage : **anticonvulsivants**, **antituberculeux**.
Risque de surdosage : jus de pamplemousse, **amiodarone**, **antagonistes calciques** (sauf **amlodipine**), **antifongiques**, **macrolides** et apparentés (sauf **spiramycine**), **cisapride**, inhibiteurs protéasiques.
Risque accru de néphrotoxicité : **tacrolimus**, aminosides, **amphotéricine B**, **ganciclovir**.
Éviter les vaccins à virus vivants atténués.
Déconseillées : **érythromycine**, **nifédipine**, **melphalan** à forte dose.
Précautions : **amiodarone**, **antagonistes calciques** (sauf amlodipine), **colchicine**, inducteurs enzymatiques, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, **fluconazole**, **kétoconazole**, **itraconazole**, macrolides et apparentés (sauf **spiramycine**), **méthotrexate**, **octréotide**.
À prendre en compte : **cimétidine**, aminosides, **amphotéricine B** IV, œstroprogestatifs et œstrogènes, corticoïdes, diurétiques, **triméthoprime**, **norfloxacine**, vaccins à virus vivants atténués.

IMMUNOSUPRESSEURS (TRANSPLANTATION) (4)

■ Mycophénolate mofétil

CELLCEPT					
Transplantés rénaux : 1 g x 2/j dans les 3 j suivant la greffe Transplantés cardiaques : 1,5 g x 2/j dans les 5 j suivant la greffe	100 gél. 250 mg 50 cp. 500 mg 4 fl. 500 mg IV	128,75 128,75 HOP	I I I	100 % 100 %	1,29 2,58

■ Acide mycophénolique

MYFORTIC					
Transplantés rénaux : 720 mg x 2/j débuté dans les 3 j suivant la greffe	120 cp. 180 mg 120 cp. 360 mg	169,92 324,14	I I	100 % 100 %	1,42 2,70

PROPRIÉTÉS

Immunosuppresseur, inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase : la synthèse des purines, effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes B et T.
Lié à 97 % à l'albumine plasmatique, transformé en MPA (forme active, seule dosable, non dialysée), puis en MPAG (inactif, éliminé dans l'urine à 90 %).

INDICATIONS

Prévention du rejet aigu d'organe après allogreffe rénale ou cardiaque, en association avec la **ciclosporine** et les corticoïdes.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **mycophénolate mofétil** ou à l'acide mycophénolique.
Déficits héréditaires rares de l'hypoxanthine guanine-phosphoribosyl transférase (HGPRT) tels que le syndrome de Lesch-Nyhan et le syndrome de Kelley-Seegmiller.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réduire la dose de 50 % chez les sujets âgés.
Si le débit de filtration glomérulaire est < 25 mL/min/1,73 m², la dose maximale sera de 1 g/j.
Envisager l'interruption en cas de neutropénie.
Limiter l'exposition au soleil et aux rayons UV.
Surveiller l'apparition d'une neutropénie : numération globulaire hebdomadaire le 1er mois 2 fois/mois au cours des 2e et 3e mois, puis 1 fois/mois la 1re année.
Contacter le médecin en cas d'infection, ecchymose ou saignement.
Éviter les vaccins vivants atténués.
Prudence en cas d'affection évolutive du tube digestif et du cycle entérohépatique, car l'efficacité de ***CELLCEPT*** pourrait être diminuée.
Grossesse : tératogénicité chez l'animal, pas de données humaines disponibles.
Allaitement : passage dans le lait chez l'animal, pas de données humaines disponibles.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aciclovir et **ganciclovir** : augmentation de la concentration des 2 produits.
Antiacides : diminution de l'absorption du **mycophénolate mofétil**.
Colestyramine : diminution de la concentration de **mycophénolate mofétil**.

EFFETS SECONDAIRES

Dominés par les troubles digestifs : gastralgies, nausées.
Leucopénie, infections (en association avec la ciclosporine et les corticoïdes).
Risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes (cutanées).

IMMUNOSUPRESSEURS (TRANSPLANTATION) (5)

■ Tacrolimus

PROGRAF					
Transplantés rénaux : A. 0,2-0,3 mg/kg/j PO en 2 prises 12 h après la greffe E. : 0,3 mg/kg/j en 2 prises PO Traitement du rejet : augmentation de la posologie du **tacrolimus** et des corticoïdes ***PROGRAF*** injectable Si voie orale impossible : 0,01-0,05 mg/kg/24 h IVSE	50 gél. 0,5 mg 50 gél. 1 mg 50 gél. 5 mg 10 amp. 5 mg/mL	76,29 135,51 593,31 HOP	I I I I	100 % 100 % 100 %	1,53 2,71 11,87
ADVAGRAF					
Idem ***PROGRAF***	30 gél. 0,5 mg 30 gél. 1 mg 30 gél. 5 mg	44,12 83,00 379,55	I I I	100 % 100 % 100 %	1,47 2,77 12,65

PROPRIÉTÉS

Le **tacrolimus** est un immunosuppresseur très puissant qui inhibe la formation des lymphocytes cytotoxiques lesquels sont principalement responsables du rejet du greffon. Il supprime l'activation des lymphocytes T et la prolifération T-dépendante des lymphocytes B.

INDICATIONS

Prévention du rejet aigu d'organe après allogreffe rénale, hépatique ou cardiaque.
Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres traitements immunosuppresseurs.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **tacrolimus**.
Galactosémie congénitale, syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose, déficit en lactates.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Limiter l'exposition au soleil et aux rayons UV.
Surveiller PA, ECG, bilan neurologique et visuel, glycémie à jeun, NFS, hémostase, fonction rénale et hépatique.
Surveiller la concentration plasmatique du **tacrolimus** en cas de diarrhée pour adapter la posologie.

EFFETS SECONDAIRES

Anémie, leucopénie, coagulopathie.
Hyperglycémie, diabète, hyper ou hypokaliémie, hypocalcémie, hyponatrémie.
Anxiété, confusion, dépression, convulsion, AVC.
Troubles neurosensoriels.
Insuffisance cardiaque, dyspnée.
Diarrhée, pancréatite, ascite.
Insuffisance rénale.
Rash, prurit, syndrome de Lyell.
Leucopénie, infections (en association avec la **ciclosporine** et les **corticoïdes**).
Risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes (cutanées).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Inhibiteurs du CYP3A4 : **antifongiques** (**kétoconazole**, **fluconazole**, **voriconazole**), **érythromycine**, **clarithromycine**, **josamycine**, **inhibiteur de la protéase du VIH**, **nifédipine**, **nicardipine**.
Inducteurs du CYP3A4 : **rifampicine**, **phénytoïne**, **millepertuis**.
Contraceptifs stéroïdiens : diminution de leur clairance par le **tacrolimus**.

IMMUNOSUPRESSEURS (TRANSPLANTATION) (6)

■ Sirolimus

RAPAMUNE					
Transplantés rénaux : Dose de charge à J1 (3 à 15 mg) puis 1 à 5 mg/j *per os* : obtenir une concentration sérique de 3 à 10 ng/mL	30 cp. 1 mg 30 cp. 2 mg 60 mL sol. 1 mg/mL	129,59 249,04 249,04	I I I	100 % 100 % 100 %	4,32 8,30 4,15

PROPRIÉTÉS

Le **sirolimus** est un inhibiteur de mTOR. Il bloque la transduction du signal lymphocytaire en aval de l'IL2. Sa demi-vie est très prolongée (57 h). Outre son action immunosuppressive, il s'agit d'un agent antiprolifératif et antiangiogénique. Un éventuel bénéfice antitumoral est en cours d'étude.

INDICATIONS

Prévention du rejet aigu d'organe après allogreffe rénale.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **sirolimus**.
Grossesse et allaitement : éviter.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éviter en cas de reprise retardée de fonction rénale et en cas de tubulopathie aiguë (inhibe la tubulogenèse réparative), et autrour d'une intervention chirurgicale (retarde nettement la cicatrisation).
Réduire les doses de 30 % en cas d'insuffisance hépatique.
Surveiller la concentration plasmatique.
Limiter l'exposition au soleil et aux rayons UV.

EFFETS SECONDAIRES

Dyslipémie (50 %).
Troubles digestifs (env. 30 %) : diarrhée, constipation, douleurs, nausées, vomissements.
Anémie (23 à 37 %), thrombocytopénie (13 à 30 %).
Aphtes, acné, rash cutané.
Retard de cicatrisation.
Pneumopathie interstitielle.
Insuffisance rénale.
Arthralgies.
Cephalées.
Tremblements.
Risque accru d'infections (notamment urinaires).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Inhibiteurs du CYP3A4 : **antifongiques** (**kétoconazole**, **fluconazole**, **voriconazole**), **érythromycine**, **clarithromycine**, **josamycine**, **inhibiteur de la protéase du VIH**, **nifédipine**, **nicardipine**.
Inducteurs du CYP3A4 : **rifampicine**, **phénytoïne**, **millepertuis**.
Contraceptifs stéroïdiens : diminution de leur clairance par le **sirolimus**.

ANTICORPS MONOCLONAUX (TRANSPLANTATION) (1)

■ Évérolimus

CERTICAN					
Transplantés rénaux : A. : 0,75 mg x 2/j à débuter dès que possible après la transplantation À administrer en même temps que la ciclosporine À prendre avec un verre d'eau et ne pas écraser	60 cp. 0,1 mg 60 cp. 0,25 mg 60 cp. disp. 0,25 mg 60 cp. 0,5 mg 60 cp. 0,75 mg	53,05 124,79 124,79 240,11 351,43	I I I I I	100 % 100 % 100 % 100 % 100 %	0,88 2,08 2,08 4,00 5,86

PROPRIÉTÉS

L'**évérolimus** est un inhibiteur du signal de prolifération qui prévient le rejet d'allogreffes. Il exerce son effet immunosuppresseur en inhibant la prolifération et par conséquent l'expansion clonale des cellules T activées par un antigène médiée par des interleukines spécifiques de la cellule T telles que l'IL2 et l'IL15. L'**évérolimus** inhibe également la fonction mTOR qui joue un rôle dans le métabolisme, la croissance et la prolifération cellulaire. L'effet de l'**évérolimus** ne se limite pas aux cellules T : il inhibe, de manière générale, la prolifération stimulée par facteur de croissance des cellules tant hématopoïétiques que non hématopoïétiques, telles que, par exemple, les cellules musculaires lisses vasculaires.
L'**évérolimus** est métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 dans le foie.

INDICATIONS

Prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale ou cardiaque. L'**évérolimus** doit être utilisé en association avec de la **ciclosporine** sous forme de microémulsion et des corticoïdes.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'**évérolimus** et au **sirolimus**.
Grossesse et allaitement.
Absence de contraception féminine orale efficace.
Intolérance au galactose.
Déficit en lactase.
Malabsorption glucose galactose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance des concentrations résiduelles dans le sang en cas d'insuffisance hépatique sévère.
Éviter l'exposition au soleil et UV.
Infections opportunistes plus fréquentes (pneumocystose).
Surveillance de la fonction rénale, de la cholestérolémie et de la triglycéridémie.

EFFETS SECONDAIRES

Infections virales, bactériennes, fongiques. Leucopénie, anémie, troubles de la coagulation, syndrome hémolytique et urémique, purpura thrombopénique. Épanchement péricardique, pleural, pneumopathie. Douleur abdominale, diarrhée, nausée, vomissements, élévation des transaminases. Œdème de Quincke, éruption cutanée. Tumeur maligne, lymphome, syndrome lymphoprolifératif, cancer cutané.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'association de ***CERTICAN*** et d'inhibiteurs (par ex. **kétoconazole**, **itraconazole**, **voriconazole**, **clarithromycine**, **télithromycine**, **ritonavir**) ou inducteurs (par ex. **rifampicine**, **rifabutine**) puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée.

ANTICORPS MONOCLONAUX (TRANSPLANTATION) (2)

■ Basiliximab

SIMULECT					
Transplantés rénaux : A. : 1 dose de 20 mg IV 2 h avant la greffe, 2e dose 4 j après la greffe E.< 35 kg : 1 dose de 10 mg 2 h avant, 2e dose de 10 mg 4 j après la greffe	10 mg pdre + solv. 20 mg pdre + solv.	HOP	I I		

PROPRIÉTÉS

Le **basiliximab** est un anticorps monoclonal dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de l'IL2 (récepteur exprimé à la surface des lymphocytes T en réponse à une stimulation antigénique) ; il se lie spécifiquement à l'antigène CD25 à la surface des lymphocytes T, ce qui empêche la liaison de l'IL2, signal de prolifération des lymphocytes T au cours de la réponse immunitaire impliquée dans le rejet de l'allogreffe.

INDICATIONS

Prévention du rejet aigu d'organe après allogreffe rénale.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **basiliximab**.
Grossesse et allaitement : éviter.
Absence de contraception féminine orale efficace.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Injection uniquement si certitude de la greffe rénale.

EFFETS SECONDAIRES

Constipation, nausées, diarrhée. Infection urinaire, infections respiratoires hautes. Œdèmes des membres inférieurs.
Hypertension artérielle, anémie, céphalées. Hyperkaliémie, hypercholestérolémie, élévation de la créatinine. Prise de poids. Réactions d'hypersensibilité : éruption cutanée, urticaire, bronchospasme, œdème pulmonaire, insuffisance respiratoire et cardiaque, syndrome d'extravasation capillaire. Lymphome, syndrome lymphoprolifératif.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune.

Neurologie

SOMMAIRE

MALADIES

Hypertension intracrânienne 1258
Hématome extradural 1260
Hématome sous-dural 1261
Hémorragie méningée par rupture d'anévrisme (1) 1262
Hémorragie méningée par rupture d'anévrisme (2) 1264
Score de Glasgow 1265
Accident ischémique constitué (AIC) - phase aiguë (1) 1266
Accident ischémique constitué (AIC) - phase aiguë (2) 1267
Accident ischémique constitué (AIC) - phase aiguë (3) 1268
Accident ischémique transitoire (AIT) 1270
Accident ischémique cérébral (1) - prévention secondaire 1272
Accident ischémique cérébral (2) - prévention secondaire 1273
Épilepsie (1) 1274
Épilepsie (2) 1276
Épilepsie (3) 1278
Épilepsie (4) 1280
Épilepsie et grossesse (1) 1282
Épilepsie et grossesse (2) 1284

MÉDICAMENTS

AntiŒdémateux cérébraux 1259

Inhibiteur calcique sélectif du canal calcique lent 1263

Antiagrégants plaquettaires 1271

Antiépileptiques (1) - benzodiazépines .. 1275
Antiépileptiques (2) - valproate 1277
Antiépileptiques (3) - barbituriques 1279
Antiépileptiques (4) - hydantoïnes 1281
Antiépileptiques (5) - éthosuximide 1283
Antiépileptiques (6) - carbamazépine 1285
Antiépileptiques (7) - oxcarbazépine 1286
Antiépileptiques (8) - lévétiracétam 1287
Antiépileptiques (9) - GABA-ergiques (1) 1288
Antiépileptiques (10) - GABA-ergiques (2) 1289
Antiépileptiques (11) - antiglutamatergiques (1) 1290

Antiépileptiques (12) - antiglutamatergiques (2) 1291
Antiépileptiques (13) - Dérivé du benzisoxazole 1292
Antiépileptiques (14) - récapitulatif (1) .. 1292
Antiépileptiques (15) - récapitulatif (2) .. 1293

Méningites purulentes de l'adulte (1) 1294
Méningites purulentes de l'adulte (2) 1295
Méningites à liquide clair 1296
Méningites purulentes de l'enfant 1297
Méningites purulentes - prophylaxie 1298
Migraine (1) 1300

Migraine (2) 1302

Migraine (3) 1304

Migraine (4) 1306

Algie vasculaire de la face 1308

Névralgie du trijumeau 1312
Céphalées de tension 1313
Céphalées chroniques quotidiennes 1314
Tremblement essentiel de l'adulte 1315
Mouvements choréiques 1316
Paralysie faciale *a frigore* (1) 1318
Paralysie faciale *a frigore* (2) 1319
Maladie de Parkinson (1) 1320

Maladie de Parkinson (2) 1322

Maladie de Parkinson (3) 1324

Maladie de Parkinson (4) 1326

Maladie de Parkinson (5) 1328

Maladie de Parkinson (6) 1330

Maladie de Parkinson (7) 1332

Antimigraineux (1) - dérivés de l'ergot de seigle (Traitement de la crise) 1301
Antimigraineux (2) - dérivés de l'ergot de seigle (Traitement de fond) 1303
Antimigraineux (3) - dérivés des tricycliques 1305
Antimigraineux (4) - noyau indole 1305
Antimigraineux (5) - antagoniste compétitif de la sérotonine 1307
Agonistes sérotoninergiques 5HT1 (1) .. 1309
Agonistes sérotoninergiques 5HT1 (2) .. 1310
Agonistes sérotoninergiques 5HT1 (3) - pharmacologie 1311

Antidyskinésique 1317

Antiparkinsoniens (1) - agoniste dopaminergique mineur 1321
Antiparkinsoniens (2) - agonistesdopaminergiquesergotés(1) 1323
Antiparkinsoniens (3) - agonistesdopaminergiquesergotés(2) 1325
Antiparkinsoniens (4) - agonistesdopaminergiquesergotés(3) 1327
Antiparkinsoniens (5) - agonistes dopaminergiques non ergotés (1) 1329
Antiparkinsoniens (6) - agonistes dopaminergiques non ergotés (2) 1331
Antiparkinsoniens (7) - agoniste dopaminergique injectable 1333
Antiparkinsoniens (8) - inhibiteurs de la monoamine-oxydase B 1334
Antiparkinsoniens (9) - lévodopa avec inhibiteur de la dopa-décarboxylase (1) 1335
Antiparkinsoniens (10) - lévodopa avec inhibiteur de la dopa-décarboxylase (2) - pharmacologie 1336

Antiparkinsoniens (11) - antiparkinsoniens anticholinergiques 1337
Antiparkinsoniens (12) - inhibiteurs de la COMT ... 1338
Antiparkinsoniens (13) - sympathomimétique alpha-adrénergique ... 1339
Dystonies focales primitives ... 1340
Toxine botulinique ... 1341
Démences (1) ... 1342
Anticholinestérasiques d'action centrale ... 1343
Démences (2) ... 1344
Antagonistes des récepteurs NMDA ... 1345
Démences (3) ... 1346
Évaluation d'une démence : *mini-mental test* ... 1347
Sclérose en plaques (1) ... 1348
Antispastiques ... 1349
Sclérose en plaques (2) ... 1350
SEP (traitement de fond) (1) - Interférons bêta (1) ... 1351
Sclérose en plaques (3) ... 1352
SEP (traitement de fond) (2) - Interférons bêta (2) pharmacologie ... 1353
Sclérose en plaques (4) ... 1354
SEP (traitement de fond) (3) - immunomodulateur ... 1355
SEP (traitement de fond) (4) - immunosuppresseur sélectif ... 1356
SEP (traitement de fond) (5) - immunosuppresseur ... 1357
Neuropathies périphériques diffuses (1) ... 1358
Neuropathies périphériques diffuses (2) ... 1359
Neuropathies périphériques diffuses (3) ... 1360
Alcoolisme - complications neurologiques (1) ... 1362
Alcoolisme - complications neurologiques (2) ... 1363
Alcoolisme - complications neurologiques (3) ... 1364
Vitaminothérapie B1 et B6 ... 1365
Polyradiculonévrite aiguë inflammatoire - syndrome de Guillain-Barré ... 1366
Immunoglobulines polyvalentes ... 1367
Sclérose latérale amyotrophique (1) ... 1368
Inhibiteur glutamatergique ... 1369
Sclérose latérale amyotrophique (2) ... 1370
Myopathies (1) ... 1372
Myopathies (2) ... 1373
Myasthénie (1) ... 1374
Anticholinestérasiques ... 1375
Myasthénie (2) ... 1376
Myasthénie (3) - médicaments ... 1377
Crampes ... 1378
Quinine (dérivés) ... 1379
Sommeil (pathologie du) (1) ... 1380
Narcolepsie (1) - Agoniste alpha-1-adrénergique ... 1381
Sommeil (pathologie du) (2) ... 1382
Narcolepsie (2) ... 1383

HYPERTENSION INTRACRÂNIENNE

L'hypertension intracrânienne (HTIC) :
– est une urgence diagnostique et thérapeutique ;
– impose un transfert en urgence en milieu neurochirurgical ;
– est une contre-indication à la ponction lombaire.

Mise en condition

• Libération des voies aériennes supérieures et ventilation optimale (éventuellement intubation et ventilation assistée).
• Voie veineuse périphérique, scope.
• **TDM cérébrale en urgence** (si besoin contacter le service de neurochirurgie de garde).

Traitement médical

Mesures générales

• Position demi-assise.
• Classiquement, oxygénothérapie nasale à fort débit (6 L/min).
• Intubation et ventilation assistée si coma profond ou irrégularités respiratoires, notamment en hyperventilation pouvant contribuer à la diminution de la pression intracrânienne (PCO_2 entre 20 et 30 mmHg).
• Limitation des apports hydriques (500 à 1 000 mL/24 h), en évitant le sérum glucosé.
• Traitement antipyrétique si besoin.

Traitement antiœdémateux

Son indication varie selon l'étiologie de l'HTIC.

► *Corticoïdes*
Utilisés surtout dans les tumeurs cérébrales (primitives ou secondaires) et les abcès du cerveau. On les évite dans les AVC mais on peut les utiliser dans les HTIC secondaires à un traumatisme crânien ou d'origine épileptique.
Ex. : **prednisolone** (***SOLUMÉDROL***) 120 à 500 mg/j en IV lente.

► *antiœdémateux hyperosmolaires*
Ils sont encore parfois utilisés dans les HTIC sévères dues à un AVC ou un traumatisme crânien.
Mannitol (***MANNITOL***) 10 %, 500 à 1 000 mL/24 h en perfusion IV lente et régulière.

Attention aux contre-indications et aux effets secondaires : risque d'œdème aigu du poumon chez l'insuffisant cardiaque ; risque d'inhalation du glycérol en cas de vomissements ou de troubles de conscience.

Autres traitements médicamenteux

Les **diurétiques** sont parfois utilisés à fortes doses, en unité de soins intensifs.
Les **barbituriques** à fortes doses sont utilisés en cas de résistance aux traitements classiques, chez un patient intubé et ventilé en unité de soins intensifs.

Traitement chirurgical

• Traitement étiologique.
• Dérivation ventriculo-externe parfois, avec surveillance continue de la pression intracrânienne.

ANTICŒDÉMATEUX CÉRÉBRAUX

■ Mannitol

MANNITOL					
Flacon à 10 % (10 g/100 mL) 500 à 1 000 mL/24 h en IV lente	1 fl. de 250 mL (10 %) 1 fl. de 500 mL (10 %)	HOP HOP			
Flacon à 20 % (20 g/100 mL) 250 à 500 mL/24 h en IV lente	1 fl. de 250 mL (20 %) 1 fl. de 500 mL (20 %)	HOP HOP			

PROPRIÉTÉS

Substances osmotiques actives, ne diffusant pas dans les espaces extracellulaires, non métabolisées et sécrétées par filtration glomérulaire sans réabsorption. Action anticœdémateuse au niveau cérébral et de la chambre antérieure de l'œil, rapide et prolongée.

Action diurétique (diurèse osmotique).

INDICATIONS

Œdème cérébral, HTIC.

Traitement d'urgence des hypertonies oculaires aiguës.

CONTRE-INDICATIONS

Absolue : hyperosmolarité plasmatique ou déshydratation intracellulaire.

Relative : insuffisance cardiaque.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Solution hypertonique à utiliser avec précaution, en perfusion lente. En cas d'oligo-anurie à la 12e h, le traitement ne sera pas poursuivi.

Surveiller l'équilibre hydroélectrolytique en cas d'utilisation prolongée.

Mannitol 20 % : réchauffer au bain-marie avant utilisation.

EFFETS SECONDAIRES

Risque d'œdème du poumon en cas d'insuffisance cardiaque ou de surdosage.

HÉMATOME EXTRADURAL

C'est une urgence extrême neurochirurgicale.
Le pronostic vital immédiat est en jeu.
Le diagnostic est clinique (valeur de l'intervalle libre) et scannographique.

Conduite à tenir immédiate

Mise en condition

- Voie veineuse de bon calibre.
- Libération des voies aériennes supérieures, intubation et ventilation assistée si nécessaire.
- Laisser à jeun car patient « chirurgical ».

Radiographies

Crâne face et profil, Worms, rachis cervical face et profil, C1-C2 bouche ouverte, thorax.

Scanner cérébral en urgence

Contacter le service de neurochirurgie de garde dès la suspicion du diagnostic pour effectuer un scanner cérébral en urgence et prise en charge thérapeutique.

Mesures associées

- Suture du scalp si besoin, et sérothérapie antitétanique.
- Antibiothérapie systématique (brèche éventuelle) par **amoxicilline** (***CLAMOXYL***) par exemple 1 g IVD 3 fois/j.
- Traitement de l'HTIC : *cf.* HTIC.
- Position proclive, restriction hydrique et parfois ***MANNITOL***.

Surveillance

Tous les 1/4 h pendant les premières heures :
– pouls, tension artérielle ;
– conscience, score de Glasgow ;
– pupilles ;
– examen neurologique rapide.

Traitement neurochirurgical

C'est l'évacuation par trou de trépan.
Il doit être réalisé en urgence, d'autant plus que l'intervalle libre a été court.
Effectué aux urgences si le diagnostic est certain et si le service de neurochirurgie est à plus de 4 h (en fait, c'est le neurochirurgien contacté par téléphone qui décide du délai possible).
Transfert en Samu au service de neurochirurgie de grande garde s'il est à moins de 4 h.

Trou de trépan

Au bloc ou au sas des urgences
– Sous anesthésie générale.
– À côté du trait de fracture.
– Au mieux 2 cm en avant du tragus et 2 cm au-dessus du zygoma.
– Évacuation de l'hématome par aspiration.
– Coagulation de l'artère méningée moyenne.
– Drain aspiratif, fermeture.

En service de neurochirurgie
– Volet centré sur le trait de fracture.
– Hémostase de l'artère méningée moyenne.
– Exploration, nettoyage de la dure-mère, suture aux berges du volet.
– Fermeture et drainage.

HÉMATOME SOUS-DURAL

Il s'agit d'un épanchement de sang entre la dure-mère et l'arachnoïde, d'origine veineuse, suite à la rupture d'une veine cortico-durale.
Les indications du traitement d'un hématome sous-dural dépendent :
– de son caractère aigu ou chronique ;
– du retentissement clinique de l'hématome s'il s'agit d'un hématome sous-dural chronique ;
– du terrain sur lequel il survient (sujet jeune ou âgé).

Dans tous les cas

Il s'agit d'une urgence neurochirurgicale.
• Contacter le service de neurochirurgie de garde.
• Effectuer un scanner cérébral en urgence dès la suspicion du diagnostic.
• Laisser à jeun, bilan préopératoire.
• Traitement symptomatique : Il est identique à celui de l'hématome extradural : réanimation du patient et traitement de l'HTIC.

Hématome sous-dural aigu

Urgence neurochirurgicale extrême.

Le plus souvent chez le sujet jeune, après un traumatisme crânien violent (accident de la voie publique).
Évacuation neurochirurgicale en urgence.

Hématome sous-dural chronique

Sa prise en charge est différente car :
– il survient le plus souvent chez le sujet âgé ou chez l'alcoolique chronique ;
– son installation est le plus souvent progressive, l'intervalle libre pouvant être très long (jusqu'à plusieurs mois) ;
– le traitement dépend du retentissement clinique et scanographique de l'hématome.

Évacuation en urgence

► *Indications*
Retentissement important de l'hématome :
– clinique : hypertension intracrânienne, déficit focal, troubles de la vigilance ;
– scanographique : effet de masse important.

► *Modalités*
En service de neurochirurgie, par 1 ou 2 trous de trépan.

Traitement médical

► *Indications*
Hématome de petite taille ayant un retentissement clinique discret et n'entraînant pas d'effet de masse au scanner cérébral.

► *Modalités*
Surveillance hospitalière en service de neurologie ou de neurochirurgie.
• **Corticothérapie** *per os* ou IV à la dose de 1 à 2 mg/kg/j puis décroissance progressive en fonction de l'évolution.
• **Hydratation abondante**, 2 à 3 L/j avec apports normo-sodés.

Complications

• Récidives postopératoires fréquentes.
• Crises comitiales rares mais justifiant un traitement préventif.

HÉMORRAGIE MÉNINGÉE PAR RUPTURE D'ANÉVRISME (1)

Principes

Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique nécessitant un transfert immédiat en milieu neurochirurgical.

> Toute suspicion d'hémorragie méningée doit faire pratiquer un scanner cérébral sans injection en urgence, la ponction lombaire n'étant indiquée que s'il est normal.

À court terme, le traitement visera à éviter deux complications majeures : la récidive du saignement et le spasme.

Mise en condition

Hospitalisation en urgence

Dans un service de neurochirurgie, au besoin par transport médicalisé (Samu).

Repos strict

Au lit, avec le minimum de stimulation (lumineuse ou sonore).

Voie veineuse périphérique

- Apports hydriques modérés (environ 1 L/j) afin d'éviter l'hypertension intracrânienne.
- Arrêt des apports *per os*, sonde nasogastrique si troubles de vigilance.

Bilan préopératoire

Artériographie des quatre axes

Dans les 48 h en l'absence de contre-indication neurochirurgicale.
Actuellement souvent précédée d'une angio-IRM du polygone de Willis en première intention.

Traitement médicamenteux

Prévention du spasme artériel

> La **nimodipine** a fait la preuve de son efficacité dans la prévention et le traitement du spasme artériel secondaire à une hémorragie méningée (diminution de 75 % de la mortalité et de la morbidité sévère).

Le traitement doit être entrepris le plus tôt possible, poursuivi pendant au moins 5 j et au plus pendant 15 j.
Inhibiteur calcique, **nimodipine** (***NIMOTOP***) : en général 1 à 2 mg/h IVSE puis relais *per os* à la dose de 360 mg/j en 6 prises.

Traitement symptomatique et préventif

► *Antalgiques*
Pas d'**antiagrégants plaquettaires** !
Paracétamol (***PERFALGAN***) 2 g x 3/j IV.

► *Contrôle de la tension artérielle*
Sans la faire trop baisser. Obtenir une tension artérielle systolique aux alentours de 150 mmHg (avec la **nimodipine** IVSE).

► *Antiémétique*
Métoclopramide (***PRIMPÉRAN***) 10 mg x 2/j en IV.

► *Antiulcéreux*
Oméprazole (***MOPRAL***) 40 mg x 2/j en IV.

► *Anticomitial*
En préventif, par exemple : **benzodiazépine**, **clonazépam** (***RIVOTRIL***) 1 amp. de 1 mg/12 h IVSE.

► *Lutte contre les facteurs d'HTIC*
- **Laxatifs**.
- **Antitussifs** si besoin.

Surveillance

Elle est indispensable, doit être rapprochée, médicale et paramédicale.
- Pouls, tension artérielle, conscience, pupilles toutes les 2 h.
- Examen neurologique par un médecin 2 fois/j, recherchant un déficit focal.

La surveillance est aussi paraclinique : scanner cérébral à la moindre aggravation de l'examen neurologique, à la recherche d'un spasme artériel, d'une récidive hémorragique ou d'une hydrocéphalie.

INHIBITEUR CALCIQUE SÉLECTIF DU CANAL CALCIQUE LENT

■ Nimodipine

NIMOTOP					
360 mg/j *per os* en 6 prises 1 à 2 mg/h IVSE à adapter à la PA	90 cp. 30 mg 5 fl. 50 mL = 10 mg	HOP HOP	I I		

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur calcique sélectif du canal calcique lent, ayant un effet vasodilatateur supérieur aux autres inhibiteurs calciques.

Absorption rapide, effet de premier passage hépatique, fixation aux protéines plasmatiques, demi-vie de 2 h, élimination biliaire.

INDICATIONS

Prévention et traitement du vasospasme des artères cérébrales secondaire à une hémorragie méningée.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : innocuité non démontrée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Utiliser avec prudence la forme injectable en cas d'insuffisance hépatique, d'insuffisance cardiaque ou de troubles de conduction.

Utiliser avec prudence en cas d'œdème cérébral ou d'HTIC.

EFFETS SECONDAIRES

Céphalées, rougeur du visage, troubles digestifs, diminution modérée de la tension artérielle, élévation transitoire des transaminases.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Association contre-indiquée : **disulfirame** (soluté injectable contenant de l'alcool).

Associations déconseillées : autres **inhibiteurs calciques**, **méthyldopa**, **dantrolène** injectable.

Classification des hémorragies méningées selon leur gravité (Hunt et Hess)

GRADE	SYMPTOMATOLOGIE
I	Syndrome méningé modéré isolé.
II	Syndrome méningé intense isolé sans signes focaux (sauf éventuellement un déficit d'un nerf crânien).
III	Troubles modérés de la conscience (obnubilation, somnolence) et/ou signes focaux frustes.
IV	Troubles sévères de la conscience (stupeur) et/ou troubles neurovégétatifs et/ou déficit neurologique focal franc.
V	Coma profond, décérébration sévère, apparence moribonde.

HÉMORRAGIE MÉNINGÉE PAR RUPTURE D'ANÉVRISME (2)

Traitement chirurgical

C'est le traitement curatif. Il permet d'exclure l'anévrisme pour prévenir des complications (nouveau saignement, spasme) dont le pronostic est toujours grave.

Principe

Exclusion de l'anévrisme par pose d'un clip sur son collet. Cela nécessite de l'avoir repéré sur l'artériographie.
NB : *Il est conseillé d'effectuer l'intervention neurochirurgicale sous* **nimodipine**.

Quand opérer ?

La réponse à cette question reste toujours débattue. Cependant, la plupart des équipes préconisent :

► *Dans les grades I, II ou III (Hunt et Hess)*
Un traitement précoce de l'anévrisme, dans les 48 à 72 h. La présence chez ces patients d'une hémorragie cérébro-méningée pousse à avancer l'intervention afin d'évacuer l'hématome intraparenchymateux dans le même temps.

► *Dans les grades IV*
Certains préfèrent repousser l'intervention curative en fonction de la récupération.

Contre-indications opératoires

- Âge supérieur à 70 ans.
- Forme très grave.

Neuroradiologie interventionnelle

C'est l'exclusion de l'anévrisme, à l'aide d'un cathéter endovasculaire, par mise en place d'un ballonnet gonflable ou en déposant des micropores métalliques au sein du sac anévrismal.
Elle est pratiquée par certains centres spécialisés. Ses indications se font en fonction de l'aspect de l'anévrisme à l'artériographie (taille, collet).

SCORE DE GLASGOW

Largement utilisé en pratique courante, c'est un moyen simple et rapide d'évaluer un patient comateux et d'en assurer la surveillance.

Score de Glasgow

Ouverture des yeux (E) :	Spontanée	4	
	Stimulation verbale	3	
	Stimulation douloureuse	2	
	Absente	1	
Réponse motrice (M) :	Sur ordre	6	TOTAL :
	A la douleur, orientée	5	Score 15 => normal
	A la douleur, retrait	4	Score 7 => coma grave
	A la douleur, flexion anormale	3	Score 3 => mort cérébrale
	A la douleur, extension	2	
	Absente	1	
Réponse verbale (V) :	Appropriée	5	
	Confuse	4	
	Incohérente	3	
	Incompréhensible	2	
	Absente	1	

ACCIDENT ISCHÉMIQUE CONSTITUÉ (AIC) - PHASE AIGUË (1)

Le but du traitement est, à la phase aiguë, de limiter l'extension des lésions et d'assurer la survie du patient.

Mesures initiales

Hospitalisation en urgence

Patient adressé par le SAMU, le SMUR, les pompiers ou un service d'urgences.
Hospitalisation effectuée en service de neurologie ou en unité de soins intensifs de neurologie vasculaire, surtout pour les patients présentant un AIC en cours de constitution ou d'importance modérée (pour lesquels la rapidité et la qualité des soins peuvent permettre une meilleure récupération).
Le patient est immédiatement examiné et pris en charge.

Examens complémentaires immédiats

- Hémogramme, ionogramme, créatinine, hémostase, D-dimères et troponine.
- Hémocultures si fièvre et systématiques si valve cardiaque.
- ECG (si IDM, prise en charge en cardiologie), radio de thorax.
- Scanner cérébral sans injection en urgence, IRM cérébrale.
- Écho-Doppler cervical (± transcrânien).

Traitement symptomatique

Mesures générales

Surveillance en unité de soins intensifs neurovasculaires (USINV) médicale (*National Institute of Health Stroke Score* : NIHSS) et infirmière : pouls, pression artérielle et SaO_2/h, température et glycémie capillaire/6 h, diurèse/j à adapter ensuite.
Voie veineuse périphérique (non systématique) : sérum physiologique sauf contre-indication. Éviter la sonde urinaire. Recherche de troubles de la déglutition avant la première alimentation. Si AIT, ou AIC modéré, alimentation normale. Si AIC sylvien ou syndrome de Wallenberg, à jeun 24 à 48 h puis sonde nasogastrique.

Mesures neuroprotectrices

Lutte contre l'hypoxie : Assurer une ventilation efficace : libération des voies aériennes supérieures et si besoin intubation et ventilation assistée.
Lutte contre l'hyperthermie : **paracétamol** si température > 38 °C.
Lutte contre l'hyperglycémie : perfusion avec sérum physiologique et insulinothérapie si glycémie ≥ 10 mmol/L.

Lutte contre l'hypoperfusion cérébrale

Position à plat jusqu'à la réalisation de l'écho-Doppler cervical sauf si encombrement respiratoire ou troubles de la vigilance importants. Dans ce dernier cas, préférer surélévation de la tête de 30°. En l'absence de sténose avec retentissement hémodynamique, le patient peut être levé ou mis au fauteuil. S'il existe un retentissement hémodynamique, le lever doit être progressif (durée variable suivant le patient).
Respecter l'HTA sauf si > 220/120 mmHg (*cf.* Traitement de l'hypertension artérielle).

Lutte contre l'HTIC

Surélever la tête du plan du lit, restriction hydrique, traitement symptomatique des vomissements. Exceptionnellement, **agents hyperosmolaires**. Pas de **corticoïdes**.
Si nécessaire (AIC œdémateux du cervelet ou infarctus malin sylvien) discuter d'un geste neurochirurgical.
Si crise d'épilepsie, traitement antiépileptique d'action rapide.

Prévention des complications thromboemboliques

Lever précoce si possible et **héparine de bas poids moléculaire (HBPM)** à doses préventives, par ex. : daltéparine sodique (***FRAGMINE***) 5 000 UI/j en SC.
Troubles du rythme (AC/FA) :
– FC < 120/min et bonne tolérance : surveillance simple ;
– FC >120/min et/ou mauvaise tolérance : ralentir la fréquence cardiaque par **digoxine** 1/2 à 1 amp. IVL puis **digoxine** 1/2 à 1 cp./j selon la fonction rénale associé à un traitement de l'insuffisance cardiaque ;
– réduction spontanée de la FA ou FA < 6 h prouvée : dose de charge d'**amiodarone**.

Mobilisation

- Nursing, soins cutanés.
- Kinésithérapie précoce : mobilisation passive des membres paralysés afin d'éviter les rétractions tendineuses.

ACCIDENT ISCHÉMIQUE CONSTITUÉ (AIC) - PHASE AIGUË (2)

Contrôle de la pression artérielle (PA)

Principes

Pas de traitement antihypertenseur de manière systématique à la phase aiguë, même en cas d'hypertension artérielle. Il faut maintenir une PA suffisante afin d'éviter une extension des territoires ischémiés. Maintenir le traitement antihypertenseur antérieur si les chiffres tensionnels ne sont pas trop bas. Ne rajouter un traitement que si la PA est très élevée : PAs > 220 ou PAd > 120 mmHg. La baisse de la PA doit alors être toujours progressive et modérée (PA_s > 140 mmHg).

Traitement antihypertenseur

• Pour la thrombolyse, la pression doit être contrôlée (PAs <185 mmHg ou PAd < 110 mmHg) ; on utilise la voie IVSE : **nicardipine** (***LOXEN***) en débutant par 1 mg/h ou **urapidil** (***EUPRESSYL***), **labétalol** (***TRANDATE***).

Si pas de thrombolyse, respect de l'HTA sauf si > 220/120 mgHg

Surveillance

PA horaire (USINV).

Traitement thrombotique

Traitement antiagrégant plaquettaire

Il ne se conçoit qu'après la réalisation d'un scanner cérébral éliminant un AVC hémorragique.

Aspirine 160 à 300 mg/j *per os* ou IVD. Par exemple : **aspirine** (***ASPÉGIC***), 250 mg.

Si contre-indication à l'**aspirine** : **clopidogrel** (***PLAVIX***) 4 cp. à l'arrivée puis 1 cp./j.

Traitement anticoagulant

À n'envisager qu'après la réalisation d'un scanner cérébral ayant éliminé un processus hémorragique et confirmant la nature ischémique pure de l'accident vasculaire.

► *Indications et contre-indications*

Leur respect est essentiel. *Cf.* tableau.

► *Modalités*

HBPM à dose curative, adaptée au poids. Faire dosage de l'activité anti-Xa si insuffisance rénale ou sujet âgé (cible de 0,5, à 1).

Héparine standard IVSE, si prothèse valvulaire mécanique ou contre-indication aux **HBPM**, les premiers jours puis relais par **héparine calcique** (***CALCIPARINE***) SC en 2 à 3 inj./j pour obtenir un TCA entre 1,5 à 2 fois le témoin.

À distance, relais par **antivitamines K** ou **antiagrégants plaquettaires** selon l'étiologie.

En cas de fibrillation auriculaire, le délai d'introduction du traitement anticoagulant est variable :

– dès l'arrivée, si lésion ischémique peu étendue et sans composante hémorragique avec relais par **AVK** (***COUMADINE***) à partir de J7 avec INR cible entre 2 et 3 ;

– plus tardivement si transformation hémorragique ou hématome intra-infarctus ; retarder alors de plusieurs semaines jusqu'à disparition du saignement en proposant initialement uniquement **HBPM** à dose préventive.

Si AIC étendu avec saignement minime ou absent, associer **aspirine** et **HBPM** préventif et scanner de contrôle à J7. Si la clinique est stable et s'il n'y a pas de transformation hémorragique : relais par **AVK**.

Il faut toujours bien peser le rapport bénéfice/risque.

ACCIDENT ISCHÉMIQUE CONSTITUÉ (AIC) - PHASE AIGUË (3)

► *Surveillance rapprochée*
Surveillance clinique et de l'hémostase (TCA, activité anti-Xa).

> Tout AIC s'aggravant sous **anticoagulant** doit faire pratiquer un scanner cérébral à la recherche d'une transformation hémorragique de l'infarctus. Il faudra dans ce cas arrêter le traitement.

Traitement thrombolytique intraveineux par voie générale

Uniquement pour les patients hospitalisés en USINV.
Effet favorable démontré pour le traitement de l'infarctus cérébral de moins de 4 h 30.
Il faut avoir éliminé une contre-indication et connaître l'heure de début.
La pression artérielle doit être contrôlée ($PA_S < 185$ mmHg et $PA_D < 110$ mmHg), le score NIHSS < 23.
► *Modalités*
Altéplase (***ACTILYSE***) 0,9 mg/kg (max : 90 mg) ; 10 % en bolus d'une minute et le reste IVSE sur 1 heure, Sur 2e voie veineuse et si < 270e min après l'installation des troubles.
Surveillance des constantes et score NIHSS/15 min pendant 2 h puis /30 min pendant 6 h puis /h pendant 16 h.

Traitement anticoagulant à la phase aiguë d'un accident ischémique constitué

CONTRE-INDICATIONS	Présence d'une hémorragie au scanner cérébral. Présence de troubles de conscience, score NIHSS > 15. Infarctus massif et/ou œdème cérébral important au scanner. Contre-indications générales des **anticoagulants** : – ulcère gastroduodénal évolutif, – trouble de l'hémostase, – HTA non équilibrée, – grand âge (> 70 ans).
INDICATIONS RECONNUES	Infarctus secondaire à une embolie d'origine cardiaque (sauf endocardite infectieuse et myxome de l'oreillette gauche). Sténose ou occlusion athéromateuse intra ou extracrânienne associée à un retentissement hémodynamique au Doppler ou révélée par des AIT répétés ou un déficit neurologique en progression. Dissection artérielle carotidienne ou vertébrale. Thrombose veineuse cérébrale.

NOTES

ACCIDENT ISCHÉMIQUE TRANSITOIRE (AIT)

Définition : un AIT est un épisode bref de dysfonctionnement neurologique dû à une ischémie focale cérébrale ou rétinienne dont les symptômes cliniques durent typiquement moins d'une heure sans preuve d'infarctus aigu à l'imagerie.

Le pronostic immédiat est donc spontanément favorable. Le traitement aura comme objectif de prévenir la survenue d'un accident ischémique constitué [1].

Hospitalisation en urgence

Au mieux dans un service de neurologie, ou en unité de soins intensifs (AIT récidivants).

Traitement symptomatique

• Repos au lit strict tant que le Doppler n'a pas éliminé une sténose carotidienne serrée.
• Contrôle de la tension artérielle : selon les mêmes modalités que pour un accident constitué.

Bilan étiologique

► *Imagerie cérébrale*
Scanner ou IRM cérébrale systématique (avec diffusion) : élimine un diagnostic différentiel ou un accident constitué ayant régressé rapidement.

► *Bilan cardiovasculaire*
• ECG, radiographie thoracique, Holter ECG.
• Écho-Doppler des artères cervicales et transcrânien si possible.
• Échocardiographie transthoracique et éventuellement transœsophagienne.

► *Autres examens complémentaires*
• Hémogramme, plaquettes, VS, glycémie, bilan lipidique, hémostase, CPK.
• Selon l'orientation étiologique (sujet jeune) : ponction lombaire, protéine C et S, bilan immunologique, etc.

Traitement d'urgence

Anticoagulants à la phase aiguë

Ils ne doivent être introduits qu'après :
– une tomodensitométrie cérébrale pour éliminer un processus hémorragique ;
– avoir éliminé les contre-indications des **anticoagulants**.

Indications

AIT en rapport avec :
– une embolie d'origine cardiaque ;
– une sténose carotidienne serrée en attendant l'intervention ;
– des lésions athéromateuses sévères inopérables (siphon carotidien ou du tronc basilaire) ;
– une dissection carotidienne ou vertébrale, AIT récents récidivants.

Modalités

HBPM ou **héparine sodique** (***HÉPARINE CHOAY***) 400 UI/kg/j IVSE (TCA entre 2 et 2,5 fois le témoin).
Noter que ce traitement n'a jamais fait clairement la preuve de son efficacité.

Endartériectomie

• À la phase aiguë : à envisager très rapidement après une artériographie en cas d'AIT récidivants à fréquence rapprochée en rapport avec une sténose carotidienne > 70 % selon NASCET (*North American Symptomatic Carotid Endarteriectomy Trial*). Le geste n'est pas recommandé si l'AIT est survenu plus de 6 mois auparavant.
• En cas de sténose entre 50 et 69 %, l'endartériectomie peut être envisagée ; surtout s'il s'agit d'un homme, si l'âge est supérieur à 75 ans et si le patient a eu des symptômes hémisphériques [2].

Traitement préventif

Cf. Accident ischémique cérébral : prévention secondaire.
Il dépend de la cause de l'AIT.
• Athérosclérose (70 %) : **aspirine** en première intention à la dose de 300 mg/j, **clopidogrel** (***PLAVIX***) : 1 cp./j en 2e intention.
• Cardiopathie emboligène (20 %) : relais de l'héparinothérapie par les **AVK**.
• Il faut bien sûr traiter les différents facteurs de risques cardiovasculaires associés.

ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES

■ Clopidogrel

PLAVIX					
1 cp./j	28 cp. 75 mg 50 cp. 75 mg	53,47 HOP	I I	NR	1,91

■ Dipyridamole + acide acétylsalicylique

ASASANTINE					
2 gél./j	60 gél. LP 200 mg/25 mg	14,90	II	65 %	0,25

PROPRIÉTÉS

Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et de la libération de certains facteurs plaquettaires, entraînant un allongement du temps de saignement dès le 2e j.
Résorption rapide, élimination urinaire.

INDICATIONS

Prévention secondaire des accidents ischémiques cérébraux (***PLAVIX*** et ***ASASANTINE LP***).
Prévention des accidents ischémiques majeurs, notamment coronariens, chez les patients présentant une artérite des membres inférieurs (stade de claudication intermittente) pour le ***PLAVIX***.

CONTRE-INDICATIONS

Syndromes hémorragiques, ulcère évolutif.
Troubles de l'hémostase avec allongement du temps de saignement.
Insuffisance hépatique sévère et hypersensibilité à la molécule pour le ***PLAVIX***.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

PLAVIX : pas d'effets secondaires hématologiques, donc pas de surveillance biologique.
ASASANTINE LP : éviter chez l'asthmatique et le BPCO.
Grossesse et **allaitement** : innocuité non établie.

EFFETS SECONDAIRES

Dipyridamole et **clopidogrel** : *cf.* Cardiologie.
Dypiridamole + acide acétylsalicylique : céphalées, douleurs épigastriques, nausées, diarrhées, saignements.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations déconseillées : tout médicament anticoagulant, **AINS**, **méthotrexate** >15 mg/sem. et **uricosuriques** pour l'***ASASANTINE LP***.

CONSENSUS

[1] Prise en charge diagnostique et traitement immédiat de l'accident ischémique transitoire de l'adulte, *Anaes*, 2004.
[2] Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire, *HAS*, 2008, www.has-sante.fr

ACCIDENT ISCHÉMIQUE CÉRÉBRAL (1) PRÉVENTION SECONDAIRE

Après un accident ischémique cérébral, qu'il soit constitué ou transitoire, il faut mettre en route un traitement préventif des récidives dès la fin de la phase aiguë. Le choix du traitement dépend de la cause de l'AVC mais aussi du terrain sur lequel il survient, en mesurant les bénéfices par rapport aux effets secondaires [1].

Traitement des facteurs de risque

• Traitement d'une hypertension artérielle principalement (premier facteur de risque des AIC). L'objectif est une pression artérielle < 140/90 mmHg (130/80 mmHg si diabète ou insuffisance rénale). À moduler si sténose carotidienne > 70 % ou occlusion d'une artère cervicale ou intracrânienne. S'assurer du contrôle de la pression artérielle. On peut choisir des **diurétiques thiazidiques** ou une **association de diurétiques thiazidiques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion**.
• Arrêt du tabac.
• Arrêt de la pilule œstroprogestative (contraception par progestatif seul possible) et du traitement hormonal substituti.
• Traitement d'une hyperlipidémie ou traitement hypocholestérolémiant y compris chez le normocholestérolémique en cas d'autre antécédent cardiovasculaire (accident coronarien, artériopathie des membres inférieurs). Objectif : LDL cholestérol < 1 g/L.
• Équilibre d'un diabète (objectif HbA1c < 6,5 %), correction d'un surpoids, activité physique régulière, réduction ou arrêt de l'alcool.

Traitement préventif

Il est à prendre « à vie ».

Traitement par antiagrégants plaquettaires

► *Aspirine*
Proposée en première intention dans les accidents ischémiques cérébraux liés à l'athérosclérose. Les doses à utiliser ne sont pas connues (entre 75 et 1 000 mg/j). Ex. : ***ASPÉGIC*** 250 mg 1 sachet/j.
Recommandé en cas de foramen ovale perméable isolé.

► *Clopidogrel (**PLAVIX**)*
Utilisé dans les mêmes indications que l'**aspirine**, mais généralement en 2e intention (allergie ou récidive d'un AVC).

Dipyridamole retard + aspirine (*ASASANTINE LP*)
1 gél. x 2/j.

Traitement anticoagulant (AVK)

• Poursuite du traitement par **antivitamines K** en cas de persistance d'une cardiopathie emboligène (FA non valvulaire paroxystique ou chronique, thrombus intracardiaque, prothèse valvulaire, rétrécissement mitral rhumatismal).
• Traitement par **antivitamines K** pendant 3 à 6 mois à doses efficaces en cas de dissection carotidienne et de thrombophlébite cérébrale (durée variable suivant la cause).
• Parfois traitement par **antivitamines K** pendant quelques semaines si athérosclérose sévère de la crosse de l'aorte avec thrombus ou élément mobile.
• Surveillance régulière de l'INR, à adapter en fonction de la cardiopathie en cause.

Endartériectomie [2]

Indications actuelles

• Sténose de la carotide interne extracrânienne supérieure à 70 % (critères NASCET).
• Sténose de la carotide interne extracrânienne entre 50 et 69 % : peut être recommandée chez un homme, si âge > 65 ans et si taux de morbi-mortalité de la chirurgie < 6 %.
• Sténose de l'artère vertébrale extracranienne : si récidive AIT ou AIC malgré traitement médical maximal.

Contre-indications

• Contre-indication générale à l'anesthésie.
• Accident ischémique constitué récent (prise de contraste au scanner cérébral).

ACCIDENT ISCHÉMIQUE CÉRÉBRAL (2) PRÉVENTION SECONDAIRE

Angioplastie carotidienne ou vertébrale avec stent [2]

Après avis pluridisciplinaire en cas de:
– comorbidité majeure contre-indiquant la chirurgie;
– sténose haut-située non accessible;
– sténose post-radique;
– resténose après chirurgie carotidienne;
– alternative à la chirurgie de l'artère vertébrale extracranienne;
– sténose de l'artère intracrânienne avec récidive d'AIT ou d'AIC malgré traitement médical maximal.

Cas particuliers

Traitement étiologique

S'il existe une maladie générale sous-jacente : corticothérapie en cas de vascularite cérébrale, saignées en cas de maladie de Vaquez, etc.

Autre indication des anticoagulants

Persistance de foramen ovale **avec** anévrisme du septum interauriculaire >10 mm (le choix entre les **antiagrégants plaquettaires** et les **AVK** se discute). La fermeture du FOP par voie veineuse transcutanée peut être envisagée en cas de récidive d'un AIT ou d'un AIC sous traitement médical antithrombotique bien conduit.

CONSENSUS

[1] Accident vasculaire cérébral, *HAS*, 2007, www.has-sante.fr
[2] Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire, *HAS*, 2008, www.has-sante.fr

ÉPILEPSIE (1)

Il faut bien distinguer le traitement de la crise et le traitement de fond d'une épilepsie, dont les indications sont à discuter, visant à supprimer les crises et permettre une vie normale du patient.
Les contre-indications et les effets secondaires des médicaments, la situation psychologique et sociale du patient ainsi que le respect de certaines règles de prescription seront autant d'éléments à prendre en compte pour y parvenir.

Traitement de la crise convulsive

Mise en condition

• Protection des chocs pendant la chute ou la phase clonique, mise en position latérale de sécurité pendant la phase d'obnubilation post-critique.
• Libération des voies aériennes supérieures (aspiration, canule de Guédel).

Benzodiazépine

Clonazépam (***RIVOTRIL***) 1/2 amp. à 2 mg en IV lente, renouvelable 5 min plus tard. À faire si 2e épisode critique afin d'empêcher la récurrence. Elle n'est pas justifiée après une crise isolée.

Traitement d'un facteur déclenchant

Dans le cas particulier d'une crise survenant dans le cadre d'une rupture de traitement chez un épileptique connu, ne pas faire d'injection de **benzodiazépine** si la crise est passée et ne récidive pas, mais reprendre le traitement antérieur en associant une **benzodiazépine** le temps que le traitement de fond soit à nouveau efficace ; par ex. : **clobazam** (***URBANYL***) 5 mg 1 cp. x 3/j pendant 8 j puis diminution et arrêt très progressif sur 10 j.

Traitement de fond

Indication

Un traitement antiépileptique au long cours est indiqué si :
– le patient a présenté plus d'une crise d'épilepsie,
– le diagnostic est certain (clinique + EEG).

NB : Ce traitement est nécessaire dès la première crise si le risque de récidive est important (anomalies EEG paroxystiques, lésion cérébrale connue) ou s'il y a un risque d'accident ou de perte d'emploi en l'absence de traitement.

Principes

• Toujours débuter par une monothérapie dont le choix dépend du type de l'épilepsie, du profil d'activité de la molécule, des effets secondaires attendus.
• Instituer le traitement progressivement pour optimiser la tolérance, en particulier cognitive, d'autant que le sujet est âgé.
• Limiter le nombre de prises (au mieux 2/j).
• En cas d'échec du médicament utilisé : on augmente très progressivement les doses jusqu'à la dose maximale tolérée, puis on essaye un autre médicament, toujours en monothérapie.
• Après échec de toutes les monothérapies : on propose une bithérapie en prenant garde aux interactions médicamenteuses. Association à discuter au cas par cas en fonction du type d'épilepsie, de la tolérance et des contre-indications des médicaments.

Épilepsie généralisée tonicoclonique

En première intention, choisir :
– **acide valproïque** (***DÉPAKINE CHRONO*** 500 mg) 1 cp. le matin, 2 cp. le soir ;
– ou **lamotrigine** (***LAMICTAL***) 200 à 400 mg/j en 2 prises, à choisir en première intention si femme jeune.
En cas d'échec, inverser les molécules. On peut aussi proposer :
– **topiramate** (***EPITOMAX***) 200 à 600 mg/j en 2 prises;
– ou **phénobarbital** (***GARDÉNAL***, ***ALEPSAL***) 100 à 150 mg/j en une prise le soir à réserver si observance médiocre ,paupérisme. Problème des effets indésirables multiples au long cours.
Bithérapie en cas d'échec de deux monothérapies: **acide valproïque** et **lamotrigine**, **acide valproïque** et **topiramate** ou **acide valproïque** et **phénobarbital**

ANTIÉPILEPTIQUES (1) - BENZODIAZÉPINES

■ Diazépam

VALIUM ROCHE					
Voie IV lente ou IM : 10 à 20 mg Voie intrarectale : 0,5 mg/kg chez l'enfant Progressivement : 10 à 20 mg/j	6 amp. (2 mL = 10 mg)	3,04	I	65 %	0,51
	40 cp. séc. 2 mg	1,42	I	65 %	0,04
	100 cp. séc. 2 mg	HOP	I		
	40 cp. séc. 5 mg	1,49	I	65 %	0,04
	100 cp. séc. 5 mg	HOP	I		
	30 cp. séc. 10 mg	1,90	I	65 %	0,06
	100 cp. séc. 10 mg	HOP	I		
	600 gttes – fl. 20 mL (3 gttes = 1 mg)	2,92	I	35 %	0,01

■ Clonazépam

RIVOTRIL					
Voie IV lente ou IM : 1 à 2 mg Progressivement : 0,1 mg/kg/j	12 amp. 1 mL = 1 mg	4,71	I	65 %	0,39
	28 cp. quadriséc. 2 mg	1,96	I	65 %	0,07
	500 gttes à 0,25 % (1 gtte = 0,1 mg)	2,06	I	65 %	0,01

■ Clobazam

URBANYL					
5 à 10 mg x 3/j en association avec le traitement de fond	30 gél. à 5 mg	1,92	I	65 %	0,06
	30 cp. séc. à 10 mg	3,65	I	65 %	0,12
	30 cp. séc. à 20 mg	5,18	I	65 %	0,17

PROPRIÉTÉS

Benzodiazépines : effet anticonvulsivant, anxiolytique, et myorelaxant. Action rapide par voie intrarectale et intraveineuse, demi-vie de 32 à 38 h, élimination urinaire. Non inducteur enzymatique.

INDICATIONS

Épilepsie et état de mal épileptique sous toutes ses formes. Douleurs de désafférentation.
Crises d'angoisse aiguës, delirium tremens.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie au produit. Insuffisance respiratoire, myasthénie, syndrome d'apnées du sommeil.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Voie injectable : nécessite un matériel de réanimation respiratoire à proximité.
Utilisation prudente : sujets âgés, conducteurs d'engin, insuffisance hépatique ou rénale.

Grossesse : 1er trimestre : risque tératogène faible. 3e trimestre : risque de détresse respiratoire du nouveau-né.
Allaitement : à éviter, passage dans le lait.

EFFETS SECONDAIRES

Dose-dépendants : somnolence, difficultés de concentration, hypotonie, confusion mentale, sensations ébrieuses et parfois réactions paradoxales (excitation, irritabilité).
Syndrome de sevrage : anxiété, insomnie, tremblements, crampes. Risque de tolérance et dépendance.
Possibles hypersécrétions bronchiques (**clonazépam**), ou allergiques (rares).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

À associer avec précaution : **cimétidine**, **inhibiteurs de la pompe à protons**, **phénytoïne**, **diazépam**.

ÉPILEPSIE (2)

Épilepsie partielle

En première intention : **oxcarbazépine** (***TRILEPTAL***) 600 à 2 400 mg/j en 2 prises, souvent bien toléré : surveiller éventuel SIADH ; ou **carbamazépine** (***TÉGRÉTOL***) 600 à 1 200 mg/j en 2 prises ; surveillance cutanée et biologique (NFS et bilan hépatique). Peuvent aussi être proposées la **lamotrigine** ou la **gabapentine** (***NEURONTIN***).
En 2e intention on choisira une monothérapie dans ces médicaments, le **lévétiracétam** (***KEPPRA***), le **topiramate** (***EPITOMAX***) ou encore le **valproate de sodium** ou la **phénytoïne** (***DI-HYDAN***).
Bithérapie en cas d'échec ; nombreuses associations possibles souvent entre un **antiépileptique** classique et une nouvelle molécule. Intérêt du **zonisamide** (***ZONEGRAN***).

Épilepsie généralisée de type petit mal

En première intention

Acide valproïque (***DÉPAKINE***) 15 mg/kg/j en 2 prises *per os* puis augmenter jusqu'à 30 mg/kg/j progressivement s'il n'y a pas d'amélioration au bout de 15 j.
NB : Seul le **valproate** est efficace s'il existe des crises tonicocloniques associées.

Si échec

L'efficacité ou non du traitement est jugée au bout de 2 mois à pleines doses.
• Absences isolées : **éthosuximide** (***ZARONTIN***) 20 à 30 mg/kg/j en 2 prises.
• En cas de nouvel échec : bithérapie par **éthosuximide** (***ZARONTIN***) + **acide valproïque** (***DÉPAKINE***).

Arrêt du traitement

• À l'adolescence, progressivement, si absence de crises depuis plus de 18 mois et si l'EEG est normal.
• Puis surveillance régulière de l'EEG.

Éducation et prise en charge sociale du patient

Elle est indispensable pour une bonne observance du traitement.

• Explication du traitement :
– traitement de fond, au long cours ;
– à prendre régulièrement, pas d'arrêt intempestif ;
– pas d'associations médicamenteuses sans avis médical.
• Éviter les facteurs favorisants :
– alcool ;
– fatigue, conseiller un rythme de vie régulier ;
– lumière intermittente (ordinateurs, boîtes de nuit).

Activités dangereuses

Alpinisme, plongée, parachutisme.
Les autres sports sont cependant possibles.

Activités légalement interdites

• Contre-indication relative à la conduite de tous les véhicules, interdiction formelle de la conduite de poids lourds (permis C) et de véhicules collectifs (permis D), compatibilité temporaire pour les véhicules légers (commission d'aptitude).
• Armée, école normale supérieure.

En cas de désir de grossesse

La grossesse sous traitement antiépileptique est tout à fait possible, mais il faut la prévoir, en collaboration avec le médecin traitant, le neurologue et le gynécologue (*cf.* Grossesse et épilepsie). Pour certains **antiépileptiques**, traitement par **acide folique** (***SPÉCIAFOLDINE***) 1 cp./j 2 mois avant la conception puis pendant le 1er trimestre de la grossesse.

ANTIÉPILEPTIQUES (2) - VALPROATE

■ Valproate de sodium

DÉPAKINE					
20 à 30 mg/kg/j en 2 ou 3 prises Relais du traitement *per os* : 20 à 30 mg/kg/j État de mal épileptique : bolus IV de 15 mg/kg en 5 min puis relais 1 mg/kg/h à adapter progressivement pour atteindre un taux sérique d'acide valproïque de 75 mg/L	40 cp. 200 mg 40 cp. 500 mg 40 mL (200 mg/mL) (soluté buvable) 40 c-mes. 200 mg (sirop 150 mL) 4 fl. 400 mg/4 mL	3,86 8,85 6,22 8,58 HOP	II II II II II	65 % 65 % 65 % 65 %	0,10 0,22 0,16 0,21
DÉPAKINE CHRONO					
20 à 30 mg/kg/j en 2 prises	30 cp. séc. 500 mg 40 cp. séc. 500 mg	13,12 HOP	II II	65 %	0,44
MICROPAKINE LP					
Granules *per os* Poso. initiale : 10-15 mg/kg puis 20-30 mg/kg	30 sach. à 100 mg 30 sach. à 250 mg 30 sach. à 500 mg 30 sach. à 750 mg 30 sach. à 1 000 mg	3,94 9,04 17,53 26,03 34,19	II II II II II	65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,13 0,30 0,58 0,87 1,14
DÉPAKOTE					
20 à 30 mg/kg en 2-3 prises	30 cp. 250 mg 30 cp. 500 mg	7,75 42,02	II II	65 % 65 %	0,26 1,40

PROPRIÉTÉS

GABA-ergique. Résorption complète, fixation aux protéines (90 %), demi-vie de 15 à 17 h, catabolisme hépatique, élimination urinaire.
Non inducteur enzymatique.

INDICATIONS

Épilepsie généralisée convulsivante ou non, épilepsie partielle, syndromes de West et de Lennox-Gastaut, état de mal épileptique (forme IV).
Tics de l'enfant, hoquets irréductibles.

CONTRE-INDICATIONS

Hépatite aiguë ou chronique, antécédents familiaux d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse.
Allergie au produit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bilan hépatique (transaminases, TP) initial puis mensuel (6 mois).
Adaptation de la posologie à la fonction rénale.
Grossesse : éviter ce produit si désir de grossesse. Si la grossesse est débutée, essayer d'avoir une posologie minimale efficace (< 1 000 mg/j), en privilégiant les formes LP. Dépistage d'une malformation de fermeture du tube neural.
Allaitement : diffusion dans le lait maternel, innocuité non établie.

EFFETS SECONDAIRES

Hépatotoxicité : élévation transitoire des transaminases (30 %), mais quelques cas d'hépatites cytolytiques mortelles. Vérifier régulièrement le bilan hépatique les 6 premiers mois.
Céphalées, tremblement d'attitude, prise de poids, alopécie transitoire, aménorrhée, troubles digestifs transitoires.
États confusionnels, encéphalopathie, hyperammoniémie : notamment chez le sujet âgé, réversible lors de la diminution des doses ou à l'arrêt du traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Association contre-indiquée : **méfloquine**.
À associer avec précaution : **imipraminiques**, **phénytoïne**, **barbituriques**, **carbamazépine**.

ÉPILEPSIE (3)

Arrêt d'un traitement de fond

Il n'est pas systématique mais peut être proposé en l'absence de crise depuis au moins 2 ans.
Il doit être prudent, extrêmement progressif (plusieurs mois) après information éclairée du patient et jamais contre son gré.
Une surveillance EEG permet souvent de prévoir les récidives (le plus souvent la première année).
En cas de récidive des crises, le traitement est généralement repris à la dose minimale efficace, *a priori* définitivement.
Certains syndromes épileptiques se prêtent mal à l'arrêt du traitement : épilepsie myoclonique juvénile, épilepsies partielles dont l'équilibration a été difficile, épilepsies sur lésions cérébrales.

Antiépileptiques génériques

ils peuvent être prescrits en lieu et place du médicament princeps notamment lorsque l'on débute le traitement.
Cependant, des précautions particulières doivent être prises (surveillance clinique, dosages plasmatiques) lors de la SUBSTITUTION d'un médicament princeps par son générique en raison de biodisponibilités parfois différentes.

Épilepsies pharmaco-résistantes

Ce sont par définition les patients (20 à 30 % des épilepsies partielles) qui continuent à faire des crises malgré un traitement médical maximal, en particulier plusieurs bithérapies après au moins 2 ans de traitement bien conduit (trithérapies à éviter car effets secondaires importants).
Importance de l'évaluation en centre spécialisé.
L'ensemble des prises en charge de ces patients a fait l'objet de recommandations [1].

En cas d'échec du traitement médical

Se poser la question du traitement chirurgical. Réalisé par des équipes neurochirurgicales spécialisées, son indication repose sur trois conditions :
– épilepsie sévère, pharmaco-résistante ;
– foyer cortical unique dont la localisation est connue (nécessitant bilan clinique, EEG, vidéo-EEG, IRM, PET scan) ;
– foyer réséquable sans risque de séquelles importantes.

Autres traitements

Régime cétogène (surtout chez l'enfant), stimulation du nerf vague.
Prise en charge à 100 %.
La ligue française contre l'épilepsie (LFCE) regroupe des professionnels de l'épilepsie (www.lfce-epilepsies.org).
Le bureau français de l'épilepsie (BFE) regroupe des associations de patients et des professionnels de l'épilepsie. 236, rue de Tolbiac, 75013 Paris. Tél : 01 45 80 66 64. E-mail :secrétaire.general@bfe.asso.fr. Site internet : http://www.bfe.asso.fr.

Classification des principales épilepsies

Épilepsies généralisées
– *Idiopathiques*
Épilepsie généralisée tonicoclonique
Épilepsie-absence de l'enfant
Épilepsie myoclonique juvénile
– *Symptomatiques ou cryptogéniques*
Syndrome de West
Syndrome de Lennox-Gastaut
Épilepsie myoclonique progressive
Autres encéphalopathies épileptiques

Épilepsies partielles
– *Idiopathiques*
Épilepsie à paroxysme rolandique de l'enfant
Épilepsie à paroxysme occipital de l'enfant
– *Symptomatiques ou cryptogéniques*
Épilepsies diverses (motrices, sensitives, sensorielles, végétatives, psychiques, etc.) d'origine tumorale, vasculaire, traumatique, etc.

CONSENSUS

[1] Épilpepsies graves, *HAS*, 2007, www.has-sante.fr

ANTIÉPILEPTIQUES (3) - BARBITURIQUES

■ Phénobarbital

GARDÉNAL					
A. : 2 à 3 mg/kg/j E. : 3 à 4 mg/kg/j	80 cp. 10 mg 30 cp. 50 mg 20 cp. 100 mg	2,25 1,61 2,29	II II II	65 % 65 % 65 %	0,03 0,05 0,11
GARDÉNAL injectable Voie SC, IM ou IV lente (1 à 2 inj.) : A. : 10 mg/kg/j E. : 20 à 40 mg/j N. : 10 à 20 mg/j	1 fl. de 40 mg 1 fl. de 200 mg	2,81 HOP	II II	65 %	2,81
APAROXAL					
Idem ***GARDÉNAL***	20 cp. séc. 100 mg	1,74	II	65 %	0,09

■ Phénobarbital + caféine

ALEPSAL					
Idem ***GARDÉNAL***	30 cp. 15 mg 30 cp. 50 mg 30 cp. 100 mg 30 cp. 150 mg	1,82 1,83 2,69 4,42	II II II II	65 % 65 % 65 % 65 %	0,06 0,06 0,09 0,15

■ Phénobarbital + caféine + aubépine + passiflore

KANEURON					
Idem ***GARDÉNAL***	1620 gttes (fl. 30 mL) 1 gtte = 1 mg	3,32	II	65 %	0,01

PROPRIÉTÉS

Barbituriques. Résorption lente, métabolisme hépatique, élimination urinaire, demi-vie de 84 à 160 h, état d'équilibre atteint après 15 à 21 j. Inducteur enzymatique.

INDICATIONS

Per os : crises généralisées d'emblée ou secondairement tonicocloniques et partielles (efficacité moindre dans le petit mal).
Injectable : état de mal épileptique (matériel de réanimation respiratoire à proximité).

CONTRE-INDICATIONS

Allergie, déficit en G6PD.
Insuffisance respiratoire sévère, porphyries.
Grossesse : risque tératogène faible.
Allaitement : contre-indiqué (sauf en prévention du syndrome de sevrage).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Diminution des doses chez le sujet âgé, l'alcoolique et dans l'insuffisance hépatique.

Enfant : adjonction systématique de **vitamine D** (prévention du rachitisme) et d'**acide folique**.
Grossesse : risque de syndrome hémorragique chez le nouveau-né à prévenir systématiquement par adjonction de **vitamine K** à la naissance.
Inducteur enzymatique et baisse du taux plasmatique : des **antiépileptiques** (**carbamazépine**, **oxcarbazépine**, **valproate**, **lamotrigine**, **topiramate**), des **antivitamines K**, des **antibiotiques**, de la **cimétidine**, de la **théophylline** et des **contraceptifs oraux**.

EFFETS SECONDAIRES

Somnolence, allergies, vertiges.
Confusion mentale, troubles mnésiques surtout chez le sujet âgé. Dépression.
Carences en folates et vitamine D. Ostéomalacie, rhumatisme gardénalique, maladie de Dupuytren.

ÉPILEPSIE (4)

État de mal épileptique (EME) tonicoclonique généralisé

Il s'agit d'une urgence thérapeutique.

Réanimation du patient

► *Mise en condition*

• Libération des voies aériennes supérieures :
– position latérale de sécurité ;
– ablation des prothèses dentaires ;
– canule de Guédel, aspiration ;
– si besoin : intubation oro-trachéale et ventilation assistée.

• Voie veineuse périphérique : en restriction hydrique modérée pour éviter l'œdème cérébral.

► *Bilan complémentaire*

• Biologique : ionogramme, urée, créatinine, calcémie, glycémie, alcoolémie, recherche de toxiques, NFS, dosage des **antiépileptiques** si nécessaire.

• Radio de thorax, ECG.

► *Hospitalisation en unité de soins intensifs*

Pour ventilation assistée (détresse respiratoire due à l'état de mal lui-même ou à la dépression respiratoire engendrée par les **antiépileptiques**) et pour surveillance continue.

Traitement anticomitial [1]

Attention : matériel d'intubation à proximité.

Le schéma thérapeutique est fonction de la durée des convulsions au moment de la prise en charge.

► *Traitement de 1re intention*

• Si convulsions présentes depuis 5 min et jusqu'à 30 min :
– **Benzodiazépine**, **clonazépam** (***RIVOTRIL***) 0,015 mg/kg en IVL. Posologie à diminuer de moitié si âge > 80 ans. En cas d'absence d'abord veineux : **midazolam** 0,2 mg/kg IM.
– Si efficacité : hospitalisation, bilan, et traitement. Réanimation uniquement si troubles de la vigilance ou défaillance vitale associée. Traitement par **benzodiazépines** quelques jours *per os* ou IV discontinue.
– Si récidive faire traitement indiqué ci-après.

• Si convulsions présentes depuis plus de 30 min ou durée inconnue :
– **Clonazépam** (***RIVOTRIL***) 0,015 mg/kg en IVL + soit **phénytoïne** ou **fosphénytoïne** 20 mg/kg en équivalent **phénytoine** sans dépasser respectivement 50 et 150 mg/min (efficacité visible 30 min après), soit **phénobarbital** 15 mg/kg sans dépasser 100 mg/min (efficacité visible à la fin de la perfusion). Le choix des molécules se fait en fonction des contre-indications cardiaques pour la **phénytoïne** et des troubles de la vigilance pour le **phénobarbital**.L'**acide valproïque** (***DÉPAKINE***) 15 mg/kg IV lente (5 min) avec un relais de 1 à 4 mg/kg /h n'est indiqué que s'il y a une contre-indication aux deux produits précédents ou en cas d'EME myoclonique.
– Si succès : transfert en réanimation, surveillance, **benzodiazépines** IV discontinues quelques jours et introduction ou adaptation d'un traitement de fond.
– Sinon traitement de 2e intention.

► *Traitement de 2e intention*

• Inversion du traitement antiépileptique (**fosphénytoïne** ou **phénobarbital**) si EME depuis moins de 1 h, en absence de lésion cérébrale aiguë, de troubles notables des constantes vitales.

• Sinon (EME réfractaire) ; **thiopental** (***PENTHOTAL***) 2 à 7 mg/kg en dose de charge puis 3 à 5 mg/kg/h, **midazolam** (***HYPNOVEL***) 0,1 à 0,3 mg/kg puis 0,05 mg/kg/h ou **propofol** associé à la ventilation mécanique. Surveillance EEG pour décider de la durée du traitement, sevrage progressif des **anesthésiques**.

Surveillance rapprochée

• Infirmière (pouls, PA, conscience toutes les 2 h) et médicale (examen neurologique et respiratoire).

• Scope.

• Gaz du sang, ionogramme, créatinine, glycémie, calcémie.

• Dosage des anticomitiaux à la 12e h puis par 24 h.

• EEG.

Traitement étiologique

Il est primordial. Il faut rechercher un trouble métabolique, faire un scanner cérébral, et/ou une IRM et si besoin une ponction lombaire.

ANTIÉPILEPTIQUES (4) - HYDANTOÏNES

■ Phénytoïne

DI-HYDAN					
A. : 2 à 6 mg/kg/j (3 cp./j). **E. :** 3 à 8 mg/kg/j	60 cp. 100 mg	3,32	II	65 %	0,06
DILANTIN					
Dose de charge IV : **A. :** 18 mg/kg à la vitesse de 1 mg/kg/min (max 50 mg/min ou 25 mg/min chez le sujet âgé). E. : 10 mg/kg (max 50 mg/min) Dose d'entretien IV ou IM : **A. :** 7 à 10 mg/kg/j. **E. :** 5 mg/kg/j	10 fl. 250 mg	HOP	II		

■ Fosphénytoïne

PRODILANTIN					
1,5 mg **fosphénytoïne** = 1 mg d'équivalent phénytoïne (EP) On exprime toujours les doses de ***PRODILANTIN*** en EP Dose de charge : 15 mg d'EP/kg IV (max 150 mg d'EP/min) Entretien : 4 à 5 mg d'EP/kg/j IV ou IM	10 amp. 750 mg	HOP	II		

PROPRIÉTÉS

Résorption digestive rapide, fixation aux protéines, métabolisme hépatique, élimination urinaire, demi-vie de 10 à 48 h, état d'équilibre atteint en 8 à 10 j.

Inducteur enzymatique.

La **fosphénytoïne** est une prodrogue de la **phénytoïne** ; ses effets antiépileptiques sont imputables à la **phénytoïne**.

Concentration maximale : 30 min après injection IM.

Élimination : idem que pour **phénytoïne**.

INDICATIONS

Épilepsies généralisées tonicocloniques ou partielles (sauf petit mal et crises myocloniques).

Névralgies faciales, effet antiarythmique, intoxications aux **digitaliques**.

État de mal tonicoclonique (sauf **fosphénytoïne** IM).

CONTRE-INDICATIONS

Allergie ou intolérance.

Bloc sino-auriculaire (risque de BAV par voie parentérale).

Forme IM de la **fosphénytoïne** dans l'état de mal.

Allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance de la NFS, plaquettes, gencives.

Brossage soigneux et fréquent des dents.

Adjonction systématique d'**acide folique** et **vitamine D** si utilisation au long cours.

Risque de collapsus cardiovasculaire si utilisation de fortes doses parentérales.

Grossesse : risque de syndrome hémorragique chez le nouveau-né : apport systématique de **vitamine K**. Effet tératogène possible.

EFFETS SECONDAIRES

Somnolence.

Allergies (voire syndrome de Lyell), hépatites cholestatiques. Hypertrophie gingivale (20 %).

Doses élevées : syndrome cérébello-vestibulaire, confusion mentale, polynévrite, exacerbation des crises.

Carence en **acide folique** et **vitamine D**.

Troubles digestifs, lupus induit, acné, pigmentation brune du visage.

CONSENSUS

[1] Prise en charge de l'état de mal tonicoclonique généralisé : stratégies thérapeutiques, *SRLF*, 2008, www.srlf.org

ÉPILEPSIE ET GROSSESSE (1)

Principes

Avant d'envisager une grossesse chez une patiente traitée par **antiépileptique**, il faut avoir à l'esprit que :
– les crises comitiales survenant en cours de grossesse représentent un risque vital pour la mère et le fœtus ;
– tous les médicaments antiépileptiques sont tératogènes (environ 3 % de malformations).
Il faut utiliser par conséquent si possible une monothérapie et atteindre la dose minimale efficace.
Le **valproate** et la **carbamazépine** seront évités s'il y a un antécédent de spina bifida.
La surveillance du développement fœtal pendant la grossesse sera renforcée : dosage de l'α-fœtoprotéine, échographies plus fréquentes et si besoin amniocentèse.
En conséquence, l'épilepsie doit être stabilisée avant d'envisager une grossesse. Elle doit être programmée et la prise en charge doit être pluridisciplinaire, en collaboration avec le médecin traitant, le neurologue et le gynéco-obstétricien.
L'allaitement est à éviter pour les nouveaux **antiépileptiques**.

Désir de grossesse ou femme vue au premier trimestre

Il existe 2 solutions.

Poursuite du traitement antérieur

On ne change pas le traitement (surtout s'il est bien équilibré). C'est la solution la plus logique et la plus simple. On essaie si possible de baisser les posologies.

On doit éviter de débuter une grossesse sous **valproate de sodium**.
Pour les **nouveaux antiépileptiques**, le recul et les données cliniques sont insuffisants. Ils ne sont cependant pas formellement contre-indiqués. Le désir d'une grossesse est l'occasion de peser de nouveau l'indication de chaque **antiépileptique** et de sa dose journalière.

Changement pour un barbiturique

Pour certains, il est préférable de changer pour le **phénobarbital** à la dose de 10 cg/j au début, à adapter secondairement aux EEG et à la barbitémie.
Après l'accouchement, pour éviter le syndrome de sevrage, on conseillera :
– soit l'allaitement (le **phénobarbital** passe dans le lait maternel) ;
– soit l'administration de petites doses de **phénobarbital** au nouveau-né.

Femme vue en cours de grossesse (2e ou 3e trimestre)

Ne pas changer le traitement en cours.

Mesures associées

• **Acide folinique** : ***SPÉCIAFOLDINE*** cp. à 5 mg : 1 cp./j 2 mois avant l'arrêt de la contraception, pendant la grossesse au moins les 3 premiers mois [1] (pour tous les **antiépileptiques**).
• **Vitamine K** : ***VITAMINE K1 ROCHE*** 10 mg/j à partir de 36 SA à la mère puis IV gttes/j pendant les 7 premiers jours au nouveau-né (pour le **phénobarbital**, la **phénytoïne** et le **carbamazépine**).
• **Vitamine D** : ***STÉROGYL*** IV gttes/j à partir du 5e mois à la mère (pour le **phénobarbital** et la **phénytoïne**).

ANTIÉPILEPTIQUES (5) - ÉTHOSUXIMIDE

■ Éthosuximide

ZARONTIN					
En 1 à 2 prises/j A. : 20 mg/kg/j E. : 20 à 30 mg/kg/j	40 càc 250 mg (1 fl. = 200 mL)	7,69	II	65 %	0,19

PROPRIÉTÉS
Demi-vie de 30 h (enfant) à 60 h (adulte), équilibre atteint en 7 j, élimination urinaire.

INDICATIONS
Uniquement dans les absences, en 2e intention après l'**acide valproïque** en monothérapie ou en association.

CONTRE-INDICATIONS
Allergie.
Grossesse et **allaitement** : à éviter.

EFFETS SECONDAIRES
Troubles digestifs, allergies, somnolence, céphalées, rarement vertiges, ataxie, excitation, exacerbation des crises tonicocloniques ou partielles si associées.
Leucopénie, voire agranulocytoses rares.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Précautions avec la **carbamazépine**.

ÉPILEPSIE ET GROSSESSE (2)

Surveillance

On surveille :
– l'absence de crise comitiale clinique ou infraclinique (EEG) ;
– l'observance du traitement ;
– le déroulement de la grossesse et le développement fœtal.

Tous **antiépileptiques** confondus, on note une augmentation dans la descendance du taux global de malformations (2 à 3 fois celui de la population générale, soit environ 6 à 8 %). Ce taux est plus important en cas de polythérapie (trithérapie : risque > 10 %). Le plus souvent, les malformations sont des fentes labiales ou des malformations cardiovasculaires.

Les principales complications des traitements antiépileptiques au cours de la grossesse et la conduite à tenir sont résumées dans le tableau suivant.

TRAITEMENT	COMPLICATIONS	CONDUITE À TENIR
Acide valproïque ***DÉPAKINE***	Anomalies de fermeture du tube neural (1 %). Risque de syndrome hémorragique chez le nouveau-né (non par déficit en vitamine K, contrairement aux inhibiteurs enzymatiques).	Surveillance échographique, dosage de l'α-fœtoprotéine, parfois amniocentèse. Prévention par administration d'**acide folinique** à la mère. TCA, plaquettes, fibrinogène : – chez la mère avant l'accouchement, – à la naissance, chez le nouveau-né.
Phénobarbital ***GARDÉNAL***	Risque de syndrome hémorragique du nouveau-né. Syndrome de sevrage à la naissance.	**Vitamine K** : 10 mg/j chez la mère à partir de 36 SA. **Vitamine K** : 10 mg IV à la naissance au nouveau-né. Allaitement conseillé, ou **phénobarbital** à petites doses chez le nouveau-né.
Phénytoïne ***DI-HYDAN***	Risque faible, en cas d'administration au 1er trimestre, d'un syndrome particulier dont ni la fréquence ni la réalité ne sont prouvées : anomalie craniofaciale, hypoplasie des phalanges distales, RCIU, retard psychomoteur. Risque de syndrome hémorragique du nouveau-né.	Éviter la **phénytoïne** au 1er trimestre. Doses minimales efficaces si ce traitement est indispensable (voir **phénobarbital**).
Carbamazépine ***TÉGRÉTOL***	Possible augmentation des anomalies de fermeture du tube neural. Risque de syndrome hémorragique du nouveau-né.	**Acide folinique** **Vitamine K** pour la mère et le nouveau-né
Oxcarbazépine ***TRILEPTAL***	Risque de syndrome hémorragique du nouveau-né	**Acide folinique** **Vitamine K** pour la mère et le nouveau-né
Lamotrigine ***LAMICTAL***	Fentes labiales et malformations cardiovasculaires	Surveillance clinique particulièrement en fin de grossesse car baisse des taux sériques
Topiramate EPITOMAX	Fentes labiales et malformations cardiovasculaires	
Lévétiracétam KEPPRA	Risque inconnu, à éviter	
Zonisamide ZONEGRAN	Fentes labiales et malformations cardiovasculaires et anomalies du tube neural	Si allaitement le débuter 1 mois après l'arrêt du zonisamide

ANTIÉPILEPTIQUES (6) - CARBAMAZÉPINE

■ Carbamazépine

TÉGRÉTOL					
Progressivement, en 2 ou 3 prises A. : 10 à 20 mg/kg/j E. : 10 à 15 mg/kg/j	50 cp. séc. 200 mg	5,06	II	65 %	0,10
TÉGRÉTOL suspension Mêmes doses que ***TÉGRÉTOL*** en 2 ou 3 prises	30 c-mes. 100 mg (fl. de 150 mL)	4,49	II	65 %	0,15
TÉGRÉTOL LP	30 cp. séc. 200 mg	3,39	II	65 %	0,11
Mêmes doses que ***TÉGRÉTOL*** en 2 prises	30 cp. séc. 400 mg	5,96	II	65 %	0,20

PROPRIÉTÉS

Résorption lente, demi-vie de 8 à 24 h, équilibre atteint en 2 à 5 j, métabolisme hépatique, élimination urinaire.
Inducteur enzymatique.

INDICATIONS

Épilepsies partielles secondairement ou non généralisées et généralisées tonicocloniques : en monothérapie ou en association (déconseillé dans les absences et crises myocloniques).
Prévention des rechutes des troubles de l'humeur bipolaires, certains états maniaques.
Certaines douleurs (névralgies du trijumeau, neuropathies douloureuses diabétiques).

CONTRE-INDICATIONS

Allergie, bloc auriculoventriculaire, association avec les **IMAO**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance régulière du bilan hépatique et de la NFS.
Utilisation prudente si risque de glaucome par fermeture de l'angle, d'adénome de la prostate, d'insuffisance cardiaque.
Adapter la posologie en cas d'insuffisance hépatique, rénale.
Grossesse : risque de syndrome hémorragique chez le nouveau-né à prévenir par administration systématique de **vitamine K**.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs, prise de poids, bouche sèche.
Dose-dépendants : somnolence, ataxie, vertiges, rarement confusion mentale ou agitation.
Imposant l'arrêt : neutropénie (2 %), thrombopénie, agranulocytose, aplasie, protéinurie, éruption cutanée (risque de syndrome de Lyell).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Celles des inducteurs enzymatiques.

CONSENSUS

[1] Épilepsies graves, *HAS*, 2007, www.has-sante.fr

ANTIÉPILEPTIQUES (7) - OXCARBAZÉPINE

■ Oxcarbazépine

TRILEPTAL					
A. : 600 à 2 400 mg/j en 2 prises E. : 30 à 46 mg/kg/j en 2 prises	50 cp. à 150 mg	10,42	II	65 %	0,21
	50 cp. à 300 mg	20,26	II	65 %	0,41
	50 cp. à 600 mg	37,25	II	65 %	0,75
	1 fl. susp. buv. de 250 mL à 60 mg/mL	33,65	II	65 %	33,65

PROPRIÉTÉS

Après administration orale, l'**oxcarbazépine** est complètement absorbée et largement transformée en son métabolite actif (DMH). Son mécanisme d'action principal serait un blocage des canaux sodiques voltage-dépendants, ayant pour effet de stabiliser les membranes hyperexcitées, d'inhiber les décharges neuronales répétitives et de diminuer la propagation des influx synaptiques.
Pour la DMH : 40 % liée aux protéines, T_{max} de 4,5 h, demi-vie de 9,3 h, métabolisme hépatique, élimination rénale. État d'équilibre atteint en 2-3 j.

INDICATIONS

En monothérapie ou en association à un autre **antiépileptique** chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans : épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.
Grossesse et **allaitement** : pas de donnée clinique pour la grossesse. L'**oxcarbazépine** et son métabolite passent dans le lait, ce qui contre-indique l'allaitement pendant le traitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme pour tous les **antiépileptiques** :
– risque de somnolence nécessitant des précautions en cas de conduite ou d'utilisation de machines ;
– risque de rebond à l'arrêt brutal du traitement.
Particularités pour l'**oxcarbazépine** :
– risque d'hyponatrémies (2,7 % des patients traités) nécessitant une surveillance après 2 sem. de traitement puis pendant les 3 premiers mois, notamment chez les patients présentant des antécédents d'hyponatrémie, de troubles rénaux, chez le sujet âgé ou les patients recevant des traitements hyponatrémiants. L'hyponatrémie disparaît habituellement après arrêt ou diminution du traitement ;
– adapter les posologies en cas d'insuffisance rénale (clairance < 30 mL/min) en débutant à demi-dose ;
– risques de réactions d'hypersensibilité croisée avec la **carbamazépine** ;
– bien que les essais thérapeutiques n'aient pas montré d'effet sur la conduction cardiaque, les patients présentant des troubles préexistants devront être surveillés attentivement ;
– inefficacité des **contraceptifs oraux** ; autre méthode de contraception à choisir.

EFFETS SECONDAIRES

Hyponatrémies fréquentes (2,7 %) mais généralement asymptomatiques, favorisées par traitement hyponatrémiant associé. Contrôle avant traitement, à J15 et x 1/mois pendant 3 mois.
Réactions d'hypersensibilité dont œdèmes de Quincke, réactions d'hypersensibilité multisystémique.
Diplopie, vertiges, céphalées, somnolence, asthénie, agitation, insomnie, confusion, amnésie, troubles de l'humeur, apathie, nystagmus, tremblement.
Nausées, vomissements, constipations, diarrhées.
Élévation peu fréquente des transaminases ou phosphatases alcalines.
Acné, alopécie.
Très rares arythmies par bloc de conduction.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'**oxcarbazépine** et son métabolite sont des inhibiteurs enzymatiques, notamment la CYP2C19. Ce sont de plus des inducteurs enzymatiques (CYP3A4, CYP3A5) et un faible inducteur de l'UDP-glucuronyl transférase. Il en découle des interactions médicamenteuses multiples.
Résumé des interactions entre **oxcarbazépine** et autres **antiépileptiques** :
– avec la **carbamazépine** : diminution de 0-22 % de la **carbamazépine**, diminution de 40 % de la DMH ;
– avec le **phénobarbital** : augmentation de 14-15 % du **phénobarbital**, diminution de 30-31 % de la DMH ;
– avec la **phénytoïne** : augmentation de 0-40 % de la **phénytoïne**, diminution de 29-35 % de la DMH ;
– avec le **valproate** : pas d'influence sur les taux de **valproate**, diminution de 0-18 % de la DMH.
Autres interactions : **vérapamil**, **félodipine**, **cimétidine**, **érythromycine**, **dextroproxyphène**, **IMAO**, **lithium**.

ANTIÉPILEPTIQUES (8) - LÉVÉTIRACÉTAM

■ Lévétiracétam

KEPPRA					
A. : dose initiale : 500 mg x 2/j puis augmentation par paliers de 500 mg x 2/j, jusqu'à 1 500 mg x 2/j	60 cp. pell. à 250 mg 60 cp. pell. à 500 mg	39,75 74,25	I I	65 % 65 %	0,66 1,24
E. de 4 à 11 ans et adolescent (de 12 à 17 ans) de moins de 50 kg : dose initiale : 10 mg/kg x 2/j et jusqu'à 30 mg/kg/j si nécessaire					
Seringue doseuse graduée tous les 25 mg	1 fl. sol. buv. 300 mL à 100 mg/mL	99,69	I	65 %	99,69
Fl. de 5 mL À diluer dans 100 mL de solvant quellle que soit la dose et à injecter en 15 min	1 fl. sol. à diluer pour perf. 100 mg/mL	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Nouvel antiépileptique dérivé de la pyrrolidone, dont le mécanisme d'action n'est pas encore élucidé.

Le **lévétiracétam** inhibe les canaux calciques et réduit la libération de calcium des réserves intracellulaires. Il inverse également l'effet inhibiteur du zinc et des bêta-carbolines sur les canaux GABAergiques et GLYCINergiques.

La biodisponibilité après absorption orale est proche de 100 %. La C_{max} est atteinte en 1 à 3 h après la prise. La demi-vie d'élimination est de 7 h, avec une élimination essentiellement rénale (95 %).

INDICATIONS

En monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire à partir de 16 ans.

En association dans le traitement :

– des crises partielles, généralisées ou pas, secondairement, chez l'adulte et l'enfant dès 4 ans;

– des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent dès 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile;

– des crises généralisées tonicocloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent dès 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **lévétiracétam**.

Hypersensibilité à la pyrrolidone.

Grossesse et **allaitement** : pas de données cliniques suffisantes à l'heure actuelle.

Déconseillé chez l'enfant de moins de 16 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme pour tous les **antiépileptiques** :

– risque de somnolence nécessitant des précautions en cas de conduite ou d'utilisation de machines ;

– risque de rebond à l'arrêt brutal du traitement.

Particularités du **lévétiracétam** :

– adapter les doses à la fonction rénale ;

– insuffisance hépatique sévère.

EFFETS SECONDAIRES

Asthénie, anxiété, dépression.

Amnésie, ataxie, diplopie, convulsions, vertiges, céphalées, hallucinations, confusion.

Anorexie, diarrhée, dyspepsie.

Leucopénie, neutropénie, pancytopénie.

Éruption cutanée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les taux plasmatiques des autres **antiépileptiques** ne sont pas modifiés.

Les médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active peuvent réduire la clairance du métabolite principal du **lévétiracétam**.

Pas de modification de la pharmacocinétique des **contraceptifs oraux** avec le **lévétiracétam**.

ANTIÉPILEPTIQUES (9) - GABA-ERGIQUES (1)

■ Vigabatrin

SABRIL					
Progressivement en 1 ou 2 prises A. : 2 à 3 g/j E. : 40 à 100 mg/kg/j (en institution de traitement)	60 cp. séc. 500 mg 60 sach. 500 mg (susp. buv.)	47,65 49,81	I I	65 % 65 %	0,79 0,83

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur sélectif de la GABA-transaminase.

Résorption rapide, élimination urinaire, demi-vie de 5 à 8 h mais l'efficacité dépend de la durée de resynthèse du GABA (2 à 5 j).

INDICATIONS

En association dans le cadre d'épilepsies partielles résistantes avec ou sans généralisation secondaire en monothérapie ou en association quand toutes les autres associations appropriées ont échoué.

En monothérapie : spasmes infantiles (syndrome de West).

CONTRE-INDICATIONS

Allergie.

Grossesse et **allaitement** : déconseillé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prudence si antécédents psychiatriques.

Augmentation très progressive des doses en cas d'insuffisance rénale (clairance < 60 mL/min).

EFFETS SECONDAIRES

Troubles du champ visuel (1 patient/3) après des mois ou années de traitement, irréversibles, imposant un examen du champ visuel au début du traitement et tous les 6 mois.

Somnolence, asthénie, ataxie et vertiges, céphalées, irritabilité, troubles mnésiques, dépression, agressivité, diplopie.

Prise de poids, douleurs abdominales, diminution des transaminases hépatiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Phénytoïne : diminution de 20 % des concentrations de **phénytoïne** sans conséquences cliniques.

■ Gabapentine

NEURONTIN					
Adultes et enfants de plus de 12 ans : 900 à 3 600 mg/j en 3 prises Enfants de 3 à 12 ans : 25 à 35 mg/kg/j en 3 prises	90 gél. 100 mg 90 gél. 300 mg 90 gél. 400 mg 90 cp. 600 mg 90 cp. 800 mg	11,10 32,31 37,71 51,24 62,98	I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,12 0,36 0,42 0,57 0,70

PROPRIÉTÉS

Structure proche du GABA, mécanisme d'action encore inconnu.

Résorption de 60 %, élimination urinaire, demi-vie de 5 à 7 h.

INDICATIONS

Épilepsies partielles :

– Adultes et enfants de plus de 12 ans : en monothérapie de 1re ou de 2e intention ou en association.

– Enfants à partir de 3 ans : en association.

Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte

CONTRE-INDICATIONS

Allergie connue à la **gabapentine**.

Grossesse, allaitement : innocuité non établie.

EFFETS SECONDAIRES

Somnolence, vertiges, ataxie, céphalées, tremblements, troubles digestifs, sensation de nez bouché, allergie cutanée, neutropénie, thrombopénie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Non efficace dans les absences (peut même les aggraver).

Adaptation des doses à la clairance de la créatinine :

– > 80 mL/min : doses entre 900 et 3 600 mg/j;

– < 80 mL/min : doses entre 600 et 1 800 mg/j;

– < 50 mL/min : doses entre 300 et 600 mg/j ;

– < 30 mL/min : doses entre 150 et 600 mg/j ;

– < 15 mL/min : doses entre 150 et 300 mg/j.

ANTIÉPILEPTIQUES (10) - GABA-ERGIQUES (2)

■ Tiagabine

GABITRIL					
A. et adolescent > 12 ans : En association avec des médicaments inducteurs enzymatiques :30 à 50 mg/j en débutant de 5 à 10 mg/j et en augmentant chaque sem. de 5 à 10 mg/j Sans association avec des inducteurs enzymatiques : 15 à 30 mg/j en débutant de 5 à 10 mg/j et en augmentant chaque sem. de 5 à 10 mg/j	50 cp. 5 mg 50 cp. 10 mg 50 cp. 15 mg	29,86 55,23 80,23	I I I	35 % 35 % 35 %	0,60 1,10 1,60

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur puissant et sélectif du captage de GABA neuronal et glial. Entraîne une augmentation de la concentration de GABA intracérébral, principal neurotransmetteur inhibiteur.

Absorption rapide, liaison à 95 % aux protéines, demi-vie de 7 à 9 h.

INDICATIONS

Crises partielles avec ou sans généralisation secondaire, en association.

CONTRE-INDICATIONS

Absolues : hypersensibilité à la **tiagabine** et insuffisance hépatique sévère.
Relatives : épilepsies généralisées.
Éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Cp. à prendre en fin de repas (meilleure tolérance).
Posologies initiales plus faibles en cas d'antécédent d'anxiété généralisée et de dépression.

EFFETS SECONDAIRES

Sensation vertigineuse, asthénie et sédation.

■ Prégabaline

LYRICA					
Progressivement en 2 ou 3 prises A. : 150 à 600 mg/j	56 gél. 25 mg 84 gél. 25 mg 84 gél. 50 mg 56 gél. 75 mg 56 gél. 150 mg 84 gél. 100 mg 84 gél. 200 mg 56 gél. 300 mg	19,24 28,58 45,07 44,77 64,25 64,55 93,77 93,77	I I I I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,34 0,34 0,54 0,80 1,15 0,77 1,12 1,67

PROPRIÉTÉS

La **prégabaline** est un analogue de l'acide gamma-aminobutyrique. Il se lie à une sous-unité auxiliaire des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central déplaçant fortement le 3H gabapentine.

INDICATIONS

Épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire en association.
Autres indications : douleurs neuropathiques périphériques ou centrales de l'adulte et trouble anxieux généralisé chez l'adulte.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la **prégabaline**.
Malabsorption du glucose ou du galactose.
Grossesse et **allaitement** et **âge < 18 ans** : déconseillé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prudence si antécédents psychiatriques.
Augmentation très progressive des doses en cas d'insuffisance rénale (clairance < 60 mL/min).

EFFETS SECONDAIRES

Somnolence, asthénie, ataxie et vertiges, céphalées, irritabilité, troubles mnésiques, dépression, anorexie, agressivité, diplopie, vertiges, agueusie, troubles du langage.
Tachycardie, bloc auriculo-ventriculaire, hypotension artérielle.
Rhabdomyolyse, élévation des CPK et des transaminases.
Douleurs abdominales, ulcère gastro-duodénal.
Neutropénie, thrombopénie.

ANTIÉPILEPTIQUES (11) - ANTIGLUTAMATERGIQUES (1)

■ Lamotrigine

LAMICTAL					
Adulte et E. > 12 ans : 200 à 400 mg en 2 prises/j à atteindre progressivement par paliers de 25 à 50 mg tous les 15 j NB : Diminuer la dose quotidienne de moitié si association avec le **valproate** E. de 2 à 12 ans : 5 à 15 mg/kg si association avec le **valproate**(	30 cp. 2 mg 30 cp. 5 mg 30 cp. 25 mg 30 cp. 50 mg 30 cp. 100 mg 30 cp. 200 mg	6,10 7,14 11,07 17,93 31,60 55,03	I I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,20 0,24 0,37 0,60 1,05 1,83
LAMICSTART					
Conditionnement réservé au 1er mois de traitement à l'initiation du traitement par **lamotrigine** chez l'adulte et E. > 12 ans ***LAMICSTART*** 25 mg si monothérapie : 1 cp./j 15 j. puis 2 cp./j 15 j., si association avec avec **valproate** ou autres **antiépileptiques** (autres que ceux cités ci-dessous) : 25 mg 1 j/2 15 j puis 25 mg/j pdt 15 j ***LAMICSTART*** 50 mg si association avec **phénytoïne**, **phénobarbital**, **carbamazépine** ou **primidone** : 50 mg/j pdt 15 j puis 100 mg/j en 2 prises	21 cp. 25 mg 42 cp. 50 mg	10,18 29,15	I I	65 % 65 %	0,48 0,69

PROPRIÉTÉS

Action probable au niveau des canaux sodiques voltage-dépendants. Inhibe la libération des neuromédiateurs excitateurs, notamment le glutamate.

Absorption rapide et complète, liaison à 55 % aux protéines, demi-vie de 29 h, élimination urinaire.

INDICATIONS

Adultes et enfants de plus de 12 ans : en monothérapie ou en association pour le traitement des épilepsies généralisées et partielles.

Enfants de 2 à 12 ans : en association pour le traitement des épilepsies généralisées et partielles.

CONTRE-INDICATIONS

Enfants de moins de 12 ans, allergies.

Grossesse : déconseillé.

Allaitement : contre-indiqué.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prudence chez les insuffisants rénaux.

Le **valproate de sodium** diminue le métabolisme de la **lamotrigine** et augmente de façon importante le risque d'effets secondaires cutanés graves (syndrome de Lyell, etc.).

L'association au **valproate de sodium** doit être réservée aux situations cliniques qui l'imposent, lorsque le bénéfice attendu l'emporte sur le risque.

Il est indispensable de respecter les posologies initiales préconisées, d'augmenter progressivement les doses, de renforcer la surveillance cutanée et d'arrêter le traitement si besoin.

EFFETS SECONDAIRES

Éruptions cutanées fréquentes (10 %) avec risque plus rare de syndrome de Lyell, de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, favorisés par des posologies trop élevées, une augmentation trop rapide des doses, l'association au **valproate**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les inducteurs enzymatiques augmentent le catabolisme de la **lamotrigine**, le **valproate** le diminue.

ANTIÉPILEPTIQUES (12) - ANTIGLUTAMATERGIQUES (2)

■ Topiramate

EPITOMAX					
Épilepsie : A. : 200 à 600 mg/j en 2 prises E. : 5 à 9 mg/kg/j en 2 prises Atteindre progressivement les doses minimales efficaces Migraine : 20 à 100 mg/j en 2 prises	28 gél. à 15 mg 28 gél. à 25 mg 28 gél. à 50 mg 28 cp. à 50 mg 28 cp. à 100 mg 28 cp. à 200 mg	13,50 14,06 18,61 18,61 36,02 66,84	I I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,48 0,50 0,66 0,66 1,29 2,39

PROPRIÉTÉS

Nouvel antiépileptique classé comme monosaccharide sulfamate-substitué. Le **topiramate** diminue la fréquence à laquelle les potentiels d'action sont générés lorsque les neurones sont soumis à une dépolarisation soutenue par blocage des canaux sodium voltage-dépendants, augmente la fréquence d'activation des récepteurs GABA-A par le GABA, antagonise faiblement l'activité excitatrice du glutamate sur les récepteurs AMPA.
En outre, le **topiramate** inhibe certaines enzymes de l'anhydrase carbonique.
Le T_{max} est atteint en 3,7 h. La demi-vie d'élimination est de 21 h, avec une élimination essentiellement rénale et un faible métabolisme hépatique (20 %).

INDICATIONS

Épilepsie : adulte et enfant à partir de 2 ans.
Traitement des épilepsies généralisées et des épilepsies partielles avec ou sans généralisation ; en monothérapie, après échec d'un traitement antérieur ou en association aux autres traitements antiépileptiques quand ceux-ci sont insuffisament efficaces.
Traitement de fond de la migraine de l'adulte.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.
Hypersensibilité aux **sulfamides**.
Association avec le **millepertuis**.
Grossesse et **allaitement** : pas de données cliniques suffisantes à l'heure actuelle. L'allaitement est déconseillé pendant le traitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme pour tous les **antiépileptiques** :
– risque de somnolence nécessitant des précautions en cas de conduite ou d'utilisation de machines ;
– risque de rebond à l'arrêt brutal du traitement.
Particularités du **topiramate** :
– adapter les doses à la fonction rénale. Le **topiramate** est éliminé par hémodialyse ;
– administrer avec prudence en cas d'insuffisance hépatique;
– myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé;
– acidose métabolique
– en raison du risque de fausses routes, les cp. ne sont pas adaptés à l'enfant de moins de 6 ans ;
– en raison de son activité inhibitrice de l'anhydrase carbonique, le risque de calculs rénaux est augmenté chez les patients prédisposés ;
– une perte de poids ou l'absence de prise de poids chez des enfants en période de croissance a été observée. Il convient donc de surveiller la courbe de poids chez l'enfant ;
– troubles de l'humeur.

EFFETS SECONDAIRES

Étourdissements, ataxie, troubles de l'équilibre, ralentissement psychomoteur, troubles du langage, somnolence, difficultés de mémorisation, confusion mentale, troubles de l'humeur.
Diplopie, nystagmus.
Fatigue, perte de poids, asthénie, anorexie.
Des cas isolés d'événements thromboemboliques ont été décrits sans que la relation directe avec la prise du **topiramate** soit établie.
Chez l'enfant : perte de poids ou absence de prise de poids, lymphocytose et plus rarement leucopénie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les taux plasmatiques des autres **antiépileptiques** ne sont pas modifiés sauf occasionnellement chez certains patients traités par la **phénytoïne** dont les taux plasmatiques peuvent augmenter.
La **phénytoïne** et la **carbamazépine** diminuent les taux plasmatiques du **topiramate**.
Risque de diminution de l'efficacité contraceptive des **contraceptifs oraux** par diminution des concentrations en œstrogènes si les doses de **topiramate** sont > 200 mg/j.

ANTIÉPILEPTIQUES (13) - DÉRIVÉ DU BENZISOXAZOLE

■ Zonisamide

ZONEGRAN					
Adultes : 300 à 500 mg/j en 1 ou 2 prises/- japrès la phase d'augmentation de posologie Pas d'indication chez l'enfant et l'adolescent	14 gél. à 25 mg 14 gél. à 50 mg 56 gél. à 100 mg	15,12 15,12 54,97	I I I	65 % 65 % 65 %	1,08 1,08 0,98

PROPRIÉTÉS

Dérivé du benzisoxazole (qui comporte un radical sulfamide).
Structure chimique non apparentée aux autres **antiépileptiques** avec une faible activité anhydrase carbonique *in vitro*. Il agirait sur les canaux sodiques et calciques voltage-dépendants, Il aurait aussi un effet modulateur sur l'inhibition neuronale dans laquelle le GABA sert de médiateur.
Absorption quasi complète, 40 à 50 % liés aux protéines plasmatiques, demi-vie d'élimination de 60 h par voie urinaire, état d'équilibre 13 j.

INDICATIONS

En association chez le patient adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **zonisamide**, à l'un des excipients ou aux **sulfamides**.
Grossesse et allaitement : à éviter.
Enfants et adolescents de moins de 18 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Comme pour tous les **antiépileptiques** :
– risque de somnolence nécessitant des précautions en cas de conduite ou d'utilisation de machines ;
– risque de rebond à l'arrêt brutal du traitement.
Particularités du **zonisamide** :
– éruptions cutanées graves y compris syndrome de Stevens-Johnson ;
– risque augmenté si sujet âgé de plus de 65 ans ;
– prudence si antécédents de lithiases rénales, ou si association avec médicaments favorisant leur formation tel le **topiramate**. Favoriser une bonne hydratation ;
– nécessité d'utiliser une contraception adéquate et pendant 1 mois après l'arrêt du traitement.

EFFETS SECONDAIRES

Très fréquents : somnolence, vertiges, anorexie et perte de poids, agitation , irritabilité, diplopie.
Réactions d'hypersensibilité , douleurs abdominales, troubles du transit, lithiases rénales, éruptions cutanées graves.
Très rares : rhabdomyolyse, syndrome myasthénique, pancréatite, troubles hématologiques graves, acidose métabolique.

ANTIÉPILEPTIQUES (14) - RÉCAPITULATIF (1)

Antiépileptiques classiques

	ACTIVITÉ	POSOLOGIE	TAUX THÉRAPEUTIQUES	DEMI-VIE
Diazépam ***VALIUM***	Toutes épilepsies	A. : 20 mg/j E. : 0,5 mg/kg/j	0,2 à 0,8 mg/L	30 h
Clonazépam ***RIVOTRIL***	Toutes épilepsies	A. : 2 mg/j E. : 0,05 mg/kg/j	0,02 à 0,08 mg/L	36 h
Phénobarbital ***GARDÉNAL***	Toutes épilepsies sauf petit mal	A. : 3 mg/kg/j E. : 4 mg/kg/j	20 à 30 mg/L	A. : 5-7 j E. : 2 j
Phénytoïne ***DI-HYDAN***	Toutes épilepsies sauf petit mal	A. : 3 mg/kg/j E. : 8 mg/kg/j	10 à 15 mg/L	36 h
Carbamazépine ***TÉGRÉTOL***	Grand mal et épilepsie temporale	A. : 10 mg/kg/j E. : 10 à 20 mg/kg/j	2 à 10 mg/L	20 h
Acide valproïque ***DÉPAKINE***	Toutes épilepsies	A. et E. : 20 à 30 mg/kg/j	60 à 80 mg/L	10 h
Éthosuximide ***ZARONTIN***	Petit mal	A. et E. : 30 mg/kg/j	40 à 60 mg/L	45 h

ANTIÉPILEPTIQUES (15) - RÉCAPITULATIF (2)

Nouveaux antiépileptiques

	INDICATION	POSOLOGIE	PARTICULARITÉS
Vigabatrin ***SABRIL***	Épilepsies partielles	A. : 2 à 4 g/j (2 prises) E. : 40 à 100 mg/kg/j (2 prises)	Prudence si antécédents psychiatriques. En monothérapie ou en association.
Gabapentine ***NEURONTIN***	Épilepsies partielles	1 200 à 2 400 mg/j en 3 prises	Adapter les doses à la fonction rénale. En monothérapie ou en association.
Prégabaline ***LYRICA***	Épilepsies partielles	150 à 600 mg/j	Adapter les doses à la fonction rénale. En association.
Tiagabine ***GABITRIL***	Épilepsies partielles	15 à 30 mg si pas d'inducteurs enzymatiques 30 à 50 mg/j si inducteurs enzymatiques	Prudence si antécédents psychiatriques. Adapter les doses à la fonction rénale.
Topiramate ***EPITOMAX***	Adulte et enfant (> 2 ans) Épilepsies généralisées et épilepsies partielles ; en monothérapie, après échec d'un traitement antérieur ou en association	200 à 600 mg/j en 2 prises	Risque de lithiase rénale.
Oxcarbazépine ***TRILEPTAL***	Épilepsies partielles	600 à 2400 mg/j en 2 prises	En monothérapie ou en association.
Lamotrigine ***LAMICTAL***	Épilepsies généralisées ou partielles	200 à 400 mg en 2 prises	Augmentation progressive des doses. Association au **valproate** déconseillée. En monothérapie ou en association.
Lévétiracétam ***KEPPRA***	*En monothérapie* dans le traitement des crises partielles (>16 ans) En association dans le traitement : - des crises partielles (> 4 ans) - des crises myocloniques (>12 ans) des crises généralisées tonicocloniques primaires (>12 ans)	500 mg x 2/j à augmenter progressivement jusqu'à 1 500 mg x 2/j	Adapter les doses à la fonction rénale.
Zonisamide ***ZONEGRAN***	Épilepsies partielles	300 à 500 mg/j	Risque de lithiase rénale.

MÉNINGITES PURULENTES DE L'ADULTE (1)

Il s'agit d'une urgence thérapeutique absolue.

Règles générales

Hospitalisation immédiate.

Cas particulier du purpura fulminans [1]

En dehors du milieu hospitalier, tout malade présentant des signes infectieux avec à l'examen clinique, pratiqué chez un sujet totalement dénudé, la présence d'un purpura ne s'effaçant pas à la vitropression et comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de diamètre ≥ 3 mm, doit immédiatement recevoir une 1re dose d'un traitement antibiotique approprié aux infections à méningocoques (**ceftriaxone** 50 à 100 mg/kg ou **céfotaxime** chez le nourrisson et l'enfant et 1 à 2 g chez l'adulte), si possible par voie IV sinon IM, et quel que soit son état hémodynamique. Intervention d'un SMUR justifiée sous réserve que son délai d'intervention soit < 20 min, sinon transfert le plus rapide possible en ayant prévenu les urgences de l'hôpital.

Antibiothérapie

Précoce, dès la suspicion du diagnostic, après la ponction lombaire.
Probabiliste en fonction du germe suspecté.
Par voie intraveineuse, bactéricide, à fortes doses et bonne diffusion dans le LCR.
Adaptée secondairement au germe et à l'antibiogramme et à la CMI des antibiotiques dans le LCR.

Traitement de la porte d'entrée

À ne pas oublier, notamment pour les méningites à pneumocoques : réparation d'une brèche ostéoméningée, drainage d'une sinusite, etc.

Mesures générales

- Voie veineuse périphérique : assurer une bonne hémodynamique et une bonne ventilation.
- Surveillance et traitement d'une hyponatrémie (SIADH), de la fièvre, de l'hyperglycémie (> 1,5 g/L).
- Prévention des complications de décubitus.
- Injection de **dexaméthasone** IV chez l'adulte : 10 mg/6 h pendant 4 j., chez l'enfant : 0,15 mg/kg /6 h pendant 4 j. Avant ou de façon concomitante à la première injection d'antibiotique si :

– diagnostic de méningite à pneumocoque ou à méningocoque chez l'adulte ou de méningite à pneumocoque ou à *H. Influenzae* chez l'enfant et le nourrisson de 3 à 12 mois;
– diagnostic présumé de méningite bactérienne sans certitude microbiologique mais décision de traitement probabiliste par **antibiotique** chez l'adulte et le nourrisson de 3 à 12 mois car : imagerie cérébrale qui retarde la PL, LCR trouble, examen direct négatif mais autres examens biologiques LCR et sang permettent de retenir le diagnostic de méningite bactérienne.
Traitement contre-indiqué si le patient est immunodéprimé.

Traitement spécifique [2]

En première intention

► *Si l'examen direct est positif*

- Si cocci Gram+ (suspicion de pneumocoque) : **céfotaxime** (***CLAFORAN***) 300 mg/kg/j soit en 4 perfusions, soit en perfusion continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h, ou **ceftriaxone** 100 mg/kg/j IV en 1 ou 2 perfusions. En cas d'allergie aux **bêtalactamines**, association **vancomycine** 15 mg/kg sur 1 h en dose de charge puis 60 mg/kg/j en administration continue + **fosfomycine** 100 à 200 mg/kg/j IV ± **rifampicine** 10 mg/kg/12 h.
- Si cocci Gram– (suspicion de méningocoque) : **céfotaxime** (***CLAFORAN***) 200 mg/kg/j soit en 4 perfusions, soit en perfusion continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h, ou **ceftriaxone** 75 mg/kg/j IV en 1 ou 2 perfusions. En cas d'allergie aux **bêtalactamines** : **rifampicine** 10 mg/kg/12 h.
- Si bacille Gram+ (suspicion de listériose) : **amoxicilline** 200 mg/kg/j soit en 4 perfusions, soit en perfusion continue + **gentamicine** 3 à 5 mg/kg/j en 1 perfusion quotidienne de 30 min. En cas d'allergie aux **bêtalactamines**, monothérapie par **triméthoprime-sulfaméthoxazole** : 6-8 et 30-40 mg/kg/j respectivement.
- Si bacille Gram– (suspicion d'*H. influeenzae* ou d'*E. coli* si moins de 3 mois) : **céfotaxime** (***CLAFORAN***) 200 mg/kg/j soit en 4 perfusions, soit en perfusion continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h, ou **ceftriaxone** 75 mg/kg/j IV en 1 ou 2 perfusions. Chez l'enfant de moins de 3 mois, on rajoute **gentamicine** 3 à 5 mg/kg/j en 1 perfusion quotidienne.

MÉNINGITES PURULENTES DE L'ADULTE (2)

► *Si l'examen direct est négatif*

• Sans arguments en faveur d'une listériose : **céfotaxime** (***CLAFORAN***) 300 mg/kg/j soit en 4 perfusions, soit en perfusion continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h, ou **ceftriaxone** 100 mg/kg/j IV en 1 ou 2 perfusions. Chez l'enfant de moins de 3 mois, on rajoute **gentamicine** 3 à 5 mg/kg/ en 1 perfusion quotidienne.

• Avec arguments pour une listériose (terrain, apparition progressive de la symptomatologie, atteinte rhombencéphalique) : **céfotaxime** (***CLAFORAN***) 300 mg/kg/j soit en 4 perfusions, soit en perfusion continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h, ou **ceftriaxone** 100 mg/kg/j IV en 1 ou 2 perfusions + **amoxicilline** 200 mg/kg/j soit en 4 perfusions, soit en perfusion continue + **gentamicine** 3 à 5 mg/kg/j en 1 perfusion quotidienne.

Adaptation secondaire au germe

► *Méningocoque*

• Si CMI **amoxicilline** < 0,1 mg/L : **amoxicilline** (***CLAMOXYL***) 200 mg/kg/j.

• Si CMI **amoxicilline** ≥ 0,1 mg/L : **céfotaxime** (***CLAFORAN***) 200 mg/kg/j soit en 4 perfusions, soit en perfusion continue, ou **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) 75 mg/kg/j IV en 1 ou 2 perfusions.

Durée du traitement : 4 à 7 j.

► *Pneumocoque*

• Si CMI **amoxicilline** < 0,1 mg/L : de préférence **amoxicilline** 200 mg/kg/j ou maintien **céphalosporine de 3e génération** en diminuant la dose de **céfotaxime** à 200 mg/kg/j, de **ceftriaxone** à 75 mg/kg/j (si CMI de la **céphalosporine de 3e génération** < 0,5 mg/L).

• Si CMI **amoxicilline** ≥ 0,1 mg/L : **céfotaxime** 300 mg/kg/j (ou 200 mg/kg/j si CMI **céphalosporine de 3e génération** < 0,5 mg/L), ou **ceftriaxone** 100 mg/kg/j IV en 1 ou 2 perfusions (ou 75 mg/kg/j si CMI **céphalosporine de 3e génération** < 0,5 mg/L).

Durée du traitement : 10 à 14 j.

L'adjonction de **vancomycine** n'est actuellement plus justifiée mais n'est pas contre-indiquée chez l'enfant [2].

► *Haemophilus influenzae*

Céfotaxime 200 mg/kg/j ou **ceftriaxone** pendant 7 j.

► *Listeria monocytogenes*

Amoxicilline 200 mg/kg/j pendant 21 j. + **aminoside**, **gentamicine** 3 à 5 mg/kg /j les 7 premiers jours.

► *Bacille Gram négatif*

Céphalosporine de 3e génération ± **aminoside** pendant 48 h pour le nourrisson < 3 mois à adapter au germe, pendant 3 à 4 sem.

► *Staphylocoque (pendant 3-4 sem.)*

• *S. aureus* méti-S : **céfotaxime** + **fosfomycine**.

• *S. aureus* méti-R : **vancomycine**.

• *S. epidermidis* : **vancomycine**.

Traitement des complications neurologiques

• HTIC sévère : traitement par **mannitol** en bolus unique. Dérivation ventriculaire en cas d'hydrocéphalie aiguë.

• Évacuation chirurgicale d'un abcès ou d'un empyème sous-dural.

• **Anticoagulants** en cas de thrombophlébite cérébrale.

• **Antiépileptiques** en cas de convulsions.

CONSENSUS

[1] Conduite à tenir immédiate en cas de suspicion clinique de purpura fulminans, *Conseil supérieur d'hygiène publique de France*, 2006, www.sante.gouv.fr

[2] Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né), *SPILF*, 2008, www.infectiologie.com

MÉNINGITES À LIQUIDE CLAIR

Méningites bactériennes décapitées

Il faut y penser. Même traitement que pour les méningites purulentes.

Encéphalite herpétique

Urgence diagnostique et thérapeutique
Toute confusion fébrile chez un adulte jeune doit faire évoquer le diagnostic.
Traitement urgent : les séquelles dépendent de la précocité de la mise en route du traitement.

Hospitalisation en unité de soins intensifs

- Préserver les fonctions vitales.
- Lutte contre l'œdème cérébral (*cf.* HTIC).

Antiviral

Dès la suspicion du diagnostic, sans attendre les résultats définitifs de la ponction lombaire : **aciclovir** (***ZOVIRAX***) 10 mg/kg/ 8 h en IV lente pendant 3 semaines.

Anticomitiaux systématiques

Clonazépam (***RIVOTRIL***) ±1/2 à 1 amp. en cas de crise.
Oxcarbazépine ou **gabapentine** par exemple

Traitement spécifique des autres causes de méningites à liquide clair

Listériose neuroméningée

Attention : *Listeria monocytogenes* est résistant aux **céphalosporines** et aux **fluoroquinolones**.
Amoxicilline (***CLAMOXYL***) IV 200 mg/kg/j pendant 21 jours associée à **gentamicine** IV 3 à 5 mg/kg/j les 7 premiers jours.

Méningite tuberculeuse

- **Isoniazide** + **rifampicine** + **éthambutol** + **pyrazinamide** pendant 2 mois, puis **isoniazide** + **rifampicine** pendant 10 mois.
- Corticothérapie : **prednisone** 1 mg/kg/j à discuter au début dans les formes graves.

Maladie de Lyme

- **Amoxicilline** (***CLAMOXYL***) 3 g/j *per os* pendant 21 j dans les formes mineures.
- **Ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) 2 g/j IV ou IM pendant 21 à 28 j dans les formes sévères.

Leptospirose

Si le traitement est précoce : **doxycycline** 200 mg/j.
Sinon **amoxicilline** 100 mg/kg/j IV ou **ceftriaxone** 1 g/j ; durée 7 à 10 jours.

Syphilis secondaire et tertiaire

- **Pénicilline G** 20 M UI/j IV ou IM pendant 3 sem.
- Corticothérapie brève au début du traitement en prévention de la réaction d'Herxheimer.

Brucellose

Doxycycline (***VIBRAMYCINE N***) 200 mg/j en 2 prises + **rifampicine** (***RIFADINE***) 15 mg/kg/j en 1 prise le matin pendant 6 sem..

Méningoencéphalites parasitaires

- Accès pernicieux palustre : toujours y penser. **Quinine** IV 25 mg/kg/j répartis en 3 perfusions à passer en 4 h ou IVSE. Durée du traitement :7 j.
- Méningite à cryptocoque : **amphotéricine B** IV puis relais par **fluconazole** (***TRIFLUCAN***) *per os* 400-800 mg/j 6 sem. puis 200 à 400 mg/j (*cf.* Cryptococcoses).

Méningites virales bénignes

L'évolution est favorable en 2-3 j. Le traitement est purement symptomatique.
Il s'agit d'un diagnostic d'élimination.

MÉNINGITES PURULENTES DE L'ENFANT

Les particularités du traitement viennent du fait que la fréquence des germes en cause dépend de l'âge de survenue de la méningite.
Dans tous les cas, il s'agit d'une urgence thérapeutique, l'antibiothérapie devant être mise en route précocement, dès la suspicion du diagnostic.

Antibiothérapie de première intention

Âge < 3 mois

Les germes les plus fréquents sont : streptocoque B, *Listeria monocytogenes* et entérobactéries. On associe systématiquement :
amoxicilline (***CLAMOXYL***) 200 mg/kg/j IV
+ **céfotaxime** (***CLAFORAN***) 200 mg/kg/j
+ **gentamicine** (***GENTALLINE***) 3 mg/kg/j.
Contrôle du LCR 24 h après. Traitement pendant 15 j à 3 sem..

Entre 3 mois et 6 ans

Les germes les plus fréquents sont : pneumocoque, *H. influenzae* et éningocoque. On préfère les **céphalosporines de 3e génération** en raison de l'existence de souches de pneumocoques résistantes à la **pénicilline**.

Âge > 6 ans

Le germe le plus fréquent est le méningocoque. Comme chez l'adulte jeune, on utilise en 1re intention : **céfotaxime** 200 mg/kg/j en 4-6 IVL ou **ceftriaxone**.

Adaptation secondaire au germe

Comme chez l'adulte.
- Méningocoque : **céfotaxime** pendant 4 à 7 j.
- Pneumocoque : **amoxicilline**, ou **céfotaxime** pendant 10 à 14 j.
- *H. influenzae* : **céfotaxime** pendant 7 j.

Corticothérapie [1]

Injection de **dexaméthasone** IV 0,15 mg/kg /6 h pendant 4 j.
Avant ou de façon concomitante à la première injection d'**antibiotique** si :
– diagnostic de méningite à pneumocoque ou à *H. Influenzae* chez l'enfant et le nourrisson de 3 à 12 mois;
– diagnostic présumé de méningite bactérienne sans certitude microbiologique mais décision de traitement probabiliste par **antibiotique** chez le nourrisson de 3 à 12 mois car : imagerie cérébrale qui retarde la PL, LCR trouble, examen direct négatif mais autres examens biologiques (LCR et sang) permettent de retenir le diagnostic de méningite bactérienne.
Traitement contre-indiqué si le patient est immunodéprimé.
Semble en effet diminuer les risques de séquelles, notamment auditives, si administrée précocement.

Prophylaxie

Elle est particulièrement importante dans les établissements scolaires.

CONSENSUS

[1] Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né), *SPILF*, 2008, www.infectiologie.com

MÉNINGITES PURULENTES - PROPHYLAXIE

La prophylaxie s'adresse aux sujets en contact avec le malade 10 j avant l'hospitalisation.
Dans les établissements scolaires elle s'applique à toute la classe si sont apparus 2 cas en moins de 6 mois, tout l'établissement si sont apparus au moins 3 cas dans 2 classes différentes en moins de 6 mois.

Méningite à méningocoque

Mesures générales

Maladie à déclaration obligatoire, isolement du malade.

Vaccination antiméningococcique

Pas de vaccin pour le groupe B.
Vaccin tétravalent A/C/Y/W135 (***MENCEVAX***) si contact avec cas de méningite à méningocoque Y ou W135.

VACCIN MÉNINGOCOCCIQUE POLYOSIDIQUE A + C.
Vaccin antiméningococcique C conjugué (***MENINGITEC***, ***NEISVAC***).
La vaccination doit être recommandée dans un délai maximum de 10 j. après le début de l'hospitalisation du malade parallèlement à la chimioprophylaxie. Réservée aux sujets-contacts de l'entourage proche du malade et les contacts d'une collectivité éventuellement fréquentée par le malade.
L'immunité apparaît à partir du 10e j et dure environ 4 ans.

Chimioprophylaxie

Si possible, dans les 24 à 48 h suivant le diagnostic.
Pour les sujets-contacts.
Les modalités sont les suivantes :

En première intention : **rifampicine** (***RIFADINE***)	Adulte Autorisée chez la femme enceinte.	1 200 mg/j en 2 prises *per os*	Pendant 2 j
	Nourrisson et enfant (de 1 mois à 15 ans)	20 mg/kg/j en 2 prises *per os*	Pendant 2 j
	NN (< 1 mois)	10 mg/kg/j en 2 prises *per os*	Pendant 2 j
Si allergie ou contre-indication :)		6 M UI/j en 2 prises *per os* 150 000 M UI/j en 2 prises *per os*	Pendant 5 j Pendant 5 j
Ceftriaxone injectable (***ROCÉPHINE***)	Adulte Nourrisson et enfant NN	250 mg 125 mg Avis spécialisé	Dose unique Dose unique
Ciprofloxacine (***CIFLOX***)	Adulte Autorisée chez la femme enceinte.	500 mg	Dose unique

Méningite à pneumocoques

Vaccination des sujets à risques : splénectomie, drépanocytose homozygote, brèche ostéoméningée, bronchite chronique.
PNEUMO 23 : 1 injection SC ou IM à renouveler tous les 5 ans.

Méningite à *Haemophilus influenzae*

- Vaccination systématique chez le nourrisson.
- Traitement des sujets-contacts non vaccinés, enfants et adultes, dans les collectivités abritant des enfants de moins de 2 ans et dans les familles où il y a des enfants de moins de 4 ans : par **rifampicine** (***RIFADINE***) 20 mg/kg/j pendant 4 j (dès l'âge de 1 mois).

NOTES

MIGRAINE (1)

On distingue deux types de migraines :
– *sans aura*, les plus fréquentes, qui se manifestent par une céphalée spontanément résolutive (80 à 90 % des migraines) ;
– et *avec aura*, caractérisées par des symptômes neurologiques précédant la céphalée qui peut parfois manquer.

Traitement de la crise

Le traitement de la crise migraineuse doit se faire dès l'apparition des premiers symptômes.
Quatre types de médicaments peuvent être utilisés : les **antalgiques**, les **anti-inflammatoires non stéroïdiens**, les **dérivés de l'ergot de seigle** peu utilisés actuellement, et les **agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT1**.
Le choix se fera en fonction de la présence ou non de vomissements, de l'efficacité antérieure, des contre-indications, de la tolérance et du coût du médicament.

Traitements médicamenteux

• **Antalgiques** :
– **paracétamol** (***DOLIPRANE***) 500 mg 2 cp. renouvelable jusqu'à 6/j, possible pendant la grossesse ;
– ou **paracétamol + codéine** (***EFFERALGAN CODÉINÉ***) 500 mg 2 cp. efferv. renouvelable jusqu'à 6/j.
Prévenir le patient du risque de surdosage en **paracétamol**.
• **Anti-inflammatoires**, à débuter dès l'apparition de l'aura migraineuse :
– **aspirine** (***ASPÉGIC***) 1 g *per os* renouvelable 1 fois ;
– ou **aspirine + métoclopramide** (***MIGPRIV***) 100 mg renouvelable 1 fois ;
– ou **kétoprofène**, ***BI-PROFÉNID*** cp. à 150 mg : 1/2 à 1 cp. à renouveler si efficacité partielle 12 h plus tard au moins. Max. 2 cp./j (AMM).
• **Agonistes sérotoninergiques 5HT1** : à utiliser en cas d'échec des médicaments précédents lors de crises antérieures, après l'aura migraineuse et dès le début des céphalées en absence d'aura :
– **sumatriptan** (***IMIGRANE***) : 1 cp. de 50 mg (à renouveler si efficacité partielle 2 h plus tard max. 6/j) ou solution pour pulvérisation nasale à 20 mg /0,1 mL, 1 pulv. dans une narine à renouveler si efficacité partielle 2 h plus tard, max. 2 pulv./j. Efficacité rapide. Intéressant en cas de nausées et vomissements. La solution pour pulvérisation nasale à 10 mg/0,1 mL est intéressante pour l'adolescent de plus de 12 ans ;
– **naratriptan** (***NARAMIG***) : 1 cp. (2,5 mg) dès le début de la crise renouvelable 4 h plus tard si les symptômes réapparaissent (sans dépasser 2 cp./24 h) ;
– **zolmitriptan** (***ZOMIG***) : 1 cp. (2,5 mg) dès le début de la crise renouvelable 2 h plus tard si les symptômes réapparaissent (sans dépasser 4 cp./24 h) ;
– **élétriptan** (***RELPAX***) : 1 cp. de 40 mg si efficacité partielle 2 h plus tard au minimum. Si l'amélioration n'est que partielle lors de plusieurs crises, on peut proposer la prise de 2 cp. à 40 mg d'emblée sans renouvellement ultérieur possible ;
– **almotriptan** (***ALMOGRAN***) :1 cp. de 12,5 mg à renouveler si efficacité partielle 2 h plus tard (sans dépasser 2 cp./24 h) ;
– **frovatriptan** (***TIGREAT***) : 1 cp .de 2,5 mg à renouveler si efficacité partielle 2 h plus tard sans dépasser 2 cp./24 h.
• **Dérivés de l'ergot de seigle**, en cas de contre-indication des **triptans** :
– **ergotamine + caféine** (***GYNERGÈNE CAFÉINÉ***) 2 cp. à 1 mg (ou 1 sup. à 2 mg) renouvelable 30 min plus tard (max. 4 mg/j et 10 mg/sem.) ;
– ou **dihydroergotamine** (***DIERGO SPRAY***) 1 pulv. dans chaque narine (max. 4 pulv./j).

Mesures associées

• Repos au lit, dans le noir et au calme.
• **Antiémétiques**, par exemple **métoclopramide** (***PRIMPÉRAN***) 1 à 2 sup./24 h.
Anxiolytiques.

ANTIMIGRAINEUX (1) - DÉRIVÉS DE L'ERGOT DE SEIGLE (TRAITEMENT DE LA CRISE)

■ Dihydroergotamine pernasale

DIERGO SPRAY					
1 pulv. dans chaque narine (jusqu'à 4 pulv./j)	1 fl. 4 mg/mL	5,81	II	35 %	5,81

■ Dihydroergotamine injectable

DIHYDROERGOTAMINE					
1 inj. IV/IM/SC à renouveler 1 fois si néc. après 30 min	2 amp. 1 mL (1 mg/mL)	5,21	II	35 %	2,61

■ Ergotamine tartrate

GYNERGÈNE CAFÉINÉ					
2 cp. renouvelable 1 fois	20 cp. 1 mg	3,15	I	35 %	0,16

PROPRIÉTÉS

Vasoconstricteur artériel ayant des effets identiques à ceux de l'ergotamine : antagoniste sérotoninergique 5HT2, mais à fortes doses effet agoniste partiel β-adrénergique et effet sérotoninergique.
Parfois associé à un stimulant du système nerveux central (**caféine**) : ***GYNERGÈNE CAFÉINÉ***.
En général bonne résorption par voie nasale ou injectable, mais plus faible par voie orale (effet de premier passage hépatique important). Élimination biphasique par voie biliaire et fécale.

INDICATIONS

Traitement de la crise migraineuse.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie au produit.
Maladies cardiovasculaires quels qu'en soient le siège ou la cause : artériopathies oblitérantes, insuffisance coronarienne, syndrome de Raynaud, HTA, artérite cérébrale, thyrotoxicose.
Grossesse et **allaitement**, enfants de moins de 10 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Doses maximales : 4 mg/j et 10 mg/sem.
La survenue de paresthésies (fourmillements, etc.), de phénomènes douloureux ou de vasoconstriction des extrémités, même aux doses usuelles, impose l'arrêt du traitement (risque d'ergotisme aigu).

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs : épigastralgies, nausées.
Voie parentérale : paresthésies des extrémités, précordialgies.
Pour le **tartrate d'ergotamine** : possibilité de dépendance avec céphalées de rebond si utilisation pendant plus de 2 j/sem. ou au-delà des doses préconisées.
Ergotisme : *cf.* Ergotisme aigu.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées : **sumatriptan**, **macrolides** (sauf **spiramycine**) car risque d'ergotisme.
Associations déconseillées : **bromocriptine**, **méthylergométrine**.

MIGRAINE (2)

Traitement de fond

Indication : plus de 3 crises/mois, ou retentissement sur la vie professionnelle ou sociale du patient.
Certains médicaments ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement de fond de la migraine. Ils doivent être utilisés en monothérapie, choisis en fonction de leurs contre-indications et des effets secondaires. Ils ont tous une efficacité d'environ 70 %.

Correction des facteurs déclenchants

Ces facteurs sont : psychologiques, alimentaires (alcool, chocolat, fromage), sensoriels (bruit, lumière), climatiques, sommeil prolongé, tabac, efforts physiques violents, etc.

Traitement médicamenteux

L'efficacité est jugée après 3 mois de traitement après examen de l'agenda des crises remis au patient lors de la 1re consultation. Si le médicament est efficace (réduction de la fréquence des crises d'au moins 50 %), on maintient le même traitement encore 3 à 6 mois puis on réduit progressivement jusqu'à arrêt si possible ou, si impossible, on réduit alors les doses jusqu'à la dose minimale efficace. Sinon on propose un autre traitement.

- **β-bloquants** :
  - **propranolol** (***AVLOCARDYL***) 40 à 120 mg/j en l'absence de contre-indication : généralement bien toléré, il est volontiers prescrit chez les patients(es) « neurotoniques » ;
  - autres **β-bloquants** utilisables : ***LOPRESSOR***, ***SELOKEN***, ***CORGARD***, ***TÉNORMINE***, etc.
- **Amitriptyline** : ***LAROXYL*** cp. à 25 mg x 1/j ou IV à XX gttes/j, notamment si la migraine est associée à un syndrome dépressif.
- **Pizotifène** : ***SANMIGRAN*** cp. à 0,5 mg 2 à 3 cp.en une prise le soir. Risque de prise de poids.
- **Oxérotone** : ***NOCERTONE*** cp. à 60 mg 2 à 3 cp./j en une prise le soir. Risque de somnolence,diarrhée.
- **Méthysergide** : ***DÉSERNIL*** 2 à 3 cp./j à atteindre progressivement. Peu utilisé en raison de ses effets secondaires, notamment le risque de fibrose rétropéritonéale nécessitant une surveillance régulière de la fonction rénale et l'interruption du traitement 1 mois tous les 6 mois. Association avec les **triptans** contre-indiquée.
- **Inhibiteur calcique** : **flunarizine** (***SIBÉLIUM***) 1 cp. le soir au coucher. Pas plus de 6 mois car risque de syndrome extrapyramidal.
- **Topiramate** : ***EPITOMAX*** gél. à 25 et 50 mg et cp. à 50 mg. Débuter par 25 mg le soir pendant 1 sem. puis augmenter progressivement si besoin jusqu'à 100 mg/24 h en 2 prises.
- **Valproate de sodium** (***DÉPAKINE***) : pas d'AMM. Posologie entre 500 et 1 000 mg/j.
- **AINS** : pas d'AMM

Autres médicaments :

- **Dihydroergotamine** : ***DIHYDROERGOTAMINE SANDOZ*** : XXX gttes x 3/j juste avant les repas, ***SÈGLOR*** gél. 5 mg x2/j ; pas d'association possible aux **triptans** en cas de crise.
- **Aspirine** : dose variable (300 à 500 mg/j) dans le traitement des migraines avec aura fréquentes.
- **Indoramine** : ***VIDORA*** 1 cp. matin et soir.
- **Inhibiteur calcique** : **vérapamil** (***ISOPTINE***) cp. à 40 mg et gél. à 120 mg. 240 à 320 mg/j hors AMM.

Autres traitements

- Relaxation, biofeedback et gestion du stress. Intéressant en particulier chez l'enfant et pendant la grossesse.
- Acupuncture.

Cas particulier : migraine cataméniale

Attention : ce traitement ne s'adresse qu'aux migraines cataméniales pures (crise survenant exclusivement dans les 48 h précédant les règles).
17-β-estradiol (***OESTRODOSE***) percutané, 1 appl./j pendant les règles (du 2e j avant au 5e j des règles).
Dans un certain nombre de cas le blocage du cycle est nécessaire.

ANTIMIGRAINEUX (2) - DÉRIVÉS DE L'ERGOT DE SEIGLE (TRAITEMENT DE FOND)

■ Dihydroergotamine par voie orale

IKARAN					
1 cp. x 2/j 30 gttes x 3/j aux repas	30 cp. 5 mg LP 1000 gttes (fl. 100 mg) (30 gttes = 3 mg)	8,78 3,20	II II	35 % 35 %	0,29 0,01
SÉGLOR					
1 gél. x 2/j 1 lyophylisat oral x 2/j pendant les repas (laisser fondre sous la langue ou diluer dans un verre d'eau)	30 gél. 5 mg 30 lyoph. 5 mg	9,08 9,89	II II	35 % 35 %	0,30 0,33
TAMIK					
1 caps. x 3/j	60 caps. molles 3 mg	5,67	II	35 %	0,09

PROPRIÉTÉS

Vasoconstricteur artériel ayant des effets identiques à ceux de l'**ergotamine** : antagoniste sérotoninergique 5HT2, mais à fortes doses effet agoniste partiel β-adrénergique et effet sérotoninergique.
Résorption faible par voie orale (effet de premier passage hépatique important). Élimination biphasique par voie biliaire et fécale.

INDICATIONS

Traitement de fond de la migraine.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie au produit.
Contre-indications relatives : maladies cardio-vasculaires quels qu'en soient le siège ou la cause : artériopathies oblitérantes, insuffisance coronarienne, syndrome de Raynaud, HTA, artérite cérébrale, thyrotoxicose.
Grossesse et **allaitement**.
Enfants de moins de 10 ans.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs : épigastralgies, nausées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées : **sumatriptan**, **macrolides** (sauf **spiramycine**) car risque d'ergotisme.
Associations déconseillées : **bromocriptine**, **méthylergométrine**.

MIGRAINE (3)

Grossesse et allaitement

Le problème du traitement de fond se pose rarement pendant la grossesse car le plus souvent la migraine s'améliore. On privilégiera avant tout les méthodes non médicamenteuses.

Possibilités d'utilisation des antimigraineux pendant la grossesse et l'allaitement

Traitement	Grossesse	Allaitement
Traitement de crise		
Paracétamol	Possible	Possible
Aspirine et **AINS**	Possibles jusqu'au 6e mois et interdits après 24 SA	Déconseillés
Dextropropoxyphène	Possible ponctuellement	Contre-indiqué
Codéine	À éviter	Contre-indiquée
Ergotés	Contre-indiqués	Contre-indiqués
Triptans	À éviter (pas d'effet tératogène rapporté)	À éviter dans les 24 h suivant la prise
Traitements de fond		
Bêta-bloquants	Possibles	Déconseillés
Amitriptyline	Risque tératogène faible baisser les doses en fin de grossesse	Déconseillée
Pizotifène	Peu ou pas de données	Déconseillé
Oxétorone	Déconseillé	Déconseillée
Flunarizine	Déconseillé	Déconseillée
Méthylsergide	Contre-indiqué	Contre-indiqué
Valproate de sodium	Tératogénicité possible	Déconseillé
Topiramate	Déconseillé	Déconseillé

ANTIMIGRAINEUX (3) - DÉRIVÉS DES TRICYCLIQUES

■ Pizotifène

SANMIGRAN					
Atteindre progressivement 2 à 3 cp./j (max. : 6 cp./j)	50 cp. 0,5 mg 100 cp. 0,5 mg	6,57 11,56	II II	35 % 35 %	0,13 0,12

PROPRIÉTÉS
Dérivé des tricycliques. Antisérotoninergique, antihistaminique et faiblement anticholinergique. Léger effet antidépresseur.

INDICATIONS
Traitement de fond de la migraine.

CONTRE-INDICATIONS
Glaucome par fermeture de l'angle et rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Grossesse : à éviter au 1er trimestre.
Allaitement : déconseillé.
Risque de somnolence chez les conducteurs de véhicules.

EFFETS SECONDAIRES
Somnolence, prise de poids. Rarement nausées, vertiges, douleurs musculaires.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Associations à éviter : **atropine** et autres substances atropiniques ; autres dépresseurs du SNC (**barbituriques**, **benzodiazépines**, **clonidine**, **hypnotiques**, etc.).
Alcool : majoration de l'effet sédatif.

■ Oxérotone

NOCERTONE					
1 à 2 cp. x 2/j	30 cp. séc. 60 mg	5,40	II	35 %	0,18

PROPRIÉTÉS
Activité antisérotoninergique, antihistaminique et antiémétique.

INDICATIONS
Traitement de fond de la migraine.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Prise d'alcool fortement déconseillée.
Grossesse et **allaitement** : à éviter.
Risque de somnolence chez les conducteurs de véhicules.

EFFETS SECONDAIRES
Somnolence en début de traitement.
Rares diarrhées cédant à l'arrêt du traitement.

ANTIMIGRAINEUX (4) - NOYAU INDOLE

■ Indoramine

VIDORA					
1 cp. matin et soir (max. 3 cp./j)	30 cp. 25 mg	5,32	I	35 %	0,18

PROPRIÉTÉS
Alpha-bloquante post-synaptique sélective, antihistaminique, agoniste des prostaglandines F2 alpha sur la paroi vasculaire, stabilisatrice de membrane.

INDICATIONS
Traitement de fond de la migraine.

CONTRE-INDICATIONS
Allergie au produit, association aux **IMAO**, maladie de Parkinson.
Insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Grossesse et **allaitement** : à éviter.
Réduire la posologie chez les sujets âgés.
Risque de somnolence chez les conducteurs de véhicules.

EFFETS SECONDAIRES
Somnolence, troubles de l'éjaculation, congestion nasale, sécheresse buccale.

MIGRAINE (4)

État de mal migraineux

Définition : crise migraineuse persistante ou se répétant quotidiennement au-delà de 72 h malgré le traitement.
L'intrication avec un abus médicamenteux (**paracétamol**, **triptans**, **dérivés de l'ergot de seigle**) et/ou un syndrome anxiodépressif est fréquent.

Diagnostic différentiel

Toute céphalée inhabituelle, même chez un migraineux connu, nécessite d'éliminer les urgences thérapeutiques : hémorragie méningée, méningite, maladie de Horton, hypertension intracrânienne, dissection artérielle.

Donc, bilan minimum : clinique, NFS, VS, fond d'œil et au moindre doute scanner cérébral et ponction lombaire.

Mise en condition

• Hospitalisation en service de neurologie.
• Repos au lit, en chambre seule, au calme, dans le noir.
• Rassurer et calmer le patient.
• Arrêt des **antimigraineux** utilisés, et notamment des **dérivés de l'ergot de seigle**.

Traitement médicamenteux

► *Agoniste sérotoninergique 5HT1*
Sumatriptan (***IMIGRANE***) 1 amp. SC renouvelable 1 fois si échec (respecter un intervalle d'au moins 1 h).

► *Si échec ou contre-indication*
• **Amitriptyline** (***LAROXYL***) IV ; atteindre rapidement la dose efficace (jusqu'à 150 mg/j).
• **Clorazépate dipotassique** (***TRANXÈNE***) 1 amp. à 50 mg 3 fois/j si agitation.
Rééquilibration hydroélectrolytique.
• **Métoclopramide** (***PRIMPÉRAN***) 1 amp. à 10 mg 3 fois/j si vomissements.
• Au décours :
– discuter ou réévaluer le traitement de fond de la migraine ;
– éducation du patient sur l'utilisation des **antimigraineux**, notamment des **antalgiques** et des **triptans**.

Ergotisme aigu

C'est une urgence thérapeutique.
Il est secondaire à un surdosage en dérivés de l'ergot de seigle : vomissements, engourdissements, somnolence, paresthésies, douleurs et cyanose des extrémités, pouls périphérique diminué ou aboli, hypotension ou hypertension.
Risque d'ischémie aiguë des membres par vasoconstriction périphérique.

Traitement préventif

Il repose sur l'éducation du patient à qui l'on prescrit des **dérivés de l'ergot de seigle**. Il est indispensable que le patient :
– respecte les doses prescrites ;
– connaisse les effets secondaires et sache arrêter le traitement en cas d'apparition des premiers signes de surdosage : paresthésies, douleurs des extrémités ;
– ne fasse pas d'association médicamenteuse sans avis médical.

Traitement curatif

• Hospitalisation en urgence.
• Arrêt de tous les **dérivés de l'ergot de seigle**.
• Contre-indication du **sumatriptan**.
Réchauffement des membres en ischémie pour lutter contre le vasospasme périphérique.

► *Héparinothérapie*
À doses efficaces afin d'obtenir un TCA entre 1,5 et 2,5 fois le témoin.

► *Vasodilatateurs*
• **Naftidrofuryl** (***PRAXILÈNE***) 400 mg x 2/j IV.
• Ou parfois **papavérine** (***ALBATRAN***), **nitroprussiate de sodium** ou **prazosine**.

► *Corticothérapie*
Pour certains, en intraveineux (par exemple ***SOLUMÉDROL*** 120 mg/j IVL jusqu'à disparition des symptômes).

ANTIMIGRAINEUX (5) - ANTAGONISTE COMPÉTITIF DE LA SÉROTONINE

■ Méthysergide

DÉSERNIL SANDOZ					
Atteindre progressivement 2 à 3 cp./j en 2 ou 3 prises aux repas	20 cp. séc. 1,65 mg	5,42	II	35 %	0,27

PROPRIÉTÉS
Antimigraineux utilisé dans le traitement de fond de la migraine. Agoniste compétitif de la sérotonine.
Absorption rapide, demi-vie de 1 h, élimination urinaire et biliaire.

INDICATIONS
Traitement de fond des migraines et des algies vasculaires de la face.

CONTRE-INDICATIONS
Insuffisance hépatique ou rénale grave.
Insuffisance coronaire, HTA sévère.
Troubles de la circulation périphérique, en particulier artérielle.
Grossesse et **allaitement**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
La durée d'administration continue ne doit pas excéder 6 mois en raison du risque de fibrose rétropéritonéale : arrêter la prescription pendant 1 mois tous les 6 mois.

En cas de survenue d'une crise de migraine, il ne faut pas interrompre le traitement de fond. Dès les premiers symptômes traduisant une perturbation de la circulation artérielle périphérique, il faut interrompre le traitement.

EFFETS SECONDAIRES
– Vasoconstriction artérielle.
– Asthénie, nausées, vertiges, troubles digestifs, troubles du sommeil, en début de traitement.
– Rashs cutanés et urticaires rares.
– Risque de fibrose rétropéritonéale en cas de traitement prolongé, obligeant à l'arrêt du médicament pendant une période de 1 mois tous les 6 mois. Des fibroses pleuro-pulmonaires et rétrocardiaques ont également été signalées. Ces manifestations régressent en général à l'arrêt du traitement.

Récapitulatif : traitements de la migraine

Récapitulatif : traitements de la migraine

Traitement de la crise
– **Antalgiques** :
DOLIPRANE, ***EFFERALGAN CODÉINE***, etc.
– **Anti-inflammatoires** :
ibuprofène, **kétoprofène**.
– **Aspirine** :
ASPÉGIC, ***MIGPRIV***
– **Dihydroergotamine** :
GYNERGÈNE CAFÉINÉ, ***DIERGO SPRAY***.
– **Triptans** :
IMIGRANE, ***ZOMIG***, ***NARAMIG***, ***RELPAX***, ***ALMOGRAN***, ***TIGREAT***.

Traitement de fond
– **Bêta-bloquants** : ***AVLOCARDYL***.
– **Amitriptyline** : ***LAROXYL***.
– **Pizotifène** : ***SANMIGRAN***.
– **Oxérotone** : ***NOCERTONE***.
– **Topiramate** : ***EPITOMAX***.
– **Inhibiteurs calciques** : ***SIBÉLIUM***.
– **Méthysergide** : ***DÉSERNIL***.
– **Dihydroergotamine**
DIHYDROERGOTAMINE, ***SÉGLOR***, ***IKARAN***.
– **Indoramine** : ***VIDORA***.

ALGIE VASCULAIRE DE LA FACE

Le diagnostic de l'algie vasculaire de la face (AVF) est clinique, reposant sur l'interrogatoire. Il est fréquemment fait tardivement, le patient souffrant depuis plusieurs années. L'examen clinique est le plus souvent normal. L'IRM cérébrale et l'angiographie par résonance magnétique sont normales.

Traitement de la crise

• **Sumatriptan** sous-cutané (***IMIJECT***) solution injectable SC à 6 mg/0,5 mL en ne dépassant pas 2 amp./j. Problème de l'abus médicamenteux chez les patients ayant 7 à 8 crises /j.

• Oxygène 7 L/min pendant 15 min. Pas d'effet indésirable ni contre-indication. Proposé si échec ou contre-indication au **sumatriptan**, ou en association avec celui-ci, lorsqu'existent plus de 2 crises/j. Prise en charge à 100 %.

• Rarement on pourra utiliser **sumatriptan** 20 mg par voie nasale ou **dihydroergotamine** spray si échec ou contre-indication du **sumatriptan** sous-cutané.

Traitement de fond

Il vise à diminuer la fréquence des crises lors des épisodes douloureux et au long cours en cas d'AVF chronique. Il n'est pas indispensable chez les patients ayant des épisodes de courte durée avec peu de crises et répondant bien au **sumatriptan** sous-cutané.

• **Vérapamil** (***ISOPTINE***) gél. à 120 mg x 3 à 4/j: traitement de première intention, que l'AVF soit épisodique ou chronique. Pas d'AMM. Surveillance ECG (BAV) et tensionnelle. Rarement posologie plus élevée nécessaire (720 mg/j). Dans la forme épisodique, on prévoit un traitement d'une durée équivalente aux accès précédents puis diminution sur une quinzaine de jours.

• **Indométacine** (***INDOCID***) gél. à 25 mg, sup. à 50 et 100 mg (150 à 200 mg/j) efficace en quelques jours, sinon arrêter. Essayer de diminuer à la posologie minimale efficace. Pour les formes épisodiques et chroniques en cas d' échec du **vérapamil**.

• **Lithium** (***TÉRALITHE***) cp. à 250 mg ou LP à 400 mg (en moyenne 900 mg/j) : si échec ou contre-indication du **vérapamil** et de l'**indométacine**. Réservé à la forme chronique. Pas d'AMM. Augmentation progressive des doses, surveillance des lithémies entre 0,6 et 1 mEq/L puis diminution des doses jusqu'à la dose minimale efficace, en surveillant les effets secondaires (tremblements, somnolence, nystagmus, ataxie, hypothyroïdie).

• **Prednisone** parfois, dans les formes très sévères (0,5 à 1 mg/kg pendant 15 j. puis diminution rapide sur 1 semaine), uniquement dans la forme épisodique.

• **Antiépileptiques** si échec des traitements dans l'AVF chronique : **topiramate** (***EPITOMAX***), **valproate de sodium** (***DÉPAKINE***).

Traitement chirurgical

Alcoolisation du ganglion sphénopalatin, thermocoagulation du ganglion de Gasser, *gamma knife* (radiochirurgie) sur le nerf trijumeau, décompression microvasculaire du nerf trijumeau, neurostimulation de l'hypothalamus postérieur par implantation d'électrode.

AGONISTES SÉROTONINERGIQUES 5HT1 (1)

■ Sumatriptan

IMIGRANE					
1 inj. SC par crise	2 ser. de 6 mg	80,78	I	NR	40,39
Max. 2 inj. par 24 h	2 ser. de 6 mg + injecteur	85,02	I	NR	42,51
Respecter un intervalle d'au moins 1 h entre 2 inj.					
1 cp. 50 mg par crise	6 cp. 50 mg	27,37	I	65 %	4,56
Max. 300 mg par 24 h					
Respecter un intervalle d'au moins 2 h entre 2 prises					
1 pulv. dans 1 seule narine par crise	2 amp. 10 mg	11,92	I	65 %	5,96
Max. 2 pulv. par 24 h	6 amp. 20 mg	32,82	I	65 %	5,47
Respecter un intervalle d'au moins 2 h entre 2 pulv.					
IMIJECT					
1 inj. SC par crise	2 ser. de 6 mg	56,67	I	65 %	28,34
Max. 2 inj. par 24 h	2 ser. + injecteur	59,39	I	65 %	29,70
Respecter un intervalle d'au moins 1 h entre 2 inj.					

PROPRIÉTÉS

Agoniste sélectif des récepteurs 5HT1-like à la sérotonine principalement localisés au niveau des vaisseaux sanguins crâniens.
Biodisponibilité de 96 %, demi-vie de 2 h, métabolites inactifs excrétés par voie urinaire.

INDICATIONS

IMIGRANE : traitement de la crise migraineuse avec ou sans aura ; liste I, remboursement 65 %.
IMIJECT : traitement de la crise de l'algie vasculaire de la face réservé à l'adulte de plus de 18 ans et moins de 65 ans ; médicament d'exception.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie au **sumatriptan** ou aux **sulfamides**.
Antécédent d'infarctus du myocarde, angor d'effort ou de repos, HTA non contrôlée, infarctus cérébral.
Association à l'**ergotamine**, **méthysergide** et **IMAO**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement** : déconseillé.
Injection sous-cutanée stricte.
Risque de déclenchement de crise convulsive chez les patients aux antécédents d'épilepsie.

En présence de facteurs de risque cardiovasculaire, l'évaluation du rapport bénéfice/risque doit être faite et une surveillance doit être assurée (ECG). Noter que des douleurs thoraciques transitoires, intenses, peuvent survenir quelques minutes après injection de **sumatriptan**. Dans l'expérience actuelle, elles ne sont qu'exceptionnellement liées à un spasme coronaire.

EFFETS SECONDAIRES

Douleurs transitoires et réactions locales au point d'injection.
Réactions allergiques de tout type.
Symptômes transitoires suivant l'injection pouvant intéresser n'importe quelle partie du corps (notamment la poitrine) : douleur, chaleur, oppression, pesanteur, fourmillements.
Vertiges, somnolence, nausées, élévation transitoire de la tension artérielle.
Quelques rares cas de spasmes coronaires ont pu être objectivés.
Convulsions.
Élévation rare, transitoire des transaminases.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées : **IMAO**, **dérivés de l'ergot de seigle**, autres traitements vasoconstricteurs, **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine** (**fluvoxamine**, **fluoxétine**, **paroxétine**, **citalopram**).

AGONISTES SÉROTONINERGIQUES 5HT1 (2)

Naratriptan

NARAMIG					
Traitement de la crise de migraine de l'adulte à la phase céphalalgique (qu'il y ait ou non une aura) : 1 cp. Ajouter éventuellement 1 cp. après 4 h si, après amélioration partielle, les symptômes réapparaissent Ne pas dépasser 2 cp./24 h Le produit n'est pas recommandé chez l'adolescent (12 à 17 ans) et l'enfant	6 cp. 2,5 mg 12 cp. 2,5 mg	30,36 56,06	I I	65 % 65 %	5,06 4,67

Zolmitriptan

ZOMIG					
Traitement de la crise de migraine de l'adulte à la phase céphalalgique (ne pas administrer au moment d'une aura) : 1 cp. Ajouter éventuellement 1 cp. après 2 h si, après amélioration partielle, les symptômes réapparaissent Ne pas dépasser 4 cp./24 h	6 cp. 2,5 mg 12 cp. 2,5 mg	30,35 56,06	I I	65 % 65 %	5,06 4,67
ZOMIGORO					
Idem ***ZOMIG***	6 cp. 2,5 mg 12 cp. 2,5 mg	30,35 53,52	I I	65 % 65 %	5,06 4,46

Élétriptan

RELPAX					
1 cp. de 40 mg dès le début de la crise (mais après l'aura) Éventuellement renouvelable 1 fois si réapparition de la céphalée en respectant un délai de 2 h entre les prises	2 cp. 20 mg 6 cp. 20 mg 2 cp. 40 mg 6 cp. 40 mg 10 cp. 40 mg	10,47 28,86 10,47 28,86 43,36	I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	5,24 4,81 5,24 4,81 4,34

Almotriptan

ALMOGRAN					
1 cp. de 12,5 mg dès le début de la crise Éventuellement renouvelable une fois si réapparition de la céphalée en respectant un délai de 2 h entre les prises	6 cp. 12,5 mg 12 cp. 12,5 mg	27,37 50,99	I I	65 % 65 %	4,56 4,25

Frovatriptan

TIGREAT					
1 cp. de 2,5 mg dès le début de la crise Éventuellement renouvelable une fois si réapparition de la céphalée en respectant un délai de 2 h entre les prises	2 cp. 2,5 mg 6 cp. 2,5 mg 12 cp. 2,5 mg	9,04 26,04 48,72	I I I	65 % 65 % 65 %	4,52 4,34 4,06
ISIMIG					
Idem ***TIGREAT***	2 cp. 2,5 mg 6 cp. 2,5 mg 12 cp. 2,5 mg	9,04 26,04 48,72	I I I	65 % 65 % 65 %	4,52 4,34 4,06

Rizatriptan

MAXALT					
1 cp. à 5 mg dès le début de la crise à renouveler si efficacité partielle 2 h plus tard	6 cp. 5 mg 12 cp. 5 mg 6 cp. 10 mg 12 cp. 10 mg	26,04 48,72 26,04 48,72	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	4,34 4,06 4,34 4,06

AGONISTES SÉROTONINERGIQUES 5HT1 (3) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Les agonistes sérotoninergiques des récepteurs recombinants humains vasculaires 5HT1D alpha et 5HT1D bêta provoquent un double effet vasoconstricteur et inhibiteur de libération sur de nombreux neuropeptides (peptide lié au gène de la calcitonine, peptide vasoactif intestinal, substance P).

Le récepteur 5HT1D bêta serait spécifique de l'effet vasoconstricteur et c'est sur lui que les agonistes de la 5HT1 agiraient. Ils peuvent ainsi maîtriser rapidement, en moins d'une heure, la crise de migraine. Ils traversent également la barrière hémato-méningée atteignant les centres vasodilatateurs qu'ils neutralisent et contrôlent ainsi les algies vasculaires de la face.

L'absorption est rapide et complète et les concentrations plasmatiques sont maintenues pendant 4 à 6 h.

La répétition des prises n'entraîne pas d'accumulation du produit.

Plus de 60 % de la dose administrée par voie orale sont retrouvés dans les urines (principalement sous forme d'acide indole acétique) et environ 30 % dans les fèces sous forme inchangée.

INDICATIONS

L'indication type est la crise de migraine céphalalgique en phase aiguë. Les inhibiteurs de la 5HT1 sont peu actifs s'ils sont administrés au moment d'une aura. Ils n'ont pas d'action préventive mais agissent mieux s'ils sont administrés dès le début de la crise céphalalgique.

CONTRE-INDICATIONS

Tous les états au cours desquels une vasoconstriction peut être dangereuse : antécédents d'infarctus du myocarde, spasme coronarien, artérite des membres inférieurs.

Troubles du rythme cardiaque liés à une voie de conduction accessoire, syndrome de Wolff-Parkinson-White.

HTA non contrôlée.

Antécédents d'accidents ischémiques cérébraux.

Grossesse, allaitement : par mesure de précaution il n'est pas conseillé d'utiliser ces produits chez la femme enceinte ni pendant l'allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

N'administrer que si le diagnostic de crise migraineuse est absolument certain.

Les autres causes de céphalées doivent en effet être dépistées car elles potentialisent les risques d'accidents ischémiques sous **agonistes sérotoninergiques HT1**.

EFFETS SECONDAIRES

Les effets les plus fréquents sont : nausées, vertiges ; sensation de somnolence, de chaleur, de fatigue générale, sécheresse de la bouche.

Les effets les plus sévères ont été des épisodes de tachycardie ventriculaire.

D'autres manifestations ont été notées : sensation de striction thoracique, myalgies, faiblesse musculaire, paresthésies.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées :

– vasoconstricteurs alcaloïdes de l'ergot de seigle (**ergotamine** et dérivés de l'ergotamine tel le **méthylsergide**). Il est conseillé d'attendre 24 h si le patient a absorbé ces produits, avant de lui prescrire des **agonistes de la 5HT1** ;

– **IMAO** : risque d'HTA et de vasoconstriction artérielle.

Associations déconseillées :

– **propranolol** ;

– **antidépresseurs sérotoninergiques** (**fluoxétine**, **fluvoxamine**, **paroxétine**) : risque de vasoconstriction, de spasme coronarien, de syndrome sérotoninergique (agitation, confusion, collapsus, hyper- ou hypothermie, troubles musculaires).

NÉVRALGIE DU TRIJUMEAU

Traitement médicamenteux

En première intention

• **Carbamazépine** (***TÉGRÉTOL***) : atteindre progressivement la dose minimale efficace (qui peut être très élevée : entre 600 et 1 800 mg/j).

• **Oxcarbazépine** (***TRILEPTAL***) environ 1 200 mg/j. Pas d'AMM mais mieux toléré que la **carbamazépine**.

Autres traitements médicamenteux

En 2e intention :

• **Lamotrigine** (***LAMICTAL***) : titration lente. Pas d'AMM, seul ou associé à la **carbamazépine**.

• **Baclofène** (***LIORÉSAL***) 1 cp. à 10 mg x 3/j jusqu'à 80 mg/j, parfois efficace en association avec la **carbamazépine**. Pas d'AMM.

En 3e intention :

• **Gabapentine** (***NEURONTIN***) 600 à 2 000 mg/j, pas d'AMM.

• **Clonazépam** (***RIVOTRIL***) à la phase aiguë, par exemple V gttes matin, midi et soir, puis adapter en fonction de la tolérance et de l'efficacité du produit.

• **Phénytoïne** (***DI-HYDAN***) cp. à 100 mg : atteindre progressivement la dose efficace, en général de 3 cp./j. Mauvaise tolérance au long cours. À n'utiliser qu'en cas d'échec des autres traitements. AMM.

• **Amitriptyline** (***LAROXYL***) en gouttes : le temps d'adapter la posologie efficace, puis relais en comprimés (en général 25 à 75 mg/j).

Traitement chirurgical

Il est en fait rapidement proposé car les traitements médicamenteux sont souvent insuffisamment efficaces ou présentent rapidement un échappement.

Traitement lésionnel

• Thermocoagulation du ganglion de Gasser :
Nécessité de courtes anesthésies générales répétées.
Contre-indiquée si atteinte du V1.
L'effet secondaire le plus fréquent est une analgésie sans perte de la sensibilité tactile dans le territoire du trijumeau homolatéral.
Il existe hélas un risque de rechute.

• Radiochirurgie (*gamma-knife*) : pas d'anesthésie générale, intéressant pour les personnes âgées.

• Compression par ballonnet du ganglion de Gasser. Intéressant pour le V1.

Décompression neurochirurgicale du trijumeau : à proposer si visualisation d'un conflit vasculonerveux à l'angio-IRM. Indiquée si bon état général, patient jeune car intervention plus lourde (craniectomie de la fosse postérieure).

CÉPHALÉES DE TENSION

Parfois appelées « céphalées psychogènes », c'est l'une des causes les plus fréquentes de céphalées. Il faut la reconnaître et la traiter efficacement, son caractère chronique entraînant souvent une escalade thérapeutique pouvant être nocive pour le patient.

Soutien psychologique

Indispensable, il faut l'adapter à chaque patient, le but étant d'expliquer le symptôme au patient, de le rassurer sur le caractère bénin de l'affection. Il est parfois suffisant...

Selon les cas on peut avoir recours à :
– une psychothérapie de soutien ;
– des séances de relaxation, de yoga ;
– une psychothérapie d'inspiration analytique pour certains.

Aménagement de périodes de détente, activité régulière.

Lutte contre les abus de médicaments

L'éducation du patient est primordiale afin d'éviter le passage aux céphalées chroniques quotidiennes.

Traitement de fond

Lorsque le soutien psychologique ne suffit pas, et surtout lorsqu'il existe une composante anxieuse ou dépressive, on peut proposer un traitement au long cours.

• **tricycliques** : par exemple ***LAROXYL*** V à XV gttes/j de façon progressive.
• Puis arrêt progressif du ***RIVOTRIL***.
• Poursuivre le ***LAROXYL*** à pleines doses pendant au moins 3 mois puis, en fonction de la réponse clinique (agenda), diminuer progressivement les doses (sur plusieurs mois).
• **Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine** si intolérance aux **tricycliques** ou excès pondéral.

CÉPHALÉES CHRONIQUES QUOTIDIENNES

Définition [1]

Céphalées présentes plus de 15 jours par mois, évoluant depuis plus de 3 mois, ayant une durée quotidienne supérieure à 4 heures sans traitement.
Un agenda des céphalées permet souvent de porter le diagnostic.
L'analyse des céphalées permet de retrouver des caractéristiques de migraine ou de céphalées de tension ou les deux intriquées. C'est un diagnostic d'interrogatoire. En cas de doute à l'examen clinique, l'imagerie permet d'éliminer une céphalée symptomatique.

Pathologies intriquées

• Abus en antalgiques
Très fréquent. **Antalgiques** (**paracétamol**), **aspirine** et **AINS** plus de 15 jours/mois ; **triptans**, **ergotés** plus de 10 jours/mois.
• Symptômes anxieux et dépressifs et musculo-squelettiques.

Traitement médicamenteux

• Sevrage médicamenteux : immédiat si hospitalisation, progressif (10 %) par semaine si sevrage ambulatoire.
• **Amitryptiline** : IV si hospitalisation (25 à 100 mg/j) ou éventuellement **valproate de sodium** *per os* si ambulatoire aux mêmes doses.

Psychothérapie

Soutien, relaxation, cognitivo-comportementale ou d'inspiration analytique.
Importance de l'agenda dans le suivi et la prévention primaire de ces céphalées.

CONSENSUS

[1] Céphalées chroniques quotidiennes. Diagnostic rôle de l'abus médicamenteux, prise en charge, *Anaes*, 2004, www.has-sante.fr

TREMBLEMENT ESSENTIEL DE L'ADULTE

C'est une cause fréquente de tremblement chez le sujet âgé, à différencier des tremblements de repos des syndromes parkinsoniens et du tremblement cinétique du syndrome cérébelleux.
Il existe le plus souvent un caractère familial et est majoré par les émotions et la fatigue, il est souvent amélioré par la prise modérée d'alcool.
Les médicaments les plus utilisés dans ce type de tremblements sont les **β-bloquants**.

β-bloquants

Propranolol (*AVLOCARDYL*) 80 à 240 mg/j.
Après avoir éliminé les contre-indications. En surveillant le pouls et l'ECG.
On gardera la dose minimale efficace.

Autres traitements

- **Primidone (*MYSOLINE*)** cp. à 250 mg 3 à 6 cp./j.
- **Clonazépam *RIVOTRIL*** II à X gttes/j efficace sur la composante d'action du tremblement (mais échappement...).
- Des injections de **toxine botulinique** ont été proposées dans le tremblement du chef.
- Stimulation cérébrale du VIM du thalamus dans les formes invalidantes.

MOUVEMENTS CHORÉIQUES

La conduite à tenir est surtout la recherche et le traitement (s'il existe) de l'étiologie.

Traitement symptomatique

Il fait appel aux **neuroleptiques** qui sont généralement très efficaces à fortes doses. Par exemple :
– ***DOGMATIL*** cp. à 200 mg : 4 cp./j ;
– ***HALDOL*** 2 % 100 gttes/j.
– **Tétrabénazine** (***XENAZINE***) cp. séc. 25 mg : 2 à 3 cp./j. 1/2 dose si sujet âgé. Réservé à la maladie de Huntington et à l'hémiballisme.
Il n'est cependant pas toujours utile et doit être réservé aux formes invalidantes.

Traitement étiologique

Chorée de Huntington

Il n'y a malheureusement pas de traitement spécifique pour cette maladie évoluant inéluctablement vers une démence. Il faut traiter une dépression souvent associée et le soutien familial est indispensable.

Chorée de Sydenham

Devenue exceptionnelle ; les mouvements choréiques disparaissent spontanément en 2 à 6 mois. Il faut traiter l'infection streptococcique comme pour un RAA.

Autres causes nécessitant un traitement étiologique

- Lupus érythémateux disséminé.
- Hypoglycémie, hypocalcémie, hyperthyroïdie.
- Polyglobulie.
- Intoxication au CO.
- Médicaments : **L-dopa**, **neuroleptiques**, **phénytoïne**.

ANTIDYSKINÉSIQUE

■ Tétrabénazine

XENAZINE					
Début progressif jusqu'à 3 cp./j max. 200 mg/j 1/2 dose chez le sujet âgé	112 cp. séc. 25 mg	193,91	II	65 %	1,73

PROPRIÉTÉS

Dérivé synthétique de la benzylquinolizine qui entraîne une déplétion en dopamine et autres monoamines au niveau du cerveau par inhibition sélective de leur transport dans les vésicules neuronales présynaptiques. Elle réduit ainsi les mouvements anormaux hyperkinétiques.
Liaison de 80 % aux protéines. Métabolisme hépatique, élimination urinaire. 1/2 vie de 5 heures.

INDICATIONS

Mouvements anormaux liés à la maladie de Huntington.
Hémiballisme.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.
Grossesse et allaitement.
IMAO non sélectifs (risque de crise hypertensive jusqu'à 15 j. après arrêt), **antiparkinsoniens dopaminergiques** ou **lévodopa** et **dopaminergiques non antiparkinsoniens**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éviter chez le parkinsonien, patient traité pour dépression, insuffisance rénale.
Pas d'arrêt brutal (risque de syndrome malin des neuroleptiques).

EFFETS SECONDAIRES

Dépression, anxiété, confusion, nervosité.
Insomnie, somnolence, troubles de la mémoire, vertiges, akathisie, syndrome parkinsonien et syndrome malin des neuroleptiques.
Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée).
Hypotension orthostatique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Cf. contre-indications.
À prendre en compte : sédatifs dont les **neuroleptiques**, **antihypertenseurs**, **bêtabloquants** (sauf **sotalol** et **esmolol**).

PARALYSIE FACIALE *A FRIGORE* (1)

Le diagnostic est essentiellement clinique. Il repose sur l'interrogatoire et l'examen neurologique. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination.

Diagnostic

Mode d'installation

La paralysie faciale s'installe rapidement (en quelques heures, volontiers la nuit) souvent accompagnée ou précédée d'une douleur mastoïdienne.

Il s'agit bien d'une paralysie faciale périphérique

Atteinte du nerf facial inférieur (attraction de la commissure labiale du côté sain, effacement du sillon nasogénien, impossibilité de gonfler les joues, signe du peaucier de Babinski).
ET atteinte du nerf facial supérieur (effacement des rides du front, élargissement de la fente palpébrale avec signe de Charles Bell ou signe des cils de Souques dans les formes frustres).

Il s'agit bien d'une paralysie faciale périphérique ISOLÉE

Absence d'atteinte des autres paires crâniennes, notamment absence d'atteinte sensitive (trijumeau), sensibilité cornéenne respectée, absence de troubles oculomoteurs, de troubles de déglutition, de signes auditifs.
Absence d'atteinte des voies longues (pas de syndrome pyramidal, ni cérébelleux, ni sensitif).
Absence de signes généraux, de céphalée, de fièvre.

Élimination des diagnostics différentiels

– Zona du ganglion géniculé (éruption dans la zone de Ramsay-Hunt, adénopathie prétragienne, fébricule).
– Infection VIH (une sérologie doit être proposée systématiquement chez le sujet à risque).
– Autres infections virales (oreillons, grippe, rubéole, mononucléose infectieuse, etc.).
– Multinévrite : diabète, angéites, sarcoïdose, lèpre.
– Polyradiculonévrite : syndrome de Guillain-Barré, maladie de Lyme, polyradiculonévrite chronique.
– Méningite dite « basilaire » : tuberculeuse, listérienne, etc.
– Lésion du nerf facial dans la protubérance : tumeur, accident vasculaire, sclérose en plaques.
– Lésion du nerf facial dans le rocher : fracture du rocher, otite moyenne aiguë ou chronique.
– Lésion du nerf facial dans la parotide : tumeur parotidienne, syndrome de Heerfordt.

L'électromyogramme dans les paralysies faciales *a frigore*

Pas d'intérêt, ni d'indication à la phase aiguë.
Il peut avoir un intérêt pronostique en l'absence de récupération clinique rapide :
– il objective la réinnervation éventuelle ou au contraire l'absence de récupération ;
– il objective des signes d'hémispasme facial débutant : activité tonique des muscles de la face, présence de syncinésies.

PARALYSIE FACIALE *A FRIGORE* (2)

Traitement

C'est une paralysie faciale périphérique idiopathique, fréquente, dont le problème est plus d'éliminer un diagnostic différentiel que son traitement puisqu'elle guérit spontanément sans séquelles en 1 à 2 mois dans 75 % des cas.

Il s'agit d'un diagnostic d'élimination (*cf.* ci-contre).

Il s'agit essentiellement d'un traitement préventif ophtalmologique, indispensable pour protéger la cornée qui n'est plus recouverte par la paupière du côté atteint. Prendre systématiquement l'avis d'un ophtalmologiste. Le traitement doit être poursuivi tant que la fermeture palpébrale n'est pas complète.

Traitement symptomatique

► *Pendant la journée*

- ***LARMES ARTIFICIELLES*** 1 gtte x 4 à 8/j.
- **Cyanocobalamine** (***VITAMINE B12 ALLERGAN***) 1 gtte x 4/j.
- Lunettes de soleil.

► *Pendant la nuit*

- Occlusion des paupières.
- **Rétinol** ***VITAMINE A DULCIS*** pommade ophtalmique 1 application au coucher.

Rééducation

Elle doit être douce, une kinésithérapie intensive favorise chez certains l'apparition d'un hémispasme faciale :
– massages doux de l'hémiface atteinte ;
– mouvements actifs de la face plusieurs fois par jour devant un miroir.

Traitement spécifique

Il n'en existe pas. Le nerf facial est le siège d'une inflammation dont la cause est inconnue.

Rappelons que la paralysie régresse spontanément dans 75 % des cas sans séquelles. Le traitement par **corticoïdes** n'a jamais fait la preuve de son efficacité ni sur la durée, ni sur la régression des symptômes.

Pour certains, l'emploi des **corticoïdes** à fortes doses permettrait une régression plus rapide des symptômes. On utilise alors la **prednisolone** ***SOLUPRED*** *per os* 1mg/kg/j pendant 8 j puis diminution progressive sur 3 sem.

Traitement chirurgical

Il est exceptionnel mais doit être discuté en cas d'absence totale de récupération au bout de 3 sem. Il faut bien sûr avoir éliminé toute cause de paralysie faciale périphérique symptomatique.
Il consiste en une décompression du nerf facial œdématié dans le canal de Fallope.

MALADIE DE PARKINSON (1)

Les symptômes de la maladie de Parkinson sont dus à une baisse de dopamine et à un déséquilibre acétylcholine/dopamine au niveau du striatum. Le traitement vise donc à rétablir cet équilibre.

Quatre types de médicaments sont utilisés :

– un précurseur de la dopamine : la **L-dopa** ;

– les **agonistes dopaminergiques** ;

– les **anticholinergiques** ;

– un **inhibiteur de la monoamine-oxydase B (IMAO B)**.

Devant un syndrome parkinsonien, le diagnostic de maladie de Parkinson requiert une bonne réactivité à la dopathérapie.

Le choix du médicament à utiliser sera fonction de l'invalidité provoquée par la maladie, de l'âge du patient et, parfois, fonction du symptôme prédominant (tremblement, akinésie ou hypertonie).

Aucun médicament n'étant capable, à l'heure actuelle, de freiner la dégénérescence neuronale, une adaptation du traitement sera souvent nécessaire à plus ou moins long terme.

Traitement médicamenteux [1]

Forme paucisymptomatique

Il n'y a pas d'indication à introduire un traitement médicamenteux en l'absence de retentissement moteur. Cela sera expliqué au patient.

Lorsque la gêne est minime : on peut proposer en fonction du symptôme et de l'âge un **anticholinergique** ou un **agoniste dopaminergique mineur** dont l'efficacité est faible et la place n'est pas bien codifiée. Les effets secondaires doivent être expliqués au patient.

► *Tremblements prédominants*

Anticholinergique, **trihexyphénidyle** (***ARTANE***) : atteindre progressivement la dose minimale efficace en débutant par 2 mg/j et en augmentant de 2 mg tous les 3-4 j.

> Attention au risque de confusion mentale chez le sujet âgé.

► *Akinésie prédominante*

Amantadine (***MANTADIX***) : atteindre progressivement la dose de 200 à 400 mg/j (augmenter d'une capsule tous les 4 j). Souvent peu efficace.

• **Piribédil** (***TRIVASTAL***) : atteindre progressivement une dose de 150 à 200 mg/j (cp. à 20 et 50 mg LP).

► *Forme peu invalidante (forme de début)*

Le plus souvent, les traitements précédents ne sont pas suffisamment efficaces. On doit alors proposer le traitement par un **agoniste dopaminergique majeur**, un **IMAO B** de type **rasagiline**, ou la **lévodopa**. Le consensus actuel est de débuter le traitement par un **agoniste dopaminergique** ou la **rasagiline** chez le sujet jeune pour retarder l'apparition des fluctuations et des dyskinésies, et par la **lévodopa** chez le sujet âgé, pour limiter les effets secondaires. On fera les recommandations suivantes.

• **Chez le sujet jeune**

Par ex. : **Ropinirole** (***REQUIP***) 0,25 mg x 3/j puis augmentation de 0,25 mg par prise/sem. jusqu'à 1 mg x 3/j (puis augmenter jusqu'à la dose efficace : 3 à 9 mg/j).

• **Chez le sujet âgé**

Par ex. : **L-dopa + carbidopa** (***SINEMET***) 100 mg 1/2 cp. x 2/j puis atteindre très progressivement la dose de 300 ou 400 mg/j (associer systématiquement au début de la **dompéridone** ***MOTILIUM*** 2 cp. x 3/j).

ANTIPARKINSONIENS (1) - AGONISTE DOPAMINERGIQUE MINEUR

■ Amantadine

MANTADIX					
100 à 400 mg en 2 ou 3 prises	50 caps. 100 mg	5,56	I	65 %	0,11

PROPRIÉTÉS

Utilisé comme agoniste dopaminergique.
Résorption rapide, élimination urinaire, demi-vie de 20 h doublée en cas d'insuffisance rénale sévère.

INDICATIONS

Maladie de Parkinson.
Utilisé dans la prophylaxie de la grippe.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au produit.
Grossesse et **allaitement** : déconseillé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les effets secondaires sont dose-dépendants.
Utiliser avec prudence en cas d'antécédents de troubles psychiques, de convulsions, d'insuffisance cardiaque ou d'œdèmes.
Adapter la posologie à la clairance de la créatinine :
– < 50 mL/min : 100 mg/j ;
– < 30 mL/min : 200 mg 2 fois/sem. ;
– < 20 mL/min : 100 mg 3 fois/sem. ;
– < 10 mL/min : 200 mg/100 mg en alternance tous les 7 j.
Ne pas prescrire au sujet déjà grippé : risque de résurgence virale.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles neuropsychiques : insomnies fréquentes, difficultés de concentration, plus rarement agitation hypomaniaque, asthénie, état dépressif, confusion mentale, hallucinations, céphalées, vertiges, dysarthrie, myalgies.
Troubles digestifs, sécheresse buccale.
Autres : œdèmes des membres inférieurs avec livedo reticularis, dyspnée, toux, hypotension orthostatique, allergies, bouffées de chaleur.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Anticholinergiques : majoration du risque de troubles psychiques.
Neuroleptiques, **antiémétiques** : antagonisme réciproque et **neuroleptiques antipsychotiques** : déconseillés.

MALADIE DE PARKINSON (2)

Forme invalidante

C'est l'indication de la dopathérapie.
On l'utilise en monothérapie ou associée à un **agoniste dopaminergique majeur** ou un **IMAO B**.

► *Dopathérapie*
L-dopa + inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique (**carbidopa** pour le ***SINEMET*** et **bensérazide** pour le ***MODOPAR***), par exemple : ***MODOPAR*** 1 gél. à 125 mg x 2/j en dehors des repas puis augmenter de 1 gél./sem. jusqu'à la dose optimale (3 à 6 gél./j en général).

> Chez le sujet âgé ou s'il existe des contre-indications relatives, on débutera à demi-dose.

On associera systématiquement au début un **antagoniste dopaminergique** périphérique, par exemple **dompéridone** (***MOTILIUM***) 1 à 2 cp. x 3/j.

► *Agoniste dopaminergique majeur*
• **Ropinirole** (***REQUIP***) : atteindre progressivement la dose de 3 à 9 mg/j en 3 prises.
• **Pramipexole** (***SIFROL***) : atteindre progressivement 1/2 cp. à 0,7 mg x 3/j puis adaptation de la posologie au maximum 1,5 cp. à 0,7 mg x 3/j
• **Bromocriptine** (***PARLODEL***) : atteindre progressivement la dose de 10 à 40 mg/j en 3 ou 4 prises.
• **Lisuride** (***DOPERGINE*** ou ***AROLAC***) : atteindre la dose efficace par paliers de 0,1 mg/sem. (la dose optimale varie de 0,8 à 1,2 mg pour l'association précoce avec la **L-dopa** et de 1 à 5 mg pour l'association tardive).
• **Pergolide** (***CELANCE***) : atteindre progressivement la dose minimale efficace, généralement entre 2 et 3 mg/j en 3 prises.

► *Inhibiteur de la monoamine-oxydase B*
• **Rasagiline** (***AZILECT***) 1 mg/j en une prise.
• **Sélégiline** (***DÉPRÉNYL***) : **IMAO B** sélectif, on évite aujourd'hui sa prescription en raison de possibles risques cardiovasculaires notamment lorsqu'il est associé à la **L-dopa**.

Traitement chirurgical [1]

En pleine évolution, les techniques chirurgicales de traitement de la maladie de Parkinson restent réservées à des indications exceptionnelles,, très invalidantes (stades III à V de Hoehn et Yahr), et en l'absence de contre-indication (âge < 75 ans, absence de troubles cognitifs, de séquelles vasculaires cérébrales). Elles sont effectuées dans un centre spécialisé :
– stimulation à haute fréquence du ou des noyau(x) sous-thalamique(s). Agit sur l'akinésie, la rigidité, le tremblement, la dystonie du *off*. Elle permet une réduction du traitement dopaminergique et donc des dyskinésies dopa-induites ;
– stimulation chronique à haute fréquence du noyau ventral intermédiaire du thalamus indiquée dans les formes avec tremblement unilatéral de grande amplitude résistant à tout traitement médical ;
– stimulation du *globus pallidus* interne si dyskinésies importantes. Rarement pallidotomie (destruction stéréotaxique de la partie ventrale du pallidum) ;
– transplantation de tissu nerveux fœtal contenant des neurones dopaminergiques, encore à l'étude actuellement.

Adaptation du traitement

Suivi de la maladie

► *Évolution habituelle*
En règle générale, l'efficacité de la **L-dopa** est bonne pendant 5 à 10 ans (lune de miel) puis l'évolution naturelle de la maladie se fait vers un épuisement de son efficacité et/ou l'apparition de fluctuation d'activité.
C'est pourquoi un suivi bi-annuel au moins par un spécialiste est préconisé afin d'adapter le traitement.

► *Adaptation du traitement, surveillance de l'efficacité des changements apportés*
L'adaptation du traitement doit se faire avec l'aide du patient qui note, en fonction des heures, l'état de sa maladie (« on », « off », « intermédiaire », « dyskinésies »).
L'établissement de scores moteurs (UPDRS) par le neurologue permet de surveiller l'efficacité du traitement.

ANTIPARKINSONIENS (2)
AGONISTES DOPAMINERGIQUES ERGOTÉS (1)

■ Bromocriptine

PARLODEL					
En 3 prises, commencer à 1/2 cp. le soir à J1, 1 cp. à J2 et J3, puis atteindre progressivement par paliers de 25 mg tous les 2 j : 10-40 mg/j en monothérapie 10-25 mg/j associé à la lévodopa	20 cp. séc. 2,5 mg 30 gél. 5 mg 30 gél. 10 mg	4,17 9,24 16,33	I I I	65 % 65 % 65 %	0,21 0,31 0,54
BROMO-KIN					
Idem ***PARLODEL***	30 cp. séc. 2,5 mg 100 cp. séc. 2,5 mg 30 gél. 5 mg 30 gél. 10 mg	5,99 HOP 9,24 16,33	I I I I	65 % 65 % 65 %	0,20 0,31 0,54

PROPRIÉTÉS

Agoniste dopaminergique, dérivé de l'ergot de seigle, freinant la sécrétion de prolactine et de façon inconstante celle de GH, ayant une action antiparkinsonienne par stimulation des récepteurs D2 dopaminergiques et antagonisme des récepteurs D1.
Résorption intestinale rapide, effet de premier passage hépatique (90 %), demi-vie de 3 h, élimination biliaire.

INDICATIONS

Maladie de Parkinson.
Hyperprolactinémie.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'ergot de seigle ou à ses analogues.
Insuffisance coronarienne.
Troubles psychiques sévères et/ou antécédents psychiatriques graves.
Grossesse : si HTA gravidique ou du post-partum.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Augmenter les doses très progressivement pour éviter les effets secondaires, notamment les troubles psychiques et l'hypotension orthostatique chez le sujet âgé.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles psychiques : surtout chez le sujet âgé avec détérioration mentale : euphorie, somnolence, excitation (jeu pathologique, hypersexualité), insomnies, confusion mentale, hallucinations visuelles.
Troubles digestifs transitoires : anorexie, nausées, vomissements.
Plus rarement : hypotension orthostatique, bouche sèche, constipation, syndrome de Raynaud, vertiges, dermite ocre. Exceptionnellement : œdème des membres inférieurs par fibrose rétropéritonéale, épanchement pleural et péricardique, pneumopathies interstitielles (doses > 60 mg/j), accidents cardiovasculaires (HTA, AVC, infarctus du myocarde), péricardites constrictives.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations déconseillées : **macrolides** (sauf **spiramycine**), **méthylergométrine**, **dérivés de l'ergot de seigle** et autres vasoconstricteurs, **neuroleptiques** et produits apparentés, **sympathomimétiques**.
Association à utiliser avec précaution : **griséofulvine**.

MALADIE DE PARKINSON (3)

Diminution/fragmentation des doses

C'est généralement la première étape de l'adaptation thérapeutique lorsque apparaissent des fluctuations isolées.
En général, 3 à 6 prises/j sont nécessaires (parfois plus !).

Diminution de l'efficacité de la L-dopa

► *Augmentation des doses de **L-dopa***
L'épuisement de l'efficacité de la **L-dopa** se traduit par l'apparition de périodes « off » de plus en plus nombreuses et longues durant la journée. La première étape consiste à augmenter les doses de **L-dopa** jusqu'à 750 mg (voire plus) par jour en fragmentant les prises.
En cas d'échec, une association est nécessaire.

► *Association avec la **L-dopa***
On choisit :
– un **agoniste dopaminergique**, un **IMAO B** si c'est le syndrome akinéto-hypertonique qui domine ;
– un **anticholinergique** si c'est le tremblement qui domine.

Dyskinésies et fluctuations d'activité

C'est le stade le plus difficile, où l'aide d'un neurologue et parfois d'une courte hospitalisation est nécessaire. La disparition des dyskinésies est hélas souvent accompagnée d'une diminution des performances motrices.
Les différentes mesures pour y parvenir sont :
– diminution et/ou fractionnement des doses ;
– rapprochement des prises ;
– ajout d'un **agoniste**, de la **rasagiline** ;
– utilisation de formes à libération prolongée ;
– diminution de l'apport de protides lors des prises de **L-dopa** ;
– utilisation de la forme dispersible du ***MODOPAR*** ;
– utilisation d'un inhibiteur de la recapture de la **dopamine** (***COMTAN***) ou de **lévodopa + carbidopa + inhibiteur de la COMT** (***STALEVO***).

Effet on/off

► *Rôle de l'apomorphine*
En cas d'échec des mesures précédentes, dans les cas très difficiles à équilibrer, on peut avoir recours à l'**apomorphine** (***APOKINON***) :
– en auto-injection sous-cutanée lors des périodes de blocage (1 à 2 mg/inj. en général) ;
– pour certains en injection continue sous-cutanée par pompe, à n'envisager qu'en milieu spécialisé lorsque toutes les autres ressources thérapeutiques sont épuisées et qu'il existe une contre-indication chirurgicale ;
– à éviter si troubles cognitifs.

► *Alternative à l'apomorphine*
Administration par sonde duodénale de **lévodopa-carbidopa** (***DUODOPA***).

ANTIPARKINSONIENS (3)
AGONISTES DOPAMINERGIQUES ERGOTÉS (2)

■ Lisuride

DOPERGINE					
Atteindre progressivement 1 à 2 mg/j en 3-4 prises (paliers de 0,1 mg/sem.)	30 cp. séc. 0,2 mg 30 cp. séc. 0,5 mg	9,22 18,32	I I	65 % 65 %	0,31 0,61
AROLAC					
Idem ***DOPERGINE***	20 cp. séc. 0,2 mg	6,65	I	65 %	0,33

PROPRIÉTÉS

Agoniste dopaminergique, dérivé de l'ergot de seigle, ayant une action antiparkinsonienne par stimulation des récepteurs D2 dopaminergiques.
Résorption digestive rapide, effet de premier passage hépatique, demi-vie de 3 h, élimination biliaire.

INDICATIONS

Maladie de Parkinson.
Hyperprolactinémie.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'ergot de seigle ou à ses analogues.
Insuffisance coronarienne.
Troubles psychiques sévères et/ou antécédents psychiatriques graves.
Grossesse : si HTA gravidique ou du post-partum.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Augmenter les doses très progressivement pour éviter les effets secondaires, notamment les troubles psychiques et l'hypotension orthostatique chez le sujet âgé.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles psychiques, surtout chez le sujet âgé avec détérioration mentale : euphorie, **somnolence**, excitation, insomnies, confusion mentale, hallucinations visuelles, jeu pathologique.
Troubles digestifs transitoires : anorexie, nausées, vomissements.
Plus rarement : hypotension orthostatique, bouche sèche, constipation, syndrome de Raynaud, vertiges, dermite ocre. Exceptionnellement : œdème des membres inférieurs par fibrose rétropéritonéale, épanchement pleural, pneumopathies interstitielles (doses > 60 mg/j), accidents cardiovasculaires (HTA, AVC, infarctus du myocarde).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations déconseillées : **macrolides** (sauf **spiramycine**), **méthylergométrine**, **dérivés de l'ergot de seigle** et autres vasoconstricteurs, **neuroleptiques** et produits apparentés, **sympathomimétiques**.
Association à utiliser avec précaution : **griséofulvine**.

Atteindre progressivement les doses efficaces par palier de 1/2 cp. à 0,2 mg par semaine

semaine	1	2	3	4	5	6	7	8
matin	-	1/2	1/2	1/2	1/2	1	1	1
midi	-	-	1/2	1/2	1/2	1/2	1	1
après-midi	-	-	-	1/2	1/2	1/2	1/2	1
soir	1/2	1/2	1/2	1/2	1	1	1	1

MALADIE DE PARKINSON (4)

Traitement des troubles liés à la dysautonomie [1]

Ils sont dus à la maladie, aggravés par les traitements dopaminergiques, d'autres affections ou traitements intercurrents.

Troubles digestifs

• Nausées, vomissements : généralement transitoires. **Antiémétique**, **dompéridone** (***MOTILIUM***) 1 à 2 cp. x 3/j.
NB : Une imprégnation par la **dompéridone** est souvent nécessaire pendant quelques jours (2 ou 3 j) avant l'introduction d'un traitement par **L-dopa** ou utilisation de l'**apomorphine**.
• Troubles de la déglutition : adaptation optimale du traitement, puis de l'alimentation. Recours aux sondes de gastrostomie si pneumopathies secondaires.
• Constipation : régime riche en fibres, hydratation suffisante, exercice physique, **laxatifs**, parfois lavements doux.
• Stase salivaire : adaptation du traitement, **anticholinergique** en spray, voire infiltration de **toxine botulinique** dans les glandes salivaires (hors AMM).

Hypotension orthostatique

Mesures simples : hydratation, augmentation des apports sodés, apprentissage du lever, bas de contention, diminution du traitement spécifique antiparkinsonien.
En cas d'hypotension symptomatique : **sympathomimétiques**, **midodrine** (***GUTHRON***), débuter à 3 cp./j et augmenter si besoin jusqu'à 12 cp./j en 3 ou 4 prises (dernière prise à 17 h).
En dernier recours mais souvent efficace, **fludrocortisone** cp. à 10 µg : 10 à 30 µg/j (hors AMM).

Troubles urinaires

Nécessité de faire la part éventuelle des affections associées (prostate et statique périnéale). Intérêt d'un bilan urodynamique (rechercher une disynergie vésico-sphinctérienne).
Il faut prévenir les infections urinaires (hydratation, hygiène locale, traitement de la constipation). Utiliser avec précaution (demi-doses) les médicaments anticholinergiques (***DITROPAN***), grands pourvoyeurs de confusion mentale. Éventuellement **alphabloquants** (hors AMM).

ANTIPARKINSONIENS (4)
AGONISTES DOPAMINERGIQUES ERGOTÉS (3)

■ Pergolide

CELANCE					
Débuter à 0,05 mg/j pendant 2 j Puis augmenter de 0,10 à 0,15 mg tous les 3 j jusqu'à 4 cp. à 0,05 mg x 3/j Puis augmenter de 0,25 mg tous les 3 j (utiliser les cp. à 0,25 mg) jusqu'à dose minimale efficace (2 à 3 mg/j, demi-dose chez le sujet âgé)	30 cp. à 0,05 mg 30 cp. à 0,25 mg 30 cp. à 1 mg	10,51 16,51 59,68	I I I	35 % 35 % 35 %	0,35 0,55 1,99

PROPRIÉTÉS

Agoniste dopaminergique des récepteurs dopaminergiques D1, D2 et D3. Dans la maladie de Parkinson, il agit en stimulant directement les récepteurs dopaminergiques postsynaptiques du système nigro-striatal. De plus, il inhibe la sécrétion de prolactine, élève les concentrations sériques de GH et réduit celles de LH.
Peu de données pharmacocinétiques. Demi-vie de 7 à 16 h. Nombreux métabolites. Liaisons aux protéines plasmatiques de 90 % environ.

INDICATIONS

Maladie de Parkinson en monothérapie pour différer la dopathérapie ou en association à la **L-dopa** lors de la survenue des complications motrices de la dopathérapie (fluctuations et mouvements anormaux).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.
Grossesse et **allaitement** : pas de données cliniques pour la grossesse. Déconseillé pendant l'allaitement compte tenu de son action sur la lactation.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'instauration du traitement doit se faire progressivement selon le schéma suivant :
– 1 cp. à 0,05 mg/j pendant 2 j ;
– puis augmenter de 0,10 à 0,15 mg/j tous les 3 j du 3e au 14e j (utiliser les cp. de 0,05 mg) ;
– à partir du 15e j augmenter de 0,25 mg/j tous les 3 j jusqu'à la dose optimale (utiliser les cp. à 0,25 mg).
Posologies efficaces : 2 à 3 mg/j en 3 prises (1 à 2 mg/j chez le sujet âgé).
Comme pour tous les agonistes dopaminergiques, les patients et leur entourage doivent être prévenus du risque de survenue de manifestations cardiovasculaires ou neuropsychiques indésirables : hypotension orthostatique et hallucinations, notamment au début du traitement.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs (nausées, vomissements, constipation, bouche sèche).
Apparition ou aggravation des dyskinésies.
Somnolence.
Hypotension orthostatique, palpitations, tachycardie, syncopes.
Hallucinations, confusion mentale, anxiété, insomnie.
Élévation des transaminases, rares cas d'hépatites cytolytiques, parfois ictériques.
Fibroses et valvulopathies cardiaques. Rares cas d'épanchements pleuraux.
Très rares cas de tableau clinique évoquant un syndrome malin des **neuroleptiques**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Neuroleptiques (antagonisme réciproque de l'**agoniste dopaminergique** et des **neuroleptiques**).
Alcaloïdes de l'ergot de seigle (risques de vasoconstriction et/ou poussées hypertensives), **macrolides** (sauf **spiramycine**), **sympathomimétiques** alpha.

MALADIE DE PARKINSON (5)

Traitement des troubles thymiques et cognitifs

Dépression

Fréquente ; nécessite soit au début de la maladie l'adaptation du traitement dopaminergique, soit à un stade plus tardif un antidépresseur tel l'***ATHYMIL*** ou de petites doses de **tricycliques** (***ANAFRANIL***) et éventuellement une prise en charge spécialisée.

Troubles comportementaux induits par le traitement dopaminergique

À toujours rechercher. Ils se traduisent par des troubles de type compulsif ou addictif : jeu pathologique, achats compulsifs, hypersexualité, *punding* (comportement répétitif sans but). Diminution ou changement d'**agoniste dopaminergique**. Si échec : **L-dopa**. En l'absence d'efficacité : **clozapine** (hors AMM).

Hallucinations et délires

Il faut, dans un 1er temps, éliminer une cause sous-jacente sans rapport avec la maladie de Parkinson. Ces symptômes sont favorisés par tous les traitements antiparkinsoniens. Il faut arrêter les **anticholinergiques**, l'**amantadine**, diminuer les traitements dopaminergiques (privilégier la L-dopathérapie par rapport aux **agonistes**). Si nécessaire, traitement par **clozapine**, ***LEPONEX*** (hors AMM), cp. à 25 mg 1/2 cp. à J1 puis 1 cp. à J2 puis augmentation de 1/2 cp. à J9 puis 1/2 cp. à J16, soit 50 mg en 1 prise le soir. Des doses supérieures sont rarement nécessaires.
Surveillance de la NFS hebdomadaire pendant 18 sem. puis mensuelle (risque d'agranulocytose). On associe de la **rivastigmine**.

Troubles cognitifs

Arrêt des **anticholinergiques**, traitement par **rivastigmine** (AMM), réadaptation cognitive.

Troubles du sommeil

Fragmentation du sommeil (syndrome des jambes sans repos, blocages nocturnes, troubles urinaires) : **L-dopa** forme retard ou dispersible, **agonistes** en milieu de nuit.

Somnolence diurne et au maximum attaques de sommeil : réduire ou changer les **agonistes**.

Douleurs

Fréquentes : liées à des problèmes articulaires ou périarticulaires et à des fluctuations motrices (dystonies). Amélioration avec optimisation du traitement antiparkinsonien et traitements antalgique, anti-inflammatoire et myorelaxant.

Rééducation fonctionnelle

Kinésithérapie

Elle est fondamentale, dès le premier stade de la maladie, afin de préserver le plus longtemps possible l'autonomie du patient, son confort de vie, et éviter les chutes.

Elle repose sur plusieurs principes :
– kinésithérapie active pour rééducation de la marche, du lever, de la parole (orthophoniste), etc. ;
– prévention des chutes : chaussures adaptées, déambulateurs, fauteuils adéquats, etc. ;
– apprentissage de mouvements d'assouplissement que le patient peut faire seul chez lui lors des périodes « off ».

Ergothérapie

Afin d'améliorer le milieu de vie.

Orthophonie

Afin d'éviter la marginalisation du patient. Avec poursuite des exercices à domicile.

Soutien psychologique

Il est au mieux assuré par l'action concertée :
– de la famille ;
– d'un médecin généraliste et spécialiste ;
– des associations de malades.

France Parkinson : 37 bis, rue La Fontaine 75016 Paris, tél. 01 45 20 22 20. Site internet : http://www.franceparkinson.fr/

La prise en charge à 100 %, l'information du patient et de sa famille, un éventuel reclassement professionnel sont également indispensables.

ANTIPARKINSONIENS (5)
AGONISTES DOPAMINERGIQUES NON ERGOTÉS (1)

■ Ropinirole

REQUIP					
0,25 mg x 3/j puis augmenter de 0,25 mg/prise pour atteindre progressivement 3 à 9 mg/j en 3 prises Max. 24 mg/j	21 cp. 0,25 mg 126 cp. 0,25 mg 21 cp. 0,5 mg 21 cp. 1 mg 21 cp. 2 mg 21 cp. 5 mg	4,57 21,15 6,83 10,51 16,44 33,03	I I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,22 0,17 0,33 0,50 0,78 1,57
ADARTREL					
Débuter à 0,25 mg le soir pdt 48 h puis 0,50 mg pdt 1 sem. Augmentation progressive si nécessaire de 0,5 mg/sem. Max. 2 mg/j cp. à prendre au plus tard 3 h avant le coucher	12 cp. 0,25 mg 28 p. 0,5 mg 28 cp. 2 mg	3,24 10,42 25,47	I I I	65 % 65 % 65 %	0,27 0,37 0,91
REQUIP LP					
2 mg/j en 1 prise la 1re sem. puis 4 mg/j si besoin en augmentant de 2 mg/sem. jusqu'à 8 mg/j Max. 24 mg/j	21 cp. 2 mg 28 cp. 2 mg 28 cp. 4 mg 28 cp. 8 mg	14,31 18,90 34,29 62,31	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,68 0,68 1,22 2,23

PROPRIÉTÉS
Agoniste dopaminergique non ergoté des récepteurs D2/D3 qui stimule des récepteurs dopaminergiques du striatum.
Inhibition de la sécrétion de prolactine.
Biodisponibilité de 50 %, liaison faible aux protéines de 10 à 40 %, métabolisme cytochrome P450 dépendant, élimination urinaire.

INDICATIONS
Maladie de Parkinson : de première intention en monothérapie ou en association à la **lévodopa**.
ADARTREL : traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos modéré à très sévère. Seules les formes très sévères sont remboursées à 65 % (existence de troubles importants du sommeil et/ou retentissement important sur la vie familiale, sociale et/ou professionnelle).

CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active.
Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).
Insuffisance hépatique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Somolence et accès de sommeil d'apparition soudaine ; prévenir le patient, attention à la conduite automobile.
Troubles neuropsychiatriques.
Troubles du contrôle des impulsions (jeu pathologique, hypersexualité).
Hypotension orthostatique à rechercher.

EFFETS SECONDAIRES
Fréquents : hallucinations, jeu pathologique, hypersexualité, confusion, OMI.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Œstrogènes à forte dose, **neuroleptiques**.

MALADIE DE PARKINSON (6)

Neuroleptiques : à rechercher et arrêter devant tout syndrome parkinsonien

- **Neuroleptiques** classiques : **phénothiazines**, **butyrophérones**.
- **Benzamides** : ***DOGMATIL***, ***TIAPRIDAL***.
- **Antiémétiques** : ***PRIMPÉRAN***, ***VOGALÈNE***.
- **Antivertigineux** : ***SIBELIUM***.
- **Hypnotiques** et **antihistaminiques H_1** : ***THÉRALÈNE***, ***NOCTRAN***, etc.

Exemple de feuille « ON/OFF » à donner au patient afin d'assurer la surveillance du traitement

Date :	7h	8h	9h	10h	11h	12h	13h	15h	16h	17h	18h	19h	20h	21h	22h	23h	nuit
ON	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
OFF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
MA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Traitement																	
Remarques																	

MA = mouvements anormaux.

ANTIPARKINSONIENS (6)
AGONISTES DOPAMINERGIQUES NON ERGOTÉS (2)

■ Pramipexole

SIFROL					
Maladie de Parkinson : posologie progressive de 1/2 cp. à 0,18 mg x 3/j sem. 1 puis 1 cp. x 3/j sem. 2 puis 1/2 cp. à 0,7 mg x 3/j sem. 3 Augmentation ultérieure possible, progressive de 1/4 x 3/j par sem. Max. 1,5 cp. (0,7 mg) x 3/j Syndrome des jambes sans repos : 1/2 cp. à 0,18 mg le soir 2 à 3 h avant le coucher en augmentant chaque sem. de 1/2 cp.si nécessaire jusqu'à 3 cp. le soir	30 cp. 0,18 mg	13,83	I	65 %	0,46
	100 cp. 0,18 mg	43,01	I	65 %	0,43
	30 cp. 0,7 mg	50,54	I	65 %	1,68
	100 cp. 0,7 mg	156,24	I	65 %	1,56

PROPRIÉTÉS
Agoniste dopaminergique non ergoté des récepteurs D2/D3 qui stimule des récepteurs dopaminergiques du striatum. Diminution de la sécrétion de prolactine.
Biodisponibilité de 90 %, liaison plasmatique aux protéines faible de 20 %, élimination rénale.

INDICATIONS
Maladie de Parkinson : de première intention en monothérapie ou en association à la **lévodopa** à un stade de fluctuations.
Syndrome des jambes sans repos modéré à sévère.

CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Diminuer les doses si insuffisance rénale.
Somolence et accès de sommeil d'apparition soudaine ; prévenir le patient, attention à la conduite automobile.
Troubles neuropsychiatriques.
Troubles du contrôle des impulsions (jeu pathologique, hypersexualité).
Hypotension orthostatique à rechercher.
Pas d'arrêt brutal (risque de syndrome malin des neuroleptiques).

EFFETS SECONDAIRES
Troubles psychiques : surtout chez le sujet âgé avec détérioration mentale : euphorie, somnolence, excitation, insomnies, confusion mentale, hallucinations visuelles.
Troubles digestifs transitoires : anorexie, nausées, vomissements.
Plus rarement : hypotension orthostatique, bouche sèche, constipation, syndrome de Raynaud, vertiges, dermite ocre, exceptionnellement œdème des membres inférieurs par fibrose rétropéritonéale, épanchement pleural, pneumopathies interstitielles (doses > 60 mg/j), accidents cardiovasculaires (HTA, AVC, infarctus du myocarde).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Cimétidine : diminue la clairance rénale du **pramipexole**.

MALADIE DE PARKINSON (7)

Score moteur UPDRS* : surveillance de l'efficacité thérapeutique

Parole :	sur 5 points :		
Expression faciale :	sur 5 points :		
Tremblement de repos : 1 – absent. 2 – léger et rarement présent. 3 – faible amplitude mais persistant ; ou modéré mais intermittent. 4 – modéré en amplitude mais présent la plupart du temps. 5 – amplitude marquée et présent la plupart du temps.	mb. sup. mb. inf.	tête	mb. sup. mb. inf.
Tremblement d'attitude : 1 – absent. 2 – léger, présent lors de l'action. 3 – modéré en amplitude, présent lors de l'action. 4 – modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action. 5 – amplitude marquée, présent la plupart du temps.	mb. sup. mb. inf.	tête	mb. sup. mb. inf.
Rigidité : 1 – absente. 2 – minime ou apparaissant à la manœuvre de Froment. 3 – légère à modérée. 4 – marquée, mais les mouvements peuvent être effectués aisément. 5 – sévère, les mouvements sont effectués difficilement.	mb. sup. mb. inf.	tronc	mb. sup. mb. inf.
Tapotement des doigts (mouvements rapides et de grande amplitude du pouce sur l'index) : sur 5 points.	main gauche	main droite	
Mouvements des mains (mouvements rapides de grande amplitude de fermeture et ouverture des 2 mains, alternativement) : sur 5 points.	main gauche	main droite	
Mouvements alternatifs rapides (mouvements de prosupination des mains, de grande amplitude, chaque main séparément) : sur 5 points.	main gauche	main droite	
Mouvements des pieds (taper le talon sur le sol en soulevant tout le pied, rapidement, amplitude de 7,5 cm environ) : sur 5 points.	pied gauche	pied droit	
Lever d'une chaise : 1 – normal. 5 – peut à peine effectuer la tâche. 2 – lentement, ou plus d'un essai. 3 – s'aide des bras. 4 – tend à tomber en arrière, plus d'un essai mais peut se lever sans aide.	sur 5 points :		
Marche : 1 – normale. 4 – possible avec aide. 2 – petits pas, sans festination ni propulsion. 5 – impossible 3 – difficile mais pas d'aide ; peut avoir des festinations ou une propulsion.	sur 5 points :		
Posture :	sur 5 points :		
Stabilité posturale (réponse à un déplacement postural soudain, produit par une poussée sur les épaules, patient debout, yeux ouverts, prévenu) :	sur 5 points :		
Bradykinésie corporelle :	sur 5 points :		
TOTAL			

* UPDRS = *United Parkinson Disease Rate Score*

ANTIPARKINSONIENS (7) - AGONISTE DOPAMINERGIQUE INJECTABLE

■ Apomorphine chlorhydrate

APOKINON					
Stylos injecteurs avec cartouche de 30 mg/3 mL (1, 5 ou 10 stylos) : **apomorphine** à 1 % ou amp. de sol. injectable À utiliser par paliers de 1 mg	1 stylo à 3 mL 5 stylos à 3 mL 10 stylos à 3 mL 10 amp. 10 mg/mL 50 amp. 10 mg/mL	30,33 128,02 HOP 117,72 HOP	I I I I I	65 % 65 % 65 %	30,33 25,60 11,77

PROPRIÉTÉS

Agoniste dopaminergique le plus puissant mais de durée d'action brève (45 à 90 min), stimulant les récepteurs dopaminergiques D1 et D2.
Utilisable en injection SC, par le malade lui-même grâce au stylo injecteur en cas de blocage, ou en continu par pompe dans les formes à fluctuation plus grave.
Délai d'action très court de 2 à 10 min ; demi-vie de 34 min ; élimination par voie urinaire.

INDICATIONS

Traitement d'appoint des fluctuations sévères au cours de la maladie de Parkinson.

CONTRE-INDICATIONS

Déficit intellectuel, troubles cognitifs, confusion mentale, manifestations psychotiques.
Insuffisance hépatique.
Allergie au produit (contient des sulfites).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Associer systématiquement un traitement par **dompéridone** pour éviter les nausées lors de l'utilisation : 20 mg x 3/j à débuter au moins 4 j avant le début du traitement.

EFFETS SECONDAIRES

Nausées, vomissements, hypotension orthostatique.
Troubles psychiques (notamment délires à thèmes sexuels avec désinhibition).
Allergies (sulfites).
Aux points d'injection : possibilité de nodules sous-cutanés inflammatoires lors de l'utilisation en pompe, prévenus par le changement du site d'injection.

CONSENSUS

[1] Syndromes parkinsoniens dégénératifs ou secondaires non réversibles, *HAS*, 2007, www.has-sante.fr

ANTIPARKINSONIENS (8)
INHIBITEURS DE LA MONOAMINE-OXYDASE B

■ Sélégiline

DÉPRÉNYL					
Progressivement, 10 mg/j en 2 prises	30 cp. séc. 5 mg	19,85	I	65 %	0,66
OTRASEL					
Idem ***DÉPRÉNYL***	30 lyop. oral 1,25 mg	34,80	I	65 %	1,16

■ Rasagiline

AZILECT					
1 mg/j en 1 prise	30 cp. 1 mg		I	NR	

PROPRIÉTÉS

Inhibiteurs spécifiques de la monoamine-oxydase (IMAO) de type B (catabolisme de la dopamine au niveau cérébral), renforçant l'action de la **lévodopa**.
Sélégiline : résorption rapide, forte liaison aux protéines du plasma, élimination lente par voie urinaire surtout, demi-vie de 20 à 60 h.
Rasagiline : liaison aux protéines 60 à 70 %, métabolisme hépatique, élimination urinaire.

INDICATIONS

Maladie de Parkinson en monothérapie ou en association.

CONTRE-INDICATIONS

Association aux **antidépresseurs sérotoninergiques** purs ou à la **péthidine**.
Sélégiline : association aux **triptans** (**naratriptan**, **frovatriptan**).
Rasagiline : insuffisance hépatique modérée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'association à la **lévodopa** est actuellement problématique, une surmortalité inexpliquée ayant été retrouvée dans le groupe avec la **sélégiline** lors d'un essai non en aveugle.

Surveillance rapprochée des affections cardiovasculaires chez le sujet âgé.
L'adjonction de la **sélégiline** à un traitement par **lévodopa** nécessite le plus souvent une baisse de sa posologie.

EFFETS SECONDAIRES

Sélégiline : possibilité d'élévation modérée des transaminases régressant après l'arrêt du traitement, troubles du rythme supra-ventriculaires, bradycardie, BAV.
Rasagiline : monothérapie : céphalées, syndrome grippal, dyspepsie, arthralgie, dépression. En association avec la **lévodopa** : douleur abdominale, hypotension, dyskinésies.

ANTIPARKINSONIENS (9) - LÉVODOPA AVEC INHIBITEUR DE LA DOPA-DÉCARBOXYLASE (1)

■ Lévodopa + bensérazide

MODOPAR DISPERSIBLE					
100 mg L-dopa + 25 mg bensérazide	60 cp. 125 mg disp.	9,01	I	65 %	0,15
MODOPAR					
100 mg L-dopa + 25 mg bensérazide	60 gél. 125 mg	9,01	I	65 %	0,15
	60 gél. 125 mg LP	9,83	I	65 %	0,16
50 mg L-dopa + 12,5 mg bensérazide	60 gél. 62,5 mg	5,28	I	65 %	0,09
200 mg L-dopa + 50 mg bensérazide	60 gél. 250 mg	15,26	I	65 %	0,25

■ Lévodopa + inhibiteur de la décarboxylase (ou carbidopa)

SINEMET					
100 mg L-dopa + 10 mg carbidopa	100 cp. séc. 100 mg	10,78	I	65 %	0,11
100 mg L-dopa + 25 mg carbidopa	30 cp. 100 mg LP	4,69	I	65 %	0,16
200 mg L-dopa + 50 mg carbidopa	30 cp. 200 mg LP	8,44	I	65 %	0,28
250 mg L-dopa + 25 mg carbidopa	50 cp. séc. 250 mg	13,96	I	65 %	0,28

■ Lévodopa + inhibiteur de la décarboxylase (ou carbidopa) + inhibiteur de la COMT

STALEVO					
50 mg L-dopa + 12,5 mg carbidopa + 200 mg entacapone	100 cp. 50 mg	94,05	I	65 %	0,94
100 mg L-dopa + 25 mg carbidopa + 200 mg entacapone	100 cp. 100 mg	97,61	I	65 %	0,98
150 mg L-dopa + 37,5 mg carbidopa + 200 mg entacapone	100 cp. 150 mg	102,35	I	65 %	1,02
200 mg L-dopa + 50 mg carbidopa + 200 mg entacapone	100 cp. 200 mg	107,08	I	65 %	1,07

ANTIPARKINSONIENS (10) - LÉVODOPA AVEC INHIBITEUR DE LA DOPA-DÉCARBOXYLASE (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

La **lévodopa** est transformée au niveau du neurone en dopamine par la dopa-décarboxylase et compense ainsi le déficit en dopamine au niveau du striatum caractérisant la maladie de Parkinson. Le **bensérazide** est un inhibiteur de la décarboxylase périphérique, limitant ainsi les effets secondaires au niveau périphérique.
La **carbidopa** modifie le métabolisme de la **lévodopa** en empêchant sa décarboxylation périphérique en dopamine.

INDICATIONS

Maladie de Parkinson.

CONTRE-INDICATIONS

Infarctus du myocarde récent.
Affections cardiovasculaires décompensées.
Psychoses graves.
Démences et confusion mentale.
Ulcère gastroduodénal en poussée.
Mélanome malin.
Grossesse : par prudence, contre-indiqué au 1er trimestre.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Augmentation très progressive des doses, notamment chez le sujet âgé, par paliers, jusqu'à la dose efficace, en prises fractionnées (3 à 6/j), en dehors des repas.
Anesthésie générale : éviter les **anesthésiques** type **halothane**. Arrêter le médicament 6 à 12 h avant et le reprendre environ 24 h après.

EFFETS SECONDAIRES

Au début : anorexie, nausées, vomissements, hypotension orthostatique, et plus rarement idéations paranoïdes, états psychotiques, troubles du rythme → commencer à doses faibles et augmenter très progressivement.
Fluctuations d'activité et/ou diminution de l'activité du traitement à long terme.
Mouvements anormaux involontaires tardifs : dystonies de fin de dose et/ou dyskinésies de milieu de dose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées : **IMAO non sélectifs**, **neuroleptiques**, réserpiniques, **vitamine B6**.
Associations déconseillées : **anesthésiques généraux**, **papavérine**.

ANTIPARKINSONIENS (11)
ANTIPARKINSONIENS ANTICHOLINERGIQUES

■ Trihexyphénidyle

ARTANE					
Sol. inj. (voie IM) : 5 à 30 mg/j	5 amp. 10 mg	5,89	I	65 %	1,18
2 à 6 mg/j en 2 ou 3 prises	50 cp. 2 mg	2,37	I	65 %	0,05
Sol. buv. à 0,4 % : 2 à 6 mg/j	20 cp. 5 mg	2,37	I	65 %	0,12
20 à 60 gttes/j	1 200 gttes à 0,1 mg (fl. de 30 mL)	3,78	I	65 %	0,01
PARKINANE LP					
2 à 10 mg/j en 1 prise	50 gél. 2 mg LP	2,37	I	65 %	0,05
	20 gél. 5 mg LP	2,37	I	65 %	0,12

■ Tropatépine

LEPTICUR					
Forme inj. (voie IM) : 5 à 10 mg/j *Per os* :	1 amp. 10 mg	2,22	I	65 %	2,22
5 à 30 mg/j en 2 ou 3 prises	30 cp. séc. 10 mg	4,68	I	65 %	0,16
LEPTICUR PARK					
5 à 30 mg/j en 2 ou 3 prises	30 cp. séc. 5 mg	3,83	I	65 %	0,13

■ Bipéridène

AKINETON LP					
4 à 8 mg/j en 1 prise	30 cp. séc. LP 4 mg	3,82	I	65 %	0,13

PROPRIÉTÉS
Anticholinergique par antagonisme des effets muscariniques centraux et périphériques.
Résorption rapide, élimination urinaire.

INDICATIONS
Maladie de Parkinson.
Syndromes parkinsoniens des **neuroleptiques**.

CONTRE-INDICATIONS
Glaucome par fermeture de l'angle.
Obstacle urétro-prostatique.
Iléus paralytique, spasmes de l'œsophage.
Cardiopathies décompensées.
Détérioration intellectuelle, âge > 70 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Utilisation prudente chez le sujet âgé.
Doses progressivement croissantes.
Pas d'arrêt brutal.
Grossesse et **allaitement** : à éviter.

EFFETS SECONDAIRES
Atropiniques, dose-dépendants : sécheresse buccale et oculaire, constipation, mydriase, troubles de l'accommodation, risque de glaucome par fermeture de l'angle, risque de rétention urinaire en cas d'obstacle urétro-prostatique.
Effets centraux : notamment chez le sujet âgé : excitation, euphorie, hallucinations, confusion mentale, effet amnésiant.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Associations déconseillées : **lisuride** (***DOPERGINE***) car risque confusionnel, surveillance clinique régulière.
Atropine et autres substances atropiniques dont les **antidépresseurs imipraminiques**, la plupart des **antihistaminiques H_1**, certains **antispasmodiques**, les **neuroleptiques phénothiaziniques**, les autres **antiparkinsoniens anticholinergiques**.

ANTIPARKINSONIENS (12) - INHIBITEURS DE LA COMT

■ Entacapone

COMTAN					
1 à 2 cp. à chaque prise de **L-dopa** (max 2 g/j)	60 cp. 200 mg 100 cp. 200 mg	58,64 94,24	I I	65 % 65 %	0,98 0,94

■ Tolcapone

TASMAR					
1 cp. x 3/j	100 cp. 100 mg	128,05	I	35 %	1,28

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). Diminue la biotransformation de la L-dopa en 3-O-méthyldopa en périphérie par inhibition de la COMT. Doit être administré en même temps que de la L-dopa dont il augmente la disponibilité au niveau cérébral.

C_{max} en 1 h environ, effet de premier passage hépatique, biodisponibilité de 35 %, demi-vie de 30 min, élimination dans les fèces (90 %) et les urines (10 %).

INDICATIONS

Traitement adjuvant de la maladie de Parkinson, en association avec **L-dopa + bensérazide** (***MODOPAR***) ou **L-dopa + carbidopa** (***SINEMET***).

CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance hépatique, association aux **IMAO**, antécédents de rhabdomyolyse.

Grossesse : absence de données. À éviter.

EFFETS SECONDAIRES

Nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée.

Augmentation isolée des transaminases.

Dyskinésies, hypotension orthostatique, hallucinations si surdosage.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Rares cas de rhabdomyolyse secondaire à des dyskinésies sévères chez des patients atteints de maladie de Parkinson.

Jamais décris avec l'**entacapone**.

La **tolcapone** ne doit être utilisée qu'en cas d'intolérance à l'**entacapone** et prescrite par un spécialiste en raison du risque d'hépatite fulminante. Nécessité d'un bilan hépatique tous les 15 jours pendant 1 an puis toutes les 4 sem. pendant 6 mois et toutes les 8 sem. ensuite.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Prudence avec **isoprénaline**, **épinéphrine (ou adrénaline)**, **noradrénaline**, **dopamine**, **dobutamine**, **apomorphine**, **alphaméthyldopa** (médicaments métabolisés par la COMT).

ANTIPARKINSONIENS (13)
SYMPATHOMIMÉTIQUE ALPHA-ADRÉNERGIQUE

■ Midodrine

GUTRON					
3 cp./j en 3 prises	30 cp. à 2,5 mg	17,21	II	65 %	0,57
Puis augmenter progressivement jusqu'à 12 cp./j. en 3 ou 4 prises	90 cp. à 2,5 mg	47,86	II	65 %	0,53

PROPRIÉTÉS

Alpha-adrénergique périphérique, sympathomimétique.
L'effet alpha-stimulant provoque une vasoconstriction veineuse puis artérielle, ce qui prévient l'hypotension orthostatique, augmente les résistances périphériques et provoque une élévation de la pression artérielle.

INDICATIONS

Traitement de l'hypotension orthostatique sévère survenant notamment dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives.

CONTRE-INDICATIONS

Absolues : HTA, bradycardie, rétention urinaire, cardiopathie sévère, glaucome à angle étroit, vasculopathie oblitérante sévère, thyrotoxicose, phéocromocytome, insuffisance rénale sévère, maladie de Raynaud, antécédents de douleurs angineuses. **Guanéthidine** et **iproniazide**.
Relative : femme enceinte.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prendre la dernière prise au plus tard à 18 h.
Réduire la posologie si HTA de décubitus.
Surveiller la fonction rénale.

EFFETS SECONDAIRES

Sensation de froid, fourmillements.
Mictions impérieuses.
HTA

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Guanéthidine et apparentés : majoration de l'effet hypertenseur, mydriase.
Iproniazide (***MARSILID***) : crise hypertensive ; arrêt au moins 15 j avant d'introduire la **midodrine**.
Grossesse et allaitement : déconseillés.

DYSTONIES FOCALES PRIMITIVES

Injections locales de toxine botulinique A

C'est actuellement le traitement le plus efficace, il est de plus en plus prescrit en première intention.

Indications

AMM : torticolis spasmodique, blépharospasme et hémispasme facial.
Hors AMM, les indications s'élargissent de plus en plus : dystonies laryngées (dans certaines dysphonies), dystonies oromandibulaires rendant l'alimentation difficile, diplopies, certains tremblements, certaines formes de spasticité localisée, achalasie, etc.

Inconvénients

Nécessité de pratiquer des injections à intervalles réguliers car échappement au bout de quelques mois par repousse axonale.
Effets indésirables locaux dus à la diffusion aux muscles voisins : diplopie, dysphagie, dysphonie, etc.

Modalités

Prescription hospitalière limitée aux services de neurologie, ophtalmologie ou ORL.
Doses à adapter en fonction du type de dystonie (voir page suivante).

Remarque

Les injections locales d'alcool sont actuellement abandonnées et remplacées par les injections de **toxine botulinique**, car elles sont moins efficaces, agissent moins longtemps et sont douloureuses pendant plusieurs jours après injection chez certains patients.

Traitement médicamenteux

Les médicaments sont nombreux mais souvent peu ou pas efficaces.

Anticholinergiques

À fortes doses : **trihexyphénidyle** (***ARTANE***) 10 à plus de 30 mg/j. Limités par leurs effets secondaires essentiellement digestifs chez le sujet jeune (risque d'iléus paralytique).

Autres médicaments

Benzodiazépines, **clonazépam** (***RIVOTRIL***) en gouttes à doses progressives jusqu'à la dose efficace et tolérable.
Carbamazépine (***TÉGRÉTOL***) avec augmentation progressive des doses (parfois 600 à 900 mg/j).
Lévodopa ou **agonistes dopaminergiques** type **bromocriptine** parfois.

Traitement chirurgical

À ne proposer qu'en cas d'échec du traitement médical, de pathologie sévère et très invalidante. Les résultats ne sont pas défavorables mais il y a un risque de séquelles paralytiques.
• Dans le **torticolis spasmodique** : radicotomie antérieure de C2-C3 du côté du splénius et neurotomie de la branche du XI destinée au sterno-cléido-mastoïdien du côté opposé.
• Dans l'**hémispasme facial** : traitement neurochirurgical en cas de mise en évidence d'une boucle vasculaire comprimant le nerf facial à l'IRM.

Rééducation fonctionnelle

• But : soulager le spasme, soulager la douleur, renforcer les muscles qui devraient corriger l'attitude vicieuse.
• Pas de massages : ils peuvent faciliter les spasmes (certains spasmes sont en effet provoqués ou aggravés par la stimulation cutanée).
• Balnéothérapie : peut être profitable en permettant au patient de faire travailler les muscles dans d'autres postures que celles favorisant la dystonie.

TOXINE BOTULINIQUE

■ Toxine botulique de type A

BOTOX					
Posologie variable selon l'indication	1 fl. 100 U Allergan	HOP	I		
DYSPORT					
Posologie variable selon l'indication	1 fl. 500 U Speywood	HOP	I		

■ Toxine botulique de type B

NEUROBLOC					
Posologie variable selon l'indication	1 fl. de 0,5 mL à 5000 U/mL 1 fl. de 1 mL à 5000 U/mL 1 fl. de 2 mL à 5000 U/mL	HOP HOP HOP	I I I		

PROPRIÉTÉS

Toxines A et B de *Clostridium botulinum*, agent responsable du botulisme. Agit en bloquant de façon irréversible le transport de l'acétylcholine vers la fente synaptique. Cet effet est annulé par la production de nouvelles jonctions neuromusculaires nécessitant de nouvelles injections tous les 3-4 mois.

Remarque : 1 U Allergan équivaut à environ 3 à 5 U Speywood.

Attention : les unités utilisées pour la **toxine de type B** ne sont pas comparables avec celles utilisées pour les **toxines de type A**. Les doses utilisées pour les **toxines de type A** ne doivent en aucun cas être appliquées à la **toxine de type B**.

INDICATIONS

Certaines dystonies focales.

Seules 3 indications ont l'AMM : le blépharospasme, le spasme hémifacial et le torticolis spasmodique.

Hors AMM : les indications s'élargissent de plus en plus : dystonies laryngées (dans certaines dysphonies), dystonies oromandibulaires rendant l'alimentation difficile, achalasie, diplopies, certains tremblements, certaines formes de spasticité localisée, achalasie, etc.

CONTRE-INDICATIONS

Maladies de la jonction neuromusculaire (myasthénie et syndrome de Lambert-Eaton).

Allergie, infection au point d'injection.

Grossesse et **allaitement** : contre-indiquées.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Injections IM strictes après repérage précis du muscle.

Prescription réservée aux spécialistes en neurologie, ophtalmologie ou ORL hospitaliers.

EFFETS SECONDAIRES

Essentiellement locaux (diffusion de la toxine) :
– blépharospasme et hémispasme : ptosis partiel et transitoire (44 %), larmoiement, sécheresse oculaire, entropion, diplopie transitoire ;
– dystonies cervicales : dysphagie transitoire (20-35 %).

Risque de formation d'anticorps antitoxine (3-5 % des cas), surtout en cas d'injection de fortes doses et/ou rapprochées. Cela peut enrayer l'effet thérapeutique ultérieur.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Curares, **aminosides**.

PATHOLOGIE	LIEU D'INJECTION	DOSES	EFFICACITÉ (PATIENTS AMÉLIORÉS)
Blépharospasme	Muscle orbiculaire	12,5 à 25 U Allergan	80-90 % pendant 3-4 mois
Torticolis spasmodique	Muscle sterno-cléido-mastoïdien, splénius capitis, trapézoïde	100 à 200 U Allergan	60-80 % pendant 3 mois
Hémispasme facial	Périorbitaire	12,5 à 25 U Allergan	90 % jusqu'à 5 mois

DÉMENCES (1)

Après avoir éliminé une cause potentiellement curable de syndrome démentiel, le traitement est principalement symptomatique, visant à préserver et optimiser les performances intellectuelles et motrices du patient.
L'évolution se fait le plus souvent vers la perte d'autonomie du patient et la grabatérisation. Cela nécessite une collaboration étroite entre les différents intervenants médicaux (neurologue, médecin traitant), paramédicaux (infirmière, kinésithérapeute, etc.), sociaux (assistante sociale) et la famille.

Traitement spécifique

Traitement étiologique

La plupart des démences sont dues à des maladies dégénératives pour lesquelles il n'existe pas de traitement spécifique.
Il faut cependant éliminer les causes de syndromes démentiels potentiellement curables [1].

► *Démence vasculaire*
La démence est irréversible, les troubles prédominent sur les fonctions exécutives et instrumentales ; le traitement a donc pour but la prévention de nouveaux accidents ischémiques cérébraux : **antiagrégant plaquettaire**, traitement des facteurs de risque cardiovasculaires (traitement de l'HTA, **hypolipémiant**, **antidiabétique**, sevrage tabagique), recherche et traitement d'une cardiopathie emboligène.
Elle est souvent associée à la maladie d'Alzheimer (démence mixte).

► *Cause endocrinienne*
Hypothyroïdie : traitement substitutif.

► *Causes métabolique ou carentielle*
• Correction d'un trouble ionique.
• Supplémentation en **vitamine B12** dans la maladie de Biermer.

► *Causes infectieuses*
• Neurosyphilis : ***PÉNICILLINE G PANPHARMA*** 10 M UI/j IV pendant 1 mois associée au début à une corticothérapie *per os* (1 mg/kg/j) afin d'éviter la réaction d'Herxheimer.
• Maladie de Lyme : ***ROCÉPHINE*** 1 g IM/j pendant plusieurs mois.
• Méningoencéphalite tuberculeuse : traitement antituberculeux.
• Maladie de Whipple : ***BACTRIM FORTE*** 1 cp./j le plus précocement possible (durée indéterminée).

► *Causes neurochirurgicales*
• Hydrocéphalie à pression normale : dérivation ventriculaire.
• Hématome sous-dural chronique : évacuation chirurgicale.

Maladie d'Alzheimer : anticholinestérasiques d'action centrale

► *Annonce du diagnostic [1]*
Il est recommandé de le faire, parfois en plusieurs étapes, en coordination avec le médecin traitant. Si le patient est d'accord (s'il comprend), la famille ou une personne de son choix est informée. À un stade plus tardif, le diagnostic et son annonce gardent leur intérêt car ils permettent d'adapter la prise en charge.

► *Traitement médicamenteux spécifique*
Bien que la maladie d'Alzheimer reste irréversible, les **anticholinestérasiques** ont prouvé leur efficacité : ils permettent globalement de retarder de 1 an l'évolution de la maladie.
On utilise dans les formes légères à modérément sévères (MMS de 10 à 26) :
– soit le **donépézil** (***ARICEPT***) 10 mg 1 cp./j ;
– soit la **rivastigmine** (***EXELON***) 1 gél. x 2/j en moyenne 3 à 6 mg x2/j ;
– soit **galantamine** (***REMINYL***) en moyenne 16 mg/j en 2 prises ou 1 prise le matin si forme LP.
Dans les formes plus sévères (MMS de 3 à 19) : **antagoniste des récepteurs NMDA**, **mémantine** (***EBIXA***) : 20 mg/j en 1 prise.
Il n'y a pas d'argument actuellement pour recommander une bithérapie (**anticholinestérasiques** et **antagoniste des récepteurs NMDA**).

ANTICHOLINESTÉRASIQUES D'ACTION CENTRALE

■ Donépézil

ARICEPT					
5 mg/j pendant 6 sem. puis augmenter éventuellement à 10 mg/j selon la réponse clinique	28 cp. 5 mg	80,66	I	65 %	2,88
	28 cp. 10 mg	80,66	I	65 %	2,88

■ Rivastigmine

EXELON					
Dose initiale = 1,5 mg matin et soir Puis atteindre 3 à 6 mg matin et soir par paliers de 3 mg/j tous les 15 j	28 gél. 1,5 mg	43,76	I	65 %	1,56
	56 gél. 1,5 mg	83,74	I	65 %	1,50
	28 gél. 3 mg	43,76	I	65 %	1,56
	56 gél. 3 mg	83,74	I	65 %	1,50
	28 gél. 4,5 mg	43,76	I	65 %	1,56
	56 gél. 4,5 mg	83,74	I	65 %	1,50
	28 gél. 6 mg	43,76	I	65 %	1,56
	56 gél. 6 mg	83,74	I	65 %	1,50
	1 fl. 50 mL sol. buv. 2 mg/mL	43,30	I	65 %	43,30
Dose initiale de 4,6 mg/j pdt 4 sem. puis 9,5 mg/j	30 disp. transderm. 4,6 mg/24 h	89,15	I	65 %	2,97
	30 disp. transderm. 9,5 mg/24 h	89,15	I	65 %	2,97

■ Galantamine

REMINYL					
Dose initiale : 8 mg/j en 2 prises pendant 4 sem. Dose d'entretien : 16 mg/j en 2 prises pendant 4 sem. Dose max. : 24 mg/j	56 cp. à 4 mg	58,71	I	65 %	1,05
	28 gél. LP à 8 mg	58,71	I	65 %	2,10
	56 cp. à 8 mg	76,11	I	65 %	1,36
	56 cp. à 12 mg	90,24	I	65 %	1,61
	28 gél. LP à 16 mg	76,11	I	65 %	2,72
	28 gél. LP à 24 mg	90,24	I	65 %	3,22
	1 fl. sol. buv. de 100 mL à 4 mg/mL	64,92	I	65 %	64,92

PROPRIÉTÉS

Anticholinestérasique d'action centrale.
Donépézil : pic en 3-4 h, demi-vie de 70 h, pas d'interaction avec la nourriture, excrétion rénale.
Rivastigmine : absorption complète, pic en 1 h, diminution de la vitesse d'absorption avec la nourriture, demi-vie de 1 h, élimination rénale.
Galantamine : pic en 1 h, diminution de la vitesse d'absorption en 1 h.

INDICATIONS

Pour les 3 produits : formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer.
Pour la **rivastigmine** : traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients atteints d'une maladie de Parkinson.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au produit.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), crampes.
Asthénie, anorexie, agitation et agressivité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Théophylline (diminution de sa clairance), **cholinomimétiques** et **anticholinergiques**, **AINS**.

DÉMENCES (2)

Traitement symptomatique

Troubles psychiques

► *Syndrome dépressif*

Fréquent et parfois difficile à diagnostiquer, il est de plus difficile à traiter compte tenu du risque confusiogène de la plupart des **antidépresseurs**.

On utilisera de préférence les **antidépresseurs sérotoninergiques** à petites doses, par exemple la **paroxétine** (***DEROXAT***) 20 mg/j.

En cas d'anxiété, il faudra éviter les **benzodiazépines** au long cours.

► *Agitation*

Éviter si possible toute thérapeutique car les médicaments sédatifs aggravent généralement l'état neurologique du patient.

Rechercher une cause somatique neurologique (AVC, hématome sous-dural, crise comitiale), ou extraneurologique.

Il faut éviter les **neuroleptiques classiques** (effets secondaires) et privilégier en cas de symptômes sévères les **neuroleptiques de dernière génération** : **clozapine** (***LÉPONEX***), **olanzapine** (***ZYPREXA***), **rispéridone** (***RISPERDAL***) pendant une courte durée.

Troubles sphinctériens

• Traitement d'un adénome prostatique chez l'homme en évitant les médicaments **cholinergiques** du type ***XATRAL*** (confusiogène).

• Dépistage et traitement d'une infection urinaire.

• *Penilex* la nuit ou en permanence, sondage itératif (chez la femme), ou sonde à demeure : à adapter au cas par cas.

Rééducation

Kinésithérapie de la marche et de l'équilibre à domicile, 2 ou 3 fois/sem. Si la marche est impossible, il faut assurer une mobilisation régulière, la mise au fauteuil 2 fois/j.

Rééducation orthophonique à différents stades de la maladie.

Stimulation cognitive (aux stades légers et modérés de la maladie).

Alimentation

• Assurer un apport liquidien et calorique suffisant à ces patients qui ont souvent du mal à s'alimenter seuls.

• Apports protidiques supplémentaires en cas de dénutrition **ornithine** (***CÉTORNAN* 10 g**) 1 sachet 2 fois par jour : favorise la cicatrisation et prévient la survenue d'escarres.

• En cas de troubles de déglutition, envisager une nutrition parentérale :

– par sonde naso-gastrique ;

– par gastrostomie posée par voie chirurgicale ou endoscopique.

Soutien aux aidants

Information sur la maladie, sa prise en charge, les associations de familles. Permet de diminuer le risque de maltraitance du patient. Structure de jour ou d'accueil temporaire pour soulager les aidants.

ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS NMDA

■ Mémantine

EBIXA					
La posologie doit être atteinte progressivement : 1re sem. : 5 mg le matin 2e sem. : 5 mg matin et soir 3e sem. : 10 mg le matin et 5 mg le soir 4e sem. : 10 mg matin et soir ou 20 mg en 1 prise	56 cp. à 10 mg 100 cp. à 10 mg 28 cp. à 20 mg 98 cp. à 20 mg 1 fl. cpte-gttes de 50 g (1 gtte = 0,5 mg)	88,80 88,80 79,84	I I I I I	65 % 65 % 65 %	1,59 3,17 79,84

PROPRIÉTÉS

Antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA.
Biodisponibilité de 100 % ; élimination urinaire.

INDICATIONS

Formes modérément sévères à sévères de la maladie d'Alzheimer (MMS de 3 à 19).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au produit.
Insuffisance rénale sévère : si < 29 mL/min, ne proposer que 10 mg/j.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs (diarrhée).
Asthénie, anxiété, confusion, hallucinations, céphalée, vertiges, crise convulsive.
Augmentation de la libido, cystite.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Mémantine : augmentation des effets de la L-dopa, des agonistes dopaminergiques et des anticholinergiques.
Diminution des effets des barbituriques et des **neuroleptiques**.
Risque de psychose avec l'**amantadine**.
Augmentation des taux plasmatiques de médicaments comme la **cimétidine**, la **ranitidine**, la **quinine**, la **quinidine** et la **nicotine**.
Diminution des taux de l'**hydrochlorothiazide**
Augmentation de l'INR chez les patients traités par **anticoagulants oraux**.

DÉMENCES (3)

Lieu du traitement

Maintien à domicile

Il est toujours préférable : outre l'aspect psychologique, les patients sont souvent plus autonomes s'ils sont dans des lieux qu'ils connaissent, avec des personnes familières.

Il faut prévoir des aides au domicile à adapter aux besoins de l'entourage.

- Infirmière à domicile : aide au lever, à la toilette et à la prise des médicaments, 1 ou 2 fois/j.
- Kinésithérapeute à domicile.
- Parfois, alimentation parentérale à domicile.
- Courte hospitalisation dans un service où est connu le patient pour soulager la famille quelques jours.
- Séjours en maison de repos 1 à 2 fois/an.

Le plus souvent les solutions existent, mais il faut prévoir les aides nécessaires à l'avance plutôt que d'essayer de régler les problèmes dans l'urgence. Cela nécessite un suivi social (assistante sociale) et médical (médecin traitant et correspondant neurologue) proche du patient et de sa famille.

Placement en institution

Le placement en institution se pose forcément dans l'évolution d'un patient dément. La décision est à étudier au cas par cas avec l'aide de la famille, du médecin traitant et de l'assistante sociale.

Là encore, il ne faut pas attendre le dernier moment, les délais d'attente étant généralement de plusieurs mois.

Association France Alzheimer et maladies apparentées : 21 bd Montmartre, 75002 Paris. Tél : 01 42 97 52 41. Fax : 01 42 96 04 70, contact@francealzheimer.org.

CONSENSUS

[1] Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées, *HAS*, 2008, www.has-sante.fr

ÉVALUATION D'UNE DÉMENCE : *MINI-MENTAL TEST*

L'évaluation de la sévérité et le suivi d'un syndrome démentiel se font, en milieu spécialisé, par des tests neuropsychologiques adaptés au type de démence. Des tests simples comme le *Mini-Mental Test* (MMS) sont très utiles pour quantifier rapidement le degré de détérioration des fonctions supérieures d'un patient.

Mini-Mental test

Nom : Prénom : Examinateur Date : .../ .../ ...		
.../ 5	ORIENTATION (1 point par réponse juste) : – En quelle année sommes-nous ? – En quelle saison ? – En quel mois ? – Quelle est la date exacte ? – Quel jour de la semaine sommes-nous ?	.../ 1 .../ 1 .../ 1 .../ 1 .../ 1
.../ 5	– Dans quelle ville sommes-nous ? – Quel est le département ? – Dans quelle région ? – Quel est le nom de l'hôpital ? – À quel étage sommes-nous ?	.../ 1 .../ 1 .../ 1 .../ 1 .../ 1
.../ 3	APPRENTISSAGE : Donner 3 noms d'objets (par exemple cigare, fleur, porte) au rythme de 1 nom par seconde. Demander au patient de répéter les 3 noms immédiatement et compter 1 point par bonne réponse. Puis, répéter les 3 mots jusqu'à ce qu'ils soient appris par le patient.	.../ 3
.../ 5	ATTENTION ET CALCUL : Demander au patient de compter à partir de 100 en retranchant 7 à chaque fois. Arrêter après 5 soustractions et compter le nombre de réponses correctes. Si le patient ne peut effectuer cette tâche, demandez-lui d'épeler le mot « MONDE » à l'envers.	.../ 5
.../ 3	RAPPEL : Demander les 3 noms d'objets donnés auparavant et compter 1 point par réponse correcte.	.../ 3
.../ 8	LANGAGE : – Dénommer un stylo, une montre (1 point par item). – Répéter « il n'y a pas de mais, ni de si, ni de et » (1 point si la répétition est entièrement correcte).	.../ 2 .../ 1
.../ 8	– « Prenez un papier dans la main droite, puis pliez-le en deux, puis jetez-le par terre » (1 point par item correctement exécuté). – Écrire une phrase spontanée (au moins 1 sujet, 1 verbe et sémantiquement correcte). – Écrivez sur une feuille « FERMEZ LES YEUX » et faites-le exécuter par le patient.	.../ 3 .../ 1
.../ 1	DESSIN : Copier le dessin suivant (1 point si tous les angles sont présents). 	.../ 1
TOTAL : .../ 30		

Démence légère si note < 23, modérée si note < 15 et sévère si note < 5.

SCLÉROSE EN PLAQUES (1)

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, paracliniques et évolutifs. L'imagerie par examen IRM est l'examen le plus sensible (> 90 %) mais non spécifique. Elle permet de prendre en compte les deux critères diagnostiques spatial et temporel. L'IRM est indiquée en cas de myélopathie ou en l'absence de lésions cérébrales. La ponction lombaire n'est plus obligatoire ; elle est réalisée si la dissémination n'est pas démontrée.

On différencie 3 formes évolutives : SEP-RR (récurrente rémittente) dans 80-85 % des cas, SEP-SP (secondairement progressive) dans près de 50 % des cas après un délai variable de 5 à 20 ans, et SEP-PP (progressive primaire) dans 10 à 15 % des cas.

L'annonce du diagnostic est un moment essentiel. Dans l'idéal, le patient est pris en charge de façon globale, multidisciplinaire (médecin généraliste, neurologue, médecin de médecine physique, kinésithérapeute, infirmière, psychologue, etc.) dans le cadre d'un réseau.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif de la sclérose en plaques [1].

Traitement de la poussée

Il faut différencier les véritables poussées de l'aggravation de symptômes préexistants (par une infection, une vaccination, un stress). Les poussées paucisymptomatiques ou très rapidement régressives peuvent ne pas être traitées.

- Hospitalisation si poussée sévère.
- Repos au lit. Arrêt de travail.

Facteur déclenchant

À rechercher (infection urinaire, sinusite, etc.) et traiter avant la mise en route de la corticothérapie. Cela impose un bilan minimum avant les bolus (clinique, ECBU, hémogramme, etc.).

Corticothérapie intraveineuse

Elle diminue la sévérité et la durée de la poussée. Pas d'effet préventif sur les poussées ultérieures. Pas d'effet, *a priori*, sur les séquelles à long terme.

► *Modalités*

- **Prednisolone** (***SOLUMÉDROL***) 500 mg/j IV lente pendant 5 j par exemple (ou 1 g/j pendant 3 j). Le relais *per os* n'est validé par aucune étude.
- Parfois avec relais par une corticothérapie orale de quelques semaines si antécédents de « rebond » des poussées après l'arrêt.

► *Mesures associées*

- Régime sans sel.
- **Oméprazole** : 20 mg/j.
- ***KALEORID*** : 1 cp./j.

Divers

- Prévention des complications de décubitus.
- Kinésithérapie douce.
- Arrêt de travail.

ANTISPASTIQUES

■ Baclofène

LIORÉSAL					
Progressivement (par paliers de 5 mg) : 1/2 à 9 cp./j en 3 ou 4 prises	50 cp. 10 mg	6,96	I	35 %	0,14
LIORÉSAL injectable	1 amp. 0,05 mg/mL	HOP	I		
Voie intrathécale, sous surveillance médicale spécialisée, selon un protocole particulier	1 amp. 10 mg/5 mL	HOP	I		
	1 amp. 10 mg/20mL	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Analogue structural du GABA agissant surtout au niveau médullaire présynaptique.
Résorption rapide, liaison aux protéines plasmatiques (30 %), demi-vie de 3 à 4 h, élimination essentiellement urinaire.

INDICATIONS

Contractures spastiques (sclérose en plaques, affections médullaires ou cérébrales).
Serait actif dans les hoquets rebelles.

CONTRE-INDICATIONS

Allergies, myasthénie.
Grossesse et **allaitement** : innocuité non établie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Utiliser avec prudence si : épilepsie, troubles psychiatriques, antécédents ulcéreux, affection vasculaire cérébrale, insuffisance respiratoire ou hépatique, et chez les conducteurs.
Voie intrathécale : protocole selon 3 étapes :
– sélection des répondeurs (dose-test de 25 µg en 1 min, augmentée par paliers de 25 µg/24 h, jusqu'à obtention d'une réponse 4 à 8 h après l'injection, ou jusqu'à 100 µg). Si pas de réponse à 100 µg non-répondeur ;
– détermination de la dose efficace chez les répondeurs ;
– traitement d'entretien en perfusion continue (10 à 1 200 µg/j).

EFFETS SECONDAIRES

Somnolence et/ou nausées transitoires fréquentes en début de traitement.
Plus rarement hypotonie musculaire, bouche sèche, élévation des transaminases.
Confusion, hallucinations (sujet âgé surtout).
Abaissement du seuil épileptogène.

■ Dantrolène

DANTRIUM					
Progressivement, jusqu'à la dose efficace (maximum 100 à 200 mg/j)	50 gél. 25 mg	6,74	I	35 %	0,13
	30 gél. 100 mg	13,32	I	35 %	0,44
	50 gél. 100 mg	HOP	I		
	1 fl. lyoph. 20 mg	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Agit directement sur les fibres musculaires striées, sans modifier la transmission neuromusculaire ni la conduction nerveuse.
Résorption digestive de 80 %, demi-vie de 8-10 h, élimination urinaire et fécale.

INDICATIONS

Spasticité pyramidale.

CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance hépatique grave, myasthénie.
Grossesse et **allaitement** : innocuité non établie.

EFFETS SECONDAIRES

Hépatites cytolytiques (cas mortels) : surveillance mensuelle du bilan hépatique.
Divers : troubles digestifs, somnolence, confusion, urines orangées, incontinence urinaire, éruptions cutanées acnéiformes.

SCLÉROSE EN PLAQUES (2)

Traitement symptomatique

Fatigue

Concomitante d'une poussée : traitement de la poussée.
Fatigue chronique : favoriser le fractionnement des efforts et l'adaptation du rythme de vie. On peut proposer : **amantadine** 200 mg/j (hors AMM) ou si troubles dépressifs **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine** : **fluoxétine** (***PROZAC***) : 1 cp. le matin.

Antispastiques

Le maintien d'un certain degré de spasticité est parfois indispensable, sa disparition complète pouvant aggraver ou faire apparaître un déficit.
À doses progressives, jusqu'à la dose efficace : **baclofène** (***LIORÉSAL***) 1/2 à 9 cp./j en 3 prises, ou : **dantrolène** (***DANTRIUM***) 1 à 8 cp./j en 3 prises ou éventuellement **gabapentine** (hors AMM) : gél. à 400 mg : 1 gél. x 3/j à instituer progressivement et à augmenter si bseoin jusqu'à 3 600 mg/j.
NB : Dans les formes sévères quand la spasticité empêche le nursing ou la rééducation, on utilise parfois le **baclofène** en intrathécal selon un protocole particulier (*cf.* **Baclofène**). En cas de spasticité focale, avec retentissement fonctionnel : **toxine botulinique**.

Troubles sphinctériens

Le but est de favoriser une bonne vidange vésicale afin de prévenir les infections et de protéger le haut appareil urinaire. Après une échographie vésicale, un bilan urodynamique et l'avis du spécialiste, on peut utiliser les traitements suivants.
• *En absence de résidu post-mictionnel :*
Médicaments anticholinergiques : **trospium** (***CERIS***) 2 cp./j, **flavoxate** (***URISPASS***) 3 cp./j ou **oxybutynine** (***DITROPAN***) 1 à 3 cp./j pour les mictions impérieuses.
• *Si résidu post-mictionnel :*
– Avec dysynergie vésico-sphinctérienne, **alphabloquant**, **alflusozine** (***XATRAL***).
– Avec hypoactivité vésicale et dysurie, sondages vésicaux (hétéro ou autosondages intermittents), voire parfois sonde à demeure.
Prévention des infections urinaires : maintien d'une diurèse supérieure à 2 L/j, asepsie stricte en cas de sondages intermittents, surveillance régulière de l'ECBU, traitement précoce de toute infection urinaire.

► *Médicaments anticholinergiques*
Oxybutynine (***DITROPAN***) 1 à 3 cp./j pour les mictions impérieuses.

Constipation

Régime riche en fibres, **laxatifs**, lavements.

Douleurs ou dysesthésies

• Névralgie du trijumeau
• **Carbamazépine** (***TÉGRÉTOL***) 200 mg 1 à 3 cp./j à doses progressives (AMM) ou **oxcarbazépine** (***TRILEPTAL***) cp. à 300 mg 1 cp x 2/j puis 1 cp. le matin, 2 le soir et augmenter si besoin. **Lamotrigine** (***LAMICTAL***) (hors AMM), cp. à 25 et 50 mg : débuter progressivement (*cf.* traitement de l'épilepsie) jusqu'à 150 mg /j et augmenter progressivement si besoin.
• Douleurs neuropathiques : **imipramine**, **amytryptiline**, **gabapentine**, **prégabaline** ou **clonazépam** (***RIVOTRIL***) (gouttes).

Troubles cognitifs et anxio-dépressifs

Les troubles cognitifs concernent principalement l'attention, la fonction exécutive et la mémoire. Intérêt des tests neuropsychologiques.
Psychothérapie et/ou relaxation, en association avec un traitement antidépresseur si besoin.

Kinésithérapie

• Rééducation motrice au domicile, au long cours, visant à préserver le maximum d'autonomie.
• Ne pas aller jusqu'à la fatigue, éviter le travail analytique (bicyclette, poulies).

Ergothérapie

Dès qu'une gêne des membres supérieurs apparaît ou qu'il existe un retentissement sur l'autonomie quotidienne.

SEP (TRAITEMENT DE FOND) (1) - INTERFÉRONS BÊTA (1)

Interféron bêta-1b

BÉTAFÉRON					
Commencer à 62,5µg en SC tous les 2 j puis augmenter progressivement jusqu'à 250 µg ou 8 M d'UI en SC tous les 2 j	15 ser. pr de 8 M UI (250 µg/mL)	1003,29	I	65 %	66,89

Interféron bêta-1b recombinant

EXTAVIA					
Commencer à 62,5 µg (0,25 mL) en SC tous les 2 j, puis 125 µg (0,5 mL) au 7e j, puis 187,5 µg (0,75 mL), au 13e j, puis 250 µg à partir du 19e j	15 fl. + ser. de 8 M UI ou 250 µg/mL	827,31	I	65 %	55,15

Interféron bêta-1a

AVONEX					
6 M UI x 1 sem. en IM (commencer à 1/4 de dose)	4 ser. pr de 6 M UI (30 µg)	940,87	I	65 %	235,22
REBIF					
2,4 M UI x 3/sem. 15 j puis 6 M UI x 3/sem. 15 j puis passer à la dose pleine : 12 M UI x 3/sem.	6 ser. pr de 2,4 M UI (8,8 µg)+ 6 ser. pr de 6 M UI (22 µg)	831,63	I	65 %	138,61
	12 ser. pr de 12 M UI (44 µg)	958,66	I	65 %	79,89
6 M UI tous les 2 j en SC (si dose supérieure non tolérée)	12 ser. pr de 6 M UI (22 µg)	895,11	I	65 %	74,59

SCLÉROSE EN PLAQUES (3)

Traitement de fond [1]

Son but est de diminuer le nombre de poussées. On surveille son efficacité par l'examen clinique, le score EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) qui permet d'évaluer le handicap et l'IRM.
À retenir : EDSS 3 marche parfaitement autonome, EDSS 6 : aide unilatérale nécessaire.

SEP récurrente rémittente

► *Interféron β*
Traitement de fond en première intention actuellement. Diminue d'un tiers le nombre de poussées et de 50 à 70 % le nombre de lésions à l'IRM :
– **interféron β-1b** et **β-1b recombinant** (***EXTAVIA***) : 1 injection SC tous les 2 j dans les formes rémittentes ou secondairement progressives (EDSS < 6) ;
– **interféron β-1a** : ***AVONEX*** 1 inj. IM/sem. ou ***REBIF*** 1 injection SC x 3/sem.

► *Immunomodulateurs*
Acétate de glatiramère (***COPAXONE***) : 20 mg/j en sous-cutané si intolérance ou contre-indication(s) aux **interférons**. Diminue de 30 % le nombre de poussées et de 30 % à 2 ans le nombre de lésions à l'IRM. Pas d'effet sur la progression du handicap.

► *Immunosuppresseurs*
Ils n'ont jamais prouvé leur efficacité de façon claire. Ils sont actuellement à utiliser en seconde intention.

• **Azathioprine** (***IMUREL***) 2 mg/kg/j *per os*, pendant au moins plusieurs mois (surveillance de la NFS régulière). Initialisation de traitement non indiquée mais poursuite de traitement déjà instauré.
• **Cyclophosphamide** (***ENDOXAN ASTA INJECTABLE***) en cures brèves de perfusion à fortes doses.
• Autres : **copolymères**.

Formes agressives

Mitoxantrone (***ELSEP***), 12 mg/m2 (sans dépasser 20 mg/perf.) x 1/mois pendant 6 mois. Réduit le nombre des poussées, le niveau de handicap résiduel et le nombre des lésions IRM. Dose cumulative maximale autorisée : 72 mg/m2. Toxicité à long terme inconnue.
Natalizumab (***TYSABRI***), 300 mg/perf. Réduit le nombre des poussées, le niveau de handicap résiduel et le nombre des lésions IRM.

Événement démyélinisant isolé

Interféron β-1b (***AVONEX***), **interféron β-1b** (***BÉTAFÉRON***) et **β-1b recombinant** (***EXTAVIA***) si processus inflammatoire actif à l'IRM et diagnostics différentiels éliminés.

SEP secondairement progressive

Interféron β-1b (***BÉTAFÉRON***) et **bêta-1b recombinant** (***EXTAVIA***), mitoxantrone (***ELSEP***).

SEP progressive primaire

Pas de traitement efficace défini.

SEP (TRAITEMENT DE FOND) (2) - INTERFÉRONS BÊTA (2) PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Le mécanisme d'action des **interférons** β dans la sclérose en plaques n'est pas encore bien élucidé. Ils ont tous montré leur efficacité dans les formes rémittentes pures en diminuant de 30 % le nombre de poussées dans la population étudiée. Les **interférons β-1b** et **β-1b recombinant** ont leur efficacité dans les formes secondairement progressives.

INDICATIONS

Interférons β-1a, **β-1b** et **β-1b recombinant** : Traitement de fond de la sclérose en plaques dans les formes rémittentes pures pour des patients ambulatoires ayant eu au moins 2 poussées lors des 2 dernières années.
Traitement de fond pour les patients ayant eu un seul événement démyélinisant (ayant nécessité une corticothérapie IV) mais estimés à haut risque de récidive, l'IRM montrant un processus inflammatoire actif (9 lésions en T2 et au mois une rehaussée par le gadolinium sur 1re IRM et au moins 1 nouvelle lésion T2 ou une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium sur IRM réalisée à 3 mois).
Interférons β-1b et **β-1b recombinant** : Traitement de fond de la sclérose en plaques dans les formes secondairement progressives mais comportant encore des poussées si l'EDSS est ≥ 5 (marche seule possible sur 200m, handicap fonctionnel relativement sévère).

CONTRE-INDICATIONS

Allergie au produit.
Antécédents dépressifs sévères, insuffisance hépatique, épilepsie non contrôlée.
Grossesse et **allaitement** : contre-indiqué. Pas de données chez la femme, mais embryotoxique chez le singe. Arrêter le traitement en cas de grossesse et prévenir la patiente de ces risques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance attentive de l'apparition d'un syndrome dépressif ayant pu, dans de rares cas, entraîner une tentative de suicide.
Surveillance régulière de l'hémogramme et des transaminases.
Pour éviter les complications locales il faut éduquer le patient à changer de site à chaque injection.
Pour éviter le syndrome grippal on peut :
– soit débuter à 1/4 de dose pendant 1 sem. puis augmenter progressivement jusqu'à 8M UI/j ;
– préférer l'injection le soir au coucher, et prendre 1 g de **paracétamol** en préventif.
Après 18 à 24 mois de traitement, on peut noter l'apparition d'anticorps neutralisants associée non systématiquement à une diminution d'efficacité (5 à 8 % après 3 ans d'***AVONEX***, 23 à 41 % pour ***BÉTAFÉRON*** et ***EXTAVIA***, 13 à 14 % pour ***REBIF*** 44 µg).
BÉTAFÉRON et ***EXTAVIA*** : à conserver à moins de 25 °C.
AVONEX : à conserver entre +2 et +8 °C (ou à température ambiante pendant moins d'une semaine).

EFFETS SECONDAIRES

Réactions locales : fréquentes au site d'injection, diminuant généralement avec la poursuite du traitement : inflammation, douleur, nécrose, hypersensibilité.
Réaction générale : syndrome pseudo-grippal avec fièvre, sueurs, myalgies, malaise fréquent mais régressif avec la poursuite du traitement.
Des allergies graves ont pu survenir (choc anaphylactique, bronchospasme).
Syndrome dépressif, anxiété, confusion.
Leucopénie, élévation des transaminases.

SCLÉROSE EN PLAQUES (4)

Prise en charge globale

Soutien psychologique

Il est réalisé par le thérapeute, mais également par la famille, les associations, un psychologue éventuellement.

Éducation

• Éducation du patient : nécessité de l'implication active du patient, information sur la maladie, ses conséquences sur la vie personnelle, familiale et socioprofessionnelle. Information sur les traitements, leurs effets secondaires possibles. Apprentissage de la fatigue et de la vie au quotidien, des injections, des sondages. Attention aux séjours dans les pays chauds.

Aucune étude prospective n'a montré que la vaccination contre l'hépatite B augmentait le risque de développer une sclérose en plaques. Cependant elle pourrait favoriser les poussées chez les patients ayant une maladie avérée. Il faut donc éviter la vaccination contre l'hépatite B chez les patients ayant une SEP. En revanche elle n'est pas contre-indiquée pour les autres membres de la famille. Les autres vaccinations (notamment contre la grippe) sont autorisées en dehors des poussées.

• Éducation de l'entourage : informer la famille du handicap et de son évolution.

Grossesse

Il n'y a pas de contre-indication à une grossesse mais il faut arrêter les traitements de fond.

Il semble qu'elle ne modifie pas le pronostic de la maladie : il y a classiquement moins de poussées durant la grossesse mais une recrudescence dans le post-partum.

Adaptation professionnelle

Prise en charge à 100 %

Associations

NAFSEP : Nouvelle association française des sclérosés en plaques : 7, av. Albert Durand 31700 Blagnac. Tél. 05 34 55 77 00. http://www.nafsep.org.
UNISEP : regroupement de plusieurs associations : 14 rue Jules Vanzuppe 94200 Ivry sur Seine. Tél. 01 43 90 39 39. Fax : 01 43 90 14 51. contact@unisep.org.
ARSEP : Association pour la recherche sur la sclérose en plaques : 14 rue Jules Vanzuppe 94200 Ivry-sur-Seine. Tél. 01 43 90 39 39 Fax : 01 43 90 14 51. http://www.arsep.org.
Score EDSS : http://www.neurologies.net

CONSENSUS

[1] Sclérose en plaques, *HAS*, 2006, www.has-sante.fr

SEP (TRAITEMENT DE FOND) (3) - IMMUNOMODULATEUR

■ Acétate de glatiramère

COPAXONE					
20 mg SC x 1/j	28 ser. pr de 1 mL à 20 mg/mL	904,47	I	65 %	32,30

PROPRIÉTÉS
Immunomodulateur.

INDICATIONS
Traitement des poussées chez les patients ayant EDSS < 6 (patients pouvant marcher sans aide).

CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité au produit.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
À conserver entre +2 et +8 °C.
Prévenir de la possibilité de réactions post-injections transitoires : vasodilatation, oppression thoracique, palpitations et dyspnée.
Déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement.

EFFETS SECONDAIRES
Réactions au site d'injection : érythème, douleur, induration et rarement nécroses.
Réactions immédiates au site d'injection.
Arthralgies, rash, sudation, œdème périphérique, asthénie et céphalées.
Très rares : convulsions, urticaire, asthme.

SEP (TRAITEMENT DE FOND) (4) - IMMUNOSUPPRESSEUR SÉLECTIF

■ Natalizumab

TYSABRI					
300 mg à diluer dans 100 mL d'une solution injectable de NaCl à 9 mg/mL Perf. en IVL à un débit de 2 mL/min (environ 1h) puis rincer avec solution injectable de NaCl 1 inj./4 sem.	1 fl. (15 mL) de solution à diluer pour perfusion à 300 mg		I		

PROPRIÉTÉS

Anticorps monoclonal dirigé contre les molécules d'adhésion exprimées à la surface des leucocytes (intégrines $\alpha 4$). Il bloque donc la liaison de l'intégrine avec son récepteur VCAM1 et ainsi empêche la transmigration des leucocytes mononuclées à travers l'endothélium vers les tissus parenchymateux inflammatoires.

INDICATIONS

En monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de SEP-RR pour les groupes de patients suivants :
– Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par **interféron** β (au moins 1 poussée dans l'année sous traitement et au moins 9 lésions T2 ou au moins 1 rehaussée par le gadolinium).
– Patients ayant une SEP-RR sévère d'évolution rapide (2 poussées invalidantes ou plus dans l'année et à l'IRM une ou plusieurs lésions rehaussées par le gadolinium ou augmentation nette de la charge lésionnelle en T2).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **natalizumab**.
Leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP).
Patients immunodéprimés.
Association avec **interféron** β ou **acétate de glatiramère**.
Cancers diagnostiqués en évolution.
Enfants et adolescents.
Grossesse et allaitement

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Nécessité d'informer le patient des risques liés au traitement. Carte d'alerte spéciale à lui remettre. Prudence pour la manipulation et la préparation de la perfusion.
Surveillance de signes neurologiques pouvant évoquer une LEMP ou une autre infection opportuniste extraneurologique.
Surveillance pendant la perfusion et une heure après d'éventuelles réactions d'hypersensibilité.
Si prescription antérieure de **mitoxantrone** ou **cyclosphosphamide**, veiller à laisser un délai suffisant.
Si aggravation ou réactions pendant la perfusion, rechercher des anticorps anti-natalizumab (10 % dans des études contrôlées sur 2 ans) à contrôler 6 sem. plus tard (dans les études, 6 % des patients gardent des anticorps).
Surveillance hépatique.

EFFETS SECONDAIRES

Céphalées, sensations vertigineuses, nausées, vomissements, urticaire, arthralgies, frisson, fièvre, fatigue, infection urinaire.
Réactions d'hypersensibilité lors de la perfusion (4 % des patients sur des études contrôlées de 2 ans).
LEMP.

SEP (TRAITEMENT DE FOND) (5) - IMMUNOSUPPRESSEUR

■ Mitoxantrone

ELSEP					
12 mg/m² x 1/mois pdt 6 mois À diluer dans au moins 50 mL de sérum isotonique et perfuser en 15 min au minimum	1 fl. (10 mL) de solution à diluer pour perfusion à 2 mg/mL	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Antinéoplasique cytostatique. Son mode d'action principal est une intercalation entre les brins d'ADN. Son mécanisme d'action dans la SEP n'est pas complètement élucidé. ***ELSEP*** est un puissant agent immunosuppresseur non sélectif.

INDICATIONS

Formes agressives de SEP-RR ou de type secondairement progressif.

L'agressivité se définit par 2 poussées l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et 1 nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM datée de moins de 3 mois ou par une progression de 2 points à l'EDSS dans l'année précédente et 1 nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium sur une nouvelle IRM datée de moins de 3 mois.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au produit.

Patient ayant déjà reçu de la **mitoxantrone** ou des **antracyclines**.

Cardiopathie. Myélodysplasies. ATCD d'hémopathie maligne.

Grossesse ou **allaitement**. Absence de contraception efficace.

Association avec le vaccin de la fièvre jaune.

Insuffisance hépatique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant l'institution du traitement, information du patient sur les risques potentiels (leucémie aiguë myéloïde, insuffisance cardiaque congestive, aménorrhée définitive et toxicité sur l'ADN). Il faut obtenir un consentement éclairé.

Surveillance de la fonction cardiaque (échographie avant le début du traitement puis 1 mois après l'arrêt de la perfusion puis x 1/an pendant 5 ans). Si anomalie, scintigraphie cardiaque avec mesure de la fraction d'éjection systolique.

Contraception orale jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.

NFS plaquettes avant le traitement puis avant chaque perfusion et à J10 puis 1 mois après l'arrêt de la perfusion puis x 1/an pendant 5 ans.

EFFETS SECONDAIRES

Leucopénie, thrombopénie, leucémies aiguës myéloïdes.

Insuffisance cardiaque congestive.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Contre-indiqué : vaccin de la fièvre jaune.

Déconseillées : **phénytoïne** et **fosphénytoïne**.

NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES DIFFUSES (1)

Les neuropathies périphériques diffuses regroupent les polyneuropathies (ou polynévrites), les mononévrites multiples (ou multinévrites) et les polyradiculonévrites.

La conduite à tenir est essentiellement étiologique. Il n'existe en effet pas de médicament à visée neurotrophique, et le traitement se résume donc le plus souvent à celui de la cause. Les polyvitaminothérapies souvent prescrites n'ont en fait jamais fait la preuve de leur efficacité.
On y associera un traitement symptomatique et une rééducation fonctionnelle.
Les étiologies des neuropathies diffuses sont extrêmement nombreuses (*cf.* tableau), nous n'étudierons ici que les plus fréquentes.

Traitement étiologique

Polynévrites

► *Polynévrites diabétiques*
• Équilibration aussi rigoureuse que possible du diabète par insulinothérapie.
• Suppression des intoxications associées, notamment alcoolique.
Une polyvitaminothérapie est souvent instituée comme précédemment.

► *Polynévrite alcoolo-carentielle*

Très fréquente, il ne faut cependant pas conclure trop vite à cette étiologie sans avoir éliminé une autre cause qui peut d'ailleurs lui être associée.

Son traitement repose sur les moyens suivants.
• **Suppression totale et définitive de l'alcool**
Elle est bien sûr essentielle : toute reprise même modérée peut entraîner une rechute.
• Vitaminothérapie :
– Traitement d'attaque par **vitamine B1** (***BÉNERVA***) 500 mg 1 amp. IM 2 fois/j pendant 3 sem. à 1 mois. Ce traitement est souvent associé à une supplémentation en **vitamine B6** et **PP** *per os* (250 mg/j). Traitement d'entretien par **polyvitamines du groupe B**, par exemple ***VITAMINE B1-B6*** 4 cp./j.

► *Carence en folates*
Elle peut être la cause d'une polynévrite découverte, notamment, au cours d'une grossesse.
Son traitement repose sur la supplémentation en **acide folique** : ***SPÉCIAFOLDINE*** 3 cp./j pendant toute la grossesse (ou jusqu'à correction de la carence).

► *Polynévrites toxiques et médicamenteuses*
Le traitement repose sur l'arrêt de l'exposition au toxique. Pour certains, il existe des traitements spécifiques.
Polynévrites à l'arsenic, au mercure ou à l'or : ***BAL***, polynévrites aux organophosphorés : ***CONTRATHION***, au plomb : **chélateur** (**EDTA**). *Cf.* Traitement du saturnisme.
Neuropathie à l'**isoniazide** : vitaminothérapie (***BÉCILAN***).

► *Polynévrites infectieuses*
Liées au VIH :
• Neuropathies liées au virus lui-même : de séroconversion (régression spontanée), polyradiculonévrites inflammatoires (*cf.* Syndrome de Guillain-Barré).
• Neuropathies dues aux **antirétroviraux** : arrêt du médicament responsable.
• Neuropathies infiltratives (lymphome, sarcome de Kaposi) : traitement étiologique.
• Neuropathies à CMV : atteinte pluriradiculaire avec syndrome de la queue de cheval à traiter par **ganciclovir** ou **foscarnet** (*cf.* VIH).

Multinévrites

► *Vascularite nécrosante*
Traitement par **corticoïdes** éventuellemet associé à **immunosuppresseur** (**cyclophosphamide**).

► *Diabète*
Équilibration optimale des glycémies par insulinothérapie.

► *Mononévrite multiple de la lèpre*
Antibiotiques.

NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES DIFFUSES (2)

Polyradiculonévrites

► *Polyradiculonévrite inflammatoire aiguë*
Cf. Syndrome de Guillain-Barré.

La classification des autres polyradiculonévrites ainsi que leur traitement n'étant pas encore codifiés, nous ne donnerons que des orientations thérapeutiques. La prise en charge de ces maladies complexes ne se conçoit qu'en centre spécialisé, dans le cadre d'essais thérapeutiques.

► *Polyradiculonévrites chroniques inflammatoires*
• **Immunoglobulines polyvalentes** (Ig) IV de 1re intention.
• En deuxième intention, corticothérapie à fortes doses (1 à 1,5 mg/kg/j de **prednisone**), mais risque non négligeable de cortico-dépendance.

► *Neuropathies motrices multifocales avec bloc de conduction*
Immunoglobulines polyvalentes IV. Les **corticoïdes** et les échanges plasmatiques ne sont pas efficaces.

► *Neuropathies périphériques associées à une gammapathie monoclonale*
• Gammapathie monoclonale maligne : traiter la maladie hématologique (Waldenström, Khaler). Cela entraîne généralement une amélioration de la neuropathie.
• Gammapathie monoclonale « bénigne » : **immunoglobulines polyvalentes** IV.

Traitement symptomatique

Il s'agit surtout de traiter les douleurs.
• **Prégabaline** (***LYRICA***) en débutant à 75 mg/j puis en augmentant progressivement à 150 mg/j en 2 prises. Au maximum 600 mg/j. Nécessité d'adapter les posologies à la fonction rénale.
• **Gabapentine** (***NEURONTIN***) débuter à 300 mg en une prise. Puis augmentation progressive à 900 mg/j en 3 prises. Dose maximale 3 600 mg/j à adapter. Nécessité d'adapter les posologies à la fonction rénale
• **Benzodiazépine** (***RIVOTRIL***) sol. buvable : adapter la posologie en fonction de l'efficacité et de la tolérance (somnolence fréquente).
• **Tricyclique** (***ANAFRANIL*** ou ***LAROXYL***) 25 mg/j *per os* ou IVL puis augmentation progressive jusqu'à la dose efficace.
• **Carbamazépine** (***TÉGRÉTOL LP***) 200 mg 1/2 cp. 2 fois/j puis augmentation jusqu'aux doses efficaces. Intéressant en cas de douleurs fulgurantes. Effets secondaires à surveiller.

Rééducation fonctionnelle

Dans tous les cas, il faut associer kinésithérapie et physiothérapie afin d'éviter les séquelles fonctionnelles (rétractions tendineuses, déformations ou attitudes vicieuses).

NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES DIFFUSES (3)

Étiologies

Les étiologies des neuropathies périphériques diffuses sont extrêmement nombreuses. La recherche de la cause de ce type de neuropathie est pourtant fondamentale, son traitement se résumant souvent au traitement étiologique.

Principales étiologies des neuropathies périphériques diffuses

Alcooliques et carentielles	Éthylisme chronique. Carence en vitamines B1, B6, B12, folates, PP.
Métaboliques	Diabète. Hypothyroïdie. Insuffisance rénale chronique avancée. Porphyrie aiguë intermittente.
Maladies de système	Vascularites : périartérite noueuse, Wegener, Churg-Strauss, etc. Sarcoïdose, syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, lupus, etc.
Toxiques	Arsenic. Métaux lourds : plomb, mercure, thallium, or, etc. Organophosphorés : insecticides, etc. Acrylamide : ciments. Hexacarbones : industrie des laques et des colles.
Médicaments	**Anticancéreux** : **vincristine**, **cisplatine**, **paclitaxel**, **thalidomide**. **Antibiotiques** : **isoniazide** (***RIMIFON***), ***DISULONE*** , **métronidazole** (***FLAGYL***) (au long cours), **nitrofurantoïne** (***FURADANTINE***). **Antirétroviraux** : **ddI**. Pneumologie : **almitrine** (***VECTARION***). Cardiologie : **amiodarone** (***CORDARONE***), **dihydralazine** (***NÉPRESSOL***). Neurologie : **phénytoïne** (***DI-HYDAN***). Autres : **vitamine B6 pyridoxine** (si traitement prolongé), **disulfirame** (***ESPÉRAL***).
Infectieuses	Associées au VIH. Lèpre, maladie de Lyme, mononucléose infectieuse, etc.
Polyradiculonévrites	Idiopathiques : aiguë (syndrome de Guillain-Barré) ou chronique. Neuropathie motrice multifocale avec bloc de conduction.
Gammapathie monoclonale	Maligne : maladie de Waldenström, maladie de Kahler. « Bénigne » : à IgM (avec ou sans Ac anti-MAG), IgG ou IgA.
Neuropathie amyloïde	
Paranéoplasiques	Neuropathie sensitive subaiguë de Denny-Brown (Ac anti-Hu, associée à un cancer du poumon à petites cellules). Associées à une maladie de Hodgkin, à un cancer du poumon, etc.
Héréditaires	Maladie de Charcot-Marie-Tooth, maladie de Thévenard.

NOTES

ALCOOLISME - COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES (1)

Principes généraux

Généralités

Les complications de l'alcoolisme chronique peuvent être dues :
– à une intoxication aiguë ;
– à un syndrome de sevrage ;
– à la toxicité directe de l'alcool sur le système nerveux ;
– aux carences nutritionnelles, notamment en vitamines.

Attention : une atteinte neurologique chez un alcoolique connu peut n'avoir aucun rapport avec l'alcoolisme (hématome intracrânien, AVC, etc.). Inversement, une complication neurologique peut révéler un alcoolisme chronique non connu.

Dans tous les cas

• Sevrage total en alcool, au mieux en milieu hospitalier au début.
• Suivi et soutien psychologique du patient pour éviter les rechutes, au besoin après un séjour en postcure, en faisant appel aux foyers ou aux associations antialcooliques :

Alcooliques Anonymes : 21, rue Trousseau - 75011 Paris - tél : 01 48 06 43 68
La Croix Bleue : 47, rue de Clichy - 75009 Paris - tél : 01 42 85 30 74

Ivresse pathologique

Ne pas passer à côté d'un hématome intracrânien, fréquent sur ce terrain. Scanner cérébral au moindre doute (signes de localisation).

Ivresse pathologique proprement dite

► *Élimination et traitement d'une hypoglycémie*

► *Surveillance rapprochée*
Hémodynamique, de la conscience, de la fréquence respiratoire et à la recherche de signes de localisation.

► *Traitement sédatif*
En cas d'agitation, sous surveillance de la tension artérielle et de la fréquence respiratoire, on a le choix entre :
– **méprobamate** (***ÉQUANIL***) 400 mg 1 amp. IM renouvelable 6 fois/24 h ;
– ou **diazépam** (***VALIUM***) 10 mg 1 amp. renouvelable 2 à 4 fois/24 h.

Coma éthylique (*cf.* complications neurologiques (3).)

► *Hospitalisation en soins intensifs*

► *Traitement symptomatique*
• Hémodynamique, respiratoire.
• Traitement d'une hypoglycémie.
• Réchauffement si hypothermie.
• Surveillance rapprochée.

► *Traitement préventif*
Cf. Sevrage alcoolique.

Syndrome de sevrage alcoolique [1]

Traitement préventif, symptômes mineurs

► *Hydratation abondante*
Par voie orale ou parentérale si besoin : au moins 2 L/j en associant des solutions sucrées (jus de fruits, glucosé 5 %) et salées (bouillons, sérum physiologique).

► *Vitaminothérapie per os*
Vitamine B1 500 mg/j, **vitamine B6** 250 mg/j et **vitamine PP** 250 mg/j.

► *Sédation per os*
Diazépam (***VALIUM***) 10 mg 3 fois/j ou **oxazépam** (***SÉRESTA***) à la même posologie.
NB : Autant que possible, éviter les sédatifs en cas de cirrhose.

CONSENSUS

[1] Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant, *Société française d'alcoologie et Anaes*, 1999, www.has-sante.fr

ALCOOLISME - COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES (2)

Delirium tremens

Il s'agit d'une urgence thérapeutique.

Hospitalisation en urgence

• Attention car risque suicidaire.
• Chambre seule, au calme, faiblement éclairée la nuit, pas de contention (si possible).

Réhydratation parentérale

• 2/3 de sérum physiologique et 1/3 de glucosé 5 % avec ajout de KCl à adapter.
• **Vitamines B1**, **B6** et **PP** dans la perfusion.

Traitement sédatif

Diazépam (***VALIUM***) 10 mg x 3 à 6/j *per os* ou IM.
En cas d'insuffisance hépatique, on préfère l'**oxazépam** (***SÉRESTA***) : 10 mg x 3 à 6/j *per os*.
La durée du traitement sédatif ne devrait pas dépasser une semaine, sauf en cas de dépendance aux **benzodiazépines**.

Traitement étiologique (infection, etc.)

Surveillance rapprochée.

Encéphalopathie de Gayet-Wernicke

Vitaminothérapie en urgence

• **Vitamine B1** 500 mg à 1 g par 24 h en IM ou dans la perfusion.
• Associée systématiquement à la **vitamine B6** et **PP** 250 mg/j.

Hyperhydratation

2 à 3 L/j *per os* ou IV (sérum physiologique). Pas de sérum glucosé : risque d'aggraver la symptomatologie (consommation de **thiamine**).

Autres complications neurologiques

Hématome sous-dural chronique

Toujours y penser devant des troubles de conscience chez un alcoolique chronique, surtout s'il existe des signes de localisation neurologique. Scanner cérébral en urgence au moindre doute et avis neurochirurgical pour évacuation.

Neuropathie périphérique alcoolique

► *Sevrage total et définitif en alcool*
► *Corrections nutritionnelles*
• Apports vitaminiques : **vitamine B6** surtout (250 mg/j) mais aussi **B1** (500 mg/j), **PP** (250 mg/j) et **folates**.
• Apports caloriques et protidiques adaptés.
► *Traitement des douleurs*
• **Clonazépam** (***RIVOTRIL***) en gouttes : adapter la posologie en fonction de l'efficacité et de la tolérance.
• **Amitriptyline** (***LAROXYL***) jusqu'à des doses de 100 à 150 mg/j.

Atrophie cérébelleuse

Elle apparaît en général de façon aiguë ou subaiguë. L'évolution se fait spontanément vers la stabilisation voire l'amélioration.
Le sevrage total et définitif en alcool est indispensable.
Une kinésithérapie de la marche et de l'équilibre peut être bénéfique.

Encéphalopathie de Marchiafava-Bignami

Elle est due à une démyélinisation du corps calleux pouvant s'étendre à la substance blanche hémisphérique. L'évolution se fait vers la démence (qui peut être partiellement réversible). Il n'y a pas de traitement spécifique.

Myélinolyse centro-pontine

Elle est classiquement responsable d'un « locked in syndrome » après correction trop rapide d'une hyponatrémie.
Le traitement reste symptomatique, l'évolution est le plus souvent fatale à court terme.

ALCOOLISME - COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES (3)

Coma éthylique

Le coma éthylique est une urgence thérapeutique nécessitant l'hospitalisation en unité de soins intensifs pour prise en charge thérapeutique et bilan des complications vitales d'une intoxication alcoolique aiguë.

Complications à craindre en cas d'intoxication éthylique aiguë massive :

– hémodynamiques : collapsus vasoplégique ;

– respiratoires : dépression respiratoire, pneumopathie d'inhalation ;

– neurologiques : crises convulsives ;

– métaboliques : hypoglycémie à rechercher systématiquement, rhabdomyolyse (risques d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë), acidocétose ;

– digestives : hépatite aiguë, pancréatite aiguë.

Ne pas oublier toutes les autres causes de coma en rapport ou non avec l'alcool (infectieuses, médicamenteuses, toxiques, accidents vasculaires cérébraux, hématome sous-dural, etc.).

• Traitement proprement dit : en unité de soins intensifs.

• Correction d'une éventuelle hypoglycémie : 1 amp. de glucosé 30 % (systématique pour certains).

• Scope, *Dynamap*, voie veineuse périphérique.

• Assurer la liberté des voies aériennes supérieures, oxygénothérapie, intubation et ventilation assistée si besoin.

• Réchauffement si hypothermie.

• Remplissage vasculaire par **macromolécules** si signes de choc : ***VOLUVEN*** 500 mL IV sur 30 min.

• Équilibration hydroélectrolytique, apport hydrique glucosé suffisant : par exemple 2,5 L de glucosé 5 %/j avec 2 g de NaCl/L et apports de **potassium** en fonction de la kaliémie.

• Apports systématiques de vitamines par voie parentérale : **vitamine B1** 500 mg/j dans la perfusion ; **vitamine B6** et **vitamine PP** 250 mg/j IV.

• Surveillance toutes les heures au début : pouls, température, tension artérielle, conscience, examen neurologique sommaire, diurèse, fréquence respiratoire.

Bilan complémentaire systématique devant un coma éthylique

IMMÉDIATEMENT	BIOLOGIE	AUTRES EXAMENS
Glycémie au doigt. Traitement immédiat d'une hypoglycémie.	NFS, plaquettes, TP, TCA, ionogramme sanguin, glycémie, urée, créatinine, bilan hépatique et enzymes musculaires, amylasémie et lipasémie. Alcoolémie, recherche de toxiques associés. Gaz du sang.	ECG. Radiographie thoracique. Scanner cérébral au moindre doute (signe de localisation neurologique).

VITAMINOTHÉRAPIE B1 ET B6

■ Vitamine B1 (ou thiamine)

BÉNERVA					
Traitement d'attaque : 500 à 1 g/j Traitement d'entretien : 250-500 mg/j Inj. IM : même posologie sous surveillance médicale stricte	40 cp. 250 mg 3 amp. 100 mg 1 amp. 500 mg	5,86 1,67 1,67		NR 35 % 35 %	0,15 0,56 1,67
BÉVITINE					
Idem ***BÉNERVA*** *per os* Voie inj. IM seulement	20 cp. 250 mg 5 amp. 100 mg	3,60 2,81		NR 65 %	0,18 0,56

PROPRIÉTÉS

Bonne absorption digestive sauf en cas de gastrite éthylique concomitante. Élimination urinaire. Les réserves de l'organisme ne permettent de couvrir que 8 j en cas de carence d'apports.

INDICATIONS

Béribéri.
Alcoolisme : prévention des états carentiels, polynévrites, encéphalopathie de Gayet-Wernicke.
Proposée à fortes doses dans certains syndromes douloureux d'origine neurologique ou rhumatologique.

CONTRE-INDICATIONS

Intolérance connue au produit.

EFFETS SECONDAIRES

Formes injectables : surveillance médicale stricte en raison des risques d'hypotension et exceptionnellement de choc anaphylactique.
Douleurs au point d'injection.

■ Vitamine B6 (ou pyridoxine)

BÉCILAN					
Voie orale : 250 mg à 1 g/j IV ou IM : 100 à 750 mg/j	40 cp. 250 mg 5 amp. 250 mg	4,88 2,83		NR 65 %	0,12 0,57
PYRIDOXINE					
IV ou IM : 250 mg à 1 g/j	100 amp. 250 mg				
VITAMINE B6 RICHARD					
Per os : 250 à 750 mg/j	20 cp. quadriséc. 250 mg	3,03		NR	0,15

PROPRIÉTÉS

Absorption rapide, élimination urinaire.

INDICATIONS

Prophylaxie et traitement des états carentiels en **vitamine B6**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque de choc anaphylactique avec les solutions injectables.

EFFETS SECONDAIRES

Risque de neuropathies sensitives en cas de surdosage (fortes doses > 2 g/j ou traitements prolongés). Réversibles en 6 mois environ après arrêt du traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La **vitamine B6** diminue l'action de la **lévodopa** par stimulation de la dopadécarboxylase périphérique.

POLYRADICULONÉVRITE AIGUË INFLAMMATOIRE SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

Il s'agit d'une urgence thérapeutique. Le pronostic est lié à l'extension rapide du déficit moteur pouvant s'étendre aux muscles respiratoires, toucher le système nerveux autonome ou entraîner des complications de décubitus.

Traitement symptomatique

Traitement des formes peu sévères

► *Hospitalisation en urgence*
Surveillance proche d'un service de réanimation.

► *Surveillance rapprochée*
• Testing musculaire 2 fois/j.
• Déglutition avant chaque repas.
• Respiration 3 fois/j : ampliation thoracique, toux, fréquence respiratoire.
• Au mieux surveillance de la capacité vitale pulmonaire quotidienne.

► *Prévention des complications de décubitus*
• Prévention des escarres par massages, changements de position, matelas à eau.
• Kinésithérapie passive quotidienne.
• Régime hyperprotidique, **vitamines**.
• Anticoagulation préventive : par exemple, ***FRAXIPARINE*** 5 000 UI SC/j.

Traitement des formes graves

► *Transfert en service de soins intensifs*
Il est effectué en cas de :
– troubles de déglutition ;
– et/ou troubles respiratoires ;
– et/ou troubles tensionnels ou anomalie cardiaque.

► *Scope, surveillance tensionnelle continue*
• **Dopamine** si chute tensionnelle.
• **Atropine** si bradycardie.

► *Sonde gastrique, sonde urinaire*

► *Ventilation assistée*
Intubation trachéale (au mieux par trachéotomie) et ventilation assistée dès que la capacité vitale est inférieure à 15 mL/kg.

► *Prévention*
• ***FRAXIPARINE*** : 5 000 UI SC/j.
• **Oméprazole** : 20 à 40 mg/j.

Traitement spécifique

Deux traitements sont susceptibles d'écourter la maladie dans les formes sévères. Leur mise en route doit être la plus précoce possible.

Veinoglobulines

Immunoglobulines polyvalentes : 0,4 g/kg/j pendant 5 j.

Plasmaphérèses

4 à 6 échanges plasmatiques à raison de 1 séance 1 j/2.

Kinésithérapie

Elle est indispensable, aussi bien à la phase aiguë (mobilisation passive pour éviter les rétractions tendineuses), qu'au décours pour aider à la récupération fonctionnelle complète.

IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES

■ Immunoglobulines polyvalentes

TÉGÉLINE					
Dans la polyradiculonévrite aiguë : 0,4 g/kg/j pendant 5 j en IV lente ou 1 g/kg/j pendant 2 j en IV lente	1 fl. 0,5 g dans 10 mL 1 fl. 2,5 g dans 50 mL 1 fl. 5 g dans 100 mL 1 fl. 10 g dans 200 mL		I I I I		

■ Immunoglobulines humaines polyvalentes, pour administration extravasculaire

VIVAGLOBIN					
0,4 à 0,8 mg/kg/mois	1 fl. 160 mg/mL 10 fl. 160 mg/mL		I I		

PROPRIÉTÉS

Immunoglobulines polyvalentes d'origine humaine. Demi-vie d'environ 30 j, variable selon le statut immunitaire du receveur.

Conditions de prescription et de délivrance particulières. Réservées aux hôpitaux.

INDICATIONS

Traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs ou secondaires.

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et transplantation d'organe.

Traitement modulateur des maladies auto-immunes et systémiques : purpura thrombopénique idiopathique, maladie de Kawasaki.

Polyradiculonévrite chronique.

Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux immunoglobulines homologues (notamment patient ayant un déficit en IgA avec anticorps anti-IgA).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Voie intraveineuse stricte.

Débit initial de 1 mL/kg/h pendant 30 min. Puis augmentation jusqu'à 4 mL/kg/h maximum.

EFFETS SECONDAIRES

Élévation de la créatinine, insuffisance rénale aiguë.

Réaction méningée aseptique.

Frissons, hyperthermie, céphalées, nausées, vomissements, allergie, arthalgies modérées.

Rarement : hypotension, choc anaphylactique.

Le risque de transmission d'agents infectieux connus ou inconnus est faible mais persiste malgré :
– des contrôles stricts effectués lors de la sélection des dons (interrogatoire des donneurs, tests de dépistage VIH, VHB et VHC),
– les procédés d'extraction comportant des étapes d'élimination ou d'inactivation virale (notamment contre VHC, VIH et VHB). Certains virus non enveloppés y sont cependant résistants.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Elles entravent l'efficacité des vaccins vivants atténués (attendre au moins 6 sem.).

SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE (1)

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou Maladie de Charcot [1] est une maladie dégénérative rare du système nerveux touchant le motoneurone. L'examen de référence est l'éléctromyogramme. L'annonce diagnostique est essentielle et requiert un accompagnement. Le patient doit bénéficier d'une information sur les traitements, les modalités d'accès aux ressources disponibles pour la prise en charge et l'orientation vers les organismes qui peuvent l'aider. Son pronostic est constamment péjoratif en quelques années. La prise en charge du patient doit être multidisciplinaire : médicale, psychologique et sociale au mieux à partir d'un centre SLA.

Traitement médical

Traitement spécifique

Il n'existe pas de traitement curatif de la SLA.

Le **riluzole** est le seul médicament ayant montré son efficacité sur le taux de survie. Il est légitime de le prescrire au patient même si son action reste modeste, dès que le diagnostic est suspecté.
Riluzole (***RILUTEK***) 1 cp. à 50 mg 2 fois/j.

Traitement symptomatique

- Crampes : ***HEXAQUINE*** 1 cp. x 3/j.
- Douleurs liées aux rétractions tendineuses ou aux points de pression : kinésithérapie, ergothérapie et traitement médicamenteux : **morphiniques** pour les algies rebelles, **prégabaline**, **gabapentine** et **tricycliques** pour les douleurs neuropathiques, **antispastiques** pour la spasticité : **baclofène** (***LIORÉSAL***) 1/2 cp. x 3/j jusqu'à 3 cp. x 3/j.
- Troubles anxio-dépressifs : psychothérapie, relaxation, **antidépresseurs**.
- Troubles du sommeil : éviter les **benzodiazépines**.
- Troubles salivaires : pour lutter contre la stase tricycliques, **scopolamine**, **toxine botulinique A**.
- Constipation : régime riche en fibres, **laxatifs**, microlavements.
- Troubles nutritionnels : surveillance du poids, aliments diététiques hyperprotidiques et hypercaloriques dès l'apparition d'une perte de poids. Eau gélifiée et épaississants dès l'apparition de troubles de la déglutition.
- Surinfections bronchopulmonaires : fréquentes, surtout en cas de troubles de déglutition. À traiter précocement : ***AUGMENTIN*** 500 mg 4 à 6 cp./j pendant 10 j, et kinésithérapie respiratoire.

Principaux diagnostics différentiels de la sclérose latérale amyotrophique

Neuropathie motrice pure avec blocs de conduction
Le diagnostic se fait sur la présence de blocs de conduction à l'électromyogramme, mais ceux-ci étant très proximaux et difficiles à mettre en évidence, il faut demander spécifiquement à les rechercher.
Compression médullaire cervicale
Quoique généralement accompagnée de signes sensitifs, il faut éliminer par une IRM cervicale une myélopathie cervicarthrosique, une malformation de la charnière cervico-occipitale ou une tumeur du trou occipital pouvant donner une symptomatologie proche de la SLA.
Amyotrophies spinales progressives
Il s'agit également d'une atteinte de la corne antérieure mais d'évolution beaucoup plus lente et sans atteinte bulbaire.

INHIBITEUR GLUTAMATERGIQUE

■ Riluzole

RILUTEK					
1 cp. x 2/j	56 cp. 50 mg	348,71	I	65 %	6,23

PROPRIÉTÉS

Mécanisme d'action incertain : le **riluzole** agirait par inhibition glutamatergique.
Absorption rapide, liaison aux protéines plasmatiques (97 %), demi-vie de 9 à 15 h, élimination essentiellement urinaire.

INDICATIONS

Sclérose latérale amyotrophique.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie.
Maladie hépatique ou transaminases > 3N avant la mise en route du traitement.
Grossesse et **allaitement**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Utilisation prudente en cas d'atteinte hépatique. Contrôle des transaminases avant la mise en route du traitement, tous les mois pendant 3 mois puis tous les 3 mois. Arrêt du traitement si transaminases > 5N.
Contrôle de l'hémogramme si syndrome fébrile à la recherche d'une neutropénie.
Pas d'étude réalisée chez l'enfant.

EFFETS SECONDAIRES

Les plus fréquents sont l'asthénie, les nausées, l'élévation habituellement transitoire des transaminases (arrêt du traitement si ALAT > 5N).
Moins fréquents : douleurs abdominales, vomissements, tachycardie, somnolence.
Neutropénie rare mais pouvant être sévère.

Prescription initiale par un neurologue hospitalier, puis renouvellement possible par tout médecin.

SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE (2)

Rééducation fonctionnelle

Kinésithérapie motrice

Elle vise à maintenir la trophicité musculaire et prévenir les rétractions. Elle doit être prescrite précocement dès le diagnostic de SLA établi.

Séances de mobilisation passive et active espacées par des temps de repos réguliers. Le patient ne doit pas se fatiguer.
Décomposition de la prise en charge kinésithérapeutique : membres (amplitudes articulaires) rachis, entretien orthopédique, fonction respiratoire (prévention et traitement de l'encombrement bronchique), prise en charge des troubles de déglutition et réadaptation fonctionnelle (autonomie).

Ergothérapie

Indispensable dès qu'une gêne fonctionnelle apparaît.

Aides fonctionnelles

Cannes, déambulateur, attelles pour compenser le steppage, fauteuil roulant, etc.

Orthophonie

Dès l'apparition de troubles de la déglutition ou la phonation. L'objectif est de maintenir une communication.

Surveillance des fonctions vitales

À anticiper si possible avec le patient et sa famille.

Nutrition entérale

Dès que les difficultés alimentaires ne sont plus compensées par les mesures diététiques. Prévient les effets de la dénutrition, améliore le confort du patient.

Assistance respiratoire

À domicile ; soit non invasive, au masque nasal ou bucconasal (VNI) [2], soit à l'aide d'une trachéotomie.
Insuffisance respiratoire aiguë : intubation réalisée ou non selon l'acceptation ou le refus préalablement décidé.

Soins palliatifs

Élaboration de directives anticipées de soins par le patient.

Prise en charge psychologique

Le soutien psychologique du patient et de sa famille est indispensable. Un dialogue entre le patient, la famille et les différents intervenants thérapeutiques doit s'établir dans un climat de confiance.

Prise en charge sociale

- Prise en charge à 100 %.
- Infirmière à domicile.
- Demande d'une tierce personne auprès de la Cotorep.
- Court séjour en centre de rééducation fonctionnelle parfois utile en début de maladie pour évaluer les possibilités de kinésithérapie et organiser le retour à domicile.

CONSENSUS

[1] Sclérose en plaques, *HAS*, 2006, www.has-sante.fr
[2] Modalités pratiques de la ventilation non invasive en pression positive, au long cours, à domicile, dans les maladies neuromusculaires, *HAS*, 2006, www.has-sante.fr

NOTES

MYOPATHIES (1)

La conduite à tenir devant un syndrome myogène est surtout étiologique (*cf.* tableau). Il n'existe en effet aucun traitement spécifique de l'atrophie musculaire. Certains aspects de la prise en charge thérapeutique sont cependant à préciser.

Dystrophies musculaires progressives

Il n'existe actuellement pas de traitement étiologique pour ces maladies.

Dystrophie musculaire de Duchenne

► *Soutien psychologique*

Il est indispensable pour le patient mais aussi sa famille. Cela n'est possible que s'il existe un climat de confiance et de collaboration entre les différents thérapeutes.

► *Scolarité*

École ordinaire le plus longtemps possible mais lorsque le déficit moteur devient trop important, il faut orienter l'enfant vers un établissement spécialisé comportant un centre de rééducation.

► *Rééducation fonctionnelle*

Elle est fondamentale.

• Kinésithérapie active en piscine et à l'air libre, précédée d'un massage, quotidienne.

• Mobilisations passives contre les rétractions.

• Lutte contre l'équin : chaussures renforcées par des tiges latérales, orthèses en plastique maintenant le pied à angle droit.

• Lutte contre l'apparition d'une scoliose : corsets thoraco-abdominaux utilisables en position assise.

• Fauteuils roulants électriques (remboursés par la sécurité sociale) complétés par des appareillages permettant l'utilisation prolongée de la main (« feeders »).

► *Traitement des affections intercurrentes*

Notamment des surinfections bronchiques : **antibiotiques**, kinésithérapie, clapping, aérosols.

• Ventilation assistée : décision à prendre avec l'aide d'un service spécialisé.

– À domicile : en pression positive (masque nasal, compression abdominale, etc.).

– Trachéotomie : le plus souvent nécessaire à la phase terminale. Prévenir la famille de cette éventualité.

• Dépistage familial : un conseil génétique est à préconiser systématiquement pour les femmes transmettrices.

Autres dystrophies musculaires

Heureusement moins graves, on note quelques particularités.

► *Myopathie facio-scapulo-humérale*

Fixation chirurgicale des omoplates parfois proposée.

► *Myopathie oculaire*

Correction chirurgicale d'un ptosis parfois.

Myopathies inflammatoires

Ce sont les polymyosites et dermatopolymyosites : affections rares mais graves (70 % de mortalité en l'absence de traitement).

Corticothérapie : en première intention

Efficace (70 % cas) en 1 à 6 sem. : ***CORTANCYL*** : 1 mg/kg/j (jusqu'à 2 mg/kg/j si échec) puis diminution lente sur plusieurs années.

NB : Les myopathies à inclusion, encore plus rares, ne répondent généralement pas à la corticothérapie.

Immunodépresseurs : en seconde intention

• ***MÉTHOTREXATE BELLON*** : 0,5 à 0,7 mg/kg/sem. IM. Efficace en 4 à 6 sem.

• Si échec, ***IMUREL*** : 5 à 7 mg/kg/j.

Autres traitements

• Échanges plasmatiques si échec des traitements précédents.

• **Immunoglobulines polyvalentes** à l'étude.

MYOPATHIES (2)

Étiologie

Les étiologies des myopathies se divisent en 4 grands groupes :
– inflammatoires (myosites) ;
– endocriniennes ;
– toxiques ou médicamenteuses ;
– dystrophies musculaires progressives et myopathies métaboliques.

Les trois premiers bénéficient d'un traitement étiologique (corticothérapie, traitement endocrinien substitutif, arrêt d'un médicament, etc.) alors que le dernier ne comporte pas traitement spécifique. D'où l'importance de rechercher systématiquement une cause potentiellement curable devant un syndrome myogène.

Principales étiologies des myopathies

Inflammatoires	Polymyosite. Dermatopolymyosite. Myopathie à inclusion.
Endocriniennes	Hyperthyroïdie et hypothyroïdie. Hypercortisolisme (syndrome de Cushing). Acromégalie, hyperparathyroïdie, ostéomalacie.
Toxiques	Intoxication alcoolique aiguë. Héroïne et amphétamines.
Médicamenteuses	**Corticoïdes**, **zidovudine** (***RÉTROVIR***), **colchicine**, **D-pénicillamine**, **clofibrate**, **cimétidine**, **lithium**.
Dystrophies musculaires	Dystrophie musculaire de Duchenne de Boulogne. Maladie de Becker. Myopathie facio-scapulo-humérale (de Landouzy-Déjerine). Myopathie des ceintures. Avec myotonie : dystrophie myotonique de Steinert, maladie de Thomsen.
Myopathies métaboliques	Glycogénoses musculaires. Myopathies lipidiques. Myopathies mitochondriales. Paralysie périodique avec dyskaliémie.

MYASTHÉNIE (1)

Le traitement de la myasthénie comprend un traitement symptomatique par **anticholinestérasiques**, un traitement immunosuppresseur dont les indications sont à discuter au cas par cas et un traitement chirurgical : la thymectomie.

Traitement anticholinestérasique

Traitement à mettre en route initialement par un spécialiste, à doses progressives, puis à adapter par le patient (dose et répartition) en fonction de la symptomatologie, en évitant l'apparition des effets secondaires.

On a le choix entre :

– **ambénonium** (***MYTELASE***) : 3 à 10 cp. à 10 mg/j en 4 à 6 prises ;

– ou **pyridostigmine** (***MESTINON***) : 2 à 15 cp. à 60 mg/j (ou forme retard) en 4 à 6 prises.

Traitement chirurgical : la thymectomie

Elle est quasi systématique chez le sujet jeune (< 40 ans) même en l'absence de thymome, sauf dans les formes oculaires pures.

Chez le sujet âgé, on ne la pratique en général que lors de la mise en évidence d'un thymome sur le scanner thoracique. Son effet est favorable dans 50 % des cas en 2 mois environ.

Elle peut être encadrée par une corticothérapie ou des échanges plasmatiques.

On complète le geste par une radiothérapie locale en cas de thymome invasif.

Traitement immunosuppresseur

À discuter en cas d'échec des **anticholinestérasiques** seuls. On utilise la corticothérapie en première intention, puis les autres immunodépresseurs.

Corticothérapie

► *Modalités*

Prednisolone (***CORTANCYL***) : 1 mg/kg/j au début puis diminution progressive jusqu'à la dose minimale efficace.

► *Indications*

• Échec des **anticholinestérasiques** seuls et de la thymectomie.

• Formes généralisées.

Autres immunosuppresseurs

Cyclophosphamide (***ENDOXAN***) : à la dose de 2 mg/kg/j en cas d'échec des traitements précédents.

Azathioprine (***IMUREL***) : à la dose de 2 mg/kg/j. Alternative au **cyclophosphamide**, notamment chez le sujet âgé.

Gammaglobulines : parfois efficaces.

Plasmaphérèses

Indiquées à la phase aiguë des formes sévères pour passer un cap, ou en préparation à la chirurgie. Elles doivent être associées aux immunosuppresseurs.

ANTICHOLINESTÉRASIQUES

■ Pyridostigmine bromure

MESTINON					
4 à 8 cp. en 4 à 6 prises/j (1 à 2 cp. dans l'atonie intestinale)	20 cp. 60 mg	5,82		65 %	0,29

■ Ambénonium chlorure

MYTELASE					
3 à 10 cp. en 4 à 6 prises/j	50 cp. séc. 10 mg	5,68	I	65 %	0,11

■ Néostigmine

PROSTIGMINE					
2 à 5 amp. IM ou SC/j (1 à 2 mg dans l'atonie intestinale)	6 amp. 0,5 mg	3,04	I	65 %	0,51

PROPRIÉTÉS

Parasympathicomimétique par inhibition de l'acétylcholinestérase.
Résorption digestive faible, métabolisme et élimination urinaire.

INDICATIONS

Myasthénie.
Atonie intestinale (syndrome d'Ogilvie).

CONTRE-INDICATIONS

Allergie, asthme, maladie de Parkinson, obstruction mécanique des voies digestives ou urinaires.
Grossesse : innocuité non établie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éduquer le patient, lui apprendre les signes de surdosage et la conduite à tenir.

EFFETS SECONDAIRES

Risque de surdosage.

Signes muscariniques : crampes abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, hypersalivation, augmentation des sécrétions lacrymales et bronchiques, myosis, bradycardie.
Signes nicotiniques : crampes, fasciculations, soubresauts musculaires, risque de troubles de déglutition et respiratoires avec apnée dans les formes sévères.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

À éviter : **anticholinergiques**.
À associer avec précaution : **morphiniques** et **opiacés**.

ANTICHOLINESTÉRASIQUE	DÉBUT DE L'EFFET	DURÉE D'ACTION
Pyridostigmine standard forme LP	30 min 30 min	3 à 4 h 8 à 10 h
Ambénonium	30 min	4 à 6 h
Néostigmine	10 à 15 min	1 à 2 h

MYASTHÉNIE (2)

Crise myasthénique ou crise cholinergique

• Hospitalisation en urgence à proximité ou dans une unité de soins intensifs.
• Arrêt des **anticholinestérasiques**.
• Surveillance rapprochée :
– de la fonction respiratoire, de l'efficacité de la toux, de la déglutition ;
– intubation et ventilation assistée au moindre doute ;
– monitoring cardiaque.

► *Anticholinestérasiques*
Après 72 h de sevrage si surdosage en **anticholinestérasiques**, ou en urgence si crise myasthénique : **néostigmine** (***PROSTIGMINE***) : 1 amp. 2 à 5 fois/j IVL ou IM ou *per os* (***MYTELASE*** ou ***MESTINON***).

Éducation du patient

Elle est essentielle, le traitement de la myasthénie ne pouvant se faire correctement qu'avec la coopération du patient.

Informations générales

• Expliquer la maladie et son traitement au patient pour qu'il adapte les doses des **anticholinestérasiques** lui-même.
• Éviter les efforts musculaires inhabituels.
• Ne pas prendre d'autres médicaments sans avis médical, donner la liste des médicaments contre-indiqués.
• Informer le patient des risques du surdosage en **anticholinergiques** et apprendre au patient leurs effets secondaires.
• Prise en charge à 100 %.

Myasthénie et grossesse

• Pas de contre-indication à la grossesse.
• Pas de contre-indication à la prise d'**anticholinergiques** pendant la grossesse.
• Préférer la voie péridurale en cas d'anesthésie.
• Réanimation néonatale systématique car risque de myasthénie chez le nouveau-né (les anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine passent la barrière hémato-placentaire).

Tests diagnostiques dans la myasthénie

Conditions
Sous surveillance médicale, sous scope pour certains.
Dans les myasthénies à formes frustes (oculaires pures le plus souvent).
Pour certains, après injection de 0,25 mg d'atropine IV afin d'éviter les effets secondaires muscariniques.
Le test est positif si les signes cliniques régressent ou disparaissent après injection.

Test au **réversol**
10 mg en injection IV lente.
Effet en moins d'une minute. Durée d'action de quelques minutes.

Test à la ***PROSTIGMINE***
1 à 2 amp. en inj. IV lente ou IM.
Effet en 10 à 15 min et durée d'action pendant 30 min environ.

MYASTHÉNIE (3) - MÉDICAMENTS

Médicaments

Prévenir le patient que la myasthénie est une contre-indication absolue à certains médicaments et que d'autres sont à utiliser avec précaution.

Médicaments contre-indiqués ou à utiliser avec précaution dans la myasthénie

CONTRE-INDICATION ABSOLUE	À UTILISER AVEC PRÉCAUTION
En anesthésie : **Curares** sauf l'**atracurium** (***TRACRIUM***). **Benzodiazépines** : **flunitrazépam** (***ROHYPNOL***) et **midazolam** (***HYPNOVEL***). **Anesthésiques généraux** : **halothane**. **Myorelaxants** *et* **antispastiques** *:* **dantrolène** (***DANTRIUM***), **baclofène** (***LIORÉSAL***). **Antibiotiques** *:* **Aminosides**, **tétracyclines** injectables et **colistine** (***COLIMYCINE***). **Sels de magnésium** : ***EFIMAG***, ***MAGNÉ B6***, ***MAG 2***, etc. **Dérivés de la quinine** *:* – **quinine** (***QUININE***, ***QUINIMAX***, ***HEXAQUINE***, ***QUINOFORME***). – **hydroquinidine** (***SÉRÉCOR***). *Médicaments sulfhydrés :* **D-pénicillamine** (***TROLOVOL***), **tiopronine** (***ACADIONE***).	**Benzodiazépines** *:* **alprazolam** (***XANAX***), **bromazépam** (***LEXOMIL***), **chlordiazépoxide**, **clobazam** (***URBANYL***), **clonazépam** (***RIVOTRIL***), **clorazépate dipotassique** (***TRANXÈNE***), **clotiazépam** (***VÉRATRAN***), **diazépam** (***VALIUM***), **estazolam** (***NUCTALON***), **flunitrazépam** (***ROHYPNOL***), **loflazépate d'éthyle** (***VICTAN***), **loprazolam** (***HAVLANE***), **lorazépam** (***TÉMESTA***), **lormétazépam** (***NORDAZ***), **oxazépam** (***SÉRESTA***), **prazépam** (***LYSANXIA***), **témazépam** (***NORMISON***), **tétrazépam** (***MYOLASTAN***), **triazolam** (***HALCION***). **Carbamates** *:* **méprobamate** (***ÉQUANIL***, ***MÉPRONIZINE***). **Myorelaxants** *:* **idrocilamide**, **méphénésine**, **méthocarbamol**, **thiocolchicoside** (***COLTRAMYL***). **Hypnotiques** *:* **zopiclone** (***IMOVANE***) et **zolpidem** (***STILNOX***). *Autres :* **oxybutynine** (***DITROPAN***), **phénytoïne** (***DILANTIN*** et ***DI-HYDAN***), **β-bloquants**.

CRAMPES

Principes généraux

Définition

Une crampe se caractérise cliniquement par une douleur aiguë pendant laquelle le muscle devient dur. Cette contraction musculaire concomitante de la douleur la différencie des myalgies ou paresthésies.

Clinique

Symptôme fréquent des maladies neurologiques et musculaires, la conduite à tenir consiste surtout à rechercher la cause des crampes (*cf.* encadré ci-dessous).
Les dystonies focales sont un diagnostic différentiel (« crampe » des écrivains notamment) et sont traitées différemment (*cf.* Dystonies focales).

Conséquences thérapeutiques

Le traitement étiologique (s'il existe) est alors le plus efficace. Le traitement symptomatique est souvent décevant.

Traitement symptomatique

Traitement médicamenteux

Souvent décevant ; on peut utiliser des **dérivés de la quinine** (***HEXAQUINE***) 3 à 6 cp./j, ou 2 supp./j. À éviter les derniers mois de grossesse.

Mesures physiques

Réchauffement et massages sont souvent à associer utilement.

Traitement étiologique

- Traitement d'une artérite.
- Réhydratation en cas de déshydratation.
- Correction d'une dyskaliémie.
- Traitement substitutif d'une hypothyroïdie.
- Affections neurologiques.

Il n'y a hélas généralement pas de traitement étiologique pour les maladies neuromusculaires responsables de crampes.

Principales étiologies des crampes

Artérite des membres inférieurs.
Troubles hydroélectrolytiques :
– restriction hydrosodée exagérée,
– hypersudation,
– diarrhée chronique,
– insuffisance surrénale lente,
– traitement par **diurétiques**, **corticoïdes**, etc.

Effort musculaire important.
Crampes nocturnes.
Hypothyroïdie.
Affections neurologiques :
– certaines myopathies,
– sclérose latérale amyotrophique,
– certaines neuropathies périphériques.

QUININE (DÉRIVÉS)

■ Quinine + thiamine + goménol

HEXAQUINE					
2 à 6 cp./j en 3-4 prises 1 ou 2 sup./j	18 cp. (quinine 120 mg, thiamine 32 mg) 6 sup. (quinine 300 mg, thiamine 90 mg)	2,31 2,43	I I	35 % 35 %	0,13 0,41

PROPRIÉTÉS

La **quinine** a une action curarisante et antitétanique modérée sur le muscle strié. Son action sur le muscle cardiaque aux doses préconisées est sans conséquence. Elle peut antagoniser la phytostigmine et aggraver un bloc neuromusculaire.

Absorption rapide, 70 % de liaison aux protéines plasmatiques, élimination urinaire, disparition quasi complète de la **quinine** 24 h après arrêt du traitement.

INDICATIONS

Proposée dans les crampes musculaires.

CONTRE-INDICATIONS

Myasthénie, maladie de Stokes-Adams, fibrillation auriculaire, traitement concomitant par **quinidine** ou **chloroquine**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : quelques cas d'anomalies oculaires ou d'atteintes auditives ont été signalés lors de la prise de fortes doses de **quinine** durant la grossesse. Cependant peu de risques aux doses préconisées.

Allaitement : possible.

EFFETS SECONDAIRES

Possibilité de bourdonnements d'oreille et de manifestations cutanées à fortes doses.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Quinidine, **chloroquine** : association contre-indiquée.

SOMMEIL (PATHOLOGIE DU) (1)

Le syndrome de Gélineau fait partie des pathologies responsables d'un excès de sommeil. Il se caractérise par la tétrade : narcolepsie (somnolence diurne excessive et accès paroxystiques de sommeil), cataplexie (chute brutale du tonus musculaire survenant par accès), hallucinations hypnagogiques et paralysies du sommeil.

Outre une prédisposition génétique (HLA DR2 DQ1), le diagnostic est fait sur un enregistrement polysomnographique et le test itératif de latence d'endormissement réalisés dans certains centres spécialisés.
C'est seulement à la suite de ces examens que l'on pourra proposer un traitement adapté.

Traitement de la narcolepsie

Traitement de référence

C'est le **modafinil** (***MODIODAL***) : à l'heure actuelle, il a remplacé les **amphétamines**. ***MODIODAL*** : 100 mg le matin pendant 8 j, puis 200 mg le matin (ou 100 mg matin et midi). Si besoin, on peut augmenter les doses jusqu'à 400 mg/j. Noter qu'il est peu actif sur la cataplexie.

NB : Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux centres du sommeil. Il faut avoir établi le diagnostic sur les données d'enregistrement du sommeil. Le patient doit revoir le spécialiste 1 fois/an. Dans l'intervalle, le renouvellement est possible par tout prescripteur.

Autres traitements de la narcolepsie

En cas d'échec, on peut utiliser d'autres stimulants centraux. En pratique, on utilise :
– **amphétamines** et dérivés : elles ne sont pratiquement plus utilisées en France, on préfère à l'heure actuelle le **méthylphénidate** (***RITALINE***) : 10 mg matin et midi (mieux toléré et de demi-vie plus courte) ;
– **oxybate de sodium** (***XYREM***) : 4,5 g/j en 2 prises à distance des repas, prescription réservée aux neurologues et aux médecins exerçant dans les centres de sommeil ;
– **antidépresseurs** stimulants : **fluoxétine** (***PROZAC***) : 20 mg le matin, ou **clomipramine** (***ANAFRANIL***) : 10 mg matin et midi.

Siestes

Conseiller des siestes régulières au patient, de durée limitée (moins de 20 min) réparties dans la journée, en particulier aux heures de somnolence maximale (après le déjeuner, en fin d'après-midi).

Traitement de la cataplexie

À ne traiter que si le patient s'en plaint !
• **Antidépresseurs tricycliques** : **clomipramine** (***ANAFRANIL***) : 10 mg matin et midi (10 à 75 mg/j), ou
• **Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine** : **fluoxétine** (***PROZAC***) : 20 à 60 mg/j, ou

Insomnie nocturne

Symptôme fréquemment associé et contribuant à la somnolence diurne.
On peut faire appel aux **hypnotiques** usuels, par exemple ***IMOVANE*** : 1 cp. le soir au coucher, ou même à un produit utilisé en anesthésie : **hydroxybutyrate de sodium** (**gamma-OH**) : 1/2 amp. *per os* (utiliser *per os* la forme injectable) au coucher renouvelable 1 fois dans la nuit. Cette molécule semble avoir l'avantage de pouvoir également agir sur les cataplexies.

NARCOLEPSIE (1) - AGONISTE ALPHA-1-ADRÉNERGIQUE

■ Modafinil

MODIODAL					
2 à 4 cp. en 2 prises (matin et midi)	30 cp. 100 mg	95,51	I	65 %	3,18

PROPRIÉTÉS

Effet éveillant non amphétaminique, en partie lié à une potentialisation α_1-adrénergique spécifiquement au niveau cérébral.
Résorption bonne mais lente, métabolisme hépatique, élimination urinaire, demi-vie de 10 à 12 h.

INDICATIONS

Narcolepsie avec ou sans cataplexie.
Hypersomnies idiopathiques.

Le diagnostic clinique doit être confirmé par un enregistrement polysomnographique, un test itératif des latences d'endormissement, réalisés dans un centre d'exploration du sommeil.

CONTRE-INDICATIONS

Anxiété majeure.
Grossesse : innocuité non établie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance hépatique grave : diminuer la posologie de moitié.
Surveillance de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque chez les hypertendus.

EFFETS SECONDAIRES

Transitoires : sensation de tension interne, d'excitation, d'insomnie ou d'anorexie. Régressif à l'arrêt ou à la diminution de posologie.
Troubles digestifs, céphalées, éruptions cutanées.
Exceptionnellement : dyskinésies bucco-faciales.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Contraceptifs oraux : risques de diminution de l'efficacité contraceptive des pilules mini- ou microdosées (car inducteur enzymatique). Utiliser de préférence les **contraceptifs normodosés** ou un autre type de contraception.
Cyclosporine : diminution de l'efficacité de l'**immunosuppresseur**.

NB : Médicament d'exception. Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie et/ou aux centres du sommeil.
Renouvellement de la prescription initiale, dans les périodes intermédiaires, par tout prescripteur.

SOMMEIL (PATHOLOGIE DU) (2)

Syndrome d'apnées du sommeil

5 à 7 % de la population générale mais 15 % de la population chez les personnes de plus de 70 ans.
Facteur de risque indépendant d'accident vasculaire cérébral.

Mesures générales

Perte de poids, hygiène de sommeil et de vie, éviter la position dorsale la nuit.

Pression positive continue (PPC) avec masque nasal

Délivre une pression fixe ou variable et maintient les voies aériennes supérieures ouvertes.
Importance de la formation à la machine pour obtenir une bonne observance.

Orthèse d'avancée mandibulaire

Si IAH entre 10 et 30/h (gouttière dentaire qui maintient le mandibule en position un peu avancée, ce qui diminue l'obstruction.
Prescription de 2e intention si appareillage PPC mal supporté ou inefficace.

Chirurgie

Vélaire, radiofréquence ou laser sur le voile.
Chirurgie bimaxillaire rarement.

Ce traitement permet une amélioration de la qualité de vie des patients, une diminution de la morbidité et de la mortalité cardio et cérébrovasculaire et diminue le risque d'accidents de la route.

Association française Apnées du sommeil et orthèse : 23 rue Vernet 75008 Paris. Tél. : 01 17 47 76 51 ; contact@afaso.fr.

Syndrome des jambes sans repos (SJSR)

8,5 % de la population

Compulsion (besoin irrésistible de bouger les membres inférieurs) associée souvent des paresthésies.
Gêne maximale au repos (position assise ou couchée).
Gêne soulagée par le mouvement (marche, massages, étirements). Essentiellement le soir et la nuit.

Parfois il existe des mouvements anormaux des jambes pendant le sommeil. Ces troubles génèrent une insomnie, une gêne sévère au niveau des membres. Ils peuvent affecter la vie familiale, sociale et professionnelle.

Étiologies

- Forme idiopathique : liée à un trouble du métabolisme, due à la dopamine.
- Formes secondaires ;

– maladies : insuffisance rénale chronique avec dialyses, polyarthrite rhumatoïde, neuropathies ;
– médicaments : **théophylline**, **antidépresseurs** et **neuroleptiques** ;
– surconsommation de café, de thé ;
– carence en fer ;
– grossesse.

Traitement

Activité physique régulière, mobilisation (exercices d'extension) des jambes avant le coucher, bains chauds et froids, massages.
L-dopa.
Agonistes dopaminergiques : **ropinirole** (***ADARTREL***) et **pramipexole** (***SIFROL***) qui ont une AMM pour les formes idiopathiques très sévères.
Benzodiazépines éventuellement **clonazépam**. Problème d'accoutumance.
Association française des personnes affectées par le syndrome des jambes sans repos : Tél : 03 88 30 37 24 ; http://www.afsjr.fr.

NARCOLEPSIE (2)

■ Oxybate de sodium

XYREM					
Diluer chaque dose dans 60 mL d'eau (godet doseur) avant l'ingestion 4,5 g/j à fractionner en 2 prises de 2,25 g Augmenter par paliers de 1,5 g/j tous les 15 j. Max. 9 g/j en 2 prises	1 fl. (180 mL) + 1 ser. de 10 mL graduée de 0,25 en 0,25 g	HOP	S		

PROPRIÉTÉS

Dépresseur du système nerveux central, réduit la somnolence diurne excessive, la cataplexie et modifie l'architecture du sommeil. Mécanisme d'action pasnon connu.
Absorption diminuée en cas de repas riche en graisses, 1 % de liaison aux protéines plasmatiques, élimination sous forme de gaz carbonique.

INDICATIONS

Traitement de la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la molécule, déficience en semi-aldéhyde succinique-déshydrogénase, traitement par **opiacés** ou **barbituriques**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prescription limitée à 28 j.
Risque d'abus médicamenteux, de dépression respiratoire et d'épilepsie.

EFFETS SECONDAIRES

Vertiges, nausées, céphalées. Et aussi : anorexie, HTA.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Alcool, **sédatifs**.

Ophtalmologie

SOMMAIRE

MALADIES

Brûlures oculaires (1) 1388
Brûlures oculaires (2) 1389
Cataracte (1) 1390
Cataracte (2) 1392
Cataracte (3) 1394
Chalazion 1396
Conjonctivites infectieuses (1) 1398
Conjonctivites infectieuses (2) 1400
Conjonctivites allergiques - Conjonctivites par sécheresse oculaire 1402
Dacryocystite aiguë 1408
Décollement de rétine (1) 1412
Décollement de rétine (2) 1413
Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (1) 1414
Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (2) 1415
Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (3) 1416

MÉDICAMENTS

Collyre anti-œdémateux 1391
Collyres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (1) 1393
Collyres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (2) - pharmacologie 1395
Pommades corticoïdes à usage ophtalmologique 1397
Antibiotiques locaux (1) - collyres 1399
Antibiotiques locaux (2) - collyres 1401
Antibiotiques locaux (3) - pommades 1403
Collyres antiallergiques (1) 1404
Collyres antiallergiques (2) 1405
Collyres antihistaminiques H_1 (anti-H_1) (1) 1406
Collyres antihistaminiques H_1 (anti-H_1) (2) - pharmacologie 1407
Antiseptiques pour lavage oculaire (1) - collyres 1409
Antiseptiques pour lavage oculaire (2) - solutés 1410
Antiseptiques pour lavage oculaire (3) - pharmacologie 1411
Molécule à action antiangiogénique par voie intraveineuse 1417

Ectropion 1420
Entropion 1420
Orgelet 1420
Obstruction des voies lacrymales 1421
Glaucomes (1) 1422
Glaucomes (2) 1424
Glaucomes (3) 1426
Hémorragies sous-conjonctivales 1437
Kératites (1) 1438
Kératites (2) 1440
Kératites (3) 1441
Lentilles de contact (1) 1442
Lentilles de contact (2) - accidents des lentilles 1443
Oblitération de l'artère centrale de la rétine (OACR) 1444
Oblitération de la veine centrale de la rétine (OVCR) 1445
Plaies et corps étrangers oculaires 1446
Rétinopathie diabétique (RD) 1447
Sclérites - Épisclérites 1448
Strabisme et autres troubles visuels de l'enfant (1) 1450
Strabisme et autres troubles visuels de l'enfant (2) 1451
Uvéites (1) 1452
Molécule à action antiangiogénique par voie intravitréenne 1418
Antiglaucomateux par voie générale (1) 1423
Antiglaucomateux par voie générale (2) 1425
Collyres antiglaucomateux (1) - collyres parasympathicomimétiques (myotiques) 1427
Collyres antiglaucomateux (2) - collyres bêtabloquants (1) 1428
Collyres antiglaucomateux (3) - collyres bêtabloquants (2) 1429
Collyres antiglaucomateux (4) - collyres bêtabloquants (3) - pharmacologie 1430
Collyres antiglaucomateux (5) - collyres bêtabloquants + pilocarpine 1431
Collyres antiglaucomateux (6) - collyre inhibiteur de l'anhydrase carbonique 1432
Collyres antiglaucomateux (7) - collyres alpha-2-adrénergique 1433
Collyres antiglaucomateux (8) - collyres sympathomimétiques 1434
Collyres antiglaucomateux (9) - collyres analogues de la prostaglandine F2-alpha 1435
Collyres antiglaucomateux (10) - collyres analogues de la prostaglandine F2-alpha en association 1436
Cicatrisants cornéens 1439
Collyres mydriatiques (1) 1453

Uvéites (2) 1454
Zona ophtalmique 1458
Syndrome sec oculaire 1460
Collyres mydriatiques (2) - pharmacologie 1455
Collyres corticoïdes 1456
Pommades ophtalmiques corticoïdes + antibiotiques 1457
Antiviral antiherpétique ophtalmique 1459
Collyres ou gels pour œil sec (1) 1461
Collyres ou gels pour œil sec (2) 1462
Collyres ou gels pour œil sec (3) 1463

BRÛLURES OCULAIRES (1)

Les brûlures oculaires sont fréquentes ; leur pronostic est surtout mauvais en cas de brûlures chimiques.

Brûlures chimiques

Elles sont d'autant plus graves qu'il s'agit d'une **base** ou d'un produit **concentré** (soude, potasse, ammoniaque, ciment, chaux). En effet, les bases ont un grand pouvoir de pénétration dans les tissus profonds de l'œil ; des complications graves peuvent apparaître, même tardivement.
Le pronostic est étroitement lié à la rapidité de mise en œuvre du traitement. *Chaque minute compte* +++.

Traitement en urgence sur les lieux même de l'accident

• Lavage *immédiat, abondant, et prolongé* (15 à 30 min) à l'eau du robinet, à l'eau minérale, voire à la ***DIPHOTÉRINE*** (molécule chélatrice polyvalente : acide et base) des globes et des culs-de-sac conjonctivaux en maintenant fermement les paupières ouvertes.

> • Noter les références exactes du produit responsable (nom de marque, nom chimique, concentration, pH) ; au mieux, amener l'étiquette du flacon, ou le flacon lui-même aux urgences ophtalmologiques.

Traitement en urgence en milieu ophtalmologique

• Après instillation d'un collyre anesthésique, **oxybuprocaïne** (***CÉBÉSINE***), répéter le lavage facilité par la pose d'un blépharostat, évacuer les éventuels fragments solides de caustique en déplissant les culs-de-sac conjonctivaux, et laver les voies lacrymales.
• Dresser un bilan initial extrêmement soigneux des lésions.
• Établir un pronostic.
• Téléphoner au centre antipoison pour se renseigner sur la nature et le pH du caustique.
• **En cas de brûlure par base**, ponction évacuatrice de la chambre antérieure en salle d'opération (si l'accident est récent, pour limiter la diffusion du toxique) et injection intracamérulaire de **corticoïdes** (**dexaméthasone**) dans la chambre antérieure pour diminuer l'inflammation.

Prescription

La durée du traitement est fonction de la nature et de la gravité des lésions.
• **Antibiotiques** pour prévenir la surinfection.
Ex. : **rifamycine** (***RIFAMYCINE CHIBRET***) 1 gtte x 4/j.
• Cycloplégiques pour diminuer les douleurs et empêcher les synéchies.
Ex. : **atropine collyre 1 %** (***ATROPINE ALCON***) 1 gtte x 2/j.
• **Cicatrisants cornéens**.
Ex. : **cyanocobalamine** (***VITAMINE B12 ALLERGAN***) 1 gtte x 4/j et **rétinol** (***VITAMINE A DULCIS pommade ophtalmique***) 1 gtte x 3/j dans le cul-de-sac conjonctival inférieur.
• **Corticoïdes** selon les cas.
Ex. : ***CHIBRO-CADRON*** x 4/j, ou injections latérobulbaires ou sous-conjonctivales de **dexaméthasone** si la réaction inflammatoire est importante.
• Autres traitements.
– **Antalgiques** par voie générale si besoin : ***DOLIPRANE*** 500 mg : 2 cp. en cas de douleur sans dépasser 6 cp./j.
– Verre scléral perforé si risque de symblépharon.
– Pansement oculaire.
Le pronostic reste sombre, les complications nombreuses, en particulier en cas de brûlures par **base** : taie cornéenne (opacification secondaire de la cornée), symblépharon (fusion cicatricielle de la conjonctive à la paupière), rétraction cicatricielle des paupières.

> Les collyres anesthésiques locaux doivent impérativement être réservés aux actes professionnels car leur usage répété est toxique pour l'épithélium cornéen.
> Ne surtout ni les prescrire ni les confier aux patients ++++.

BRÛLURES OCULAIRES (2)

Brûlures par UV : coup d'arc des soudeurs, ophtalmie des neiges

Elles entraînent une kératite ponctuée superficielle (KPS) après quelques heures de latence (typiquement, la violente douleur qui réveille le patient à 3 h du matin) : photophobie, larmoiement, œil rouge, douloureux.

La **prescription** comporte :

• **Antibiotiques**.

Ex. : ***RIFAMYCINE CHIBRET collyre*** 1 gtte x 4/j pendant 8 j.

• **Cicatrisants cornéens**.

Ex. : ***VITAMINE B12 ALLERGAN*** 1 gtte x 4/j et ***VITAMINE A DULCIS pommade ophtalmique*** le soir dans le cul-de-sac conjonctival pendant 8 j.

• Cycloplégiques.

Ex. : ***ISOPTO-HOMATROPINE 1 % collyre*** 1 gtte x 3/j, tant que la douleur persiste ; le patient peut l'arrêter de lui-même au bout de 2-3 j. Prévenir le patient de la gêne visuelle entraînée par la cycloplégie et la mydriase (éblouissement, gêne à la lecture de près, mydriase).

• Autres traitements.

Antalgiques par voie générale si besoin : ***DOLIPRANE*** 500 mg, 2 cp. x 3/j.

Il s'agit d'une pathologie souvent bénigne. La cicatrisation cornéenne se fait en 48 h.

Brûlures par gaz lacrymogènes

Les suspensions donnent une irritation très douloureuse, mais sans gravité, des conjonctives et de la cornée. Il s'agit aussi d'une kératite ponctuée superficielle : KPS (*cf.* symptômes ci-dessus).

Prise en charge aux urgences

– 1 goutte de ***CÉBÉSINE***.
– Puis lavage oculaire au sérum physiologique.
– Rinçage du visage à grande eau (eau du robinet).

Traitement à domicile

Avant tout, quitter le plus tôt possible tous les vêtements imprégnés, et prendre une douche énergique, avec lavage des cheveux pour se débarrasser de toutes les particules qui continuent à être irritantes.

Le traitement allie **antibiotiques locaux**, **cicatrisants cornéens** en collyre et pommade, cycloplégiques, et **antalgiques** par voie générale (même prescription que pour les brûlures par UV).

Brûlures thermiques

Généralement, l'atteinte est limitée aux paupières, grâce au réflexe d'occlusion.

Traitement d'une brûlure de la paupière :
– nettoyage au sérum physiologique ;
– tulle gras pour favoriser la cicatrisation et empêcher la formation des croûtes qui sont source d'infection ; ex. : ***JELONET*** x 3/j ;
– pansement avec rondelle oculaire volontiers humide et ***MICROPORE***.

CATARACTE (1)

Définition

La cataracte se définit comme une opacité du cristallin uni- ou bilatérale entraînant une baisse de l'acuité visuelle.

Le cristallin est une lentille transparente, biconvexe, avasculaire, située dans un plan frontal, juste en arrière de l'iris. Chez le sujet âgé, et dans certaines circonstances (traumatisme oculaire, diabète, uvéites, hyperparathyroïdie, corticoïdes, etc.), le cristallin s'opacifie : c'est la cataracte. La cataracte est l'évolution normale de tout cristallin, atteignant un « certain âge ».

Traitement chirurgical

C'est le seul traitement curatif de la cataracte. Il consiste à extraire le cristallin cataracté, et à le remplacer par un « implant » ou cristallin artificiel. C'est l'importance de la gêne visuelle entraînée par la cataracte qui conditionne le choix du moment de l'intervention.

Préparation préopératoire

- Consultation d'anesthésie et bilan préopératoire (biologie, radiographie pulmonaire, ECG).
- Calcul de la puissance de l'implant cristallinien (elle est fonction des rayons de courbure cornéens et de la longueur axiale du globe oculaire).

Modes d'hospitalisation

Le plus souvent, le patient est hospitalisé pour la journée (ambulatoire). Quelquefois, il ne sort que le lendemain de l'intervention.

Soins préopératoires

- Dilatation pupillaire 2 h avant l'intervention : **atropine collyre 1 %**, ***MYDRIATICUM***, ***NÉOSYNÉPHRINE FAURE*** , 1 gtte de chaque toutes les 10 min.
- **AINS**, ***OCUFEN 0,03 % collyre*** : 1 gtte toutes les 10 min.

Types d'anesthésie

L'anesthésie loco-régionale de l'œil et des paupières ou l'anesthésie topique (par collyre) sont les techniques les plus utilisées.

COLLYRE ANTI-ŒDÉMATEUX

■ Diméticone

OPHTASILOXANE					
1 gtte x 4 à 6/j	10 mL (fl.)	9,79		NR	0,98

PROPRIÉTÉS

Pansement protecteur et lubrifiant de l'œil.

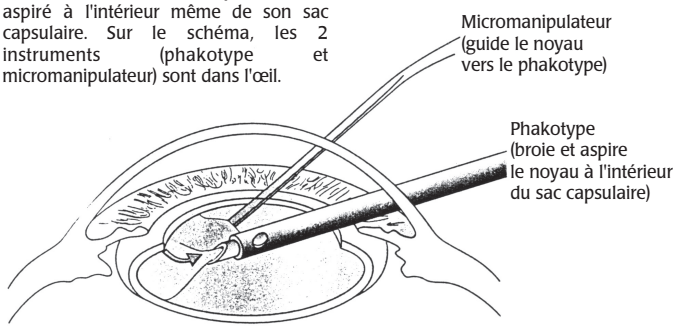
INDICATIONS

Œdème de cornée.

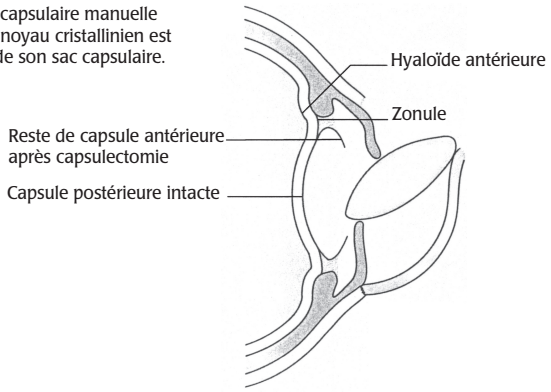
Prévention des symblépharons en cas de brûlures ou traumatismes oculo-palpébraux d'origine thermique, caustique ou phototraumatique.

CATARACTE (2)

Phakoémulsification : le noyau cristalli-nien est émulsifié puis aussitôt aspiré à l'intérieur même de son sac capsulaire. Sur le schéma, les 2 instruments (phakotype et micromanipulateur) sont dans l'œil.



Extraction extracapsulaire manuelle du cristallin : le noyau cristallinien est extrait en bloc de son sac capsulaire.



COLLYRES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS) (1)

■ Indométacine collyre

INDOCOLLYRE					
1 gtte x 3 à 4/j	5 mL (fl.)	3,97	I	65 %	0,79
	20 unidoses de 0,35 mL	3,85	I	65 %	0,19
	50 unidoses de 0,35 mL	HOP	I		

■ Flurbiprofène

OCUFEN					
Solution à 0,03 % 1 gtte x 3 à 4/j	5 mL (fl.) 20 unidoses de 0,4 mL	3,39 3,65	II II	65 % 65 %	0,68 0,18

■ Diclofénac collyre

VOLTARÈNE collyre					
1 gtte x 3 à 4/j	20 unidoses de 0,3 mL à 0,1 %	8,02	II	NR	0,40
	100 unidoses de 0,3 mL à 0,1 %	24,61	II	NR	0,25

■ Kétorolac

ACULAR collyre					
1 gtte x 3 à 4/j	5 mL à 0,5 % (fl.)	3,39	I	65 %	0,68

CATARACTE (3)

Techniques opératoires

► *Extraction du cristallin*

Comme la plupart des interventions chirurgicales en ophtalmologie, l'extraction du cristallin est réalisée sous microscope opératoire.

L'extraction est extracapsulaire (EEC) ; le cristallin est retiré en laissant en place la capsule postérieure, ce qui permet d'implanter en chambre postérieure.

Il existe 2 techniques d'EEC :

• la phakoémulsification.

C'est la technique de référence. Elle consiste à fragmenter et à aspirer le cristallin à l'aide d'ultrasons. Cette technique permet une ouverture cornéenne très petite donc une récupération visuelle rapide.

• l'EEC manuelle.

On la réserve aux cataractes très dures et très évoluées que les ultrasons n'arrivent pas à fragmenter. On retire le cristallin par une large ouverture cornéenne que l'on suturera en fin d'intervention.

► *Implantation*

Un implant cristallinien dont la puissance a été préalablement mesurée, puisqu'elle est adaptée à chaque patient, est introduit dans l'œil à la place du cristallin.

Dans les très rares cas où l'implantation n'est pas possible, la correction de l'aphakie doit être assurée par une lentille de contact (qui agrandit l'image de 10 %, avec problèmes de manipulation et de tolérance) ou par un verre correcteur en cas d'aphakie bilatérale (qui présente l'inconvénient d'agrandir l'image de 30 % et de rétrécir le champ visuel).

Soins postopératoires

Le patient sort sous traitement par **collyres antibiotiques** et **anti-inflammatoires** (ex. : ***CHIBRO-CADRON*** 1 gtte x 3/j, **mydriatiques** (ex. : ***MYDRIATICUM*** 1 gtte x 3/j), **AINS** (ex. : ***OCUFEN 0,03*** % x 4/j), ***OPHTASILOXANE*** si œdème cornéen, ainsi que muni d'une coque protectrice sur l'œil opéré, à porter la nuit pendant 3 sem. Il doit éviter les efforts, les poids lourds et de se pencher en avant.

Il sera revu en consultation à J1, à 1 sem. et à 1 mois. Il faudra prévoir une correction optique lorsque la cornée aura cicatrisé (3 sem. pour une phakoémulsification, 3 mois pour une EEC manuelle). En cas de suture cornéenne, les fils seront retirés au sixième mois postopératoire.

Complications

► *Complications précoces*

• Hypertonie : ***DIAMOX*** et ***DIFFU-K***.

• Infection (endophtalmie) +++ ; complication redoutable ; son traitement doit être réalisé en urgence : hospitalisation, antibiothérapie après identification du germe si possible (PCA : ponction de chambre antérieure). Les **antibiotiques** sont administrés par injections intravitréennes (répétées tous les 3 j), ainsi que par voie IV et locale (collyres renforcés). Le pronostic visuel est réservé.

► *Complications tardives*

• Décollement de rétine.

• Opacification secondaire de la capsule postérieure.

• Endophtalmie chronique.

• Œdème maculaire cystoïde (syndrome d'Irvine-Gass).

COLLYRES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS) (2) PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibant la production des prostaglandines de l'œil, utilisés pour réduire ainsi l'inflammation postopératoire.

INDICATIONS

Prévention de l'inflammation postopératoire, après intervention sur le segment antérieur (cataracte, trabéculectomie) ; prévention de l'œdème maculaire cystoïde survenant après extraction de cataracte.
Aide à maintenir la mydriase peropératoire.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants ; kératites herpétiques.

Grossesse : aucun effet malformatif n'a été signalé.
Contre-indication à partir du 6e mois : au cours du troisième trimestre, les **AINS** exposent le fœtus à une hypertension artérielle pulmonaire par fermeture prématurée du canal artériel et en fin de grossesse à un allongement du temps de saignement.
Allaitement : innocuité non démontrée.
Lentilles de contact : à éviter en raison du risque d'adsorption du chlorure de benzalkonium sur la lentille.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Utiliser avec prudence en cas d'allergie à l'**aspirine** ou aux **AINS**.

EFFETS SECONDAIRES

Brûlures et rougeurs oculaires.

CHALAZION

Définition

C'est un granulome inflammatoire dû à la rétention des sécrétions des glandes de Meibomius situées dans l'épaisseur de la paupière. Il se présente comme une tuméfaction palpébrale inflammatoire disgracieuse et susceptible de surinfection.

Traitement

• **On essaie d'abord un traitement médical local.**

• Massage des paupières après les avoir réchauffées à l'aide d'un gant de toilette tiède et humide pendant 5 à 10 min, de façon à ramollir les sécrétions par la chaleur puis à les évacuer, puis application d'une pommade **antibiotique-corticoïde**.
Ex. : **oxytétracycline + dexaméthasone (*STERDEX*)** 1 application dans l'œil et sur la paupière x 2/j pendant 15 j.

• **En cas d'échec : exérèse chirurgicale**, après avoir vérifié le bilan d'hémostase. Celle-ci peut se faire dans la salle de petite chirurgie. Après avoir anesthésié la paupière, on la retourne pour exposer sa face profonde, puis on effectue une petite incision au bistouri jusqu'au tarse en regard du chalazion, et on évacue à la curette son contenu.

• **Recherche d'une cause en cas de récidives** (hétérophorie, astigmatisme, diabète).

POMMADES CORTICOÏDES À USAGE OPHTALMOLOGIQUE

■ Triamcinolone + néomycine

CIDERMEX					
1 à 2 appl./j	3 g (tube)	5,97	I	NR	1,99

■ Dexaméthasone + oxytétracycline

STERDEX					
1 à 3 appl./j	12 unidoses de 1,6 mg	2,50	I	35 %	0,21

■ Dexaméthasone + néomycine + polymyxine B

MAXIDROL					
1 à 2 appl./j	3 g (tube)	1,94	I	35 %	0,65

PROPRIÉTÉS

Action anti-inflammatoire sur le segment antérieur de l'œil et ses annexes.

INDICATIONS

Blépharites, chalazions, orgelets.

CONTRE-INDICATIONS

Formelles :
– ulcère cornéen (risque de perforation) ;
– infection oculaire d'origine virale (en particulier herpès cornéen ou zona ophtalmique : aggravation de l'infection).

Hypersensibilité à l'un des composants.

Grossesse : pas d'étude contrôlée chez la femme enceinte.

Allaitement : passage systémique présent, possibilité de passage dans le lait maternel.

EFFETS SECONDAIRES

Retard de cicatrisation des plaies cornéennes et sclérales.
Aggravation des infections oculaires d'origine virale (herpès, zona).
Hypertonie oculaire : risque de glaucome cortisonique (sauf ***FLUCON***).
Risque de cataracte cortisonique (sous-capsulaire postérieure) lors des traitements prolongés.
Examen au biomicroscope préalable afin d'éliminer une contre-indication au traitement.
Surveillance de la pression intraoculaire (risque d'augmentation) et du cristallin (produit cataractogène) en cas de traitement prolongé.

CONJONCTIVITES INFECTIEUSES (1)

Une conjonctivite est une inflammation de la muqueuse conjonctivale qui tapisse la face postérieure des paupières et la face antérieure de la sclère.
Une conjonctivite se manifeste par :
– une hyperhémie conjonctivale ;
– sans douleur, sans baisse visuelle ;
– des sécrétions.
On distingue 3 grands types de conjonctivites : les conjonctivites infectieuses (bactériennes ou virales), les conjonctivites allergiques et les conjonctivites par sécheresse oculaire.

Conjonctivites infectieuses

Mesures d'hygiène concernant les conjonctivites infectieuses

Pour toutes les conjonctivites infectieuses, les mesures d'hygiène sont essentielles pour éviter la contamination.
Conseils concernant le médecin
– Se laver les mains et désinfecter le matériel après chaque patient.
– Mettre des gants pour l'examen de tout patient suspect de conjonctivite infectieuse et utiliser des collyres unidoses pour la poursuite de l'examen.
Conseils concernant le malade
– Expliquer au patient que la conjonctivite infectieuse est très contagieuse, et qu'il doit appliquer des mesures d'hygiène stricte pour éviter de la transmettre à son entourage +++.
– Éviter de toucher ou gratter ses yeux.
– Se laver souvent les mains, en particulier après tout contact avec les yeux (après avoir mis les collyres).
– Affaires de toilette et linge de maison personnels (savon, serviettes, mouchoirs, draps, etc.).
– Consultation des proches si apparition de symptômes similaires.
– Arrêt de travail à discuter dans certains métiers (enseignants, personnel médical et paramédical, etc.).
– Interdiction de tout port de lentilles de contact pendant toute la durée de l'infection.
– Ne pas interrompre prématurément le traitement ou diminuer la posologie : mettre des gouttes au moins 6-8 fois par jour pendant 48 h, puis 4 fois par jour pendant suffisamment longtemps (spontanément, les patients ont tendance à arrêter leur traitement dès l'amélioration des symptômes).

Conjonctivites bactériennes

► *Conjonctivites à germes banaux*
Elles sont souvent bilatérales, les sécrétions sont purulentes et les yeux très collés. Les germes en cause sont les staphylocoques, les streptocoques, les entérobactéries, le pyocyanique et *Haemophilus*.
• Nettoyage des sécrétions : sérum physiologique en unidoses.
• Collyre ou **pommade antibiotique** ; ex. : ***RIFAMYCINE CHIBRET collyre*** 1 gtte x 8/j pendant 48 h puis x 4/j pour une durée totale de 10 j.
NB : Un frottis conjonctival est réalisé en cas de résistance au traitement dans le but d'adapter l'antibiothérapie.

► *Conjonctivites à Chlamydiae*
Les *Chlamydiae* sont responsables du trachome à l'état endémique en Afrique du Nord, en Asie, et sont plus fréquemment en France les agents des conjonctivites à inclusions.
Le traitement antibiotique repose sur les **tétracyclines**.
Ex. : **oxytétracycline** à 1 % : ***POSICYCLINE collyre*** 1 gtte x 6/j et ***POSICYCLINE pommade*** 1 à 3 applications/j surtout le soir ; **doxycycline** (***VIBRAMYCINE N***) 2 cp. à midi au cours du repas pendant 15 j.

ANTIBIOTIQUES LOCAUX (1) - COLLYRES

Fluoroquinolones

Norfloxacine

CHIBROXINE					
1 gtte x 4 à 8/j	5 mL (fl.)	3,68	I	65 %	0,74

Ofloxacine

EXOCINE					
1 gtte x 4 à 8/j	5 mL (fl.)	3,56	I	65 %	0,71

Ciprofloxacine

CILOXAN					
1 gtte x 4 à 8/j	5 mL (fl.)	5,06	I	65 %	1,01

Aminosides

Gentamicine

GENTALLINE					
1 goutte x 4 à 8/j	5 mL (fl.)	2,70	I	NR	0,54
GENTAMICINE CHAUVIN					
1 goutte x 4 à 8/j	5 mL à 0,3 % (fl.)	1,71	I	65 %	0,34

Tobramycine

TOBREX					
1 gtte x 4 à 8/j	5 mL (fl.)	3,15	I	65 %	0,63
TOBRABACT					
1 gtte x 4 à 8/j	5 mL (fl.)	2,22	I	65 %	0,44

Néomycine + polymyxine B

CÉBÉMYXINE					
1 gtte x 4 à 8/j	10 mL (fl.)	2,75	I	35 %	0,28

CONJONCTIVITES INFECTIEUSES (2)

Conjonctivites virales

Ce sont les plus fréquentes des conjonctivites infectieuses.
Souvent, il existe une adénopathie prétragienne satellite.

► *Conjonctivites à adénovirus*
Les *adénovirus* entraînent non seulement une conjonctivite, mais aussi une atteinte cornéenne : on parle donc de kératoconjonctivites épidémiques. Elles sont extrêmement contagieuses, en général bénignes, mais peuvent laisser des séquelles cornéennes (nodules sous-épithéliaux).
• Nettoyage des sécrétions : sérum physiologique en unidoses.
• Aucun traitement antiviral n'a réellement fait ses preuves contre l'adénovirus.
• Les **antibiotiques** ne font qu'éviter une surinfection bactérienne.
Ex. : ***RIFAMYCINE CHIBRET collyre*** 1 gtte x 8/j pendant 48 h puis x 4/j ± ***RIFAMYCINE CHIBRET pommade*** au coucher pour une durée totale de 10 j.
• **Cicatrisants cornéens** en cas d'atteinte épithéliale.
Ex. : **cyanocobalamine** à 0,05 % (***VITAMINE B12 ALLERGAN collyre***) 1 gtte x 4/j + **rétinol** (***VITAMINE A DULCIS pommade OPH***) 1 application au coucher.
• Agents mouillants : ***CELLUVISC unidoses*** 1 dose x 6/j.
• Les **collyres corticoïdes** sont à éviter +++ : même s'ils font rapidement diminuer la rougeur oculaire, ils prolongent la réplication virale et donc la période contagieuse. Ils peuvent être nécessaires de façon différée en cas de nodules sous-épithéliaux séquellaires.

L'usage des **collyres corticoïdes** doit être strictement réservé aux ophtalmologistes, qui seuls, peuvent examiner le patient à la lampe à fente et assurer le diagnostic et la surveillance du traitement. En cas d'erreur diagnostique avec une infection herpétique, leur prescription peut faire flamber une kératoconjonctivite à herpès +++.

► *Conjonctivites herpétiques*
L'*herpès* est responsable de kératoconjonctivites par primo-infection ou récurrence herpétique. Il peut s'associer à des vésicules herpétiques sur les paupières.
• Stade débutant : atteinte épithéliale de forme caractéristique en feuille de fougère. Le traitement repose sur l'**aciclovir** (***ZOVIRAX pommade OPH***) : 1 application x 5/j jusqu'à 3 j après la cicatrisation ou **valaciclovir** (***ZELITREX***) 1 cp. x 3/j.
• Stade stromal : atteinte sévère avec opacification, œdème cornéen. Il se complique d'endothélite et d'uvéite antérieure. Le pronostic est plus sévère, le traitement plus fort et prolongé (***ZELITREX*** 2 cp. x 3/j).

Conjonctivites du nouveau-né et du nourrisson

La conjonctivite du troisième jour après la naissance évoque le gonocoque ; à partir du cinquième jour, il s'agit plus souvent d'une conjonctivite à inclusions.
Chez le nourrisson, il faut penser à une imperforation des voies lacrymales.

ANTIBIOTIQUES LOCAUX (2) - COLLYRES

Autres

■ Framycétine + polymyxine B

POLYFRA					
(+ **synéphrine**) 1 gtte x 4 à 8/j	10 mL (fl.)	7,40	I	NR	0,74

■ Rifamycine collyre

RIFAMYCINE CHIBRET					
1 gtte x 4 à 8/j	10 mL (fl.)	3,15	I	65 %	0,32

■ Acide fusidique

FUCITHALMIC					
1 gtte x 2/j	3 g (tube)	3,36	I	65 %	1,12

■ Azithromycine

AZYTER					
1 gtte x 2/j	6 unidoses (15 mg/g)	6,10	I	65 %	1,02

■ Chloramphénicol

CÉBÉNICOL					
1 gtte x 4 à 8/j	5 mL (fl.)	3,56	I	65 %	0,71

Association d'antibiotique et d'anti-inflammatoire

■ Gentamicine + indométacine

INDOBIOTIC					
1 gtte x 4/j	5 mL (fl.)	3,74	I	65 %	0,75

CONJONCTIVITES ALLERGIQUES - CONJONCTIVITES PAR SÉCHERESSE OCULAIRE

Conjonctivites allergiques

Très fréquentes, elles surviennent sur un terrain allergique (asthme, rhume des foins, urticaire, eczéma), récidivent le plus souvent au printemps (pollens).
On retrouve souvent un prurit. À l'examen, en plus de l'hyperhémie conjonctivale, il existe une hyperplasie papillaire (surélévation centrée par un vaisseau) ou folliculaire (surélévation bordée de vaisseaux) en retournant la paupière supérieure.

Prise en charge

• Elles nécessitent une éviction de l'allergène s'il est identifié, avec éventuellement désensibilisation générale.
• Bilan allergologique :
– consultation chez l'allergologue ;
– bilan sanguin : HES (hyperéosinophilie sanguine), IgE totales et spécifiques ;
– prick-tests ;
– exploration dans les larmes : HES, IgE.
• **Collyre antiallergique** : **cromoglycate de sodium** (***CROMABAK***) 1 gtte x 4/j pendant 1 mois.
• **Collyre corticoïde + antibiotique**, **hydrocortisone + colistine + bacitracine** (***BACICOLINE à la bacitracine***) 1 gtte x 4/j 10 j, puis x 2/j pendant 10 j, puis arrêt.
• **Antihistaminique H_1** par voie générale à associer si les signes cliniques sont importants.
Ex. : **cétirizine** (***XYZALL***) 1 cp. le soir pendant 1 mois.
On distingue 5 formes de conjonctivites allergiques de mécanismes, formes cliniques et pronostic différents :

Conjonctivite allergique saisonnière : CAS	Par allergie aux pollens (graminées ou arbres), au printemps ; bon pronostic
Conjonctivite allergique perannuelle : CAP	Par allergie à des allergènes présents toute l'année (moisissures, poils d'animaux, acariens) ; bon pronostic
Kératoconjonctivite vernale	Enfant < 10 ans, atteinte cornéenne ; le plus souvent, guérison à la puberté
Kératoconjonctivite atopique	Adulte entre 20 et 40 ans, atteinte cornéenne parfois sévère +++ ; mauvais pronostic
Kératoconjonctivite gigantopapillaire (KGC)	Porteurs de lentilles de contact ou de prothèses oculaires ; bon pronostic au retrait des lentilles de contact, ou sinon modification de l'adaptation ou du produit d'entretien

Conjonctivites par sécheresse oculaire

Ce sont des conjonctivites chroniques bilatérales. Le diagnostic est fait par le test de Schirmer.

• Larmes artificielles (***UNILARM***) 1 gtte x 4 à 8/j au long cours.
• Agents mouillants à haute viscosité, **carmellose sodique** (***CELLUVISC unidoses***) 1 gtte x 2 à 8/j.

ANTIBIOTIQUES LOCAUX (3) - POMMADES

Gentamicine pommade

GENTAMICINE CHAUVIN					
1 à 3 appl./j dont 1 le soir	5 g (tube) à 0,3 %	1,71	I	65 %	0,34

Tobramycine

TOBREX					
1 à 3 appl./j dont 1 le soir	5 g (tube)	3,15	I	65 %	0,63

Néomycine + polymyxine B

CÉBÉMYXINE					
1 à 3 appl./j dont 1 le soir	5 g (tube)	1,94	I	35 %	0,39

Oxytétracycline

POSICYCLINE					
1 à 3 appl./j dont 1 le soir	5 g (tube)	8,22	I	NR	1,64

Rifamycine

RIFAMYCINE CHIBRET					
1 à 3 appl./j dont 1 le soir	5 g (tube)	2,54	I	65 %	0,51

Ciprofloxacine

CILOXAN					
3 appl./j	3,5 g (tube)	5,26	I	65 %	1,50

PROPRIÉTÉS

Les collyres et les pommades antibiotiques ont une action antibactérienne de surface (segment antérieur de l'œil), du fait de la faible résorption intraoculaire par la cornée.

Le choix de l'antibiotique doit être adapté au germe en cause ; on s'aidera d'un prélèvement bactériologique avec antibiogramme pour confirmer l'indication thérapeutique.

INDICATIONS

Infections bactériennes du segment antérieur de l'œil et de ses annexes : conjonctivites, kératites, ulcères cornéens, dacryocystites, blépharites, orgelets ; infections postopératoires et post-traumatiques.

Kératites virales, en association avec les antiviraux : adénovirus, herpès, zona.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie connue à l'un des constituants.

Lentilles de contact : d'une manière générale, retirer absolument les lentilles de contact lors de toute infection oculaire +++. De plus, la **rifamycine** est contre-indiquée en cas de lentilles souples car elle les colore en rouge de façon irréversible. Tous les autres **collyres antibiotiques** sont contre-indiqués en raison du risque d'adsorption sur la lentille souple de certains composants du collyre (chlorure de benzalkonium ou borate de phénylmercure).

Grossesse et **allaitement** : **fluoroquinolones** déconseillées (absence d'études contrôlées).

De plus allongement du temps de saignement chez la mère et l'enfant.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insister auprès du patient sur la nécessité d'instillations répétées : x 6/j pendant 48 h puis x 4/j pendant 12 j ; exemple : **rifamycine** collyre : x 6/j pendant 48 h, puis x 4/j pendant encore 12 j.

EFFETS SECONDAIRES

Réactions locales allergiques, notamment avec la **néomycine**.

Possibilité de sélection de souches résistantes.

COLLYRES ANTIALLERGIQUES (1)

Lodoxamide

ALMIDE					
1 gtte x 2 à 4/j	5 mL (fl.) 20 unidoses de 0,4 mL	4,31 3,50		35 % 35 %	0,86 0,18

Cromoglycate de sodium

CROMOPTIC					
Solution à 2 % 1 gtte x 4 /j	10 mL (fl.) 30 unidoses de 0,35 mL	7,19 4,36		35 % 35 %	0,72 0,15
CROMÉDIL					
Solution à 2 % 1 gtte x 4 /j	5 mL (fl.) 30 unidoses	3,50 4,36		35 % 35 %	0,70 0,15
CROMABAK					
1 gtte x 4 /j (flacon = 1 mois)	10 mL (fl.)	7,78		35 %	0,78
OPHTACALM					
1 gtte x 4/j	10 mL (fl.) 10 unidoses	5,98 6,72		NR NR	0,60 0,67

COLLYRES ANTIALLERGIQUES (2)

■ Acide N-acétyl-aspartyl-glutamique

NAABAK					
1 gtte x 4 à 6/j	10 mL (fl.)	6,90		35 %	0,69
NAAXIA					
1 gtte x 4 à 6/j	5 mL (fl.) 10 unidoses de 0,4 mL 36 unidoses de 0,4 mL	6,64 6,64 5,11		NR NR 35 %	1,33 0,66 0,14
NAAXIAFREE					
Solution à 4,9 % 1 gtte x 4 à 6/j	10 mL (fl.) 0,5 mg/mL	6,26		35 %	0,63

■ Acide cromoglycique

ALLERGOCOMOD					
1 gtte x 2 à 6/j	10 mL (fl. ppe)	7,40		35 %	0,74
ALLOPTREX					
Solution à 2 % 1 gtte x 2 à 6/j	5 mL (fl.)	5,80		NR	1,16
OPTICRON					
Solution à 2 % 1 gtte x 2 à 6/j	5 mL (fl.) 10 unidoses 24 unidoses de 0,35 mL	4,04 6,41 3,58	 II	35 % NR 35 %	0,81 0,64 0,15
CROMOSOFT					
Solution à 2 % 1 gtte x 2 à 6/j	10 unidoses	6,64		NR	0,66

COLLYRES ANTIHISTAMINIQUES H_1 (ANTI-H_1) (1)

Lévocabastine

LEVOPHTA					
1 gtte x 2 à 4/j	5 mL (1fl.)	7,58	II	35 %	1,52

Chlorhydrate d'azélastine

ALLERGODIL Collyre					
Collyre à 0,05 % 1 gtte x 2/j Jusqu'à 1 gtte x 4/j en période où l'exposition à l'allergène est importante	6 mL (fl.)	6,17	I	35 %	1,03

Émédastine

EMADINE					
1 gtte x 2/j	5 mL (fl.)	15,29	I	NR	3,06

Kétotifène

ZADITEN					
Collyre à 0,25 mg/mL 1 gtte x 2/j	5 mL (fl.) 30 unidoses de 0,4 mL	11,52 12,66	II II	NR NR	2,30 0,42

Azélastine

ALLERGODIL Collyre 0,05 %					
1 gtte x 2 à 4/j	6 mL (fl.)	6,17	I	35 %	1,03

Olopatadine

OPATANOL					
1 gtte x 2/j	5 mL (fl.) 0,5 mg/mL	7,19	I	35 %	1,44

COLLYRES ANTIHISTAMINIQUES H_1 (ANTI-H_1) (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Inhibition de la dégranulation des mastocytes à l'origine de la libération des médiateurs chimiques de l'allergie (**cromoglycate de sodium**, **acide N-acétyl aspartyl glutamique**).
Inhibition de la migration des éosinophiles impliqués à la phase tardive de la réaction allergique (**lodoxamide**).
Action antihistaminique (**lévocabastine**).
Blocage de l'activation du complément, inhibition de la synthèse des leucotriènes par les cellules sensibilisées, **acide N-acétyl aspartyl glutamique**.

INDICATIONS

Affections ophtalmologiques d'origine allergique (conjonctivites, blépharites).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.
Anti-H_1 : par analogie avec les anti-H_1 par voie générale, association déconseillée avec l'alcool, car possible majoration de l'effet sédatif.
Lentilles de contact : le port de lentilles souples est déconseillé dans toutes les préparations contenant du chlorure de benzalkonium. En revanche, l'absence de conservateur dans les formes ABAK (***CROMABAK***, ***NAABAK***) et dans les unidoses autorise parfaitement le port de lentilles.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement** : innocuité non établie du **lodoxamide** et de la **lévocabastine**.

EFFETS SECONDAIRES

Picotements, brûlures, larmoiement, prurit.

DACRYOCYSTITE AIGUË

Une dacryocystite aiguë est une infection aiguë fulminante du sac lacrymal, le plus souvent à staphylocoques, survenant en cas d'obstruction des voies lacrymales. L'infection progresse en quelques heures avec une distension majeure inflammatoire du sac lacrymal. Elle impose un traitement urgent car elle peut s'étendre rapidement et entraîner une cellulite orbitaire, voire une septicémie, surtout chez les nouveau-nés et les immunodéprimés.
Les germes le plus souvent en cause sont les staphylocoques.

Traitement

• Hospitalisation en cas d'altération de l'état général (immunodéprimé, résistance au traitement médical bien conduit).
• Prélèvement des sécrétions pour examen direct, culture et antibiogramme, hémocultures.
• **Antibiotiques locaux**
Ex. : **rifamycine** (***RIFAMYCINE CHIBRET collyre***) 1 gtte x 4/j.
• **Antibiothérapie orale**
Ex. : **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***) : 1 g x 3/j pendant 10 j.
Si allergie : **pristinamycine 500 mg** (***PYOSTACINE***) : 2 cp. x 3/j pendant 15 j.
L'antibiothérapie est adaptée secondairement en fonction de l'évolution clinique et de l'antibiogramme.
• Drainage transcutané lorsque le sac lacrymal est très inflammatoire et distendu.
• À distance de l'épisode aigu, exploration des voies lacrymales, qui confirme l'obstruction, et dacryocystorhinostomie (*cf.* Obstruction des voies lacrymales).

ANTISEPTIQUES POUR LAVAGE OCULAIRE (1) - COLLYRES

■ Picloxydine

VITABACT					
(sans benzalkonium) 1 gtte x 2 à 6/j	10 unidoses de 0,4 mL 100 unidoses de 0,4 mL	4,68 32,75		NR NR	0,47 0,33

■ Hexamidine

DÉSOMÉDINE					
1 gtte x 4 à 6/j	10 mL (fl.) 10 unidoses de 0,6 mL	5,80 5,98		NR NR	0,58 0,60

■ Céthexonium

BIOCIDAN					
1 gtte x 4 à 6/j	10 mL (fl.)	2,28		35 %	0,23
MONOSEPT					
Idem ***BIOCIDAN***	30 unidoses de 0,4 mL	3,79		65 %	0,13

■ Cétylpyridinium chlorure

NOVOPTINE					
1 gtte x 4 à 6/j	10 mL (fl.)	5,56		NR	0,56

■ Acide acétylsalicylique

ANTALYRE					
Antiseptique et vasoconstricteur 1 gtte x 4 à 6/j	10 unidoses de 0,4 mL	6,06		NR	0,61

ANTISEPTIQUES POUR LAVAGE OCULAIRE (2) - SOLUTÉS

■ Acide borique + borate de sodium

DACRYOSÉRUM					
Lavage oculaire 1 à 4/j	20 unidoses de 5 mL 30 unidoses de 5 mL	2,83 2,89		35 % 35 %	0,14 0,10

■ Acide borique + borax

DACUDOSES					
(sans conservateur) Lavage oculaire 1 à 4/j	16 unidoses de 10 mL 24 unidoses de 10 mL	3,95 3,29		NR 35 %	0,25 0,14

■ Acide borique + chlorobutanol + éthanol

OPTREX					
Lavage oculaire 1 à 4/j	190 mL (fl.) avec embout	6,14		NR	0,03

ANTISEPTIQUES POUR LAVAGE OCULAIRE (3) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Collyres : action antiseptique.
Solutés : isotoniques aux larmes, action décongestionnante et antiseptique.

INDICATIONS

Collyres antiseptiques : irritations conjonctivales, conjonctivites, kératites, blépharites, orgelets, chalazions.
Solutés antiseptiques : irritation des paupières, nettoyage des sécrétions dans les conjonctivites, blépharites.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie à l'un des constituants.
Lentilles de contact : le port de lentilles souples doit être évité pendant toute la durée d'un traitement contenant un conservateur (toutes les présentations en flacon) en raison du risque d'adsorption. En revanche, les unidoses sont autorisées (pas de conservateur).

EFFETS SECONDAIRES

Réaction allergique locale.

DÉCOLLEMENT DE RÉTINE (1)

Définition - clinique

Le décollement de rétine (DR) est un clivage entre l'épithélium pigmentaire et la rétine neurosensorielle, souvent à partir d'une déchirure rétinienne. Cette déchirure est favorisée par la myopie, l'aphakie ou pseudophakie (œil sans cristallin après extraction de cataracte), les traumatismes oculaires. La déchirure se manifeste par la perception d'éclairs lumineux (phosphènes) qui doivent alerter et conduire rapidement à un examen ophtalmologique.

Un voile noir amputant le champ visuel, une baisse de l'acuité visuelle sont les signes de DR constitué.

Traitement

Traitement curatif : uniquement chirurgical

Il doit être réalisé rapidement pour éviter l'extension du décollement et l'apparition de rétractions fibreuses du vitré (PVR : prolifération vitréo-rétinienne). Un patient atteint de DR doit être adressé rapidement à un chirurgien du segment postérieur et avoir un bilan préopératoire. Il doit rester au calme pour éviter l'extension du soulèvement. L'intervention chirurgicale doit être réalisée dans les 7 j, si la macula est encore à plat. Elle est réalisée sous anesthésie générale ou locale.

► *DR simple*

La chirurgie par voie externe (sans pénétrer à l'intérieur de l'œil), sur la sclère est la plus couramment pratiquée. Elle vise deux buts :

• 1. Obturer la déchirure en réappliquant les deux feuillets de rétine décollés. Ceci est réalisé le plus souvent grâce à la pose d'une indentation sclérale : matériel synthétique suturé fortement à la sclère en regard de la déchirure qui plaque le feuillet rétinien externe contre le feuillet rétinien interne.

• 2. Créer une cicatrice solide entre les deux feuillets pour éviter les récidives, par cryoapplication transclérale en regard de la déchirure (la brûlure par le froid entraîne une fibrose cicatricielle).

► *DR compliqué (prolifération vitréo-rétinienne)*

On a recours à la chirurgie endoculaire, très sophistiquée (véritable cœlioscopie de l'œil), qui comporte une vitrectomie, et selon les cas, dissection de PVR, endolaser, injection de perfluorocarbone liquide, de silicone, d'air ou de gaz servant à assurer un tamponnement interne de la rétine décollée.

Traitement préventif : photocoagulation au laser des lésions favorisantes avant le stade du décollement

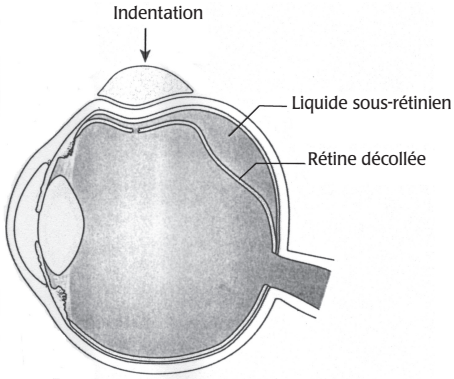
Lorsque le patient est vu au stade de déchirure sans décollement, on peut entourer la déchirure par photocoagulation au laser permettant ainsi d'arrêter l'évolution vers le décollement de rétine. D'où l'intérêt de l'examen systématique des sujets à risque (myope, aphake, DR controlatéral, œil traumatisé, antécédent familial de DR) une fois par an, à la recherche de déchirures rétiniennes qu'il faut traiter rapidement au laser.

Résultats

La réapplication de la rétine est obtenue dans 90 % des cas. Le liquide sous-rétinien disparaît en quelques jours après l'intervention.

Le résultat fonctionnel, c'est-à-dire la récupération visuelle, est retardé par rapport au résultat anatomique. Lorsque la macula a été soulevée, plusieurs semaines sont nécessaires avant de pouvoir évaluer l'acuité visuelle.

DÉCOLLEMENT DE RÉTINE (2)



Technique de chirurgie extra-oculaire : indentation par une éponge suturée à la sclère en regard de la déchirure. Le liquide sous-rétinien se résorbe dans les 24 heures après l'obturation de la déchirure.

DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE (DMLA) (1)

Définition - épidémiologie

Véritable problème de santé publique, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est actuellement la principale cause de baisse de vision après 65 ans dans les pays développés. Cette dégénérescence maculaire correspond au vieillissement de la région centrale de la rétine (macula). Rappelons que la macula assure la vision précise, la lecture, la reconnaissance des couleurs.

Classification

• Forme débutante = MLA (maculopathie liée à l'âge) : asymptomatique avec signes précurseurs visibles à l'examen du fond d'œil : drusens, migrations pigmentaires, altérations localisées de l'épithélium pigmentaire.

• Formes avérées = DMLA. On distingue deux types :

– forme atrophique (ou sèche) : 20 % des cas. Elle se caractérise par une atrophie progressive de la rétine centrale. Elle est inaccessible à tout traitement ;

– forme néovasculaire (ou humide). Elle est due au développement de néovaisseaux choroïdiens sous la rétine centrale.

La forme néovasculaire est la seule accessible au traitement.

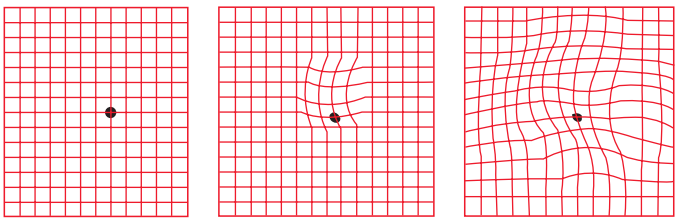
Clinique

Les premiers signes fonctionnels sont :

– pour la forme atrophique : difficultés à la lecture, besoin de plus d'éclairage ;

– pour la forme néovasculaire : la perception de métamorphopsies (vision de lignes déformées – ondulées, *cf.* grille d'Amsler). Puis apparaissent dans les deux formes un scotome central et une baisse de la vision centrale.

Grille d'Amsler



Grille d'Amsler

Début de DMLA
Légères métamorphopsies

DMLA évoluée
Fortes métamorphopsies

Diagnostic

• L'examen du fond d'œil met en évidence des drusens, des altérations de l'épithélium pigmentaire maculaire, des zones d'atrophie rétinienne. En cas de forme néovasculaire, on observe la triade : hémorragie, exsudats, décollement séreux rétinien.

• L'angiographie en fluorescéine permet de distinguer les formes atrophiques des formes néovasculaires. Dans ce dernier cas, elle met en évidence la présence de néovaisseaux choroïdiens, aux parois anormalement perméables qui laissent diffuser le colorant. On distingue deux grands types de néovaisseaux choroïdiens :

– les néovaisseaux choroïdiens sous-épithéliaux ou occultes (85 %) ;

– les néovaisseaux choroïdiens pré-épithéliaux ou visibles (15 %).

• L'angiographie au vert d'infracyanine précise les limites des néovaisseaux.

• La tomographie en cohérence optique (OCT) analyse l'architecture rétinienne.

DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE (DMLA) (2)

Traitements - uniquement pour la forme néovasculaire

Mesures hygiénodiététiques

- Arrêt du tabac+++ ; dépistage des facteurs de risque cardiovasculaires.
- Alimentation riche en fruits, légumes verts, poissons gras, noix.
- Compléments alimentaires :
  - antioxydants ;
  - acides gras de type oméga-3 ;
  - lutéine.
- Activité physique régulière.

Photocoagulation au laser

La photocoagulation au laser est indiquée pour les néovascularisations choroïdiennes extrafovéolaires (à distance du centre de la fovéola) seulement : le traitement consiste à envoyer un rayon lumineux de haute énergie, qui traverse l'œil du patient de façon à détruire les néovaisseaux sous-rétiniens avant qu'ils n'aient détruit toute la rétine.

Photothérapie dynamique

Utilisation d'un colorant (PDT vertéporphire) par voie intraveineuse qui sensibilise l'endothélium des néovaisseaux.
Ce colorant est ensuite activé par un laser non thermique (689 nm) pour obtenir l'occlusion des néovaisseaux.

Injection intravitréenne d'agents anti-VEGF

Ces molécules (par ex. **bévacizumab**, ***AVASTIN***) aux propriétés antiangiogéniques sont injectées directement dans le vitré. Elles agissent en bloquant la néovascularisation et la perméabilité des néovaisseaux.
Les résultats (hors AMM) sont très intéressants avec pour la première fois des chiffres d'acuité visuelle qui s'améliorent après le traitement. Ces injections doivent être répétées toutes les 4 à 6 sem.

Photocoagulation périfovéolaire

Elle est réservée aux lésions évoluées, de grande taille, avec une acuité visuelle < 1/10.
Elle permet d'effectuer un barrage efficace à l'extension des lésions, et donc de limiter la taille du scotome perçu par le patient.

Chirurgie

Exérèse des néovaisseaux choroïdiens, translocation rétinienne : modification chirurgicale de l'architecture de la rétine de façon à rendre le néovaisseau rétrofovéolaire accessible à la photocoagulation sans que cette dernière n'endommage la rétine centrale.

Rééducation basse vision pour les formes évoluées

Elle comprend l'ensemble des techniques permettant d'aider un patient mal voyant à mieux utiliser sa vision fonctionnelle résiduelle. Elle progresse grâce à la collaboration entre ophtalmologistes, orthoptistes, opticiens (aides optiques, éclairages adaptés), intervenant en activité de la vie journalière, psychologue.

DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE (DMLA) (3)

Surveillance

• Autosurveillance du patient avec la grille d'Amsler.
• Une surveillance rapprochée chez l'ophtalmologiste (acuité visuelle, fond d'œil, OCT, angiographie rétinienne) est indispensable pour le traitement précoce des récidives fréquentes.

Le nombre de patients atteints de DMLA augmente. Les efforts de recherche thérapeutique se poursuivent tels que transplantation chirurgicale d'épithélium pigmentaire, tentatives de prothèses rétiniennes, études génétiques.

Quelques adresses utiles

• Retina France, Association française Retinitis Pigmentosa - 16, av. de Naurouze, BP 62, 31771 Colomiers Cedex (tél. : 05 61 30 20 50).
• Association Valentin Haüy - 5, rue Duroc, 75007 Paris (tél. 01 47 34 07 90).
• APAM (Association des personnes aveugles et malvoyantes) - 3, rue Jacquier, 75014 Paris.
• ARAMAV - Chemin du Belvédère, 30000 Nîmes.
• Institut national des invalides - 6, bd des Invalides, 75007 Paris.
• Société des infirmières françaises en ophtalmologie (ISIFO) (présidente : Mme Conogan) - service d'ophtalmologie, Centre hospitalier universitaire, 5, av. Foch, 29285 Brest Cedex.
• Fédération nationale des associations des parents d'enfants déficients visuels - 28, place Saint-Georges, 75009 Paris (tél. : 01 45 26 73 45).
• Fondation pour la réadaptation des déficients visuels - BP 407, 75122 Paris Cedex 03 (tél. : 01 43 87 04 11).
• Éditions corps 16 (fournisseur de livres avec des caractères de grosse taille, spéciaux pour les déficients visuels) - 12, rue Pierre-et-Marie-Curie, 75005 Paris (tél. : 01 46 33 05 11).
• Association DMLA, service d'ophtalmologie- Hôpital intercommunal de Créteil- 40, avenue de Verdun, 94010 Créteil (tél. : 01 41 78 40 12), assodmla@chicreteil.fr.

MOLÉCULE À ACTION ANTIANGIOGÉNIQUE PAR VOIE INTRAVEINEUSE

■ Vertéporfine

VISUDYNE					
1re étape : perfusion IV pdt 10 min, à la dose de 6 mg/m² de surface corporelle, diluée dans 30 mL de solution pour perfusion 2e étape, 15 min après le début de la perfusion : activation de ***VISUDYNE*** par une lumière rouge non thermique (laser diode) pendant 83 s	15 mg (fl.)	1194,53	I	100 %	79,64

VISUDYNE **ne doit être utilisée que par des ophtalmologistes expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une dégénérescence maculaire liée à l'âge ou une myopie forte.**

PROPRIÉTÉS

La thérapie photodynamique (PDT) utilise l'énergie lumineuse pour activer un photosensibilasant en présence d'oxygène.
La première étape consiste en l'injection IV d'un phosensibilisant, la **vertéporfine** (***VISUDYNE***), qui se fixe dans les néovaisseaux choroïdiens.
La seconde étape consiste en l'activation de ce photosensibilisant par une lumière du proche infrarouge, peu intense, ce qui libère des radicaux libres dont la concentration prédomine au niveau de la paroi des néovaisseaux choroïdiens, provoquant une lésion de la paroi et des phénomènes de thromboses.
L'intérêt de cette technique repose sur la sélectivité du traitement des néovaisseaux sans lésion de la rétine sus-jacente.

INDICATIONS

Dégénérescence maculaire liée à l'âge avec :
– une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire à prédominance visible ;
– une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie.
Néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte.

CONTRE-INDICATIONS

Porphyrie.
Hypersensibilité connue à la **vertéporfine** ou à l'un des excipients.
Insuffisance hépatique grave.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les patients traités par *VISUDYNE* restent photosensibles pendant les 48 h qui suivent la perfusion ++++. Pendant cette période, ils ne doivent pas s'exposer au soleil, ni aller chez le coiffeur, éviter les lampes halogènes de forte intensité ou les lampes scialytiques puissantes des blocs opératoires ou des cabinets dentaires. Protection par des vêtements à manches longues, et des lunettes de soleil spéciales haute protection qui leur sont remises à l'issue de la séance. Les écrans solaires UV ne sont pas efficaces contre les réactions de photosensibilisation. La lumière intérieure ambiante est sans danger.
L'extravasation de ***VISUDYNE*** peut provoquer de vives douleurs, une inflammation, un œdème, la formation de vésicules ou un changement de coloration au site d'injection, en particulier si la zone affectée est exposée à la lumière. En cas d'extravasation, la perfusion doit être interrompue immédiatement.
Surveillance médicale étroite pendant la perfusion.

EFFETS SECONDAIRES

• Oculaires, fréquents (1 à 10 %) : vision anormale telle que vision trouble, floue, brouillée ou flashs lumineux, diminution de l'acuité visuelle, altérations du champ visuel telles que halos gris ou noirs, scotomes et taches noires.
• Au point d'injection, fréquents (1 à 10 %) : douleur, œdème, inflammation, extravasation.
• Systémiques : douleur liée à la perfusion principalement au niveau des lombaires, nausées, réaction de photosensibilisation, asthénie et hypercholestérolémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

VISUDYNE précipite en solution saline : ne pas utiliser de sérum physiologique ou d'autres solutions injectables.
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés en modalités de manipulation.

MOLÉCULE À ACTION ANTIANGIOGÉNIQUE PAR VOIE INTRAVITRÉENNE

■ Ranibizumab

LUCENTIS					
1 IVT de 0,5 mg tous les mois	1 sol. inj. 10 mg	1093,71	I	100 %	1093,71

■ Pégaptanib

MACUGEN					
1 IVT de 0,3 mg toutes les 6 sem.	1 sol. inj. 0,3 mg	729,14	I	NR	729,14

PROPRIÉTÉS

Le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) joue un role majeur dans le développement des néovaisseaux choroïdiens. Il se lie aux cellules endothéliales pour stimuler l'angiogenèse et augmenter la perméabilité vasculaire.

Le **pégaptanib** (***MACUGEN***) se lie spécifiquement au VEGF, et empêche ainsi sa fixation sur les récepteurs endothéliaux : il inhibe la croissance des néovaisseaux anormaux, mais empêche aussi la diffusion des néovaisseaux au sein de la rétine.

Le **ranibizumab** (***LUCENTIS***) est un fragment d'anticorps spécifique du VEGF, auquel il se lie pour bloquer son action et ainsi inhiber l'angiogenèse.

INDICATIONS

Forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Flacons à usage unique réservé à la voie intravitréenne.

LUCENTIS et ***MACUGEN*** doivent être administrés par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

La dose recommandée de ***LUCENTIS*** est de 0,5 mg (0,05 mL). Le traitement commence par une phase d'induction avec 1 inj./mois pendant 3 mois consécutifs, suivie d'une phase de maintien au cours de laquelle l'acuité visuelle des patients sera contrôlée une fois/mois.

La dose recommandée de ***MACUGEN*** est de 0,3 mg. Il doit être administré toutes les 6 sem. (9 inj./an) par injection intravitréenne dans l'œil atteint.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Administrer par voie intravitréenne stricte.

Des techniques d'injection aseptiques appropriées doivent toujours être utilisées lors de l'administration de ***LUCENTIS*** ++++ :

– Avant le traitement, le patient doit être informé qu'il doit s'auto-administrer un collyre antibactérien (4 fois/j pendant 3 j avant et après chaque injection).

– La procédure d'injection doit être réalisée en conditions d'asepsie, incluant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile.

– La peau autour de l'œil, la paupière et la surface oculaire doivent être désinfectées et une anesthésie appropriée et un antibactérien local à large spectre doivent être administrés avant l'injection.

– L'aiguille pour injection doit être introduite 3,5-4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitréenne, en évitant le méridien horizontal et en visant le milieu du globe oculaire. Le volume de 0,05 mL peut alors être injecté ; un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.

Surveillance des patients au cours de la semaine suivant l'injection pour permettre un traitement précoce en cas d'infection. Ils doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou de l'un des événements mentionnés ci-dessous doit être signalé sans délai.

Surveillance ophtalmologique 1 fois par mois pendant le traitement.

EFFETS SECONDAIRES

Très fréquents : céphalées, hémorragie conjonctivale, douleur oculaire, corps flottant du vitré, hémorragie rétinienne, augmentation de la pression intraoculaire.

Endophtalmies.

Inflammation intraoculaires.

Décollement rhegmatogène de la rétine, déchirures de la rétine liés à la procédure d'injection.

Cataractes traumatiques iatrogènes, etc.

NOTES

ECTROPION

Définition

C'est une éversion de la paupière, le plus souvent inférieure, son bord libre perdant le contact avec le globe oculaire. On distingue l'ectropion atonique du vieillard (par relâchement des tissus), l'ectropion paralytique (paralysie faciale), les ectropions cicatriciels (plaies, brûlures).
Il entraîne un larmoiement gênant ; il peut se compliquer d'ulcère de la cornée.

Traitement

Il est chirurgical : il consiste à suspendre ou retendre la paupière mal positionnée.

ENTROPION

Définition

C'est le retournement en dedans du bord libre de la paupière. Il est responsable du frottement des cils sur la cornée avec un risque de kératite.
Il peut être congénital, spasmodique, sénile, ou cicatriciel.

Traitement

Il est chirurgical.

ORGELET

Définition

C'est un furoncle centré sur le bulbe pileux d'un cil, isolé ou associé à une blépharite. Il peut s'abcéder avec œdème palpébral puis régional. Il est le plus souvent dû au staphylocoque.

Traitement

Pommade antibiotique active sur le staphylocoque telle **rifamycine** (***RIFAMYCINE***) 1 application x 3/j sur la lésion.
Parfois, l'incision est nécessaire pour évacuer le pus.
Il faut proscrire toute manipulation intempestive sous peine de voir apparaître la redoutable staphylococcie maligne de la face.
S'il existe un œdème facial, antibiothérapie générale : **pristinamycine** (***PYOSTACINE***) 500 mg : 2 cp. x 2 à 3/j pendant 15 j.
En cas de récidives, il faut rechercher un diabète.

OBSTRUCTION DES VOIES LACRYMALES

Rappel anatomoclinique

Les voies lacrymales sont formées des méats lacrymaux, des canalicules lacrymaux, du sac lacrymal, et du conduit lacrymo-nasal qui s'ouvre dans les fosses nasales au niveau du cornet inférieur. L'obstruction des voies lacrymales se produit le plus souvent au niveau de la partie distale du conduit lacrymo-nasal. Celle-ci se manifeste par un larmoiement par stase des larmes, avec un risque d'infection de la conjonctive ou du sac lacrymal (dacryocystite aiguë).

Affections congénitales

Les obstructions congénitales du conduit lacrymo-nasal concernent 5 % des nouveau-nés. Le plus souvent, ce conduit s'ouvre spontanément dans les 6 premiers mois de vie.

Ces enfants présentent un larmoiement permanent, souvent compliqué de conjonctivite, de mucocèle du sac lacrymal, de dacryocystite aiguë.

Moyens thérapeutiques :

- Massages du sac lacrymal par compression du haut vers le bas x 3-4/j.
- **Antibiotiques locaux** en cas de surinfection conionctivale.

Ex. : **rifamycine** (***RIFAMYCINE CHIBRET collyre***) x 4/j pendant 15 j.

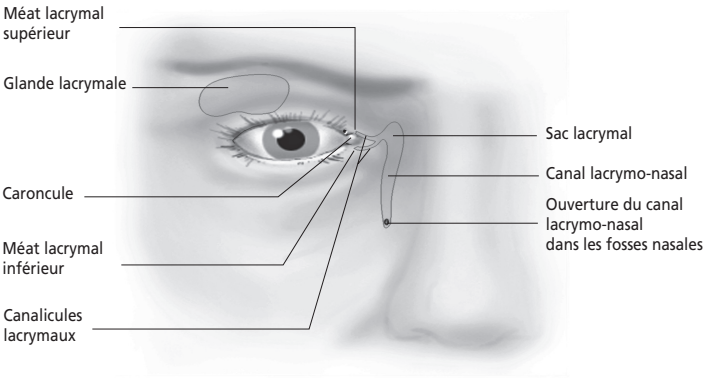
- Sondage des voies lacrymales à réaliser de préférence sous anesthésie générale légère (réalisable sans anesthésie dans le cabinet de consultation lorsque l'enfant est jeune mais risque de spasme laryngé réflexe).
- Sondage des voies lacrymales d'emblée sous anesthésie générale suivi par la mise en place d'une intubation canaliculo-nasale en silicone, permettant d'éviter la fermeture des voies lacrymales pendant la cicatrisation, à laisser en place 6-12 sem. (enfants > 12-15 mois).

Affections acquises

La cause la plus fréquente est une inflammation chronique des muqueuses à l'intérieur du conduit qui entraîne une fibrose.

Moyens thérapeutiques :

En cas d'obstruction de l'extrémité inférieure du conduit lacrymo-nasal, le traitement de choix est la dacryocystorhinostomie : cette technique anastomose le sac lacrymal avec la muqueuse nasale après fracture de l'os situé entre les 2 muqueuses. Comme chez l'enfant, une sonde en silicone peut être passée à travers l'orifice afin de prévenir la fermeture lors de la cicatrisation.



GLAUCOMES (1)

Le terme glaucome regroupe plusieurs affections oculaires dont les manifestations cliniques sont très diverses mais dans lesquelles sont associés 3 signes principaux :
– élévation de la pression intraoculaire ;
– altérations du champ visuel ;
– anomalies de la papille optique.

Glaucome aigu par fermeture de l'angle (GAFA) : urgence médicale

Clinique

Le glaucome aigu est une urgence majeure en ophtalmologie.
La crise de glaucome aigu réalise un tableau bruyant. Son diagnostic doit être fait sur quelques symptômes faciles à reconnaître et doit conduire à un traitement dont la précocité seule évitera la perte complète et définitive de l'œil.
Devant un œil rouge avec cercle périkératique, associé à des douleurs oculaires et péri-oculaires, une baisse d'acuité visuelle, une pupille en semi-mydriase aréflexique, souvent des nausées et des vomissements et un œil dur comme une bille de bois à la palpation, le diagnostic de glaucome aigu doit être absolument suspecté de façon à adresser le patient de toute urgence en unité de soins ophtalmologiques.
L'évolution non traitée de cette crise conduit rapidement à la cécité par atrophie optique.

Trop de crises de glaucome aigu sont encore étiquetées conjonctivites sans examen ophtalmologique ; lorsque le diagnostic est enfin fait quelques jours plus tard, le pronostic fonctionnel est catastrophique !

Traitement

• Hospitalisation en urgence en milieu ophtalmologique.
• Pose d'une voie veineuse et bilan biologique (ionogramme, glycémie, créatininémie) qui ne doit pas retarder la mise en route du traitement général.

► *Traitement général*
Il repose sur les antiglaucomateux par voie générale :
• **Acétazolamide** (***DIAMOX***) : injection de 1 amp. de 500 mg en IV lente (5 min) puis relais par 1 cp. à 250 mg x 3/j + ***DIFFU-K***, 1 gél. x 3/j.
• ***MANNITOL*** : une perfusion de 250 mL en 30 min.

► *Traitement local*
• Dans l'œil atteint :
– instillation de collyres myotiques : ***ISOPTO-PILOCARPINE*** dès que la tension oculaire a diminué de moitié, à raison d'une goutte par quart d'heure jusqu'à obtention du myosis, puis une goutte x 3/j ;
– iridotomie au laser Yag ou iridectomie chirurgicale dans les 24 h dès que la cornée s'est éclaircie.
• Dans l'œil adelphe :
– collyres myotiques d'emblée : ***ISOPTO-PILOCARPINE*** : 1 gtte x 3/j ;
– iridotomie au laser Yag.

ANTIGLAUCOMATEUX PAR VOIE GÉNÉRALE (1)

■ Acétazolamide

DIAMOX					
A. : 1/4 à 1 cp. x 3/j E. : 5 à 10 mg/kg/j en 3 prises A. : 1 à 2 g/j en IVL E. : 5 à 10 mg/kg/j en IVL	24 cp. à 250 mg 1 amp. 500 mg (5 mL)	5,26 3,79	I I	65 % 65 %	0,22 3,79

PROPRIÉTÉS

Hypotonisant oculaire : il diminue la formation d'humeur aqueuse en inhibant l'anhydrase carbonique au niveau du corps ciliaire.
Au niveau du tubule rénal, augmentation de l'élimination urinaire de sodium, de potassium, et de bicarbonates.

INDICATIONS

• Les formes injectables sont utilisées dans la crise aiguë de glaucome par fermeture de l'angle en traitement d'attaque ; ce n'est qu'après 30 min qu'on débute le traitement par les collyres myotiques (***ISOPTO-PILOCARPINE***).
• Le ***DIAMOX*** en comprimés est prescrit :
– dans la crise de GAFA en relais au ***DIAMOX*** IV ;
– dans le glaucome chronique, en cas d'hypertonie oculaire non équilibrée par les **collyres antiglaucomateux**.

CONTRE-INDICATIONS

Antécédents de colique néphrétique, hypokaliémie non contrôlée.
Insuffisance hépatique ou rénale grave.
Insuffisance surrénale grave.
Grossesse : effet tératogène chez l'animal.
Allaitement : passage dans le lait maternel ; aucun effet nocif rapporté chez le nourrisson.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prévenir l'hypokaliémie, en prescrivant systématiquement du potassium (***DIFFU-K***).

EFFETS SECONDAIRES

Hypokaliémie, hyperuricémie, lithiase rénale.
Asthénie, somnolence, troubles gastro-intestinaux, dysesthésies.
Éruptions cutanées, troubles hématologiques (thrombopénie, agranulocytose) par hypersensibilité aux **sulfamides**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Augmentation du risque d'hypokaliémie en cas d'association aux **digitaliques**, **corticoïdes**, **diurétiques** (thiazidiques et de l'anse).
En cas d'hypokaliémie, l'association à certains **antiarythmiques** (classe Ia, classe III) expose aux risques de torsades de pointe.

GLAUCOMES (2)

Glaucome chronique à angle ouvert

Évolution insidieuse sans signe fonctionnel

La gravité du glaucome chronique à angle ouvert (GCAO) vient avant tout de son insidiosité : le GCAO reste très longtemps asymptomatique. D'où l'intérêt du dépistage de l'hypertonie oculaire par la prise de tension oculaire (TO) systématique au cours de l'examen ophtalmologique (TO normale : < 21 mmHg). Lorsque des années plus tard, les premiers signes sont ressentis par le patient, les dégâts sur le nerf optique sont irréversibles.

En l'absence de traitement, l'hypertonie oculaire chronique conduit en quelques années à la cécité par destruction progressive de la papille optique, et altération du champ visuel.

Le traitement du GCAO est un traitement à vie ; il ne doit jamais être interrompu. La surveillance ophtalmologique se fait sur la pression intraoculaire, l'aspect de la papille et le champ visuel.

Traitement en première intention

On utilise des collyres hypotonisants ± associés entre eux, voire du ***DIAMOX*** *per os*.

► *Collyres hypotonisants*

Caractéristique	Mécanisme d'action	Baisse de la pression intraoculaire	Posologie
Analogues des prostaglandines latanoprost (*XALATAN*)	Augmentation de la résorption de l'humeur aqueuse	25-30 %	1 gtte le soir
β-bloquants timolol (*TIMOPTOL*)	Diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse	20-25 %	1 gtte x 2/j ***TIMOPTOL LP*** : 1 gtte/j
Agonistes α-adrénergiquesélectifs brimonidine (*ALPHAGAN*)	Diminution de lasécrétion d'humeur aqueuse	20-25 %	1 gtte x 2/j
Inhibiteurs de l'anhydrasecarbonique dorzolamide (*TRUSOPT*)	Diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse	15-20 %	1 gtte x 2 à 3/j
Parasympathomimétiques : pilocarpine (*ISOPTO-PILOCARPINE*)*	Augmentation de la résorption de l'humeur aqueuse	20-25 %	1 gtte x 3/j
Sympathomimétiques : dipivéfrine (*PROPINE*)	Diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse	15-20 %	1 gtte x 2 à 3/j

Collyres en association :

- ***CARPILO*** : **cartéol + pilocarpine**.
- ***COSOPT*** : **timolol + dorzolamide**.
- ***XALACOM*** : **latanoprost + timolol**.
- ***DUOTRAV*** : **timolol + travoprost**.
- ***GANFORT*** : **timolol + bimatoprost**.
- ***COMBIGAN*** : **timolol + brimonidine**.

* Peu utilisé

ANTIGLAUCOMATEUX PAR VOIE GÉNÉRALE (2)

■ Mannitol

MANNITOL AGUETTANT					
Crise de GAFA chez l'adulte : 250 mL en 30 min	500 mL à 10 % (fl.)	3,07		NR	0,01
A. : 500 mL/j	500 mL à 20 % (fl.)	3,27		NR	0,01

PROPRIÉTÉS

Solution hypertonique entraînant une déshydratation du vitré par effet osmotique, diminuant ainsi la pression intraoculaire.

INDICATIONS

Hypertension intraoculaire.

CONTRE-INDICATIONS

Hyperosmolarité plasmatique préexistante, déshydratation intracellulaire, insuffisance cardiaque.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il est nécessaire de réchauffer le flacon au bain-marie jusqu'à dissolution des cristaux.
La solution étant hypertonique, perfuser à vitesse lente et régulière.

GLAUCOMES (3)

► *Traitement hypotonisant oral*
Acétazolamide (*DIAMOX*) cp. à 250 mg : 1/4 à 1 cp. x 3/j.

En cas de traitement médical insuffisant

On peut réaliser un trabéculorétraction : application d'impacts laser sur le corps ciliaire pour augmenter l'écoulement de l'humeur aqueuse.

► *Trabéculectomie*
Si le traitement médical ou la trabéculorétraction sont insuffisants, la trabéculectomie s'impose. Cette intervention consiste à réaliser une fistulisation entre le corps ciliaire et les espaces sous-conjonctivaux. Cette intervention peut au besoin être répétée.

► *Cyclodestruction*
La cyclodestruction vise à détruire le corps ciliaire qui produit l'humeur aqueuse. On peut utiliser plusieurs techniques : le froid (cryoapplication du corps ciliaire), le laser (Yag ou diode transscléral) ; les ultrasons *(Sonocare)*.
Cette intervention **de dernier recours** est indiquée dans les glaucomes très évolués.

Glaucome congénital

Diagnostic

Affection redoutable, il est dû à une anomalie de développement de l'angle iridocornéen.
Suspecté devant un larmoiement, une photophobie, une cornée trouble au diamètre augmenté (mégalocornée) chez le nouveau-né ou le nourrisson, le diagnostic est confirmé par la prise de tension oculaire, au besoin sous anesthésie générale.

Traitement

Le traitement est uniquement chirurgical ; il est impératif dès que le diagnostic est posé (trabéculotomie, trabéculectomie). Le pronostic est sombre.

Les chances de conserver une fonction visuelle utile sont d'autant plus grandes que l'enfant est opéré précocement. D'où l'extrême importance de savoir reconnaître les symptômes du GC pour adresser ces enfants le plus tôt possible à l'ophtalmologiste +++.

COLLYRES ANTIGLAUCOMATEUX (1) - COLLYRES PARASYMPATHICOMIMÉTIQUES (MYOTIQUES)

■ Pilocarpine

ISOPTO-PILOCARPINE					
1 gtte x 3/j	10 mL à 0,5 % (fl.) 10 mL à 1 % (fl.) 10 mL à 2 % (fl.)	2,28 2,28 2,28		65 % 65 % 65 %	0,23 0,23 0,23
PILOCARPINE FAURE					
1 gtte x 3/j	100 unidoses de 0,40 mL à 1 % 100 unidoses de 0,40 mL à 2 %	96,58 98,99	I I	NR NR	0,97 0,99

PROPRIÉTÉS

En entraînant un myosis qui tire sur les mailles du trabéculum, ils facilitent l'écoulement de l'humeur aqueuse.

INDICATIONS

Crise de glaucome aigu par fermeture de l'angle (GAFA) et glaucome chronique.

CONTRE-INDICATIONS

Uvéites antérieures (iritis, iridocyclite) dans lesquelles la pupille doit rester dilatée.
Allergie à la **pilocarpine**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Pour la crise de GAFA, les **myotiques** doivent être donnés au moins 30 min après le début des traitements hypotonisants, par voie générale (***MANNITOL***, ***DIAMOX***) et dans les 2 yeux.
Chez les myopes, n'utiliser les **myotiques** qu'après vérification de la périphérie rétinienne (ils peuvent entraîner un décollement de rétine).
Risque de gêne visuelle chez les utilisateurs de machine.
Lentilles de contact à éviter en raison du risque d'adsorption du conservateur sur les lentilles

EFFETS SECONDAIRES

Myosis qui peut gêner la vision des patients, modification possible du champ visuel.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Possibilité de potentialisation des curarisants (prévenir l'anesthésiste).

COLLYRES ANTIGLAUCOMATEUX (2) - COLLYRES BÊTABLOQUANTS (1)

■ Timolol collyre

TIMOPTOL					
1 gtte x 2/j	3 mL à 0,25 % (fl.) 3 mL à 0,50 % (fl.)	4,51 4,81	I I	65 % 65 %	1,50 1,60
TIMABAK					
1 gtte x 2/j	5 mL à 0,10 % (fl.) 5 mL à 0,25 % (fl.) 5 mL à 0,50 % (fl.)	7,17 8,39 8,99	I I I	65 % 65 % 65 %	1,43 1,68 1,80
OPHTIM					
1 gtte x 2/j	60 unidoses à 0,25 mL à 0,25 % 60 unidoses à 0,25 mL à 0,50 %	8,79 9,43	I I	65 % 65 %	0,15 0,16
DIGAOL					
1 gtte x 2/j	60 unidoses à 0,4 mL à 0,25 % 60 unidoses à 0,4 mL à 0,50 %	8,39 8,99	I I	65 % 65 %	0,14 0,15
GAOPTOL UNIDOSES					
1 gtte x 2/j	60 unidoses à 0,4 mL à 0,25 % 60 unidoses à 0,4 mL à 0,50 %	8,39 8,99	I I	65 % 65 %	0,14 0,15
TIMOPTOL LP					
1 gtte le soir, 1 fl. pour 1 mois	2 mL à 0,25 % (fl.) 2 mL à 0,50 % (fl.)	8,47 9,12	I I	65 % 65 %	4,24 4,56
GELTIM					
Solution LP : 1 gtte le soir	30 unidoses 0,4 g (1 mg/g)	8,99	I	65 %	0,30

COLLYRES ANTIGLAUCOMATEUX (3) - COLLYRES BÊTABLOQUANTS (2)

Bétaxolol

BETOPTIC					
Collyre. 1 gtte x 2/j	3 mL à 0,25 %	5,00	I	65 %	1,67
	3 mL à 0,50 %	5,00	I	65 %	1,67
Suspension ophtalmique. 1 gtte x 2/j	60 unidoses de 0,25 mL à 0,25 %	9,75	I	65 %	0,16
	100 unidoses de 0,25 mL à 0,25 %	HOP	I		

Béfunolol

BENTOS					
1 gtte x 2/j	3 mL à 0,50 % (fl.)	3,87	I	65 %	1,29

Cartéolol

CARTÉOL					
1 gtte x 2/j	3 mL à 0,5 % (fl.)	4,00	I	65 %	1,33
	3 mL à 1 % (fl.)	4,65	I	65 %	1,55
	3 mL à 2 % (fl.)	4,97	I	65 %	1,66
	60 unidoses à 0,2 mL à 1 %	8,99	I	65 %	0,15
	60 unidoses à 0,2 mL à 2 %	8,99	I	65 %	0,15
CARTÉOL LP 1 gtte x 1/j le matin	3 mL à 1 % (fl.)	7,97	I	65 %	2,66
	3 mL à 2 % (fl.)	7,97	I	65 %	2,66
CARTEABAK					
	5 mL à 1 % (fl.)	8,18	I	65 %	1,64
	5 mL à 2 % (fl.)	8,18	I	65 %	1,64

Lévobunolol

BÉTAGAN					
1 gtte x 2/j	3 mL à 0,5 % (fl.)	4,10	I	65 %	1,37
	60 unidoses à 0,4 mL à 0,5 %	8,99	I	65 %	0,15

Métipranolol

BÉTANOL					
1 gtte x 2/j	3 mL à 0,1 % (fl.)	3,50	I	65 %	1,17
	3 mL à 0,3 % (fl.)	3,58	I	65 %	1,19
	3 mL à 0,6 % (fl.)	3,58	I	65 %	1,19

Timolol

NYOGEL LP					
1 gtte/j	5 mL 0,1 % (fl.)	5,60	I	65 %	1,12

Timolol (sous forme de **maléate**)

COLLYRES ANTIGLAUCOMATEUX (4) - COLLYRES BÊTABLOQUANTS (3) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Ils diminuent la pression intraoculaire en réduisant la sécrétion d'humeur aqueuse par les procès ciliaires ; ils n'ont aucun effet ni sur le diamètre pupillaire, ni sur l'accommodation.

INDICATIONS

Glaucome chronique à angle ouvert ; glaucome de l'aphake, hypertonie intraoculaire.

CONTRE-INDICATIONS

Du fait du passage du produit dans la circulation générale, ce sont celles de tous les **β-bloquants**.

Asthme, insuffisance cardiaque non contrôlée, BAV de haut degré non appareillé, bradycardie < 50/min, syndrome de Raynaud.

Hypersensibilité à l'un des constituants.

Lentilles de contact : au cours du traitement par le **timolol**, en collyre ou en gel, le port de lentilles de contact est déconseillé en raison du risque d'intolérance des lentilles (diminution de la sécrétion lacrymale liée d'une manière générale aux **β-bloquants**). Par ailleurs, la présence d'un conservateur dans les présentations en flacon contre-indique le port de lentilles souples.

Ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.

Allaitement : déconseillé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Commencer toujours avec les collyres les moins dosés.

Respecter 12 h d'intervalle entre chaque prise.

EFFETS SECONDAIRES

Effets oculaires : brûlures légères, larmoiement, hypoesthésie cornéenne (le plus souvent les **β-bloquants** sont bien tolérés localement).

Effets secondaires généraux : dus au passage systémique des **β-bloquants** par voie générale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ce sont celles des **β-bloquants** par voie générale, bien que les quantités de β-bloquants passant par voie générale soient faibles.

COLLYRES ANTIGLAUCOMATEUX (5)
COLLYRES BÊTABLOQUANTS + PILOCARPINE

■ Timolol + pilocarpine

PILOBLOQ					
pilocarpine 2 %. 1 gtte x 2/j	5 mL (fl.)	10,00	I	65 %	2,00

Pour la pharmacologie de ces associations, se référer aux pharmacologies respectives de la **pilocarpine** (collyres parasympathomimétiques) et de la **timolol** (collyres bêtabloquants).

■ Cartéolol + pilocarpine

CARPILO					
pilocarpine 2 %. 1 gtte x 2/j	3 mL (fl.)	6,11	I	65 %	2,04

Pour la pharmacologie de ces associations, se référer aux pharmacologies respectives de la **pilocarpine** (collyres parasympathomimétiques) et de la **cartéolol** (collyres bêtabloquants).

COLLYRES ANTIGLAUCOMATEUX (6) - COLLYRE INHIBITEUR DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE

■ Dorzolamide

TRUSOPT					
1 gtte x 3/j si associé à un **collyre bêtabloquant** : 1 gtte x 2/j	5 mL (fl.)	13,96	I	65 %	2,79

■ Brinzolamide

AZOPT					
1 gtte x 2/j voire x 3/j	5 mL (fl.)	14,62	I	65 %	2,92
AZARGA					
Idem ***AZOPT***	5 mL (fl.)	18,90	I	65 %	3,78

■ Dorzolamide + timolol

COSOPT					
1 gtte x 2/j	5 mL (fl.)	18,90	I	65 %	3,78

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur de l'anhydrase carbonique (comme le ***DIAMOX***), il réduit la sécrétion de l'humeur aqueuse.

INDICATIONS

Glaucome chronique.
En monothérapie : si un **agent β-bloquant** est contre-indiqué, ou induit un effet secondaire, ou est insuffisant.
En bithérapie : en association à un **agent β-bloquant** si le résultat est insuffisant.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.
Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatininémie < 30 mL/min) et acidose hyperchlorémique car l'élimination du ***TRUSOPT*** s'effectue par voie rénale.
Grossesse et **allaitement**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

À utiliser avec prudence chez les insuffisants hépatiques.
Lentilles de contact : contient du chlorure de benzalkonium ; attendre 15 min après instillation pour remettre les lentilles.

EFFETS SECONDAIRES

Réaction d'hypersensibilité (conjonctivite, œdème palpébral) conduisant à l'arrêt du traitement.

COLLYRES ANTIGLAUCOMATEUX (7)
COLLYRES ALPHA-2-ADRÉNERGIQUE

■ Brimonidine

ALPHAGAN					
1 gtte x 2/j	5 mL (fl.)	11,81	I	65 %	2,36

■ Brimonidine + timolol

COMBIGAN					
1 gtte x 1/j	5 mL (fl.)	18,60	I	65 %	3,72

■ Apraclonidine

IOPIDINE					
1 gtte x 3/j	5 mL (fl.)	14,74	I	65 %	2,95

PROPRIÉTÉS

Ces agonistes des récepteurs α_2-adrénergiques réduisent la production de l'humeur aqueuse par le corps ciliaire.
De plus la **brimonidine** a un second effet en augmentant l'écoulement d'humeur aqueuse par le corps ciliaire.
La **brimonidine**, du fait de sa sélectivité avec les récepteurs α2-agonistes, n'entraîne ni mydriase, ni vasoconstriction des microvaisseaux (comparée à la propine). La ***IOPIDINE*** n'est que relativement sélective.

INDICATIONS

Glaucome chronique à angle ouvert.
Brimonidine :
– en monothérapie pour réduire la pression intraoculaire (PIO) si contre-indication, ou intolérance ou effet insuffisant des **β-bloquants** ;
– en bithérapie, associé à un autre traitement hypotonisant si l'effet est insuffisant sur la PIO.
IOPIDINE : traitement à court terme du glaucome chronique chez des patients recevant déjà un traitement médical à dose maximale en attendant le traitement chirurgical ou par laser.

CONTRE-INDICATIONS

Antécédents de pathologie cardiovasculaire sévère ou instable.
Hypersensibilité à l'un des composants.
Porteurs de lentilles de contact souples.
Grossesse et **allaitement**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prudence chez les utilisateurs de machines en raison du risque de somnolence.
Lentilles de contact : attendre 15 min après instillation (chlorure de benzalkonium).

EFFETS SECONDAIRES

Intolérance oculaire avec hyperhémie, gêne, larmoiement, œdème palpébral et conjonctival conduisant à l'arrêt du traitement (fréquent).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Contre-indiqué avec les **antidépresseurs tricycliques**, les **IMAO** et les **sympathomimétiques systémiques**.

COLLYRES ANTIGLAUCOMATEUX (8)
COLLYRES SYMPATHOMIMÉTIQUES

■ Dipivéfrine

PROPINE					
1 gtte x 2/j	5 mL (fl.)	4,32	I	65 %	0,86

PROPRIÉTÉS
Diminution de la pression intraoculaire par diminution de la production de l'humeur aqueuse et augmentation de son écoulement à travers de trabéculum.

INDICATIONS
Glaucome chronique.

CONTRE-INDICATIONS
Risque de glaucome aigu par fermeture de l'angle en raison de la mydriase que ces collyres entraînent.

Lentilles de contact : port déconseillé en raison de la présence de chlorure de benzalkonium (conservateur) qui s'adsorbe sur les lentilles.
Grossesse.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Utilisation avec prudence en cas de pathologie cardiovasculaire en raison du passage systémique.

EFFETS SECONDAIRES
Hyperhémie conjonctivale, sécheresse oculaire.
Mydriase sans troubles de l'accommodation.
Maculopathie œdémateuse chez l'aphaque.

COLLYRES ANTIGLAUCOMATEUX (9) - COLLYRES ANALOGUES DE LA PROSTAGLANDINE F2-ALPHA

Latanoprost

XALATAN					
1 gtte le soir	2 mL (fl.)	17,57	I	65 %	8,79

Travoprost

TRAVATAN					
1 gtte le soir	2,5 mL (fl.)	19,99	I	65 %	8,00

Bimatoprost

LUMIGAN					
1 gtte le soir	3 mL (fl.)	19,99	I	65 %	6,66

COLLYRES ANTIGLAUCOMATEUX (10) - COLLYRES ANALOGUES DE LA PROSTAGLANDINE F2-ALPHA EN ASSOCIATION

■ Latanoprost + timolol

XALACOM					
1 gtte le matin	2,5 mL (fl.)	21,79	I	65 %	8,72

■ Bimatoprost + timolol

GANFORT					
1 gtte x 1/j	3 mL (fl.)	23,18	I	65 %	7,73

■ Travoprost + timolol

DUOTRAV					
1 gtte x 1/j	2,5 mL (fl.)	23,18	I	65 %	9,27

PROPRIÉTÉS

Latanoprost : analogue de la prostaglandine F2-alpha, il diminue la pression intraoculaire en augmentant l'écoulement par la voie uvéo-sclérale.

Bimatoprost : prostamide synthétique, apparenté à la prostaglandine F2-alpha, il améliore la résorption de l'humeur aqueuse par une double voie : par le trabéculum et par la voie uvéo-sclérale.

INDICATIONS

GCAO.

En monothérapie : si un **agent β-bloquant** est contre-indiqué, ou induit un effet secondaire, ou est insuffisant.

En bithérapie : en association à un **agent β-bloquant** si le résultat est insuffisant.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.

À éviter en cas de facteur de risque connu d'œdème maculaire : aphakie, pseudophakie avec rupture capsulaire postérieure, uvéite.

Grossesse et **allaitement**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ces traitements peuvent modifier progressivement et de façon définitive la couleur des yeux en augmentant la quantité de pigment brun dans l'iris. Avant l'instauration du traitement, les patients doivent être prévenus du risque de modification de la couleur de l'œil.

Essuyer soigneusement la peau après instillation pour éviter le contact du collyre avec les paupières, facteur de coloration cutanée.

Lentilles de contact souples : attendre 15 min après instillation pour remettre les lentilles.

EFFETS SECONDAIRES

Augmentation de la pigmentation brune de l'iris, en particulier chez les patients ayant des iris de plusieurs couleurs (bleu-marron ; gris-marron ; vert-marron ; jaune-marron). Cet effet non réversible est observé chez 16 % de tous les patients traités pendant 12 mois avec **latanoprost** ; chez 1,5% des patients avec **bimatoprost**.

Hyperhémie conjonctivale, kératites ponctuées superficielles, croissance des cils, pigmentation de la peau des paupières (réversible). De rares cas d'œdème maculaire cystoïde ont été rapportés.

HÉMORRAGIES SOUS-CONJONCTIVALES

Elles se traduisent par une hyperhémie conjonctivale localisée, sans douleur, sans baisse de l'acuité visuelle.

Étiologie

Le plus souvent, elles sont idiopathiques. Il faut quand même rechercher un traumatisme, un surdosage en AVK, un traitement par aspirine, une HTA, un diabète, un trouble de la coagulation.

Pas de traitement

Elles régressent spontanément en 3 sem. environ, sans traitement.

KÉRATITES (1)

Définition

Ce sont des affections inflammatoires et/ou dégénératives de la cornée, s'accompagnant ou non d'ulcérations. Elles se traduisent par des douleurs oculaires, accompagnées de rougeur périkératique, de larmoiement, de photophobie, de blépharospasme, de baisse de l'acuité visuelle.

Il faut distinguer les kératites *superficielles* (absence d'ulcération de l'épithélium cornéen) des kératites *interstitielles* (atteinte du stroma sans lésion épithéliale). L'ulcération de l'épithélium cornéen est mise en évidence par la prise de fluorescéine.

En l'absence de traitement, il y a risque de perforation, de surinfection ou de taie cornéenne persistante.

Étiologies

- Kératites infectieuses, abcès de cornée : bactérien, viral (herpès +++), fongique, amibien.
- Kératoconjonctivite sèche/neurotrophique.
- Kératoconjonctivite allergique (vernale, atopique, gigantopapillaire).
- Kératoconjonctivite de la rosacée oculaire.
- Kératite post-traumatique (corps étranger, coup d'arc des soudeurs, ophtalmie des neiges, gaz lacrymogènes, brûlures), *cf.* Brûlures oculaires.

Traitement non spécifique

- **Cicatrisant cornéen**.

Ex. : **cyanocobalamine** (***VITAMINE B12 ALLERGAN collyre***) x 4/j pendant 15 j + **rétinol** (***VITAMINE A DULCIS pommade ophtalmique***) 1 application au coucher pendant 15 j.

- **Collyre antibiotique** en prévention des surinfections bactériennes.

Ex. : ***RIFAMYCINE*** x 4/j pendant 15 j.

- ± Collyre cycloplégique si très douloureux : ***ATROPINE FAURE*** 1 % collyre x 2/j.
- Rondelle oculaire-micropore si très douloureux.

> Les **corticoïdes** en collyre ou pommade sont formellement contre-indiqués dans toutes les kératites virales ulcérées +++. Ils entraînent un retard de cicatrisation ; ils font flamber une kératite herpétique.
> Corollaire : il est absolument interdit de prescrire un **collyre corticoïde** sans examen de la cornée à la lampe à fente.

Traitement spécifique

Kératites infectieuses, abcès de cornée

Surinfection d'un ulcère cornéen post-traumatique ; d'un ulcère de cornée dû à un œil sec, d'une pathologie cornéenne chronique, surinfection due au port de lentilles de contact.

Prélèvements bactériologiques :

- Frottis conjonctival.
- Grattage cornéen +++ sur les bords et la base de l'abcès avant le début du traitement. Il est effectué par un ophtalmologiste, directement à la lampe à fente. On effectue des prélèvements sur divers milieux , pour analyse mycologique, bactériologique, virologique et recherche d'amibes. L'ensemble des prélèvements est transporté immédiatement au laboratoire microbiologique.
- Examen microbiologique des lentilles, de l'étui, du produit de conservation.

Le traitement anti-infectieux est administré en urgence ; c'est le terrain, les circonstances et l'aspect clinique des lésions cornéennes qui permettent de suspecter la nature de l'agent responsable.

CICATRISANTS CORNÉENS

■ Nandrolone

KÉRATYL					
1 gtte x 4 à 6/j	5 mL (fl.)	5,01	II	NR	1,00

■ Rétinol

VITAMINE A FAURE					
1 gtte x 4 à 6/j	10 mL (fl.)	1,94		35 %	0,19
VITAMINE A DULCIS					
1 appl. x 2 à 4/j	10 g (tube)	1,71		35 %	0,17

■ Cyanocobalamine

VITAMINE B12 ALLERGAN					
1 gtte x 4 à 6/j	5 mL (fl.) 20 unidoses à 0,4 mL	5,18 8,80		NR NR	1,04 0,44
ECOVITAMINE B12					
Collyre à 0,05 % 1 gtte x 3 à 4/j	10 mL (fl.)	9,74		NR	0,97

■ Acétylcystéine

EURONAC					
1 gtte x 4 à 6/j	5 mL (fl.)	4,65		35 %	0,93
GENAC					
1 gtte x 4 à 6/j	5 mL (fl.)	4,65		35 %	0,93

PROPRIÉTÉS

Ils accélèrent la cicatrisation de la cornée.

INDICATIONS

Plaies, brûlures, traumatismes cornéens ; ulcérations d'origine infectieuse en association avec des **antibiotiques locaux**.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie à l'un des constituants.
La **vitamine B12** est à éviter chez les porteurs de lentilles souples (elle colore les lentilles en rose).

EFFETS SECONDAIRES

Réactions allergiques rares.

KÉRATITES (2)

► *Kératite bactérienne*

• En cas de kératite ne menaçant pas la vision : p. ex. **tobramycine** (***TOBREX***) 1 gtte/h ou **ciprofloxacine** (***CILOXAN***) 1 gtte/h.

• En cas de kératite centrale, étendue ou profonde menaçant la vision : hospitalisation, le pronostic visuel est très réservé ; collyres antibiotiques renforcés (à faire fabriquer par la pharmacie centrale de l'hôpital).

Traitement de départ à large spectre :

– **ticarcilline** (7 mg/mL) ;
– **gentamicine** (15 mg/mL) ;
– **vancomycine** (50 mg/mL) ;

Instillation 1 gtte de chaque produit chaque minute pendant 5 min, puis 1 gtte/5 min pendant la 1re h, puis 1 gtte/h y compris la nuit pendant 48 h.

Adapter ensuite le traitement en fonction de l'évolution clinique et du résultat bactériologique (identification du germe et antibiogramme).

► *Kératites virales : herpès +++ (ulcère dendritique), zona, adénovirus, maladies infectieuses (rougeole, rubéole, varicelle, grippe)*

• Herpès : **aciclovir** (***ZOVIRAX pommade ophtalmique***) 1 application x 5/j jusqu'à 3 j après cicatrisation cornéenne ± ***ZOVIRAX*** ou **valaciclovir** (***ZELITREX***) *per os* si atteinte sévère.

• Zona : **valaciclovir** (***ZELITREX***) 2 cp. à 500 mg x 3/j pendant 7 j ou **aciclovir** (***ZOVIRAX***) 1 cp. à 800 mg x 5/j pendant 7 j associés éventuellement à ***ZOVIRAX pommade ophtalmique*** 1 appl. x 5/j pendant 7 j.

► *Kératite fongique (= kératomycose)*

Contexte évocateur : traumatisme oculaire par un végétal, port de lentilles de contact, corticothérapie locale.

Association de 2 **antifongiques locaux**. Ex. (si levure identifiée) : **amphotéricine B** + **fluconazole** 2 % (fabrication par la pharmacie hospitalière à partir du produit pour voie IV) et d'un **antifongique** par voie générale : **fluconazole** (***TRIFLUCAN***) : dose de charge 800 mg puis 400 mg/j.

► *Kératite amibienne*

Il s'agit le plus souvent de complication des lentilles de contact.

Hexamidine (***DÉSOMÉDINE***) + **PHMB** 0,02 % (polyhexaméthylènebiguanide).

KÉRATITES (3)

Kératites par sécheresse oculaire

Kératite sèche par impossibilité de fermer les paupières (lagophtalmie) – y penser chez les sujets comateux –, par exophtalmie importante, par ectropion important ; par diminution de sécrétion de la glande lacrymale (ex. dans le syndrome de Gougerot-Sjögren).

> Piège : les signes fonctionnels sont trompeurs ; en effet un œil sec peut se révéler par un larmoiement chronique réflexe s'intensifiant au vent et au froid.

- Réduire si possible l'usage des médicaments favorisants l'œil sec tels que les **antidépresseurs**, les anxiolytiques (***TÉMESTA***), les **diurétiques** et les **laxatifs**.
- Proscrire les collyres contenant des conservateurs (dont le plus courant est le chlorure de benzakonium) et ceux contenant des vasoconstricteurs qui aggravent la sécheresse oculaire.
- Larmes artificielles et agents mouillants : ex. ***LARMABAK*** 1 gtte x 6 à 8/j + **carmellose sodique** (***CELLUVISC unidoses***) 1 gtte x 3/j.
- **Antibiotiques** ou **antiseptiques** si surinfection bactérienne.
- Clous méatiques : très efficaces ; chaque clou est placé au niveau du point lacrymal inférieur de façon à empêcher l'évacuation trop rapide des larmes.
- Humidificateur d'atmosphère.
- Lunettes occlusives.
- Tarsorraphie (suture des paupières) en cas de lagophtalmie permanente ou prolongée.

Kératites dystrophiques

- Kératite neuroparalytique par lésion du trijumeau, après zona ophtalmique, kératite métaherpétique.
- Tarsorraphie (suture des paupières).

Kératoconjonctivites allergiques

Elles sont associées à une conjonctivite (*cf.* Conjonctivites).

Kératite de la rosacée oculaire

- Massage des paupières à l'aide d'un gant de toilette chaud et humide pendant 5 à 10 min.

Instillation fréquente de larmes artificielles (***LARMABAK***) 6 gttes x 6 à 8/j.

- **Doxycycline** 1 cp. 100 mg le soir pendant 3 mois (médicament photosensibilisant, se protéger du soleil).

Kératites traumatiques

Cf. Brûlures oculaires.

Traitement au stade des séquelles cornéennes

Séquelles avec taie ou leucome : kératoplastie (greffe de cornée).

LENTILLES DE CONTACT (1)

Les lentilles de contact sont d'excellents moyens de correction optique.
Cependant, l'utilisateur et le médecin doivent savoir qu'en cas de non-respect des règles d'entretien et des conditions d'utilisation, la lentille peut se transformer en véritable bombe à retardement, pouvant conduire à des complications gravissimes.

Il existe 2 types de lentilles : les *lentilles rigides perméables à l'oxygène* (LRPO) et les *lentilles souples hydrophiles* (LSH).

	LENTILLES RIGIDES PERMÉABLES À L'OXYGÈNE (LRPO)	LENTILLES SOUPLES HYDROPHILES (LSH)
Tolérance	Temps d'adaptation de 3-4 sem.	Excellente
Diamètre	9,60 mm (inférieur au diamètre cornéen qui est de 12 mm) Elles respectent donc mieux la physiologie cornéenne et palpébrale	14 mm (elles recouvrent toute la cornée et une partie de la conjonctive bulbaire)
Mode de port (durée de port de la lentille sans la retirer)	– Port journalier (posée le matin, retirée le soir) – Port permanent : réservé à des situations bien particulières	– Port journalier +++ – Port permanent : 7 j (voire 30 j)
Type de renouvellement (durée de vie de la lentille avant de la jeter définitivement)	LRPO traditionnelles : 1 à 2 ans	– LSH traditionnelles : 12 à 18 mois – LSH à renouvellement fréquent : 1 sem. à 1 mois – LSH à renouvellement journalier

Règles d'entretien et conditions d'utilisation

• **CE QU'IL FAUT FAIRE**

– Se laver soigneusement les mains (savon non gras, non parfumé, sans lanoline), les rincer abondamment avant de manipuler les lentilles. Il faut veiller à avoir les ongles très propres et courts.
– Avant de poser les lentilles, il faut vérifier qu'elles se présentent dans le bon sens : elles doivent former un petit bol bien arrondi.
– Renouveler la solution de décontamination-conservation tous les jours. Rincer les lentilles à l'aide de sérum physiologique en unidoses avant de les poser. Déprotéiniser les lentilles traditionnelles 1 fois par semaine.
– Maintenir en permanence les lentilles en milieu humide : soit sur l'œil, soit dans les liquides d'entretien. À l'air libre, elles se dessécheraient.
– Respecter les durées de port journalier. Ne jamais dormir avec des lentilles à port journalier.
– Respecter la durée de vie des lentilles, des liquides d'entretien ; changer les étuis tous les mois.
– En cas de gêne, de sensation de corps étranger dans l'œil, d'hyperhémie conjonctivale, de photophobie, de blépharospasme, de présence de sécrétions, il est absolument impératif de :
1) retirer immédiatement les 2 lentilles,
2) consulter rapidement un ophtalmologiste.

• **CE QU'IL NE FAUT PAS FAIRE**

– Ne jamais utiliser ni l'eau du robinet, ni de l'eau minérale pour rincer les lentilles (risque amibien +++). Les amibes sont des parasites vivant dans l'eau. Elles ont une très grande affinité pour les lentilles et entraînent des kératites amibiennes gravissimes contre lesquelles l'arsenal thérapeutique est limité.
– Le port des lentilles de contact est déconseillé en piscine, sauna, rivière.
– Ne jamais mettre en contact les lentilles avec la salive.
– Ne pas laisser les lentilles à l'air libre du fait du risque de dessèchement.

LENTILLES DE CONTACT (2) - ACCIDENTS DES LENTILLES

Érosions cornéennes

Elles peuvent évoluer à bas bruit avec les lentilles souples qui font pansement. Avec les lentilles rigides, les signes fonctionnels sont ressentis beaucoup plus précocement.

- Retrait de la lentille pendant toute la durée du traitement.
- **Collyre antiseptique** (***VITABACT***) ou **antibiotique** (***CILOXAN***) x 4/j pendant 10 j.
- Collyre cicatrisant.

Ex. : ***VITAMINE B12 ALLERGAN*** x 4/j pendant 10 j.

En cas d'érosion cornéenne profonde : ***VITAMINE A DULCIS pommade ophtalmique*** : x 2/j.

- Éventuellement collyre cycloplégique.

Ex. : ***ISOPTO-HOMATROPINE*** 1 gtte x 3/j pendant 48 h.

- Pansement oculaire pendant 48 h.
- Contrôle chez l'ophtalmologiste de l'intégrité de l'état cornéen avant de remettre la lentille ++.

Complications infectieuses

Elles se rencontrent principalement chez les porteurs de lentilles souples. Les germes le plus souvent rencontrés sont le pyocyanique, le staphylocoque, les *Serratia*, mais aussi les agents fongiques et amibiens. Ils sont à l'origine d'abcès cornéen et/ou d'ulcère surinfecté, complications graves de par l'agressivité des germes qui en sont responsables.

La survenue d'un abcès cornéen chez un porteur de lentilles de contact est une urgence médicale ++. Un traitement précoce, intensif et adapté permettra d'en limiter au maximum les séquelles, qui peuvent parfois être majeures en compromettant à moyen terme le pronostic visuel. Il est donc très important de porter un diagnostic précoce, d'isoler le germe responsable pour entreprendre une antibiothérapie intensive et adaptée.

Traitement préventif

Il consiste en l'éducation primordiale de l'utilisateur concernant l'hygiène et l'entretien des lentilles.

Traitement curatif

Abcès et ulcères surinfectés :

– infection bactérienne (gram-négative ++) ;
– infection amibienne (port des lentilles en piscine, rinçage à l'eau du robinet) ;
– infection fongique.

- Retrait des 2 lentilles.
- Hospitalisation en cas de lésion étendue, axiale, ou profonde.
- Isolement du germe responsable par :

– prélèvement de l'ulcère ou de l'abcès cornéen à la lampe à fente avec un scarificateur et frottis conjonctival à l'écouvillon ;
– envoi de la lentille, du liquide de conservation et de l'étui au laboratoire pour examen direct, culture et antibiogramme.

Cf. Abcès de cornée dans Kératites (1).

Lentilles de contact et collyres

– Les lentilles de contact, en particulier les souples, sont incompatibles avec les collyres contenant un conservateur (ex : chlorure de benzalkonium, bromure de benzodédocinum, ammonium quaternaire) ; en effet, le conservateur s'adsorbe sur la lentille, ce qui provoque des réactions d'intolérance locale. Il est toléré de retirer les lentilles avant instillation du collyre et de les remettre 15 min après. Pour éviter ce problème, utiliser des collyres sans conservateur : unidoses ou formes ABAK.
– Incompatibilité avec les **collyres β-bloquants** qui induisent une forte diminution de la sécrétion lacrymale.
– Incompatibilité avec la **rifamycine**, la **vitamine B12**, la fluorescéine qui colorent les lentilles de façon définitive.
– Incompatibilité avec les **collyres** et les **pommades antibiotiques** car de toute façon contre-indication formelle des lentilles de contact lors de toute infection oculaire.

OBLITÉRATION DE L'ARTÈRE CENTRALE DE LA RÉTINE (OACR)

Définition

C'est l'arrêt aigu de toute circulation rétinienne qui entraîne après 20 min une ischémie de toute la neurorétine, à l'exception de la couche des photorécepteurs dont l'apport en oxygène est d'origine choroïdienne.
L'OACR est un accident vasculaire localisé dans le territoire de la carotide interne.
L'OACR entraîne une cécité totale, brutale, unilatérale, indolore et une abolition du réflexe photomoteur.
Le plus souvent, il s'agit d'une **embolie** à partir de plaques d'athérome carotidiennes chez un patient âgé aux multiples facteurs de risque cardiovasculaires ou d'une embolie d'origine cardiaque (valvulopathie, thrombus). Il peut s'agir aussi d'une **thrombose** locale par artérite inflammatoire dans le cadre d'une maladie de Horton. Il faut aussi rechercher une **cause locale** (p. ex. drusen de la papille) et un **trouble de la coagulation**.

Bilan

Il faut éliminer en urgence une maladie de Horton (patient âgé +++), une dissection carotidienne (patient jeune).
• Angiographie rétinienne à la fluorescéine pour confirmer le diagnostic (intérêt médicolégal).
• Biologie : NFS, plaquettes, **VS**, **CRP en urgence**, glycémie, ionogramme sanguin, créatininémie, protidémie, EPP, TP, TCA, fibrinémie, cholestérolémie, triglycéridémie, bilan de coagulation (plus complet si sujet jeune).
• Consultation cardiologique, ECG, échographie-Doppler des vaisseaux du cou.
• Holter ECG, Holter tensionnel ± échographie cardiaque.
• Biopsie de l'artère temporale si suspicion de maladie de Horton.

Traitement

Traitement curatif

• Il est fait en urgence. Il y a classiquement différents moyens, mais le plus souvent inefficaces.
Le traitement d'urgence n'a de valeur que s'il est débuté dans les heures qui suivent la baisse d'acuité visuelle.
• Hospitalisation en urgence.
• Cas particulier de la maladie de Horton à traiter en urgence par corticothérapie générale pour prévenir le risque de bilatéralisation +++ : ***SOLUMÉDROL*** bolus IV de 500 mg 3 j de suite + relais par **prednisone** (***CORTANCYL***) 1 mg/kg/j + mesures associées.
Perfusion de **vasodilatateurs**. Ex. : **pentoxifylline** (***TORENTAL***).
• **Antiagrégants** si terrain cardiovasculaire.
• ± Héparinothérapie à dose curative.
• Hypotoniser le globe oculaire (perfusion de ***DIAMOX***, collyres hypotonisants, ponction de chambre antérieure, massage du globe).
• Les **thrombolytiques** sont actuellement abandonnés dans cette indication (aucune efficacité prouvée, et rapport risque/bénéfice élevé).

Traitement préventif

• Traitement des facteurs de rsique cardiovasculaires+++ : diabète, hypertension artérielle, hyperlipidémie, tabagisme.
• **Aspirine** (***ASPÉGIC 250 mg***) : 1 sach./j au long cours.
• Il faut considérer toute cécité brutale, unilatérale, de durée brève, totalement réversible (= cécité monoculaire transitoire) comme un signe prémonitoire capital, qui doit conduire absolument à rechercher un rétrécissement des artères carotides internes par échographie-Doppler. Une sténose significative pourra ainsi bénéficier d'une cure chirurgicale visant à éviter les récidives et les accidents visuels et cérébraux définitifs.

Pronostic

• Il est en règle générale très défavorable. La récupération visuelle est souvent médiocre malgré le traitement entrepris en urgence.
• **Attention** au tableau de cécité monoculaire transitoire (amaurose durant quelques secondes à quelques minutes) : il peut devenir définitif.
• **Attention :** l'OACR se produit sur un terrain à risque d'AVC +++.

OBLITÉRATION DE LA VEINE CENTRALE DE LA RÉTINE (OVCR)

Définition

L'OVCR est un accident fréquent, grave, secondaire à un ralentissement brutal du courant veineux rétinien.
Ses causes sont multiples.
La gêne visuelle immédiate est moins marquée que dans l'OACR, mais la gravité des OVCR est liée à l'ischémie rétinienne qui peut en résulter : cette ischémie chronique entraîne le développement de néovaisseaux iriens, prérétiniens et prépapillaires conduisant à de redoutables complications telles que le glaucome néovasculaire, le décollement de rétine tractionnel et l'hémorragie intravitréenne.
Le pronostic à long terme est lié à l'œdème maculaire.

Étiologies des occlusions veineuses rétiniennes

- Artériosclérose (HTA, dyslipidémie, tabagisme).
- Hyperviscosité plamastique (leucémies, lymphomes, dysglobulinémies).
- Causes cardiovasculaires (ACFA, valvulopathie).
- Anomalies de l'hémostase (déficit en protéine C, protéine S, antithrombine III ; anticorps antiphospholipides ; troubles des fonctions plaquettaires).
- Modifications des parois veineuses (sarcoïdose, syphilis, maladie de Behçet, lupus érythémateux disséminé, SEP).

Bilan

- Angiographie à la fluorescéine +++ pour confirmer le diagnostic, établir le pronostic et guider le traitement.
- Biologie : NFS, plaquettes, VS, CRP, glycémie, ionogramme sanguin, créatininémie, protidémie, électrophorèse des protéines sériques, TP, TCA, fibrinémie, cholestérolémie, triglycéridémie. Consultation cardiologique, ECG, échographie-Doppler des vaisseaux du cou, Holter ECG, Holter tensionnel ± échographie cardiaque.
- Tomographie en cohérence optique : pour quantifier l'œdème maculaire.

Traitement

Traitement de tous les facteurs de risque cardiovasculaires +++

- Le traitement étiologique, lorsqu'il est possible, est toujours nécessaire.
- Hémodilution réalisée en milieu hospitalier, sous surveillance de l'anesthésiste ; elle vise à diminuer la viscosité sanguine. Elle est réservée aux OVCR datant de moins de 3 sem.
- **Troxérutine** (***VEINAMITOL 3 500 mg***) : 1 sach. x 2/j pendant 6 mois.
- **Antiagrégants plaquettaires** (***ASPÉGIC 250 mg***) : 1 sach./j au long cours.

Photocoagulation au laser

Elle est guidée par les données de l'angiographie à la fluorescéine. Elle comprend toutes les zones d'ischémie rétinienne pour éviter le développement de néovaisseux. Grille maculaire au laser en cas d'œdème maculaire persistant avec acuité visuelle basse.

Pronostic

Il est variable. Si l'acuité visuelle est peu perturbée d'emblée (formes œdémateuses), l'évolution est favorable.
Si l'acuité visuelle est d'emblée effondrée (formes ischémiques), le pronostic est beaucoup plus sombre : l'acuité visuelle reste basse, avec risque du redoutable glaucome néovasculaire.

PLAIES ET CORPS ÉTRANGERS OCULAIRES

Érosions cornéennes, corps étrangers superficiels

L'agent causal peut être un coup d'ongle, une branche d'arbre. Les corps étrangers sont souvent une projection de métal quand le marteau frappe sur le burin.

Tout œil rouge doit faire suspecter la présence d'un corps étranger et impose de retourner la paupière supérieure pour le rechercher.

Fiché dans la cornée ou sous la paupière supérieure, il faudra l'extirper en totalité à la lampe à fente (y compris la rouille), après instillation d'un collyre anesthésique cornéen.

Prescription

► *Antibiotique local*

Ex. : **rifamycine** (***RIFAMYCINE CHIBRET collyre***) x 6/j pendant 8 j.

► *Cycloplégiques*

Ils sont utilisés en cas de douleurs importantes (empêchent le spasme ciliaire).

Ex. : ***ISOPTO-HOMATROPINE*** x 3/j pendant 48-72 h.

► *Cicatrisants cornéens*

Ex. : **cyanocobalamine** (***VITAMINE B12 ALLERGAN***) x 4/j + **rétinol** (***VITAMINE A DULCIS pommade ophtalmique***) le soir dans le cul-de-sac conjonctival pendant 8 j.

► *Rondelles oculaires + Micropore pendant 2-3 j*

ATTENTION !

Il est formellement interdit de confier ou de prescrire un collyre anesthésique type ***CÉBÉSINE*** ou ***TÉTRACAÏNE*** au patient car même si ce collyre le soulage après 1 ou 2 instillations, des instillations répétées sont responsables de kératites dystrophiques irréversibles. Ces collyres doivent être réservés strictement à l'examen médical +++.

Traitement préventif

Port de lunettes de sécurité au cours des travaux à risque.

Plaies transfixiantes et corps étrangers intraoculaires profonds

Un œil ouvert est une urgence médico-chirurgicale qu'il faudra opérer en milieu spécialisé dans un délai de 6 h, pour prévenir le risque d'infection. Toutefois, les premières mesures permettent de gagner un temps précieux.

- Hospitalisation en urgence.
- Bilan préopératoire.
- Consultation d'anesthésie.
- Mise à jeun stricte.
- Antibiotiques locaux.

Ex. : ***RIFAMYCINE CHIBRET collyre*** : 1 gtte x 6/j.

- Pansement oculaire.
- Voie veineuse et antibiothérapie IV synergique, à large spectre, à pénétration intraoculaire à but prophylactique.

Ex. : **fluoroquinolones**, **lévofloxacine** (***TAVANIC***) : 1 cp. x 2/j + **pipéracilline** IV 4 g x 3/j.

- Radiographies des orbites à la recherche de corps étranger radio-opaque.
- **Gammaglobulines** et/ou **vaccin antitétanique**.
- Au bloc opératoire :

– bilan des lésions ;

– suture des plaies ± ablation du corps étranger intraoculaire. Le but en urgence est de fermer le globe.

- Dans un second temps (3 à 15 j plus tard) : traitement du reste des lésions : exérèse d'une cataracte traumatique, retrait d'un corps étranger.

RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE (RD)

Épidémiologie-physiopathologie

La RD survient dans 90 % des cas après 10-15 ans d'évolution du diabète, tant insulino- que non insulinodépendant. La RD est d'autant plus précoce et sévère que le diabète évolue depuis longtemps, que l'équilibre glycémique est mauvais, et qu'il existe une HTA associée.

Rétinopathie diabétique

Les lésions de la RD sont dues à l'association d'obstruction et d'hyperperméabilité des capillaires rétiniens. L'obstruction du lit capillaire entraîne l'apparition de vastes territoires ischémiques, qui sont responsables de la prolifération de néovaisseaux (la RD est dite proliférante). Ces néovaisseaux sont redoutables par leurs complications : hémorragies dans le vitré, DR par traction, et glaucome néovasculaire, risquant d'entraîner des cécités définitives.

Maculopathie diabétique

L'hyperperméabilité des capillaires rétiniens entraîne un œdème localisé préférentiellement à la macula, responsable de baisses de l'acuité visuelle : c'est l'œdème cystoïde.

Traitement

Il nécessite une collaboration entre ophtalmologiste, diabétologue et généraliste.

- **Contrôle très sérieux de la glycémie**, et de la **TA** (elle doit être strictement < 130/80 mmHg). L'hémoglobine glyquée doit impérativement être maintenue en dessous de 7 %. L'insulinothérapie doit être optimisée (plusieurs inj./j).
- **Suivi ophtalmologique régulier** (au moins tous les ans), avec FO et angiographie +++.
- **Photocoagulation au laser argon** de toutes les zones d'ischémie rétinienne afin de prévenir l'apparition ou de favoriser la régression des néovaisseaux rétiniens. En cas d'ischémie étendue ou de néovaisseaux prépapillaires, photocoagulation panrétinienne épargnant la région maculaire.

Dans les formes œdémateuses, photocoagulation ponctuelle des lésions diffusantes et/ou en grille maculaire.

Complications : chirurgie endoculaire

- Vitrectomie-endolaser en cas d'hémorragie intravitréenne massive et persistant plus de 6 mois.
- Chirurgie endoculaire longue et compliquée pour un décollement de rétine tractionnel (vitrectomie – dissection des prolifération fibrovasculaires – endolaser ± tamponnement interne par silicone).
- **Hypotonisants** locaux et généraux ± méthodes chirurgicales (cryoapplication rétinienne, destruction du corps ciliaire) pour un glaucome néovasculaire.

SCLÉRITES - ÉPISCLÉRITES

Définition – Étiologies

Il s'agit d'une inflammation de la sclère et de l'épisclère, souvent en fait difficiles à distinguer l'une de l'autre.

Elles peuvent être dues à une allergie +++, à une maladie générale (polyarthrite rhumatoïde, granulomatose de Wegener, polychondrite atrophiante, PAN, etc.). Souvent, aucune cause n'est identifiée.

Clinique

Elles se manifestent par des douleurs oculaires, augmentées par les mouvements du globe, associées à une rougeur violacée localisée par vasodilatation des vaisseaux épiscléraux.

Bilan

• L'épisclérite est le plus souvent idiopathique et bénigne.

• En revanche, un bilan étiologique est nécessaire en cas de sclérite ou d'épisclérite récidivante. On adressera le patient à l'interniste.

Traitement

Épisclérite

AINS (***OCUFEN 0,03 %*** collyre) : 1 gtte x 4/j pendant 1 mois.

Sclérite

• 1re intention : **AINS** *per os* (indométacine 50 mg/j).

• 2e intention :

– corticothérapie *per os* : 1 mg/kg/j pendant 8 j puis diminution progressive ;

– ± corticothérapie locale : 1 gtte/h puis diminution progressive ;

– + mesures associées (prévention gastrique, etc.).

• **Atropine** 1 % : 1 g x 2/j.

Traitement étiologique quand l'étiologie est retrouvée.

NOTES

STRABISME ET AUTRES TROUBLES VISUELS DE L'ENFANT (1)

Strabisme

Définition – Épidémiologie

Le strabisme se caractérise par la déviation d'un axe oculaire par rapport à l'autre.

C'est une affection fréquente qui intéresse 4 % de la population infantile. Il apparaît en règle dans les 4 premières années de vie.

On distingue :

• Strabisme convergent : déviation des yeux en dedans.

• Strabisme divergent : déviation des yeux en dehors.

• Strabisme vertical : déviation des yeux dans le sens vertical.

Tout enfant porteur de strabisme doit être examiné par un ophtalmologiste pour deux raisons.

Le strabisme peut être associé à une anomalie oculaire organique nécessitant un traitement spécifique urgent : ainsi peut-il révéler un rétinoblastome, une cataracte congénitale, une atrophie optique, un décollement de rétine, etc.

Le strabisme non traité entraîne la redoutable amblyopie fonctionnelle (acuité visuelle anormalement basse en l'absence d'anomalie organique de l'œil) par absence de développement des centres visuels.

> La déviation des axes visuels est le signe le plus évident du strabisme, mais c'est le dépistage d'une affection organique de l'œil et la lutte contre l'amblyopie qui sont les principales préoccupations.
> Le dommage esthétique est un problème secondaire.

Traitement

► *Objectifs*

Dès la constatation de la déviation oculaire, l'enfant doit être adressé au spécialiste pour :

– éliminer une éventuelle étiologie organique à la déviation oculaire : cataracte congénitale et rétinoblastome ++ ; c'est dire que tout enfant porteur d'un strabisme doit être examiné rapidement avec examen soigneux du fond d'œil +++ ;

– détecter et traiter le plus tôt possible une amblyopie. C'est une hérésie d'attendre l'âge de 6 mois comme il est couramment admis.

Le résultat dépend de la précocité du diagnostic et du traitement +++. Le traitement de l'amblyopie donne 90 % de réussite avant 3 ans, les chances diminuant fortement quand le traitement est commencé plus tard.

► *Moyens*

Le principe est de donner aux 2 yeux les conditions du meilleur développement fonctionnel.

Traitement de l'amblyopie

Le seul moyen est de pénaliser le bon œil pour obliger l'œil amblyope à travailler (pansement occlusif au début [ex. : ***OPTICLUDE***] collé directement sur la peau, secteurs collés sur les lunettes, verre correcteur volontairement surcorrigé). Attention, une surveillance attentive est impérative, et progressivement, on va assouplir la gêne du bon œil au fur et à mesure que la vue du « mauvais œil » remonte.

Correction optique totale

Elle doit être déterminée par skiascopie obligatoirement sous cycloplégique. Ex. : ***SKIACOL*** 1 gtte à chaque fois, 1 h et 50 min avant l'examen. Lorsqu'il existe une amétropie, il faut la corriger immédiatement, et totalement par des verres correcteurs. Il n'est jamais trop tôt pour traiter un trouble visuel (même avant l'âge de 1 mois), et les bébés supportent très bien les lunettes. L'enfant doit absolument porter ses lunettes en permanence en cas de strabisme +++.

Suivi orthoptique

Pour suivre la récupération visuelle et la qualité de la vision binoculaire.

Traitement chirurgical

Il est effectué vers 3-4 ans après préparation orthoptique optimale, si la déviation persiste. Il corrige le défaut esthétique, mais ne rétablit pas la vision binoculaire.

STRABISME ET AUTRES TROUBLES VISUELS DE L'ENFANT (2)

Amétropies

• Les amétropies (troubles de la réfraction nécessitant le port d'une correction optique) concernent 12 % des enfants.
• On distingue la myopie, l'hypermétropie, l'astigmatisme, l'anisotropie (différence de réfraction d'un œil à l'autre).
• Elles nécessitent une **prise en charge précoce** pour éviter l'amblyopie.
Traitement :
– Détermination de la réfraction sous cycloplégique.
– Correction optique adaptée : port de lunettes (voire lentilles de contact dans certains cas particuliers).

Éducation et conseils

Quand faut-il conduire un enfant chez l'ophtalmologiste ?

Présence de signes d'appel : consultation sans attendre

► *Strabisme*
Dès la constatation de la déviation oculaire, adresser l'enfant à l'ophtalmologiste pour :
– éliminer une pathologie organique à traiter (rétinoblastome, cataracte congénitale…) ;
– détecter et traiter au plus tôt une éventuelle amblyopie. Le pronostic est fonction de la précocité du traitement.

► *Autres troubles visuels*
Pupille blanche, mégalocornée, nystagmus, suspicion de malvoyance ou tout autre signe d'appel.

Enfant à risque : vers 9 mois-1 an

Antécédents familiaux de porteurs de lunettes, de strabismes, de pathologies oculaires.
Prématuré, problèmes néonataux.

Tous les enfants vers 2-3 ans

De façon systématique, pour éliminer un trouble de la réfraction, un strabisme à petit angle ou tout autre problème.

UVÉITES (1)

Définition

Inflammations de l'uvée (tunique vasculaire de l'œil) :
– uvéites antérieures : iritis ou iridocyclites = inflammation de l'iris et du corps ciliaire ;
– uvéites postérieures : choroïdites = inflammation de la choroïde.

Étiologies

L'uvéite antérieure ne représente parfois qu'un symptôme d'une maladie générale. Les causes principales sont les suivantes.

CAUSES INFECTIEUSES	MALADIES DE SYSTÈME
– Herpès oculaire	– Sarcoïdose
– Toxoplasmose oculaire	– Spondylarthrite ankylosante et toutes les spondylarthropathies
– Foyer infectieux ORL ou dentaire	– Maladie de Behçet
– Infection urinaire – Tuberculose – Brucellose – Syphilis	

Souvent, aucune cause n'est identifiée.

Bilan

Lors d'une première poussée d'uvéite, en plus d'un interrogatoire qui doit faire préciser l'existence d'éventuelles manifestations dermatologiques, rhumatologiques, digestives, neurologiques ou autres, et d'un examen ophtalmologique complet, l'ophtalmologiste demande des examens complémentaires simples.

Examens à pratiquer devant une première poussée d'uvéite

NFS - Plaquettes - Ionogramme sanguin
Vitesse de sédimentation - CRP
Radiographie pulmonaire - Intradermoréaction à la tuberculine
TPHA - VDRL
Bilan phosphocalcique
Enzyme de conversion de l'angiotensine
Typage HLA ; HLA B27 si uvéite antérieure.

En cas de récidive, un bilan plus complet doit être pratiqué, orienté par le tableau clinique.

COLLYRES MYDRIATIQUES (1)

Tropicamide

MYDRIATICUM					
1 gtte x 3 à 4/j	10 mL (fl.)	2,57	I	65 %	0,26

Phényléphrine

NÉOSYNÉPHRINE FAURE					
1 gtte x 3 à 4/j	5 mL à 5 % (fl.)	2,78		65 %	0,56
1 gtte x 3 à 4/j	5 mL à 10 % (fl.)	2,78		65 %	0,56

Cyclopentolate

SKIACOL					
1 gtte 1 h avant l'examen à renouveler 10 min plus tard dans les 2 yeux	0,5 mL (1 unidose)	5,41	I	NR	10,82

Atropine collyre

ATROPINE ALCON					
1 gtte x 2/j	10 mL à 0,3 % (fl.)	2,28	I	65 %	0,23
	10 mL à 0,5 % (fl.)	2,28	I	65 %	0,23
	10 mL à 1 % (fl.)	2,28	I	65 %	0,23
ATROPINE FAURE					
1 gtte x 2/j	100 unidoses de 0,4 mL à 1 %	HOP		0,00 %	

Homatropine

ISOPTO-HOMATROPINE					
1 gtte x 3/j	10 mL (fl.)	4,28		NR	0,43

UVÉITES (2)

Traitement symptomatique

• **Mydriatiques** (pour calmer les douleurs en mettant au repos le corps ciliaire, et pour empêcher l'iris de s'accoler au cristallin).
• **Corticoïdes** (pour lutter contre l'inflammation) en collyres et pommades.
Ex. : **atropine collyre** à 1 % 1 gtte matin et soir ; **dexaméthasone** (***MAXIDEX***) 1 gtte x 4/j ; **dexaméthasone + oxytétracycline** (***STERDEX pommade***) dans l'œil au coucher.

Traitement étiologique

Il est fondamental. Le mieux est d'hospitaliser le patient pour faire un bilan complet. Il repose avant tout sur un interrogatoire recherchant tous les antécédents oculaires et généraux du patient et sur un examen clinique complet (examen de l'interniste ++). Le choix des examens complémentaires pourra ainsi être orienté. La découverte d'une cause à cette uvéite conditionne le pronostic, car cela permet de prescrire un traitement étiologique qui empêchera la survenue des récidives.
• Ex. 1 : uvéite herpétique : **valaciclovir** (***ZELITREX***) 1 à 2 cp. x 3/j. La durée du traitement est à adapter en fonction de l'évolution clinique.
• Ex. 2 : uvéite associée au groupage HLA B27 :
– **dexaméthasone** (***MAXIDEX***) 1 gtte/h pendant 48 h puis 8/j pendant 3 j puis diminution selon l'amélioration clinique ;
– **atropine** 1 g x 2/j ;
– **oxytétracycline + dexaméthasone** (***STERDEX***) le soir ;
– hypotonisants oculaires si hypertonie oculaire.
• Ex. 3 : choriorétinite toxoplasmique (l'infection congénitale à *Toxoplasma gondii* est la première cause d'uvéite postérieure ; la révélation est tardive) : **sulfadiazine** (***ADIAZINE***) 2 cp. x 3/j + **pyriméthamine** (***MALOCIDE***) 1 cp./j + **acide folique** (***LEDERFOLINE***) 1 cp./j contrôle impératif de NFS-plaquettes tous les 10 j.
48 h plus tard corticothérapie par voie générale, à hautes doses : **méthylprednisolone** (***SOLUMÉDROL***) bolus de 500 mg dilué dans 250 cm^3 de sérum physiologique à passer sur 3 h, 3 j de suite ; à relayer par **prednisone** (***CORTANCYL***) 1 mg/kg en prise unique matinale.
Mesures associées à la corticothérapie :
– régime sans sel ;
– **potassium** : ***DIFFU-K*** : 1 gél. x 3/j ;
– **calcium** : ***CACIT 1000*** 1/j ;
– **vitamine D** : ***DÉDROGYL*** 5 gttes/j.
Les doses de corticoïdes sont progressivement diminuées, sur plusieurs semaines, en fonction de l'amélioration clinique.

COLLYRES MYDRIATIQUES (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Dilatateurs de la pupille par :
– un effet parasympatholytique induisant une paralysie du sphincter de l'iris (**tropicamide**, **cyclopentolate**, **homatropine** et **atropine** : mydriase passive) ;
– un effet sympathycomimétique (**phényléphrine** : mydriase active).
Le **tropicamide** et la **phényléphrine** modifient peu l'accommodation ; le **cyclopentolate**, l'**homatropine** et l'**atropine** sont cycloplégiques (paralysie du muscle ciliaire).
Durée d'action : **tropicamide**, **cyclopentolate** et **phényléphrine** : 3-4 h ; **homatropine** : 2-3 j ; **atropine** : 1 sem.
Le ***MYDRIATICUM*** et la **phényléphrine** sont utilisés pour leur effet dilatateur pupillaire, le ***SKIACOL*** pour son effet cycloplégique et l'**atropine** pour ces deux effets. La **phényléphrine** potentialise l'action du **tropicamide**.

INDICATIONS

Tropicamide et **phényléphrine** :
– en diagnostic : fond d'œil ; angiographie ;
– en thérapeutique : dilatation préopératoire pour cataracte et décollement de rétine avant photocoagulation au laser.
Cyclopentolate : skiascopie, surtout chez l'enfant.
Atropine :
– en diagnostic : skiascopie en cas de strabisme ou de contre-indication au ***SKIACOL*** ;
– en thérapeutique : uvéites antérieures (iritis et iridocyclites) afin d'éviter les synéchies entre l'iris et le cristallin ; kératites pour réduire les douleurs.

CONTRE-INDICATIONS

Tous : angle iridocornéen étroit, et chambre antérieure étroite +++ (risque de GAFA).
Phényléphrine chez le nouveau-né.
Cyclopentolate : chez les enfants d'âge < 1 an, si antécédent de comitialité ou atteinte du système nerveux central. Ne pas utiliser en cas de trisomie 21.
Tous : hypersensibilité à l'un des composants.
Lentilles de contact : tous contre-indiqués : ***MYDRIATICUM*** et **atropine** du fait de la présence de chlorure de benzalkonium ; ***NÉOSYNÉPHRINE*** du fait de la présence de phényléphrine.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Vérifier systématiquement la profondeur de la chambre antérieure et/ou l'ouverture de l'angle iridocornéen avant d'instiller un **collyre mydriatique**.
Comprimer les points lacrymaux pour éviter le passage systémique (surtout chez l'enfant).

EFFETS SECONDAIRES

L'effet cycloplégique se traduit par une gêne à la vision de près : ***MYDRIATICUM***, ***NÉOSYNÉPHRINE*** et ***SKIACOL*** : pendant 3-4 h ; **homatropine** : pendant 2 j ; **atropine** : pendant 2 sem. Interdire la conduite automobile après instillation de ces collyres.
Atropine : réactions allergiques, bouche sèche, confusion chez le sujet âgé.

COLLYRES CORTICOÏDES

■ Dexaméthasone

DEXAMÉTHASONE CHAUVIN					
1 gtte x 3 à 6/j	5 mL à 0,1 % (fl.)	1,50	I	65 %	0,30
MAXIDEX					
1 gtte x 3 à 6/j	3 mL (fl.)	1,51	I	65 %	0,50

■ Dexaméthasone + néomycine

CHIBRO-CADRON					
1 gtte x 3 à 6/j	5 mL (fl.)	2,57	I	35 %	0,51
DEXAGRANE					
1 gtte x 3 à 6/j	5 mL (fl.)	2,37	I	35 %	0,47

■ Dexaméthasone + framycétine

FRAKIDEX					
1 gtte x 3 à 6/j	5 mL (fl.)	2,19	I	35 %	0,44

■ Dexaméthasone + néomycine + polymyxine B

MAXIDROL					
1 gtte x 3 à 6/j	3 mL (fl.)	2,43	I	35 %	0,81

■ Hydrocortisone + colistine + bacitracine

BACICOLINE					
(à la bacitracine) 1 gtte x 3 à 8/j	5 mL (fl.)	2,78	I	35 %	0,56

■ Fluorométholone

FLUCON					
1 gtte x 3 à 8/j	3 mL (fl.)	1,94	I	65 %	0,65

POMMADES OPHTALMIQUES CORTICOÏDES + ANTIBIOTIQUES

■ Triamcinolone + néomycine

CIDERMEX					
1 à 2 appl./j	3 g (tube)	5,97	I	NR	1,99

■ Dexaméthasone + oxytétracycline

STERDEX					
1 à 3 appl./j	12 unidoses de 1,6 mg	2,50	I	35 %	0,21

■ Dexaméthasone + framycétine

FRAKIDEX					
1 à 3 appl./j	5 g (tube)	1,83	I	35 %	0,37

■ Dexaméthasone + néomycine + polymyxine B

MAXIDROL					
1 à 2 appl./j	3 g (tube)	1,94	I	35 %	0,65

PROPRIÉTÉS

Action anti-inflammatoire sur le segment antérieur de l'œil et ses annexes.

INDICATIONS

Collyres : inflammations du segment antérieur de l'œil et de ses annexes (uvéites antérieures, épisclérites et sclérites, conjonctivites allergiques, kératites non infectieuses).
Pommades : blépharites, chalazions, orgelets.

CONTRE-INDICATIONS

Formelles :
– ulcère cornéen (risque de perforation) ;
– infection oculaire d'origine virale (en particulier herpès cornéen ou zona ophtalmique : aggravation de l'infection).
Hypersensibilité à l'un des composants.

Grossesse : pas d'étude contrôlée chez la femme enceinte.
Allaitement : passage systémique présent, possibilité de passage dans le lait maternel.

EFFETS SECONDAIRES

Retard de cicatrisation des plaies cornéennes et sclérales.
Aggravation des infections oculaires d'origine virale (herpès, zona).
Hypertonie oculaire : risque de glaucome cortisonique (sauf ***FLUCON***).
Risque de cataracte cortisonique (sous-capsulaire postérieure) lors des traitements prolongés.
Examen au biomicroscope préalable afin d'éliminer une contre-indication au traitement.
Surveillance de la pression intraoculaire (risque d'augmentation) et du cristallin (produit cataractogène) en cas de traitement prolongé.

ZONA OPHTALMIQUE

Épidémiologie – Physiopathologie

Le zona ophtalmique est une maladie infectieuse due à la récurrence du virus varicelle-zona (VZV) qui, après être resté quiescent dans le ganglion de Gasser, touche la première branche du nerf trijumeau : le nerf ophtalmique de Willis (V1). Le zona ophtalmique représente 10 à 15 % des cas de zona ; c'est la deuxième localisation après le zona thoracique.

Le zona ophtalmique non compliqué débute par des douleurs unilatérales dans le territoire du V1, suivies d'une éruption vésiculeuse unilatérale douloureuse, au niveau du canthus interne, de l'aile du nez, et de la partie nasale de la conjonctive bulbaire, accompagnée d'adénopathie prétragienne.

Les complications oculaires sont dominées par les atteintes cornéennes (kératite ponctuée superficielle, kératite épithéliale pseudodendritique, kératite stromale, kératite neurotrophique qui est la conséquence de l'anesthésie cornéenne persistante), l'uvéite antérieure, la nécrose rétinienne aiguë, les paralysies oculomotrices. Les douleurs sont souvent durables, intenses et rebelles au traitement.

Traitement

Il repose sur les **antiviraux**.

Débuté dans les 48 h qui suivent l'éruption, il diminue les douleurs de la phase aiguë, raccourcit la période éruptive, et diminue la fréquence des complications.

• **Valaciclovir** (***ZELITREX***) : 2 cp. à 500 mg x 3/j pendant 7 j, à débuter dans les 72 h qui suivent l'éruption. Son intérêt est une biodisponibilité 3-4 fois plus élevée que l'**aciclovir**.

• **Aciclovir** (***ZOVIRAX pommade ophtalmique*** : 1 application x 5/j ou ***ZOVIRAX*** : 1 cp. à 800 mg x 5/j), souvent prescrit en cas d'atteinte cornéenne. Cependant, elle ne semble pas utile en cas de traitement général bien conduit. Dans les formes graves et chez le sujet immunodéprimé : forme IV, 10 mg/kg/8 h dilué dans du G5 % à passer sur 1 h.

• Corticothérapie locale sous couverture antivirale, **dexaméthasone** (***DEXAMÉTHASONE***) en injections latérobulbaires, en bolus IV ; **méthylprednisolone** (***SOLUMÉDROL***) 500 mg, 3 j de suite + mesures associées lorsque la réaction inflammatoire est importante.

• Traitements symptomatiques des douleurs de la phase aiguë et post-zostériennes : **aspirine**, **paracétamol**, **lévodopa**, **cimétidine**, **antidépresseurs tricycliques**, **neuroleptiques**, **carbamazépine**.

• Traitement antiseptique des lésions cutanées : ***HEXOMÉDINE solution*** (**hexamidine**), nettoyer les lésions cutanées 3 fois/j.

• Traitement symptomatique en cas de kératite :

– **antibiotique en collyre** pour prévenir la surinfection bactérienne (ex. ***RIFAMYCINE CHIBRET collyre*** x 4/j) ;

– **cicatrisant cornéen** (ex. **rétinol** ***VITAMINE A FAURE pommade ophtalmique*** x 2/j) ;

– cycloplégique (ex. ***ATROPINE FAURE*** **1 %** x 2/j) ;

– pansement oculaire.

• Traitement symptomatique en cas d'uvéite antérieure : cycloplégique, **corticoïdes**.

ANTIVIRAL ANTIHERPÉTIQUE OPHTALMIQUE

■ Aciclovir

ZOVIRAX					
Pommade ophtalmique 1 appl. x 5/j dans le cul-de-sac conjonctival	1 tube (4,5 g)	8,82	I	65 %	8,82

PROPRIÉTÉS

Antiviral, actif contre le virus de l'herpès (HSV) et le virus varicelle-zona (VZV).

Pour être actif, l'**aciclovir** doit être phosphorylé en aciclovir triphosphate. Seules les cellules infectées par le virus peuvent réaliser cette phosphorylation grâce à une enzyme virale.

L'**aciclovir** triphosphate inhibe sélectivement l'ADN polymérase virale.

La succession de ces 2 étapes permet d'inhiber la multiplication virale sans interférer avec le métabolisme cellulaire normal.

INDICATIONS

Kératites et kératoconjonctivites herpétiques.
Zona ophtalmique en cas d'atteinte cornéenne.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement** : innocuité non démontrée.
Hypersensibilité à l'**aciclovir**.
Lentilles de contact : port déconseillé en raison du risque d'adsorption du **corticoïde** et du conservateur sur la lentille.

EFFETS SECONDAIRES

Toxicité pour l'épithélium cornéen à long terme (kératite ponctuée superficielle).

SYNDROME SEC OCULAIRE

Le syndrome sec oculaire est très fréquent. Il concerne :
– 10% des adultes dans une population tout-venant ;
– 18% des sujets âgés ressentant une gêne douloureuse oculaire consécutive à un syndrome sec prouvé par des tests spécifiques.
Actuellement, les conditions de vie moderne font émerger un ensemble de facteurs environnementaux et de pathologies sources de sécheresse oculaire :
– utilisation d'écran : raréfaction du clignement ;
– polluants ambiants, tabac, lentilles, maquillage : déstabilisation du film lacrymal ;
– faible hygrométrie : augmentation de l'évaporation des larmes ;
– techniques de chirurgie réfractive : sécheresse oculaire suite à différentes pathologies (diabète, dysthyroïdies) ;
– médicaments régulateurs de l'humeur, du sommeil, du transit, **β-bloquants**, **rétinoïdes**, **interféron** γ ;
– collyres contenant des conservateurs ;
– vieillissement de la population à involution de la glande lacrymale + diminution de la fréquence du clignement + effondrement des androgènes, facteurs essentiels à la sécrétion lacrymale.
Les conservateurs exercent des propriétés détergentes au détriment des lipides contenus dans le film lacrymal et des membranes cellulaires de la surface oculaire.
Une meilleure compréhension des mécanismes a fait évoluer le concept d'œil sec : il ne s'agit plus uniquement d'un problème d'insuffisance aqueuse, car tout syndrome sec induit systématiquement une inflammation de la surface oculaire et des paupières.
D'où la définition actuelle de l'œil sec : « désordre lacrymal dû au déficit et à l'évaporation excessive des larmes, entraînant des altérations de la surface oculaire dans l'aire de la fente palpébrale, et s'accompagnant d'inconfort oculaire ».

Traitements actuels

• Le principal objectif du traitement est d'hydrater la surface oculaire grâce à des substituts lacrymaux : larmes artificielles, solutions visqueuses, produits à haute viscosité.
• Traitement d'une meibomiite associée : hygiène des paupières biquotidienne et méticuleuse : réchauffement et massage.
• Traitement d'une conjonctivite allergique associée.
• Proscrire l'usage des conservateurs ; privilégier l'usage de produits présentés en unidoses ou en flacon multidoses sans conservateur (formes ABAK : COMOD).
• Traitement d'une kératite venant compliquer le syndrome sec (*cf.* kératites).

COLLYRES OU GELS POUR ŒIL SEC (1)

Solutions aqueuses

■ Hydroxypropylcellulose

LARMABAK					
1 gtte x 4 à 8/j	10 mL (fl.)	4,51		65 %	0,45
UNILARM					
1 gtte x 4 à 8/j	20 unidoses de 0,65 mL	8,37		NR	0,42

Solutions visqueuses à faible viscosité

■ Povidone

REFRESH					
1 gtte x 4 à 8/j	30 unidoses de 0,4 mL	3,79		65 %	0,13
NUTRIVISC					
Solution à 5 % Avec conservateur 1 gtte x 2 à 4/j	30 unidoses de 0,4 mL 10 mL (fl.)	3,79 3,08		65 % 65 %	0,13 0,31
FLUIDABAK					
Solution à 1,5 % 4 à 6 appl./j	10 mL (fl.)	4,51		65 %	0,45

■ Povidone + thiomersalate

DULCILARMES					
Avec conservateur 1 gtte x 2 à 4/j	10 mL (fl.)	1,87		65 %	0,19

■ Chondroïtine

LACRYPOS					
Avec conservateur 1 gtte x 2 à 4/j	10 mL (fl.)	1,83		NR	0,18

■ Hypromellose

ARTELAC					
4 à 6 appl./j	60 unidoses à 0,5 mL	7,04		65 %	0,12

COLLYRES OU GELS POUR ŒIL SEC (2)

Solutions visqueuses à haute viscosité

■ Carbomère 974 P (ou carbopol 974 P)

GEL-LARMES					
1 gtte x 2 à 4/j	30 unidoses de 0,5 g	4,36		65 %	0,15
Avec conservateur	5 g (tube)	2,75		65 %	0,55
1 gtte x 2 à 4/j	10 g (tube)	3,87		65 %	0,39
LACRYVISC GEL OPHT					
1 gtte x 2 à 4/j	30 unidoses de 0,5 g	4,36		65 %	0,15
Avec conservateur	5 g (tube)	2,67		65 %	0,53
1 gtte x 2 à 4/j	15 g (tube)	5,28		65 %	0,35
SICCAFLUID					
1 à 4 appl./j	10 g (fl.) 2,5 mg/g	3,53		65 %	0,35
	10 unidoses de 0,5 g	6,64		NR	0,66

■ Carmellose sodique

CELLUVISC					
1 gtte x 2 à 4/j	30 unidoses de 0,4 mL	3,79		65 %	0,13

■ Acide hyaluronique

VISMED					
1 gtte x 1 à 3/j	20 unidoses de 0,3 mL	10,00		NR	0,50
HYLO-COMOD					
1 gtte x 1 à 3/j	1 fl. 10 mL (300 gttes)	3,81		NR	3,81
HYLUPROTECT					
1 gtte x 1 à 3/j	20 unidoses de 0,35 mL	10,50		65 %	0,53

■ Carbopol 980 NF + cétrimide

LACRIGEL					
Avec conservateur	5 g (tube)	2,75		65 %	0,55
1 gtte x 2 à 4/j	10 g (tube)	3,87		65 %	0,39
CIVIGEL					
Avec conservateur 1 gtte x 2 à 4/j	10 g (tube)	3,24		65 %	0,32

■ Carbopol 980 + cétrimide

LACRIFLUID					
Avec conservateur	10 g (fl.)	3,53		65 %	0,35
1 gtte x 3/j	10 unidoses	5,81		NR	0,58

■ Carbopol 980 + benzalkonium

LACRINORM					
Avec conservateur 1 gtte x 2 à 4/j	10 g (tube)	3,53		65 %	0,35

■ Carbomère 980

LIPOSIC					
3 à 5 appl./j	10 g (tube)	3,10		65 %	0,31

COLLYRES OU GELS POUR ŒIL SEC (3)

Inserts

■ Hydroxypropylcellulose

LACRISERT					
1 insert dans chaque œil/24 h À renouveler 1 ou 2 fois si nécessaire	60 inserts	29,19		NR	0,49

Pommades

■ Rétinol

VITAMINE A DULCIS					
1 à 3 appl./j dont 1 le soir au coucher	10 g (tube)	1,71		35 %	0,17

PROPRIÉTÉS

Ils remplacent les larmes en cas de syndrome sec authentifié par le test de Schirmer ; ils préviennent ainsi les complications de la sécheresse oculaire : picotements, kératites, conjonctivites.

INDICATIONS

Tous les syndromes secs, quelles que soient leurs causes : syndrome de Gougerot-Sjögren, maladies systémiques, médicaments.
Les produits à base d'acide hyaluronique et les inserts sont à réserver aux syndromes secs graves.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Il faut répéter les instillations, en raison du temps de rétention court de ces produits, surtout avec les collyres, ce qui décourage souvent les patients. Les gels peuvent être appliqués moins souvent, mais entraînent un brouillard visuel gênant, lié à leur viscosité.
Lentilles de contact : seuls les collyres dépourvus de conservateur sont autorisés.

EFFETS SECONDAIRES

Brouillard visuel avec les gels.

D'une manière générale, il est recommandé d'utiliser les formes unidoses ou ABAK qui sont sans conservateur pour éviter la toxicité des conservateurs sur la surface oculaire.

ORL – Stomatologie

SOMMAIRE

MALADIES

Vertiges d'origine périphérique (1) 1468
Vertiges d'origine périphérique (2) 1470
Vertiges d'origine périphérique (3) 1472
Otite moyenne aiguë (1) 1474
Otite moyenne aiguë (2) 1476
Otite moyenne aiguë (3) 1477
Otite moyenne aiguë (4) 1478
Otites moyennes aiguës à répétition 1479
Otite séromuqueuse de l'enfant (1) 1480
Otite séromuqueuse de l'enfant (2) 1481
Otite externe (1) 1482
Otite externe (2) 1484
Otite chronique (1) 1488
Otite chronique (2) 1489
Surdité (1) 1490
Surdité (2) 1491
Surdité (3) 1492
Corps étrangers de l'oreille 1492
Bouchon de cérumen 1492
Épistaxis (1) 1494
Épistaxis (2) 1496
Épistaxis (3) 1497
Rhinopharyngite de l'enfant 1498
Ethmoïdite aiguë de l'enfant 1499
Rhinites (1) 1500
Rhinites (2) 1502

MÉDICAMENTS

Antivertigineux (1) 1469
Antivertigineux (2) 1471
Antivertigineux (3) 1473
Gouttes auriculaires (anesthésiques locaux) 1475
Gouttes auriculaires antibiotiques non ototoxiques 1483
Gouttes auriculaires antibiotiques et antifongiques 1485
Gouttes et pommades auriculaires antibiotiques ototoxiques 1486
Gouttes auriculaires antibiotiques ototoxiques - pharmacologie 1487
Gouttes auriculaires (céruminolytiques) 1493
Hémostatique nasal 1495
Solutions de lavage nasal 1501
Antiallergiques par voie nasale (1) 1503

Antiallergiques par voie nasale (2) - pharmacologie 1504
Antiallergiques par voie nasale (3) 1505
Antiseptiques soufrés 1506
Décongestionnants nasaux en inhalations 1507
Décongestionnants nasaux par voie orale (1) 1508
Décongestionnants nasaux par voie orale (2) 1509
Décongestionnants nasaux par voie orale (3) - pharmacologie 1510
Décongestionnants nasaux en pulvérisations nasales (1) 1511
Décongestionnants nasaux en pulvérisations nasales (2) 1512
Anti-infectieux locaux par voie nasale (1) - antiseptiques (1) 1513
Anti-infectieux locaux par voie nasale (2) - pharmacologie 1514

Sinusite maxillaire aiguë (1) 1516
Sinusite maxillaire aiguë (2) 1517
Sinusite chronique 1518
Angine non compliquée (1) 1519
Angine non compliquée (2) 1520
Angine non compliquée (3) 1521
Angine compliquée 1522
Angine spécifique 1523
Aphtes - aphtose 1524

Antiseptiques buccaux (1) - collutoires (1) 1525
Antiseptiques buccaux (2) - collutoires (2) 1526
Antiseptiques buccaux (3) - bains de bouche - gargarismes (1) 1527
Antiseptiques buccaux (4) - bains de bouche - gargarismes (2) 1528
Antiseptiques buccaux (5) - bains de bouche - gargarismes (3) - pharmacologie 1529
Anti-inflammatoires buccaux 1530
Antalgiques buccaux 1531

Dyspnée laryngée du nourrisson de moins de 6 mois (1) 1532
Dyspnée laryngée du nourrisson de moins de 6 mois (2) 1533
Dyspnée laryngée du nourrisson de plus de 6 mois (1) 1534
Dyspnée laryngée du nourrisson de plus de 6 mois (2) 1535
Cancers ORL (1) 1536
Cancers ORL (2) 1537
Cancers ORL (3) 1538
Cancers ORL (4) 1539
Corps étranger des voies aériennes (1) . 1540

Corps étranger des voies aériennes (2) . 1541
Foyers infectieux dentaires (1) 1542
Foyers infectieux dentaires (2) 1544
Traumatismes dentaires 1545
Fractures de la mandibule (1) 1546
Fractures de la mandibule (2) 1547
Traumatologie maxillo-faciale (1) 1548
Traumatologie maxillo-faciale (2) 1549
Lithiase salivaire - Lithiase sous-mandibulaire 1550
Tuméfaction parotidienne (1) 1552
Tuméfaction parotidienne (2) 1553
Fluor dentaire 1543
Sialologues 1551

VERTIGES D'ORIGINE PÉRIPHÉRIQUE (1)

Le vertige est une impression de rotation du corps dans l'espace ou de l'espace par rapport au corps.

• **Équilibre** : 3 systèmes sensoriels (vestibulaire, proprioceptif, visuel) avec de nombreuses interconnexions. Intégration des informations par un système central (tronc cérébral, cervelet, cortex).

• **Vertige** : inadéquation des informations entre les 3 systèmes sensoriels.

– Conséquences : motrices (hypotonie), oculomotrices (nystagmus) et végétatives (vagales).

– Compensation centrale : apprentissage progressif du dysfonctionnement grâce aux informations fournies par la vision et la proprioception.

• **Éliminer les déséquilibres** (origine centrale) : impression de sol instable, de mal de mer, d'ébriété sans impression rotatoire vraie.

Examen clinique

• **Examen otologique ++** : otoscopie, acoumétrie, signe de la fistule (vertige lors de la pression sur le tragus).

• **Étude du nystagmus** : oscillations rythmiques involontaires des yeux en 2 secousses : une lente (d'origine vestibulaire), une rapide (de rappel) qui définit le côté du nystagmus.

• **Examen vestibulaire** : équilibre postural (manœuvre de Romberg), la déviation des index et la marche aveugle.

• **Examen neurologique** : autres paires crâniennes, syndrome cérébelleux, signe d'hypertension intracrânienne.

Syndrome vestibulaire périphérique (atteinte de l'appareil vestibulaire ou du nerf vestibulaire)
Complet et harmonieux : nystagmus horizonto-rotatoire controlatéral, hypotonie musculaire homolatérale.
Syndrome vestibulaire central (noyaux vestibulaires ou système nerveux central)
Incomplet et dysharmonieux : vertiges moins nets, nystagmus pur (vertical, horizontal) ou multiple, absence de signes cochléaires, présence de signes neurologiques.

Examens complémentaires

Il y a deux examens clés.

• **Audiométrie** : dépistage d'une hypoacousie.

• **Épreuves vestibulaires avec nystagmographie** : excitation d'un canal semi-circulaire par une stimulation calorique ou rotatoire puis enregistrement du nystagmus par vidéonystagmographie.

On réalise d'autres examens en fonction de l'étiologie suspectée.

• Potentiels évoqués auditifs (PEA).
• TDM des rochers.
• IRM des CAI et du tronc cérébral.
• Doppler des vaisseaux du cou.

ANTIVERTIGINEUX (1)

■ Acétyl-leucine

TANGANIL					
1-2 cp. x 2-4/j pendant 10 j à 6 sem. IV 1 amp. x 2-4/j inj. IV lente pendant la crise	30 cp. 500 mg 5 amp. 5 mL = 500 mg	5,56 3,01		35 % 35 %	0,19 0,60

PROPRIÉTÉS
Antivertigineux : mécanisme d'action inconnu.

INDICATIONS
Traitement symptomatique des vertiges.

CONTRE-INDICATIONS
Aucune.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Grossesse et **allaitement** : déconseillé.

VERTIGES D'ORIGINE PÉRIPHÉRIQUE (2)

Étiologies

Vertige paroxystique positionnel bénin (VPPB)

Il représente 50 % des vertiges, surtout chez le sujet âgé ; cupulolithiases du canal semi-circulaire postérieur (CSP).

Vertige positionnel isolé : vertige bref (< 1 min), déclenché par un mouvement circulaire de la tête dans le plan du CSP. Reproduit par la manœuvre de Dix-Hallpike (le patient assis, jambes pendantes, est penché rapidement du côté droit, la tête reste dirigée vers celle de l'examinateur : déclenchement du VPPB sinon la manœuvre est réalisée à gauche).

Traitement : rassurer le patient sur le caractère bénin du vertige, faire une manœuvre libératrice de Semont-Toupet (manœuvre de Hallpike pendant 4 min puis brusquement mettre le patient en décubitus latéral du côté opposé pendant 4 min). Prévenir du risque de récidive.

Maladie de Ménière

• **Hydrops endolabyrinthique** : hyperpression des liquides de l'oreille interne (endolymphe), d'étiologie inconnue, débutant entre 30 et 50 ans, souvent favorisée par un stress psychologique.

• **Crise** de quelques minutes à quelques heures : triade associant acouphènes unilatéraux graves, vertige majeur avec signes végétatifs et surdité unilatérale (parfois sensation de plénitude de l'oreille).

• **Examen** : tympans normaux, nystagmus horizonto-rotatoire de direction variable, hypoacousie de perception, examen neurologique normal.

• **Bilan** :
– *audiogramme* : surdité de perception endocochléaire prédominant sur les graves et s'améliorant lors du test osmotique ;
– *épreuves vestibulaires* : hyporéflexie homolatérale ;
– *PEA* : pas de signe rétrocochléaire.

• **Évolution** : elle se fait par crises plus ou moins espacées ; puis persistance des acouphènes, aggravation de la surdité et diminution des vertiges avec possible bilatéralisation.

Traitement : selon les symptômes, traitement ambulatoire ou hospitalier

• Traitement de la crise
– Repos au lit, dans la pénombre et le calme, et si nécessaire hospitalisation.
– Sédatif : **benzodiazépine**, **diazépam** (***VALIUM ROCHE***), 1 à 2 amp. 10 mg x 1-3/j en IM ou *per os* 1 cp. x 3/j.
– **Antivertigineux** : **acétyl-leucine** (***TANGANIL***), 1 amp. 500 mg x 1-4/j en IVL ou *per os* 1 cp. x 3/j.
– **Antiémétique** : **métoclopramide** (***PRIMPÉRAN***), 1 amp. 10 mg x 1-3/j en IVL ou *per os* 1 cp. x 3/j si nausées.
– **Agent osmotique** : ***MANNITOL 10 %***, 500 mL x 2/j en IVL de 2 h.

• Traitement de fond
– Prise en charge psychologique : explication de la maladie, soutien psychologique, pas d'excès d'excitant (tabac, alcool), hygiène de vie, **anxiolytique** : **benzodiazépine**, **bromazépam** (***LEXOMIL***), 1/4-1/4-1/2 cp./j.
– **Antivertigineux** : **bétahistine** (***SERC***), 1 cp. x 3/j pendant plusieurs mois.
– En cas d'échec : **diurétique thiazidique** à faibles doses : **hydrochlorothiazide** (***ESIDREX***), 1 cp. 25 mg/j avec régime peu salé.

Dans les formes sévères, invalidantes et résistantes :
• labyrinthectomie chimique par **aminoside**,
• chirurgie de décompression du sac endolymphatique,
voire neurectomie vestibulaire, labyrinthectomie.

ANTIVERTIGINEUX (2)

■ Bétahistine

EXTOVYL					
1 gél. x 2-3/j au cours des repas	60 gél. LP 12 mg	5,78	I	35 %	0,10
LECTIL					
1/2 à 1 cp. x 3/j au cours des repas	45 cp. séc. 16 mg	7,94	I	35 %	0,18
1 cp. x 2-3/j au cours des repas	60 cp. 24 mg	13,37	I	35 %	0,22
LECTIL-Gé					
1-2 cp. x 3/j au cours des repas	30 cp. 8 mg	2,78	I	35 %	0,09
	90 cp. 8 mg	7,14	I	35 %	0,08
SERC					
1-2 cp. x 3/j au cours des repas pendant au moins 1 mois puis cures discontinues	90 cp. 8 mg	8,47	I	35 %	0,09

PROPRIÉTÉS

Analogue de l'histamine : diminution de la pression endolymphatique par vasodilatation des capillaires de la cochlée.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des vertiges d'origine vestibulaire.
Traitement de fond de la maladie de Ménière (acouphènes, vertiges).

CONTRE-INDICATIONS

Ulcère gastroduodénal évolutif.
Phéochromocytome.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement** : déconseillé.
Surveillance chez l'asthmatique.

EFFETS SECONDAIRES

Gastralgies.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Antihistaminique (antagoniste).

VERTIGES D'ORIGINE PÉRIPHÉRIQUE (3)

Labyrinthites

• Destruction des cellules sensorielles (vestibulaires et cochléaires).

• Étiologies : infectieuse (otite chronique le plus souvent cholestéatomateuse, parfois virale), toxique (médicamenteuse surtout les **aminosides**), traumatique (fracture du rocher, barotraumatisme, chirurgie de l'oreille).

• Syndrome vestibulaire périphérique + surdité de perception endocochléaire irréversible.

Névrite vestibulaire

• Syndrome vestibulaire périphérique complet et harmonieux, brutal et prolongé, sans signe auditif (pas de surdité, pas d'acouphène), sans signe neurologique. Parfois précédé d'un épisode grippal.

• Épreuves vestibulaires : hypo- ou aréflexie.

Traitement

• Traitement de la crise
– Repos au lit, dans la pénombre et le calme.
– Sédatif : **benzodiazépine**, **diazépam** (***VALIUM ROCHE***), 1 à 2 amp. 10 mg x 1-3/j en IM.
– **Antivertigineux** : **acétyl-leucine** (***TANGANIL***), 1 amp. 500 mg x 1-4/j en IVL.
– **Antiémétique** : **métoclopramide** (***PRIMPÉRAN***), 1 amp. 10 mg x 1-3/j en IVL.
• Traitement antiviral (pour certains) : **aciclovir** (***ZOVIRAX***) 5 mg/kg/8 h puis relais *per os*, 10 j.
• Rééducation vestibulaire
– Dès la diminution des vertiges, pour favoriser la compensation.
– Lever du lit.
– Arrêt des sédatifs.
– Rééducation active (surtout chez le sujet âgé) par kinésithérapeute spécialisé.

Neurinome de l'acoustique

• Schwannome du nerf vestibulaire.

• Vertiges peu intenses et peu fréquents car destruction progressive donc compensation centrale simultanée. Surtout surdité de perception endocochléaire.

• Diagnostic : PEA puis IRM.

• Traitement : exérèse chirurgicale, radiothérapie.

Vertiges d'allure périphérique : étiologies

	VERTIGES BREFS	VERTIGES PROLONGÉS
Sans signe auditif	– Vertige paroxystique positionnel bénin – Hypotension orthostatique	– Névrite vestibulaire
Avec signes auditifs	– Hypotension orthostatique	– Maladie de Ménière – Labyrinthite (infectieuse, traumatique, toxique)
Neurinome de l'acoustique : peut donner tous les cas de figure		

ANTIVERTIGINEUX (3)

■ Flunarizine

SIBÉLIUM					
1 cp. le soir au coucher pendant 1 mois	30 cp. sec. 10 mg	9,42	I	35 %	0,31

PROPRIÉTÉS

Vestibulodépression.
Diminution du spasme vasculaire des artères cérébrales et augmentation de la déformabilité des globules rouges.
Antihistaminique anti-H_1.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des vertiges d'origine vestibulaire.
Traitement de fond de la migraine (en 2e intention).

CONTRE-INDICATIONS

Maladie de Parkinson et autres syndromes extrapyramidaux.
Antécédents dépressifs.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et allaitement : déconseillé.
Somnolence : diminution de la vigilance (conducteurs de machines).
Déconseillé chez les sujets âgés (révélation de syndromes extrapyramidaux).
Durée traitement < 2 mois.

EFFETS SECONDAIRES

Sédation.
Rarement : asthénie, insomnie, syndrome extrapyramidal, dépression.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Sédation : alcool, dépresseurs du SNC.
Atropiniques.
Œstroprogestatifs : galactorrhée.

■ Méclozine

AGYRAX					
1 à 3 cp./j avant les repas	15 cp. 25 mg	2,54		35 %	0,17

PROPRIÉTÉS

Antihistaminique anti-H_1, antivertigineux.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des vertiges.

CONTRE-INDICATIONS

Glaucome à angle fermé.
Obstacle cervico-prostatique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : 1er trim.

EFFETS SECONDAIRES

Anticholinergique : sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation, rétention d'urine, confusion.
Somnolence : troubles de la vigilance (conducteurs de machines).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Dépresseur du SNC, alcool.
Atropiniques.

OTITE MOYENNE AIGUË (1)

C'est une infection des cavités de l'oreille moyenne.
Elle apparaît le plus souvent entre 6 mois et 5 ans.
La guérison est spontanée dans 70 % des cas.
Antibiothérapie : prévention des complications.

Étiologie

• Après une rhinopharyngite virale (*rhinovirus*, *virus respiratoire syncitial*), les germes commensaux du rhinopharynx colonisent l'oreille moyenne via la trompe d'Eustache.

– *Haemophilus influenzae* 40 %
– *Streptococcus pneumoniae* 30 %
– *Moraxella catarrhalis* 12 %

• Avant l'âge de 3 mois, on peut retrouver des staphylocoques dorés, des streptocoques pyogènes et des *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* et entérobactéries.

► *Suspicion de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP)*
• En faveur du **pneumocoque** : fièvre > 38,5 °C, otalgie intense, âge entre 6 et 18 mois.
• En faveur du **PSDP** : âge < 18 mois, vie en collectivité (crèche), antécédent récent d'OMA, traitement par aminopénicilline datant de moins de 3 mois, région exposée (région parisienne, Lorraine, Ouest de la France).

► *Suspicion d'Haemophilus influenzae*
Association otite + conjonctivite (15 % des OMA, 75 % *Haemophilus influenzae*).

Diagnostic

• **Signes d'appel** : fièvre, otalgie, hypoacousie, otorrhée purulente. Chez le nourrisson, manifestations atypiques (troubles digestifs, troubles du comportement, convulsions, absence de prise de poids).
• **Examen otoscopique** :
– otite congestive : hypervascularisation et diminution de transparence du tympan, sans modification des reliefs tympanniques ;
– otite collectée : tympan rouge et infiltré avec disparition des reliefs ossiculaires, puis bombé ;
– otite perforée : otorrhée purulente ;
– myringite aiguë : otalgie violente et otoscopie révélant des phlyctènes tympaniques de couleur citrin, parfois hématique. Elle doit être considérée et traitée comme une OMA (infection virale ou par *Mycoplasma pneumoniae*).

Paracentèse

• Bonne contention, après nettoyage du conduit auditif externe (pas de lavage d'oreille) ± désinfection du conduit, microaspiration stérile souple, quadrant inférieur.
Indications
Évolution anormale :
– persistance (après 72 h de traitement) d'une *fièvre élevée*, d'une *forme hyperalgique* associée à un tympan très bombant (pré-perforatif), de *troubles digestifs majeurs* (risque de déshydratation chez l'enfant) ;
– *complications* (mastoïdite, paralysie faciale, méningite) ;
– *otite traînante* (mastoïdite subaiguë > 21 j, PSDP) et *otites récidivantes* (otite séromuqueuse sous-jacente), si possible après fenêtre thérapeutique (2 paracentèses à 48 h d'intervalle).
Selon le terrain :
– nourrisson < 3 mois ;
– immunodépression.

GOUTTES AURICULAIRES (ANESTHÉSIQUES LOCAUX)

■ Amyléine + sulfasuccinamide

OTOMIDE					
Bain d'oreille 2-3/j pendant 5-7j A. : 5-8 gttes/bain, E. : 1-3 gttes/bain	20 mL	4,81		NR	0,24

■ Lidocaïne + phénazone

OTIPAX					
Bain d'oreille 2-3/j pendant 5-7 j A. : 5 gttes/bain, E. : 1-3 gttes/bain	15 mL	2,49		35 %	0,17

■ Procaïne + tétracaïne + phénol + éphédrine

OTYLOL					
Bain d'oreille 2-3/j pendant 5-7 j A. : 4-5 gttes/bain, E. : 1-3 gttes/bain	10 mL	1,65		35 %	0,17

PROPRIÉTÉS

Anesthésiques locaux : **lidocaïne**, **amyléine**, **procaïne**, **tétracaïne**.
Antiseptiques : **sulfasuccinamide**, **phénazone**, **phénol**.
Vasoconstricteur alphamimétique : **éphédrine**.

INDICATIONS

Traitement antalgique des otites moyennes aiguës congestives et des myringites en complément de l'antibiothérapie.

CONTRE-INDICATIONS

Perforation tympanique ++++.
Hypersensibilité à l'un des constituants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Vérifier l'état du tympan avant traitement.
Durée du traitement toujours < 7 j.
Réchauffer avant utilisation.

EFFETS SECONDAIRES

Ototoxicité (en cas d'ouverture tympanique) : risque de surdité de perception endocochléaire irréversible et de vertiges.
Effets systémiques en cas de passage du produit par la trompe d'Eustache.
Hypersensibilité à l'un des constituants.

OTITE MOYENNE AIGUË (2)

Complications

Paralysie faciale périphérique otogène

- Fréquente (1/200 otites), bon pronostic.
- Paracentèse avec prélèvement bactériologique.
- Pour certains, courte corticothérapie 48 h après adaptation de l'antibiotique.

Méningite purulente à pneumocoque

- Surtout le nourrisson < 1 an.
- Paracentèse avec prélèvement bactériologique.
- TDM de l'oreille et de l'encéphale à la recherche :

– d'une autre complication intracrânienne,

– d'une malformation de l'oreille interne (fistule) et moyenne.

Mastoïdite aiguë

- Réaction périostée : rougeur douloureuse rétro-auriculaire.
- Mastoïdite aiguë extériorisée : tuméfaction fluctuante comblant le sillon rétro-auriculaire.
- Paracentèse avec prélèvement bactériologique.
- Ponction avec prélèvement bactériologique.
- TDM de l'oreille et cérébrale avec injection.
- Hospitalisation et antibiothérapie IV simple probabiliste dirigée contre le pneumocoque et le staphylocoque doré : **céphalosporine de 3e génération**, **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) : 100 mg/kg/j adaptée secondairement à l'antibiogramme.
- Surveillance : température, signes neuro-méningés, état local.
- Chirurgie : mastoïdectomie après 24-48 h d'antibiothérapie en cas de mastoïdite aiguë extériorisée.

Traitement

Antalgique-antipyrétique

Ils sont utilisés selon l'âge et l'importance de la fièvre et des douleurs.

- **Acide acétylsalicylique** (***ASPIRINE***) et/ou **paracétamol** (***DOLIPRANE***) : 15 mg/kg x 4/j.
- Bains tièdes, boissons abondantes.

Gouttes auriculaires antibiotiques et anesthésiques locales

Elles sont utilisées dans un but antalgique dans l'otite congestive. Elles sont contre-indiquées en cas de perforation de tympan.

Phénazone + lidocaïne (***OTIPAX***), bain d'oreille 2-3 fois/j pendant 5 j (A. : 5 gttes/bain, E. : 1-3 gttes/bain).

Désinfection rhinopharyngée

- Lavage des fosses nasales au **sérum physiologique**, 4 fois/j jusqu'à amélioration de la rhinorrhée.
- Mouchage fréquent (utilisation d'un mouche-bébé chez le nourrisson).

OTITE MOYENNE AIGUË (3)

Antibiotiques

Par voie orale, probabiliste sur les germes suspectés, en l'absence d'allergie, pendant une durée de 8 à 10 j.

Elle est systématique, sauf dans le cas de l'otite congestive simple où le traitement local et la consultation de contrôle à 48-72 h suffisent (enfant > 6 mois sans antécédent).

► *Monothérapie probabiliste par voie orale*

Antibiotique de référence

Aminopénicilline + inhibiteur β-lactamases : **amoxicilline + acide clavulanique**, pendant 8 j au début du repas.

• E. < 30 mois : ***AUGMENTIN NOURRISSON susp. buv. 100 mg/mL*** : *80 mg/kg/j en 3 prises, soit 1 dose/kg x 3/j*.

• E. > 30 mois : ***AUGMENTIN susp. buv. enfant 100 mg/mL*** : *80 mg/kg/j en 3 prises, soit 1 dose-kg x 3/j*.

• E. > 12 ans, A. : ***AUGMENTIN*** : *1 cp. 1 000 mg x 3/j*.

Le choix de l'antibiotique tient compte :

1. Des germes producteurs de β-lactamases :

– 25 % des *Haemophilus influenzae*,

– 90 % des *Moraxella catarrhalis*,

entraînant l'inactivité de l'**amoxicilline**, des **céphalosporines de 1re génération** et des **macrolides**.

2. Des pneumocoques de sensibilité diminuée à la **pénicilline** (PSDP) :

> 50 % des souches en région parisienne entraînant l'inactivité des **céphalosporines de 1re génération** et des **macrolides**, et l'activité variable du **triméthoprime-sulfaméthoxazole** et de l'**amoxicilline** aux doses usuelles.

► *Autres antibiotiques*

• **Céphalosporines de 2e génération orales** : **céfuroxime axetil** (***CÉPAZINE***, ***ZINNAT***) (susp. buv. 125 mg/c-mes. de 5 mL) : 30 mg/kg/j en 2 prises :

– E. < 2 ans : 1 c-mes. matin et soir ;

– E. > 2 ans : 2 c-mes. matin et soir.

• **Céphalosporines de 3e génération** :

– orales : **céfixime** (***OROKEN***) (E. > 6 mois), **cefpodoxime proxétil** (***ORELOX***) (cuillère doseur) : 8 mg/kg/j en 2 prises, soit 1 dose/kg 2 fois/j ;

– parentérales IM : **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) : *50 mg/kg/j en IM* pendant 3 j, après prélèvement bactériologique.

► *En cas d'allergie à la pénicilline et en l'absence de suspicion de PSDP*

• ***DALACINE*** 30 mg/kg/j en 3 prises pendant 5 j.

• **Macrolide + sulfamide** : **érythromycine** (50 mg/kg/j) + **sulfafurazole** (150 mg/kg/j), ***PÉDIAZOLE*** : E. > 2 mois : 1 dose-kg x 3/j.

• **Sulfamide + diaminopyrimidine** : **triméthoprime-sulfaméthoxazole** (***BACTRIM***) susp. buv., pendant le repas :

– E. < 6 ans : 1 c-mes. x 2/j ;

– E. 6-12 ans : 2 c-mes. x 2/j.

► *Si enfant > 2 ans, sans antécédent sans facteur de risque de PSDP*

• **Pénicilline A** : **amoxicilline** (***CLAMOXYL***), sirop c-mes. 125, 250, 500 mg, sach. 125, 250 : 50 mg/kg/j en 3 prises.

• **Céphalosporine de 1re génération** : **céfadroxil** (***ORACÉFAL***) sirop c-mes. 125, 250, 500 mg : 50 mg/kg/j en 3 prises.

OTITE MOYENNE AIGUË (4)

Choix de l'antibiothérapie

GERME SUSPECT	ANTIBIOTIQUE
Haemophilus influenzae (otite et conjonctivite purulente)	***AUGMENTIN***, ***CIBLOR*** ***OROKEN*** (**céphalosporine de 3e génération**) ***ORELOX*** (**céphalosporine de 3e génération**) ***ZINNAT*** (**céphalosporine de 2e génération**)
Pneumocoque banal (otite fébrile > 38,5 °C et douloureuse)	***AUGMENTIN***, ***CIBLOR***, **amoxicilline** 100 mg/kg/j ***ORELOX***, ***OROKEN*** ***ZINNAT***, ***PÉDIAZOLE***
Pneumocoque à sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP), suspecté après échec de l'antibiothérapie de 1re intention ou après prélèvement bactériologique	**Amoxicilline** : 150 mg/kg/j ou ***AUGMENTIN pédiatrique*** + ***CLAMOXYL*** (1 dose-kg x 3/j, soit 80 mg/kg/j d'**amoxicilline** + 70 mg/kg/j d'**amoxicilline** pour obtenir une dose de 150 mg/j d'**amoxicilline**)
Uniquement après confirmation bactériologique et antibiogramme du PSDP (CMI > 2 mg/L)	***ROCÉPHINE*** IM ou IV 50 à 100 mg/kg/j
Allergie à la pénicilline	***PÉDIAZOLE*** ***BACTRIM*** ***DALACINE*** 30 mg/kg/j en 3 prises

Évolution/surveillance

• Guérison spontanée dans 70 % des cas :
– à J3 (si otite congestive ou évolution défavorable) et J8 : otoscopie de contrôle ; tympan normal ;
– épanchement rétro-tympanique : surveillance.
• Échec du traitement :
– paracentèse avec prélèvement bactériologique ;
– adaptation du traitement antibiotique.
• Otite traînante > 3 sem. :
– inadéquation des traitements antibiotiques ;
– mastoïdite subaiguë ;
– CAT : hospitalisation pour fenêtre thérapeutique et bilan ORL et pédiatrique ;
– otite récidivante (> 4 épisodes par hiver) : présuppose un examen normal du tympan entre chaque épisode aigu.

OTITES MOYENNES AIGUËS À RÉPÉTITION

- Adénoïdectomie : en cas d'hypertrophie des amygdales pharyngées appréciée sur la nasofibroscopie + la radio de cavum.
- Traitement d'une otite séromuqueuse sous-jacente.
- Traitement d'un reflux gastro-œsophagien.
- Traitement d'une carence martiale.
- Éviction du tabagisme passif.
- Éviction de la vie en collectivité (crèche).
- **Antihistaminique H_1 : loratadine** (***CLARITYNE***) pendant 3 mois.
- **Vaccin antipneumococcique**.

OTITE SÉROMUQUEUSE DE L'ENFANT (1)

Définition

L'otite séromuqueuse (OSM) est un épanchement séreux (glue) dans la caisse du tympan. Très fréquente entre 2 et 8 ans, mais guérison spontanée fréquente en moins de 3 mois dans 90 % des cas.

Facteurs favorisants

• **Inflammation post-infectieuse de l'oreille moyenne** : otite moyenne aiguë, rhinopharyngite.
• **Dysfonctionnement de la trompe d'Eustache** par obstruction nasale, malformation du voile du palais, fente vélo-palatine, tumeur du cavum, trisomie 21.
• **Végétations adénoïdes** : foyer infectieux chronique favorisant l'inflammation de la trompe d'Eustache.

Circonstances du diagnostic

• Bilan d'otites moyennes aiguës récidivantes.
• Surdité chez l'enfant.
• Sensation de plénitude de l'oreille.
• Examen systématique de l'oreille.

Diagnostic

Le diagnostic est clinique, basé sur l'histoire clinique et l'otoscopie (tympan mat et dépoli, bulles rétrotympaniques, rétraction tympanique débutante).

Examens audiométriques

Ils permettent la confirmation du diagnostic et l'évaluation du retentissement.
• **Impédancemétrie** : surdité de transmission.
• **Tympanogramme** : courbe plate (épanchement rétro-tympanique) ou décalage du pic (dysfonction tubaire).
• **Réflexe stapédien** : aboli ou diminué.
• **Audiométrie** (la technique est adaptée à l'âge de l'enfant) : surdité de transmission de 20 à 30 dB sur les fréquences graves et conversationnelles (250-2 000 Hz).

Évolution

• La majorité des OSM disparaissent en moins de 3 mois et les épisodes itératifs d'OSM disparaissent après l'âge de 8 ans.
• **Complications** : dans les formes prolongées ou récidivantes :
– OMA récidivantes ;
– perforation tympanique, parfois associée à une otorrhée ;
– atrophie tympanique et rétraction tympanique pouvant aboutir au cholestéatome ;
– myringosclérose.

Traitement

• Éducation : mouchage, arrêt du reniflement, suppression du tabagisme passif.
• Traitement d'un reflux gastro-œsophagien.
• Enseignement des méthodes d'insufflation tubaire.
• Manœuvres de Politzer et de Valsalva, gonflement d'un ballon par le nez.

Traitement médical en 1re intention

• Indications :
– OMA récidivantes et OSM persistantes ;
– surdité > 25-30 dB.
• Méthode : cure de 15 j associant :
– **antibiotique** résistant aux bêta-lactamases (**amoxicilline + a. clavulanique** ; ou **céphalosporine 3e génération**) ;
– **corticoïdes** : **bétaméthasone** (***CÉLESTÈNE***), 10 gttes/kg/j ;
– traitement local : désinfection rhino-pharyngée avec sérum salé iso ou hypertonique 3 à 6 fois par jour pendant 1 mois ± associé à une corticothérapie locale (enfant > 3 ans) : **mométasone fuorate** (***NASONEX***) 1 pulvérisation (50 µg) le matin dans chaque narine après les lavages de nez pendant 1 mois.
• N'ont pas fait la preuve de leur efficacité : **mucorégulateurs**, **antihistaminiques type 1**, **anti-inflammatoires non stéroïdiens**.

Traitement chirurgical en 2e intention

► *Pose d'aérateur trans-tympanique (ATT)*
• À partir de l'âge de 2-3 ans en cas d'échec après 3 mois de traitement médical bien conduit.
• D'emblée sur terrain pathologique :
– surdité de perception préexistante ;
– troubles du langage ;
– trisomie 21, fente vélo-palatine, tumeur du cavum ;
– réaction tympanique non contrôlable.
► *Associée à une adénoïdectomie*
En cas d'hypertrophie importante des végétations adénoïdes appréciée sur l'examen du cavum (nasofibroscope) et pour certains sur une radiographie du cavum de profil en inspiration bouche fermée.

OTITE SÉROMUQUEUSE DE L'ENFANT (2)

Pose d'aérateurs trans-tympaniques (« yoyo »)

- Sous anesthésie générale chez l'enfant, sous anesthésie locale chez l'adulte.
- Entre 18 mois et 6 ans.
- Intervention à réaliser pendant l'automne et l'hiver mais pas en été (guérison spontanée).
- Complications :

– otorrhée purulente sur aérateur (staphylocoque doré, *Pseudomonas aeruginosa*).
CAT : gouttes auriculaires antibiotiques non ototoxiques pendant 5 j : ***ÔTOFA***, ***OFLOCET auriculaire*** ;
– obstruction de l'aérateur : faire un nettoyage sous microscope (parfois sous anesthésie générale) ;
– perforation tympanique résiduelle (1 à 5 %) ;
– récidive d'OSM ;
– expulsion précoce de l'aérateur ;
– otoragie sur un granulome tympanique.

- Précautions : pour certains et selon le type d'ATT mis en place, il faut éviter l'introduction d'eau dans le conduit auditif externe.

BPC : Aérateurs trans-tympaniques (ATT)

1) Il n'y a pas lieu de mettre en place un ATT chez un malade pour lequel la symptomatologie fonctionnelle et/ou les constatations otoscopiques et/ou les données du bilan complémentaire datent de moins de 2 mois.
2) Il n'y a pas lieu de mettre en place des ATT utilisant un autre matériel que la silicone ou le *Téflon*. Il n'y a donc pas lieu, en particulier, d'utiliser un ATT en titane.
3) Il n'y a pas lieu de contrôler l'ATT à des intervalles courts (inférieurs à 3 ou 4 mois), après le premier contrôle qui se fait, lui, au cours du premier mois, en dehors des complications ou de cas particuliers liés au terrain (otite séreuse et appareillage), ou liés à l'état anatomique (rétraction inquiétante [fond de poche non visible]).

OTITE EXTERNE (1)

Définition

L'otite externe est une dermo-épidermite aiguë du conduit auditif externe (CAE) sur une peau préalablement lésée par :
– traumatisme : grattage, coton-tige, corps étranger (bouchon de cérumen surtout en cas de tentative d'extraction), lavages répétés détergents ;
– maladie dermatologique : eczéma constitutionnel ou de contact (gouttes auriculaires), psoriasis, dermatite séborrhéique ;
– humidité et macération (baignades répétées) ;
– otorrhée chronique par otite moyenne chronique.
Les germes en cause sont les saprophytes du CAE : staphylocoque doré et épidermidis, *Pseudomonas aeruginosa*, streptocoque, *Proteus*, colibacille.

Diagnostic

Le diagnostic est clinique.
Otalgie intense, exacerbée par la traction du pavillon et la pression du tragus. CAE inflammatoire, sténosé, avec des sécrétions purulentes.
L'apyrexie est de règle.

GOUTTES AURICULAIRES ANTIBIOTIQUES NON OTOTOXIQUES

■ Rifamycine

OTOFA					
Bain d'oreille de 10 min x 2/j ou instillations locales : A. : 5 gttes x 3/j E. : 3 gttes x 3/j pendant 7-10 j	10 mL (fl. compte-gttes)	3,50	I	65 %	0,35

■ Ofloxacine

OFLOCET					
Solution auriculaire Bain d'oreille 10 min 1 dose x 2/j pendant 7-10 j	20 doses 0,5 mL (1,5 mg)	6,26	I	35 %	0,31

PROPRIÉTÉS

Antibiotiques (**fluoroquinolone** et **rifamycine**) actifs en application locale sur les bactéries Gram+ et Gram- des otites externes et moyennes aiguës et chroniques. Utilisation possible en cas de perforation tympanique (non ototoxique).

INDICATIONS

Otite externe avec tympan ou perforé.
Otorrhée sur otite chronique, sur aérateur trans-tympanique et sur cavité d'évidement.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie à la **rifamycine** ou aux sulfites (excipient).

Allergie à l'un des constituants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Coloration des tissus (surveillance difficile) et salissant (**rifampicine**).

Durée du traitement < 10 j.

OTITE EXTERNE (2)

Traitement

• Nettoyage du CAE par le médecin.
– Au porte-coton ou à l'aspiration d'oreille.
– L'instillation d'eau est contre-indiquée.
• Gouttes auriculaires antibiocorticoïdes.
– Pas de perforation tympanique : ***POLYDEXA sol. auriculaire*** (1 dosette en bain d'oreille 2 fois/j) pendant 7 j.
– Sinon : ***OTOFA OFLOCET auriculaire*** : bain d'oreille (A. : 5 gttes/ bain, E. : 1-3 gttes/-bain) 2 fois/j pendant 7 j.
• Méchage-calibrage CAE par *Pop* (pansement expansif de conduit auditif externe).
– Imprégné de gouttes auriculaires : effet antalgique et meilleure diffusion de l'**antibiotique**.
– Doit être remplacé toutes les 48 h, selon l'évolution.
• **Antalgique** de classe II.
Dextropropoxyphène + paracétamol, ***DIANTALVIC***, 1-2 gél. x 3/j.
• Éviction des facteurs favorisants.
– Arrêts des traumatismes locaux.
– Séchage du CAE.
– Traitement de la maladie dermatologique sous-jacente.
• Pas d'antibiothérapie orale.
– Sauf en cas de complication, de fièvre ou d'échec du traitement local, et après avoir réalisé un prélèvement bactériologique par écouvillonnage du CAE : **synergistine** (***PYOSTACINE***), 2 cp. 500 mg x 2/j pendant 7 j.
– Chez le diabétique ou l'immunodéprimé, au stade précoce d'otite externe, il est impératif d'associer au traitement local une antibiothérapie *per os* par **fluoroquinolone** type **ciprofloxacine** (***CIFLOX***), 500 mg x 2/j pendant 2 sem.

Formes cliniques

Otite externe nécrosante (maligne)

• Otite externe traînante chez le sujet immunodéprimé, diabétique ou âgé avec des signes généraux (fièvre) et extension locorégionale de l'infection (vers la parotide, la mastoïde, le cou). Germe : *Pseudomonas aeruginosa*.
• Évolution vers l'ostéite du rocher avec paralysie des paires crâniennes et complications endocrâniennes (thrombophlébite, méningite, abcès cérébral).

► *Prise en charge*
• Hospitalisation en urgence.
• Prélèvement bactériologique de l'otorrhée, bilan biologique, PL au moindre doute de méningite.
• TDM du rocher et cérébrale ± IRM de la base du crâne ± scintigraphie osseuse du rocher.
• Antibiothérapie double parentérale IV antipyocyanique et antistaphylococcique par **céphalosporine de 3e génération** type **ceftazidime** (***FORTUM***) associée à une **fluoroquinolone** type **ciprofloxacine** (***CIFLOX***). Le traitement doit être prolongé, relais *per os* en monothérapie par **fluoroquinolone** pendant 9 sem.
• Équilibration du diabète.
• Soins locaux antibiocorticoïdes.
• Si échec : traitement chirurgical.

Périchondrite de l'oreille

• Extension de l'infection vers le cartilage du pavillon.
• Prélèvement bactériologique local.
• Antibiothérapie orale pendant 8 j : **synergistine** (***PYOSTACINE***) puis adaptation au germe (possible *Pseudomonas aeruginosa*).

Otomycose : otite externe mycotique

• Traitement long, contrôle à 7 j puis tous les 15 j.
• Otite externe résistante au traitement avec une otorrhée blanchâtre épaisse. Germes : *Aspergillus fumigatus* ou *niger* (90 % des cas) ou *Candida albicans*.
• Prélèvement mycotique de l'otorrhée.
• **Antifongique** en gouttes auriculaires : ***AURICULARUM*** *suspension* : 1 bain d'oreille 2 fois par jour ou ***AURICULARUM*** *pulvérisation* : 1 pulvérisation 2 fois par semaine pendant 3 sem.
• Contrôle otoscopique à 7 j et renouvellement du traitement si nécessaire.

GOUTTES AURICULAIRES ANTIBIOTIQUES ET ANTIFONGIQUES

■ Polymyxine B + oxytétracycline + dexaméthasone + nystatine

AURICULARUM					
Poudrage : 1 insufflation tous 2-3 j Plombage (par l'ORL) : microaspiration à J15 Suspension : 1 bain d'oreille/j pendant 5-7 j renouvelable	1 fl. pdre + solv amp. de 10 mL	7,42	I	35 %	7,42

PROPRIÉTÉS

Antibiotique : polypeptide (**polymyxine**), **tétracycline** (**oxytétracycline**) : synergiques et actifs sur *Haemophilus influenzae, E. coli*, staphylocoque doré, *Pseudomonas aeruginosa* mais résistance des streptocoques notamment pneumocoque.
Anti-inflammatoire : corticoïde (**dexaméthasone**).
Antifongique (**nystatine**) actif sur les champignons levuriformes et filamenteux (*Candida*, *Aspergillus*, etc.).

INDICATIONS

Otite externe mycosique.
Suppuration sur cavité d'évidement d'oreille.

CONTRE-INDICATIONS

Perforation tympanique sèche (sans otorrhée).
Hypersensibilité à l'un des constituants.
Corticoïdes : infection locale virale (zona, herpès).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Vérifier l'état du tympan avant traitement.
Durée du traitement toujours < 7 j.
Surveillance par un spécialiste ORL pour pratiquer une microaspiration de l'oreille en fin de traitement et éviter l'accumulation de la poudre.

EFFETS SECONDAIRES

Ototoxicité (en cas d'ouverture tympanique) : risque de surdité de perception endocochléaire irréversible et de vertiges.
Sélection de germes résistants.
Hypersensibilité à l'un des constituants.
Accumulation de la poudre dans le CAE.

MODE D'ADMINISTRATION

Poudrage : 1 insufflation de poudre/2-3 j.
Plombage (par le spécialiste ORL) : à nettoyer par microaspiration 15 j plus tard.
Suspension (1 fl. de poudre dans 10 mL **chlorure de sodium** 0,9 %) : 1 bain d'oreille 1 fois/j pendant 5-7 j.

GOUTTES ET POMMADES AURICULAIRES ANTIBIOTIQUES OTOTOXIQUES

Pommades auriculaires

■ Chlortétracycline

AURÉOMYCINE MONOT					
2-3 appl./j pendant 5-7 j	15 g (tube) à 3 %	5,40	I	NR	0,36

Antibiotiques (ou antiseptiques) + corticoïdes

■ Néomycine + polymyxine B + fluocinolone

ANTIBIO-SYNALAR					
Bain d'oreille x 2/j pendant 5-7 j A. : 5 gttes/bain, E. : 1-3 gttes/bain	10 mL	2,64	I	35 %	0,26

■ Framycétine + dexaméthasone

CORTICÉTINE					
Bain d'oreille x 2/j pendant 5-7 j A. : 5 gttes/bain, E. : 1-3 gttes/bain	5 mL (fl. pour instill. auriculaire)	1,46	I	35 %	0,29

■ Chlorexidine + prednisolone

DÉSOCORT					
Bain d'oreille x 2/j pendant 5-7 j A. : 5 gttes/bain, E. : 1-3 gttes/bain	5 mL (fl. pour instill. auriculaire)	1,87	I	35 %	0,37

■ Néomycine + polymyxine B + dexaméthasone

POLYDEXA					
Bain d'oreille x 2/j pendant 5-7 j A. : 5 gttes/bain, E. : 1-3 gttes/bain	10 mL (fl. compte-gttes)	2,43	I	35 %	0,24

Antibiotique + corticoïde + anesthésique local

■ Néomycine + polymyxine B + fludrocortisone + lidocaïne

PANOTILE					
Bain d'oreille x 2/j pendant 5-7 j A. : 5 gttes/bain, E. : 1-3 gttes/bain	8 mL (250 gttes)	2,35	I	35 %	0,29

GOUTTES AURICULAIRES ANTIBIOTIQUES OTOTOXIQUES PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Antibiotiques : aminoside (**framycétine**, **néomycine**), polypeptide (**polymyxine B**), tétracycline (**chlortétracycline**) : actifs sur *Haemophilus influenzae, E. coli,* staphylocoque doré, *Pseudomonas aeruginosa*, mais résistance des streptocoques notamment pneumocoque.
Antiseptique (**chlorhexidine**)
Anti-inflammatoire : corticoïdes (**fluocinolone acétonide**, **prednisolone**, **dexaméthasone**, **fludrocortisone**).
Anesthésique local : **lidocaïne**.

INDICATIONS

Otites externes à tympan fermé notamment eczéma du conduit auditif externe (**corticoïde**). Pour certains, otites moyennes aiguës congestives (**anesthésiques locaux**) à visée antalgique et en complément de l'antibiothérapie par voie générale.

CONTRE-INDICATIONS

Perforation tympanique ++++.
Hypersensibilité à l'un des constituants.
Corticoïdes : infection locale virale (zona, herpès) ou fongique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Vérifier l'état du tympan avant traitement.
Durée du traitement toujours < 7 j.
Ne pas instiller sous pression dans le conduit auditif externe mais possibilité d'utiliser un méchage du conduit type *Pop-Oto-Wick*.

EFFETS SECONDAIRES

Ototoxicité (en cas d'ouverture tympanique) : surdité de perception endocochléaire irréversible et vertiges.
Sélection de germes résistants.

OTITE CHRONIQUE (1)

L'otite chronique est une inflammation chronique des cavités de l'oreille moyenne (caisse du tympan et cavités mastoïdiennes).

Tympanosclérose

Fibrose calcaire de la muqueuse des cavités de l'oreille = tympanosclérose ; du tympan = myringosclérose (plaques blanchâtres sur le tympan).

Traitement chirurgical

Tympanoplastie et ossiculoplastie en cas de surdité invalidante ; avec des résultats médiocres. Sinon appareillage auditif.

Otite chronique muqueuse à tympan ouvert

Diagnostic

Otorrhée, perforation tympanique, *non marginale* avec muqueuse de fond de caisse inflammatoire, hypoacousie de transmission.

Évolution

Surinfections des cavités de l'oreille moyenne (reprise de l'otorrhée) par infections rhinosinusiennes ou par l'introduction de l'eau dans l'oreille. Évolution possible vers la tympanosclérose.

Traitement

• 1er temps : assécher l'oreille (inflammation) :
– local : soins locaux sous microscope : nettoyage et pour certains cautérisation chimique de la muqueuse hyperplasique, puis **gouttes auriculaires antibiotiques non ototoxiques** : ***OFLOCET***, 1 dosette x 2/j pendant 7 j ;
– régional : cure d'une sinusite chronique, d'une hypertrophie adénoïdienne, d'une déviation de cloison nasale, d'une amygdalite chronique ;
– général : traitement d'une atopie, crénothérapie (soufre). Une antibiothérapie par voie générale adaptée au prélèvement bactériologique est parfois nécessaire.
• 2e temps : tympanoplastie : fermeture de la perforation tympanique. En cas d'échec du traitement médical avec poursuite de l'otorrhée : masto-antro-atticotomie pour éradication des lésions muqueuses.

OTITE CHRONIQUE (2)

Poches de rétraction tympanique et cholestéatome

Rétraction du tympan dans la caisse par destruction de la couche fibreuse du tympan.

Il s'agit de **poches de rétraction** :

– contrôlables ;

– non contrôlables, non autonettoyantes : fond non visible par accumulation de débris épidermiques. Poches attricales (*pars flaccida*). Premier stade du cholestéatome : présence dans les cavités de l'oreille moyenne d'un épithélium malpighien kératinisé, desquamant, migrateur, extensif et destructeur. Il peut être congénital ;

– rompues : cholestéatome surinfecté avec otorrhée purulente fétide ;

– évolutives (risque élevé de cholestéatome) ou stables.

Diagnostic clinique

- Otorrhée résistante souvent fétide.
- Surdité de transmission.
- Otoscopie bilatérale sous microscope ou optique :

– perforation tympanique *marginale* (cadre osseux souvent lysé), surtout quadrant postéro-supérieur (= *pars flaccida* = membrane de Schrapnell) avec issue de débris épidermiques, parfois masquée par une croûte ou un polype réactionnel ;

– masse blanchâtre visible à travers le tympan ;

– poche de rétraction non contrôlable, non autonettoyante et non réductible en manœuvre de Valsalva.

Bilan

Audiométrie et TDM de l'oreille moyenne.

Évolution

Souvent défavorable car processus destructeur (ostéolytique).

- Paralysie faciale périphérique.
- Fistule labyrinthique avec risque de labyrinthite suppurée et de méningite.
- Brèche méningée : risque de méningite, d'abcès temporal, de thrombophlébite du sinus latéral.

Traitement chirurgical

- Traitement de la poche de rétraction par ATT ou tympanoplastie.
- Exérèse complète du cholestéatome et des lésions ostéitiques associées (mastoantro-atticotomie) et préservation de l'audition (reconstruction des osselets = ossiculoplastie et du tympan = tympanoplastie).
- La technique dépend du type de cholestéatome, de son extension, des possibilités de suivi à long terme du patient, de l'audition des 2 oreilles.
- Plusieurs temps : 1er temps d'exérèse puis temps de complément d'exérèse et de réhabilitation auditive.

La surveillance est prolongée.

SURDITÉ (1)

Orientations diagnostiques

• Antécédents personnels et familiaux.
• Évolutivité de la surdité.
• Signes associés : otologiques, vestibulaires, neurologiques.
• Otoscopie.
• Acoumétrie (diapason) : épreuves de Rinne et de Weber.
• Examens neurologiques et vestibulaires.
• Audiométrie tonale liminaire : seuils auditifs de sons purs en conduction aérienne (ca) et osseuse (co).
• Audiométrie vocale.
• Impédancemétrie : tympanométrie (compliance tympano-ossiculaire) et réflexe stapédien.
• Potentiels évoqués auditifs (PEA) : seuils auditifs du jeune enfant et surdité de perception.

Étiologies

Surdités de transmission

– Weber : latéralisé à l'oreille malade.
– Rinne acoumétrique négatif (ca < co).
– Rinne audiométrique ouvert (co normale > ca).

► *Pathologies de l'oreille externe*
• Otite externe. Corps étranger conduit auditif externe - bouchon de cérumen.
• Malformations et tumeurs de l'oreille externe.

► *Pathologies de l'oreille moyenne*
Otospongiose (otosclérose)
– Surdité de transmission par blocage stapédo-vestibulaire (étrier-fenêtre ovale) puis évoluant vers l'oreille interne (surdité mixte, acouphènes).
– Transmission autosomique dominante, à pénétrance incomplète et expressivité variable. Atteint la femme jeune, avec des poussées pendant les grossesses.
– Diagnostic : surdité de transmission bilatérale asymétrique prédominant sur les graves, améliorée par le bruit (paracousie de Willis) avec des tympans normaux. Tympanogramme normal ; absence de réflexe stapédien (parfois blocage incomplet = effet on-off).
– Traitement chirurgical si surdité invalidante : rétablissement de l'effet collumellaire par un piston entre l'enclume et la fenêtre ovale avec platinectomie ou platinotomie. Résultats excellents mais effet imprévisible sur les acouphènes et sur la surdité de perception.
• Otite moyenne aiguë.
• Catarrhe tubaire et otite séromuqueuse.
• Otite chronique.
• Perforation traumatique du tympan.
– Vérifier l'absence de lésion ossiculaire associée (surdité de transmission > 30 dB) et de lésion de l'oreille interne (surdité mixte).
– Étiologies : barotraumatisme (plongée, avion), blast, corps étranger, traumatisme chirurgical, ablation d'un aérateur trans-tympanique.
– Traitement chirurgical en l'absence de fermeture spontanée (3 mois) : myringoplastie (greffe de tympan).
• Hémotympan post-traumatique et traumatisme de la chaîne ossiculaire.

Surdité de perception

– Weber : latéralisé à l'oreille saine.
– Rinne acoumétrique positif (ca > co).
– Rinne audiométrique fermé (co anormale = ca).
– PEA et examens vestibulaires.

► *Surdité endocochléaire*
• **Surdité brusque**
– Mécanisme non connu : atteinte de la microvascularisation de la cochlée, mécanisme viral, auto-immun ou allergique ?
– Facteurs de risque : HTA, dyslipidémie, diabète, **contraceptifs oraux**.
– Baisse brutale (en moins de 24 h), unilatérale de l'audition (surdité de perception) d'au moins 30 dB sur 3 fréquences audiométriques successives. Elle s'accompagne parfois d'acouphènes (1/3 des cas) ou de sensation vertigineuse. L'examen clinique, notamment neurologique, est normal. Examens biologiques de 1re intention : NFS, VS, CRP, ionogramme sanguin et bilan lipidique. Bilan audio-vestibulaire. Imagerie par IRM (des conduits auditifs internes et de l'angle ponto-cérébelleux) systématique (sans urgence) pour éliminer un neurinome de l'acoustique. L'impédancemétrie est normale. Les épreuves vestibulaires sont normales. Les potentiels évoqués auditifs (si la surdité est < 70 dB sur les fréquences 2 000-4 000 Hz) confirment qu'il s'agit d'une surdité endocochléaire.
– Évolution : importance pronostique de la courbe audiométrique (5 types) régression *ad integrum*, séquelles, récidives.

SURDITÉ (2)

C'est une urgence thérapeutique (pronostic fonctionnel) mais aucun traitement n'a prouvé son efficacité (aucune AMM). L'hospitalisation est de règle pendant 1 sem. (bilan, traitement parentéral, surveillance, repos) mais la prise en charge peut être effectuée à domicile.
– Corticothérapie IV : **méthylprednisolone** (***SOLUMÉDROL***) 1 mg/kg/j en 1 injection pendant 6 j ou *per os* **prednisone** (***CORTANCYL***) cp. 20 ou 5 mg, 1 mg/kg/j pendant 6 j.
– Repos au calme et **anxiolytique** si besoin : **bromazépam** (***LEXOMIL***) cp. 4 mg, 1/4-1/4-1/2.

• **Presbyacousie**
– Surdité de perception bilatérale et symétrique, prédominante sur les aigus, d'apparition progressive à partir de 50 ans par vieillissement de la cochlée.
– Audiométrie vocale pour évaluer le retentissement : distorsion = diminution de l'intelligibilité.
– Traitement en cas de gêne sociale : prothèse auditive amplificatrice.

• **Traumatisme de l'oreille interne**
– Fracture du rocher avec atteinte du labyrinthe : syndrome vestibulaire périphérique et surdité de perception s'aggravant rapidement jusqu'à la cophose.
– Barotraumatisme : surdité prédominant sur les 4 000 Hz, avec syndrome vestibulaire périphérique et acouphènes. Possibilité de fistule labyrinthique nécessitant une fermeture chirurgicale.
– Exposition chronique au bruit : bruits aigus intenses ; surtout d'origine professionnelle (maladie professionnelle). Surdité bilatérale et symétrique prédominant sur les aigus (4 000 Hz). Traitement : éviction du bruit (médecine du travail), prothèse auditive.

• **Labyrinthite toxique**
– Atteinte bilatérale et symétrique, irréversible.
– Aminosides : toxicité dose-dépendante (forte dose, durée prolongée et insuffisance rénale). Également gouttes auriculaires ototoxiques en cas de perforation du tympan.
– Autres : **cisplatine**, **quinine**, acide étacrynique, alcool, mercure, plomb, monoxyde de carbone, etc.

• **Labyrinthite infectieuse**
– Étiologie bactérienne otitique (otite aiguë ou chronique) et post-méningitique ou virale.
– Traitement selon l'étiologie.

• **Otospongiose cochléaire**

• **Forme cochléaire de la maladie de Ménière**

SURDITÉ (3)

► *Surdité rétrocochléaire*

• **Neurinome de l'acoustique**

– Schwannome du nerf vestibulaire (VIII) dans le conduit auditif interne au contact du nerf facial (VII) puis dans l'angle ponto-cérébelleux au contact du nerf trijumeau (V) puis des nerfs mixtes (IX, X, XI).

– Diagnostic : signes otologiques et neurologiques unilatéraux :

• surdité de perception unilatérale parfois brutale ;

• acouphènes unilatéraux ;

• troubles de l'équilibre (syndrome vestibulaire périphérique) souvent minimes.

– Bilan diagnostique et extension :

• audiométrie tonale et impédancemétrie : surdité de perception unilatérale rétrocochléaire ;

• potentiels évoqués auditifs (PEA) du tronc cérébral ;

• explorations vestibulaires : aréflexie vestibulaire unilatérale (syndrome vestibulaire périphérique) avec compensation centrale ;

• imagerie par résonance magnétique (IRM) des conduits auditifs internes et du tronc cérébral avec injection de gadolinium.

– Traitement : exérèse chirurgicale par voie oto-neurochirurgicale (translabyrinthique ou suspétreuse). Risque important de paralysie faciale postopératoire.

• **Surdité centrale**

Atteinte du tronc cérébral (vasculaire, sclérose en plaques) ou atteinte cortico-sous-corticale.

CORPS ÉTRANGERS DE L'OREILLE

Symptômes

Otalgie, otorrhée purulente ou sanglante, vertige, sensation de plénitude de l'oreille, surdité.

Diagnostic

Il est fait par l'otoscopie.

Traitement

Tout corps étranger du conduit auditif externe (CAE) doit être extrait par un spécialiste ORL sous contrôle microscopique avec le matériel adapté.

L'extraction peut être tentée par le médecin généraliste uniquement par un lavage d'oreille en l'absence d'antécédent de pathologique tympanique.

Extraction

En cas d'échec ou de contre-indication du lavage d'oreille, le corps étranger est extrait manuellement sous contrôle microscopique, parfois sous anesthésie générale chez l'enfant qui ne peut pas être immobilisé.

Prévention de l'otite externe en cas d'extraction difficile

Gouttes auriculaires antibiotiques et corticoïdes (en l'absence de lésion tympanique) : ***POLYDEXA*** *solution auriculaire*, bain d'oreille 2 fois/j pendant 5 j (A. : 5 gttes/bain, E. : 1-3 gttes/j).

Complications

Elles sont principalement dues aux tentatives d'extraction : perforation tympanique, rupture de la chaîne ossiculaire.

BOUCHON DE CÉRUMEN

Le cérumen protège la fragile peau du conduit auditif externe ; il doit être préservé pour éviter les otites externes.

Prévention du bouchon

Il faut interdire l'utilisation du coton-tige. Le lavage des oreilles est limité au nettoyage à l'eau du méat, hebdomadaire chez l'enfant, sans savonnage excessif du conduit auditif externe.

On peut utiliser des solutions adaptées en pulvérisation type ***AUDISPRAY***.

En cas de bouchon

Il peut être dissous par des installations auriculaires de **céruminolytique**, **xylène** (***CÉRULYSE***) : 1 bain d'oreille x 1-2/j pendant 3 j) en l'absence de pathologie tympanique, puis extrait, soit par un lavage d'oreille, soit manuellement sous contrôle otoscopique.

GOUTTES AURICULAIRES (CÉRUMINOLYTIQUES)

■ Xylène

CÉRULYSE					
Bain d'oreille x 3/j pendant 3 j A. : 4-5 gttes/bain, E. : 1-3 gttes/bain	1 fl. 10 mL sol. à 5 %	6,90		NR	6,90

PROPRIÉTÉS
Céruminolytique.

INDICATIONS
Bouchons de cérumen simples ou épidermiques du conduit auditif externe.

CONTRE-INDICATIONS
Perforation tympanique ++++.
Hypersensibilité à l'un des constituants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Vérifier l'état du tympan avant traitement.

EFFETS SECONDAIRES
Ototoxicité (en cas d'ouverture tympanique) : risque de surdité de perception endocochléaire irréversible et de vertiges.

ÉPISTAXIS (1)

L'épistaxis est un saignement d'origine nasosinusienne, s'extériorisant par les narines (épistaxis antérieure), et/ou par le rhinopharynx (épistaxis postérieure).
C'est une urgence thérapeutique fréquente, le plus souvent isolée et bénigne (épistaxis essentielle), parfois gravissime surtout dans les formes secondaires (causes locales et générales).

1/ Apprécier la gravité immédiate (retentissement hémodynamique).
2/ Assurer l'hémostase locale.
3/ Rechercher et traiter l'étiologie.

Signes de gravité

• **Retentissement hémodynamique ++** : état de choc hémorragique (tachycardie, hypotension artérielle, soif, oligurie, troubles de la conscience).
• Antécédent d'épistaxis graves. Étiologie connue et à l'origine d'épistaxis graves.
• Terrain fragilisé : coronarien, sujet âgé.
• Saignement bilatéral, abondant, antérieur et postérieur, non contrôlé par les premières mesures d'hémostase.

Hémostase locale

Conduite à tenir

• Rassurer le patient et le mettre au calme. Laver les taches de sang.
• Mettre en position demi-assise, les pieds surélevés (en cas de tendance syncopale, décubitus latéral). Demander au patient de respirer la bouche ouverte en crachant le sang sans le déglutir.
• **Mouchage** efficace bilatéral (évacuation des caillots).
• **Compression bidigitale des ailes du nez** (entre pouce et index) pendant 10 min **la tête penchée en avant**.
• Compressions froides humides posées sur le dos du nez. Sucer des glaçons (vasoconstriction).

En cas de persistance du saignement

► *Tamponnement antérieur uni ou bilatéral*
• Évacuation des caillots par mouchage +++.
• Anesthésie locale par 5-10 pulvérisations nasales de ***XYLOCAÏNE 5 % nébuliseur*** ou mise en place d'un coton de ***XYLOCAÏNE 5 % à la naphazoline*** dans les fosses nasales pendant 2 min.
• On dispose de 3 types de tamponnement :
– **mèche grasse non résorbable** type ***TULLE GRAS LUMIÈRE*** ou **mèche hémostatique résorbable**, en cas de troubles de l'hémostase (**AVK**) type ***SURGICEL***. Ces mèches sont mises en place avec une pince coudée de Pulitzer, d'avant en arrière, en accordéon le long du plancher de la fosse nasale.
– **tampons expansibles hémostatiques** type ***ALGOSTÉRIL*** et ***MEROCEL***, moins douloureux lors de la mise en place et du retrait mais moins efficaces que le méchage classique ;
– **sonde à double ballonnet** (5 à 8 cm^3 dans le ballon du cavum et 15 à 20 cm^3 dans le ballon antérieur). À réserver après échecs du méchage antérieur bilatéral car nécessite une hospitalisation pour surveillance, traitement antalgique adapté (parfois nécessité de **morphiniques**) et dégonflage du ballonnet toutes les 6 h (risque de nécrose de la muqueuse).

► *Hémostatique nasal*
Après retrait du tamponnement, ***HUILE GOMENOLÉE*** 2 à 4 gttes x 3/j pendant 7 j, précédé d'un lavage nasal au **sérum physiologique**.

► *Antibiothérapie en cas de méchage prolongé (> 72 h)*
Amoxicilline (***CLAMOXYL***) 1 g x 2/j pendant 7 j.

► *Mesures générales*
Antalgiques (**paracétamol** ± **codéine**) et alimentation froide et liquide. Le tamponnement est laissé en place pendant 48 h. Il est enlevé par le médecin le matin pour permettre une meilleure surveillance.
Les mèches résorbables sont laissées en place et se délitent en une semaine avec les lavages de nez.
La forme grave nécessite une prise en charge en milieu hospitalier spécialisé et si besoin un transfert par Samu.

HÉMOSTATIQUE NASAL

Goménol

HUILE GOMENOLÉE					
Sol. nasale adulte à 5 % A. : 2-4 gttes x 3/j	22 mL à 5 % (fl.)	1,50	I	NR	0,07
Sol. nasale enfant à 2 % E. > 6 ans : 2-4 gttes x 3/j	22 mL à 2 % (fl.)	1,50	I	NR	0,07
VASELINE GOMENOLÉE					
Pom. 5 % A. et E. > 6 ans : 1 appl./j	1 tube 15 g à 5 %	1,73		NR	1,73

Phénazone + tanin + hamamélis

H.E.C.					
1 appl. muqueuse nasale x 2/j pendant 7 j	1 tube 25 g	5,98		NR	5,98

Acide borique

HOMÉOPLASMINE					
A. et E. > 3 ans : 1 appl. muqueuse nasale x 2/j pendant 7 j	1 tube 18 g 1 tube 40 g	4,47 6,13		NR NR	4,47 6,13

PROPRIÉTÉS

Antiseptique, prévention des croûtes nasales.
H.E.C. : hémostatique.
HOMÉOPLASMINE : visée trophique sur la muqueuse nasale.

INDICATIONS

Après épistaxis, méchage nasal et chirurgie endonasale.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Courte durée de traitement : < 7 j.

ÉPISTAXIS (2)

Hémostase

• **Tamponnement postérieur et antérieur bilatéral** (après échec du tamponnement antérieur isolé).
Il est fait souvent sous anesthésie générale. Il est réalisé avec des mèches grasses ou avec une sonde à ballonnet double ou simple complétée avec des mèches. Il est associé à un traitement antibiotique (**amoxicilline**) et antalgique.
• **Électrocoagulation sous guidage endonasal endoscopique**.
• En cas de persistance de l'épistaxis, on peut réaliser :
– une embolisation des branches de la carotide externe au cours d'une artériographie sélective (artères maxillaires internes, artères faciales) ;
– une ligature chirurgicale des artères ethmoïdales et sphéno-palatines.

Réanimation

• **Traitement de l'état de choc hémorragique** : pose de 1 ou 2 voies veineuses de bon calibre, perfusions intraveineuses de **macromolécules** (type ***VOLUVEN***), transfusions de culots globulaires isogroupes isorhésus secondairement.
• **Bilan sanguin** : groupe, Rhésus, RAI, NFS (Hb, Ht, Plaquettes), hémostase (TP, TCK, fibrinogène), ionogramme sanguin, créatinémie, glycémie.
• **Traitement de l'étiologie** : correction d'une hypertension artérielle sévère, d'un trouble de l'hémostase, etc.

Recherche et traitement de l'étiologie

Causes générales

• **Hypertension artérielle et artériosclérose** : étiologie la plus fréquente chez le sujet de plus de 50 ans, épistaxis postérieures récidivantes.
• **Troubles de l'hémostase** : **anticoagulants** ou **antiagrégants plaquettaires** (**aspirine**, **AINS**), maladie hémorragique héréditaire (hémophilie, maladie de Willebrand, etc.), thrombopénie sévère.
• **Insuffisance rénale et hépatique**.
• **Maladies infectieuses** : fièvre typhoïde, grippe, scarlatine, maladies éruptives, pneumopathies éruptives.

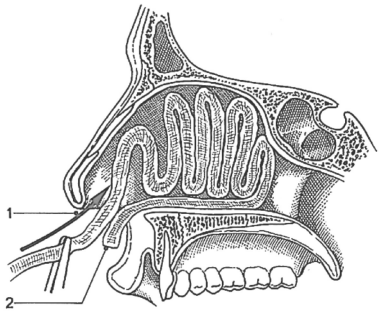
Causes locales

• **Infections nasosinusiennes**.
• **Tumeurs nasosinusiennes** : angiofibrome nasopharyngé de l'adolescent (épistaxis parfois graves), angiofibrome de la cloison implanté sur la tache vasculaire (épistaxis minimes), cancer nasosinusien (adénocarcinome de l'ethmoïde chez le travailleur du bois, carcinome épidermoïde chez le fumeur).
• **Traumatismes externes** : traumatisme nasal avec ou sans fracture (rechercher un hématome de cloison), fractures du massif facial (artériographie en urgence en cas d'épistaxis à distance d'un traumatisme facial car suspicion de rupture d'un anévrisme carotido-caverneux), traumatisme chirurgical, barotraumatisme.
• **Traumatismes internes** : corps étranger nasal (enfant entre 2 et 3 ans avec une rhinorrhée fétide homolatérale), lésions de grattage.
• **Maladie hémorragique locale** : maladie de Rendu-Osler (angiomatose hémorragique familiale autosomique dominante).

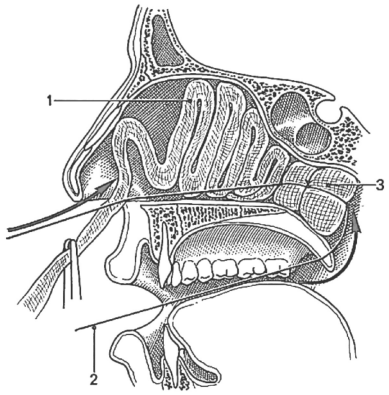
Épistaxis essentielle

Il s'agit d'une angiodysplasie du septum nasal antérieur au niveau de la tache vasculaire, à l'origine d'épistaxis bénignes du sujet jeune favorisées par le grattage, la toux, l'exposition solaire et lors de la grossesse (imprégnation œstrogénique). Il faut réaliser une cautérisation de la tache vasculaire en cas de récidives.

ÉPISTAXIS (3)



Épistaxis. Tamponnement antérieur bloqué.
1. la mèche est tassée d'avant en arrière ; 2. extrémité servant au blocage.



Épistaxis. Tamponnement antéropostérieur.
1. méchage antérieur ; 2. fil de rappel du méchage postérieur sortant par la bouche ; 3. méchage postérieur bloqué dans le cavum.

RHINOPHARYNGITE DE L'ENFANT

Définition

C'est une inflammation de la muqueuse rhinopharyngée (cavum) à partir des amygdales palatines (végétations adénoïdes lorsqu'elles sont hypertrophiées) avec participation nasale.

• Étiologie virale: *myxovirus, adénovirus, rhinovirus* avec possible surinfection bactérienne.

• Premier motif de consultation entre 6 mois et 6 ans. Maladie d'adaptation de l'enfant au milieu extérieur : immunisation contre les agents viraux et bactériens de l'air inspiré.

Diagnostic clinique

• Rhinorrhée mucopurulente antérieure bilatérale et postérieure avec inflammation pharyngée.

• Fièvre < 39 °C bien tolérée.

• Respiration buccale bruyante avec obstruction nasale.

• Adénopathies cervicales < 2 cm douloureuses bilatérales.

• Otoscopie : myringite : inflammation modérée du ou des tympans.

• Évolution favorable spontanée en 5-6 j.

Complications

Complications infectieuses loco-régionales

• Otites moyennes aiguës et séromuqueuses.

• Laryngites sous-glottiques.

• Ethmoïdites aiguës.

• Adénophlegmons sous-angulo-maxillaires et rétropharyngés.

• Bronchites.

• Vomissements et diarrhées.

Complications générales

• Convulsions hyperthermiques et déshydratation chez le nourrisson.

• Troubles ventilatoires du nourrisson par obstruction nasale bilatérale avec difficultés d'alimentation.

Traitement symptomatique de l'épisode

• *Drainage rhinopharyngé* : lavages fréquents (4-6/j) des fosses nasales au **sérum physiologique** (**chlorure de sodium**) avec apprentissage du mouchage, sinon aspirations de nez (« mouche-bébé »).

• *Mucorégulateur* : **carbocistéine** (***RHINATHIOL enfant 2 %***) pendant 8-10 j : E. < 5 ans : 1 càc x 2/j, E. > 5 ans : 1 càc x 3/j.

• **Antipyrétiques** : **paracétamol** (***DOLIPRANE***), 50 mg/kg/j en 3 prises, bains tièdes, découvrir l'enfant.

> • **Pas d'antibiotique** sauf en cas de complication par surinfection bactérienne ; *pas de corticothérapie, pas d'***anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**.

Rhinopharyngites récidivantes et rhinopharyngites chroniques

• **Définition** : plus de 3 épisodes en moins de 6 mois. Correspond à une hypertrophie des amygdales palatines (végétations adénoïdes).

• **Conséquences** :
– retentissement sur l'état général (courbe de poids) ;
– complications phonatoires ;
– déformation du squelette facial (faciès adénoïdien) ;
– complications loco-régionales à répétitions.

• **Diagnostic** : nasofibroscopie ; radiographie de profil du cavum en inspiration (d'interprétation difficile).

• **Diagnostic différentiel** : rhinopharyngites allergiques et vasomotrices.

Traitement :

• *Mesures hygiéno-diététiques* :
– éviction temporaire de la crèche ;
– arrêt du tabagisme passif ;
– éviter les brusques variations de température ;
– éviter les poussières ;
– correction d'une carence martiale.

• *Adénoïdectomie* après 1 an : en cas de volumineuses végétations adénoïdes (nasofibroscopie, radio de profil du cavum en inspiration) à l'origine de troubles respiratoires obstructifs, d'otites à répétitions, d'otites séromuqueuses récidivantes.

ETHMOÏDITE AIGUË DE L'ENFANT

C'est une complication d'une rhinopharyngite de l'enfant de moins de 7 ans (entre 2-4 ans).

Les germes en cause sont : *Haemophilus influenzae* (dont β-lactamases +), *staphylocoque doré, pneumocoque* puis *streptocoque groupe A, bacilles gram-négatifs* et *anaérobies*.

Ethmoïdite aiguë non extériorisée

• Rhinopharyngite aiguë sévère et prolongée (> 6 j).

• Œdème du canthus interne, douloureux à la palpation. Œil normal, pas de chémosis.

• **Traitement** : celui de la rhinopharyngite (*cf.* Rhinopharyngite) + antibiothérapie : orale, probabiliste (*Haemophilus* dont β-lactamases +), **amoxicilline + acide clavulanique**, pendant 10 j :
– E. > 30 mois : ***AUGMENTIN*** susp. buv. 250 mg/5 mL : 50 mg/kg/j en 3-4 prises, soit 1 c-mes. 250 mg/15 kg x 3/j ;
– E. < 30 mois : ***AUGMENTIN*** *nourrisson* susp. buv. 100 mg/mL : 80 mg/kg/j en 3 prises, soit 1 dose/kg x 3/j.
• **Surveillance à 24 h :**
– évolution non favorable : hospitalisation pour TDM des sinus et antibiothérapie IV ;
– évolution favorable : rajouter **corticoïde** *per os*, **bétaméthasone**, ***CÉLESTÈNE***, 10 gttes/kg/j en 1 prise le matin pendant 5 j.

Ethmoïdite aiguë extériorisée

• Extension orbito-palpébrale de l'infection.

• Bilan en urgence, en hospitalisation :
– TDM des sinus avec injection (incidences axiales et coronales), radio de thorax ;
– bilan bactériologique : hémocultures, prélèvement du pus au méat moyen, voire ponction de la collection, ponction lombaire si doute ;
– examen ophtalmologique : signes de gravité : immobilité globe oculaire, mydriase, anesthésie cornéenne.

• Traitements en urgence :
– antibiothérapie intraveineuse, probabiliste (*Haemophilus* dont ß-lactamases +, staphylocoque doré, pneumocoque) puis adaptée au germe, association : **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) 50 à 100 mg/kg/j en 1 IVL + **clindamycine** (***DALACINE***) 30 mg/kg/j en 3 IVL puis relais *per os* par **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***) pendant 15 j ;
– en cas d'abcès et en urgence si signes de gravité : drainage chirurgical de l'abcès par voie externe ou par voie endonasale endoscopique avec prélèvement bactériologique ;
– corticothérapie après 48 h d'antibiothérapie efficace (pour certains) : **bétaméthasone** (***CÉLESTÈNE***), 10 gttes/kg/j en 1 prise le matin pendant 5 j.

• Mesures associées :
– **antalgique-antipyrétique** : **paracétamol** ;
– aérosols antibiocorticoïdes et désinfection rhinopharyngée au **sérum physiologique pour lavage nasal** ;
– soins oculaires : ***BIOCIDAN collyre*** 1 gtte x 4/j et pommade ophtalmique le soir.

• Surveillance : signes généraux, examen ophtalmologique, signes locaux, examen neurologique ++.

Tableaux cliniques de l'ethmoïdite aiguë extériorisée

	CELLULITE PALPÉBRALE	CELLULITE ORBITO-PALPÉBRALE	ABCÈS SOUS-PÉRIOSTÉ	ABCÈS ORBITAIRE
Œdème palpébral	+	+	+	+
Exophtalmie	non	réductible, axiale	irréductible en bas, en dehors	irréductible, axiale
Mobilité oculaire	normale	diminuée	asymétrique	très diminuée
Acuité visuelle	normale	normale	normale	diminuée
Mydriase	non	non	non	possible

RHINITES (1)

Rhinites aiguës infectieuses épidémiques (rhume ou coryza)

• Elles sont très fréquentes car nombreux virus, très contagieux par les gouttelettes de salive et immunité faible et provisoire.
• Facteur favorisants : le froid, l'humidité, l'obstruction nasale, l'allergie, le tabagisme.
• Diagnostic clinique devant l'association :
– obstruction nasale bilatérale ;
– rhinorrhée claire puis mucopurulente (même en l'absence de surinfection bactérienne) ;
– larmoiement, éternuements ;
– malaise général avec asthénie, céphalées, fièvre ;
– muqueuse nasale congestive en rhinoscopie.
• Évolution vers la guérison sauf en cas de complications (otite moyenne aiguë, sinusite aiguë, laryngite, trachéite, bronchite) ; souvent persistance de la rhinorrhée et de l'obstruction nasale pendant une dizaine de jours.
• **Traitement symptomatique** :
– Mouchages fréquents + lavages des fosses nasales au **sérum physiologique** ou à l'eau de mer isotonique (***STÉRIMAR***), 3 à 4 instillations/narine/j.
– **Vasoconstricteurs nasaux** pendant 5 j :
• par voie nasale : **fénoxazoline** (***ATURGYL***) 1 pulv. dans chaque narine x 3/j ;
• par voie orale : **pseudoéphédrine** (***SUDAFED***) 1 cp. x 3/j.
– Pas d'antibiothérapie en l'absence de complications (BPC).
– **Antipyrétiques** : **paracétamol** (***DOLIPRANE***) 1-2 cp. à 500 mg x 3/j.

Rhinites chroniques

Rhinites vasomotrices

Triade de symptômes paroxystiques : obstruction nasale, rhinorrhée bilatérale et crises d'éternuements.

► *Rhinites allergiques (60 %)*
• Antécédents personnels et/ou familiaux d'allergie type asthme allergique.
• Survenue précoce lors de l'enfance.
• Unité de temps et de lieu : apparition lors de chaque exposition à un allergène ; périodicité des symptômes (ex. : rhume des foins : rhinite saisonnière).
• Tests sanguins : phadiatop positif +++, augmentation des IgE totales (peu spécifique) et présence d'IgE spécifiques (RAST) contre un allergène connu.
• Tests cutanés et nasaux de provocation positifs.

• Traitement de la crise : association selon la symptomatologie :
– **antihistaminiques anti-H_1** par voie orale : **cétirizine** (***ZYRTEC***) : 1 cp. 10 mg/j ou **desloratadine** (***AERIUS***) 1 cp. 5 mg/j (A. et E. > 12 ans) pendant la période d'exposition à l'allergène (3 sem. à 3 mois), actifs sur la rhinorrhée et les éternuements ;
– **corticoïdes** par voie nasale : **fuorate de mométasone** (***NASONEX***) 2 pulv. 50 µg dans chaque narine le matin ou **béclométasone** (***BÉCONASE 50 µg***) 1-2 pulv. x 3/j dans chaque narine pendant la période d'exposition à l'allergène ;
– **anticholinergique** par voie nasale **ipratropium bromure** (***ATROVENT nasal***) 2 pulv. x 2-4/j dans chaque fosse nasale ; actif sur l'obstruction nasale.
• Traitement de fond :
– éviction de l'allergène ;
– désensibilisation spécifique si l'allergène a été identifié ;
– **cromoglycate de sodium** (***LOMUSOL 4 %***) 1 pulv. x 5-6/j dans chaque fosse nasale pendant plusieurs mois.

► *Rhinites vasomotrices non allergiques*
• **Facteurs locaux ou généraux** :
– atmosphère polluée, variations météorologiques, tabagisme, alcoolisme ;
– effort physique, facteur psychogène ;
– hormonal : grossesse, contraception orale ;
– médicaments : réserpiniques, **β-bloquants**.
• **Traitement**
– Éviction du facteur irritant.
– **Décongestionnant nasal** en cures courtes par voie orale : **pseudoéphédrine** (***SUDAFED***), 1 cp. x 3/j pendant 5 j.
– **Corticoïdes** et **décongestionnant nasal** par voie nasale en cures courtes : **fénoxazoline**, **prednisolone** (***DÉTURGYLONE***) 1 pulv. x 2/j dans chaque fosse nasale pendant 5 j.
– Traitement chirurgical endonasal en cas d'échec.

SOLUTIONS DE LAVAGE NASAL

■ Sérum physiologique pour lavage nasal

CHLORURE DE SODIUM GILBERT					
Solution à 0,9 % 1 à 3 instillations/j/narine	180 unidoses 5 mL 100 unidoses 10 mL 100 unidoses 50 mL 50 fl. 100 mL	HOP HOP			

■ Eau de mer stérile hypertonique

RINOBIOL					
2 pulv. x 2/j/narine	110 mL (fl. pulv.)				

■ Eau stérile isotonique + soufre

SOLUTÉ PRÉ					
1 à 6 pulv./j/narine	100 mL (4 fl. pulv.) 10 amp. 10 mL				

■ Eau de mer stérile isotonique

QUINTON spray					
1 à 4 pulv./j/narine	150 mL (fl.)				
STÉRIMAR					
1 à 4 pulv./j/narine	100 mL (fl.) 50 mL (fl.)				
UNIMER nasal					
1 à 4 pulv./j/narine 1 à 4 instillations/j/narine	100 mL (fl.) 24 fl. 5 mL				

PROPRIÉTÉS
Lavage des fosses nasales.

INDICATIONS
Rhinites et sinusites aiguës et chroniques.
Nettoyage des fosses nasales chez le nourrisson.

CONTRE-INDICATIONS
Aucune.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Instillation nasale sans pression pour éviter la contamination de l'oreille moyenne par la trompe d'Eustache.

Pas de mouchage pendant 10 min après instillation mais éponger (ou mouche-bébé chez le nourrisson).

Utilisation dans les 24 h après ouverture.

Ne pas utiliser par voie injectable.

POSOLOGIE
1 à 3 instillations/j de 1/2 dose dans chaque fosse nasale jusqu'à disparition de la rhinorrhée.

RHINITES (2)

Rhinites hypertrophiques

• Obstruction nasale isolée ou associée aux symptômes dus à une respiration buccale exclusive.

• **Rhinoscopie** : muqueuse hypertrophiée.

• **Facteurs favorisants** : tabac, alcool et surtout l'utilisation prolongée à fortes doses de **vasoconstricteurs** en pulvérisations nasales (rhinite médicamenteuse).

• **Traitement** :
– arrêter les **vasoconstricteurs** ;
– cautérisation de la muqueuse, soit chimique, soit électrique (électrocoagulation) ;
– traitement chirurgical : turbinectomie.

Prescription des antibiotiques en pratique courante : infections ORL et respiratoires

Ces références s'appliquent aux infections de sphères ORL et respiratoires rencontrées en pratique quotidienne chez l'enfant ou l'adulte sans facteur de risque ni terrain particulier, à l'exclusion des otites, sinusites, épiglottites, bronchiolites du nourrisson, dans leurs formes aiguës. Elles concernent :
– les infections aiguës saisonnières présumées virales : rhinites, rhinopharyngites, bronchites aiguës, trachéites et laryngites lorsqu'elles sont justiciables d'une antibiothérapie ;
– les angines non récidivantes ;
– les pneumopathies aiguës chez l'adulte sain.

1. Il n'y a pas lieu d'utiliser une association **aminopénicilline-inhibiteur des β-lactamases**.
2. Il n'y a pas lieu d'utiliser les **fluoroquinolones** systémiques.
3. Il n'y a pas lieu d'utiliser les **céphalosporines de deuxième** et de **troisième génération**.
4. Il n'y a pas lieu d'instaurer un traitement par corticoïdes en association à l'antibiothérapie générale, sauf urgence, dans les situations où un œdème inflammatoire peut mettre une fonction vitale en danger.
5. Il n'y a pas lieu d'instaurer un traitement par **AINS** à dose anti-inflammatoire en association à l'antibiothérapie générale, sauf composante inflammatoire importante. L'**aspirine** et les **AINS** antalgiques et antipyrétiques (à faible posologie) ne sont pas concernés.

• Facteurs de risque :
1. Dans la rhinopharyngite de l'enfant : otites dans les antécédents, particulièrement lorsqu'elles ont commencé tôt dans la vie de l'enfant, otite séreuse préexistante à la rhinopharyngite.
2. Dans les pneumopathies communautaires (c'est-à-dire acquises en dehors du milieu hospitalier) :
– soit présence d'au moins 2 parmi les facteurs de risque suivants :
• âge supérieur à 65 ans ;
• comorbidité associée, telle que diabète sucré mal équilibré, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, BPCO, insuffisance cardiaque congestive, hospitalisation antérieure dans l'année, vie en institution, alcoolisme, drépanocytose...
– soit présence d'un des facteurs de risque suivants :
• immunodépression : corticothérapie prolongée par voie générale dans les 6 derniers mois, chimiothérapie anticancéreuse dans les 6 derniers mois, splénectomie, sida... ;
• étiologie à haut risque : pneumopathie postgrippale ou de déglutition, facteurs d'inhalation, pneumopathie sur obstruction.

ANTIALLERGIQUES PAR VOIE NASALE (1)

Corticoïdes par voie nasale

■ Béclométasone

BÉCONASE					
Suspension nasale A. : 1-2 pulv. x 3-4/j/narine E. > 3 ans : 1 pulv. x 2-4/j/narine	200 pulv. 50 µg	7,57	I	35 %	0,04
HUMEX RHUME DES FOINS A LA BECLOMETASONE					
Idem ***BÉCONASE***	100 pulv. 50 µg	8,00	I	NR	0,08
RHINOMAXIL					
Suspension nasale A. : 1 pulv. x 2/j/narine E. > 3 ans : 1 pulv./j/narine	120 pulv. 100 µg	8,37	I	35 %	0,07

■ Flunisolide

NASALIDE					
2 pulv. x 2-3/j/narine puis dose minimale efficace : 1 pulv./j/narine	100 pulv. 25 µg	3,87	I	35 %	0,04

■ Triamcinolone

NASACORT					
A. : 2 pulv. le matin puis 1 pulv./j E. > 6 ans : 1 pulv. le matin < 3 mois	120 pulv. 55 µg	12,97	I	35 %	0,11

■ Tixocortol

PIVALONE					
Suspension nasale 1 % 1-2 pulv. x 2-4/j/narine	100 pulv. 1 mg	4,19	II	35 %	0,04

■ Budésonide

RHINOCORT					
A. et E. > 6 ans : 1 à 2 pulv. x 2/narine/j	120 pulv. 64 µg	12,83	I	35 %	0,11

■ Fluticasone

FLIXONASE					
2 pulv./narine/j le matin, puis 1 pulv./narine/j	120 pulv. 50 µg	9,86	I	35 %	0,08
AVAMYS					
A. 2 pulv./narine/j en 1 fois E. > 6 ans : 1 pulv./narine/j	120 pulv. 27,5 µg	9,86	I	35 %	0,08

■ Mométasone fuorate

NASONEX					
A. et E. > 3 ans : 2 pulv./narine/j le matin, puis 1 pulv./narine/j	120 pulv. 50 µg	12,97	I	35 %	0,11

ANTIALLERGIQUES PAR VOIE NASALE (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Corticostéroïdes d'action locale antiallergique et anti-inflammatoire sans effet glucocorticoïde systémique.

INDICATIONS

Rhinites vasomotrices d'origine allergique.
Sinusites chroniques allergiques et polypose nasosinusienne.

CONTRE-INDICATIONS

Enfant d'âge < 3 ans (***NASONEX***) et < 6 ans pour les autres **corticoïdes par voie nasale**.
Hypersensibilité à l'un des constituants.
Épistaxis, infection locale ou bronchopulmonaire virale, bactérienne ou fongique importante et non traitée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Instillations après lavage du nez ou mouchage.
Association avec antibiothérapie par voie générale en cas d'infection bactérienne sévère.
Traitement prolongé (observance thérapeutique) à dose minimale efficace.

EFFETS SECONDAIRES

Intolérance locale : picotements, éternuements, assèchement de la muqueuse nasale.
Allergie : œdème cutanéo-muqueux facial.

ANTIALLERGIQUES PAR VOIE NASALE (3)

Corticoïdes par voie nasale

■ Céthexonium + phényltoloxamine

BIOCIDAN					
Sol. nasale 1-6 pulv./j/narine	15 mL (fl. pulv.)	5,69		NR	0,38

PROPRIÉTÉS

Antiseptique ammonium quaternaire : **céthexonium**.
Antihistaminique H_1 : **phényltoloxamine**.

INDICATIONS

Rhinites chroniques vasomotrices allergiques.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Somnolence : vigilance.

EFFETS SECONDAIRES

Effets atropiniques.

Inhibiteurs de la dégranulation des mastocytes de la muqueuse nasale

■ Cromoglycate disodique

LOMUSOL					
1 pulv. x 2-4/j/narine	100 pulv. (fl. 15 mL à 4 %)	6,90	II	35 %	0,07

■ Acide N-acétyl-aspartyl-glutamique

RHINAAXIA					
2 pulv. x 5/j/narine	185 pulv. (fl. 13 mL à 6 %) 370 pulv. (fl. 26 mL à 6 %)	4,39 8,30		35 % NR	0,02 0,02

PROPRIÉTÉS

Inhibition de la libération des médiateurs chimiques de l'inflammation par les mastocytes de la muqueuse nasale.
RHINAAXIA : blocage de l'activation du complément.

INDICATIONS

Rhinites et sinusites chroniques d'origine allergique.

CONTRE-INDICATIONS

Aucune.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : déconseillé pendant le 1er trim.

EFFETS SECONDAIRES

Irritation locale transitoire.

ANTISEPTIQUES SOUFRÉS

■ Sulfure de sodium + levure

ACTISOUFRE					
1 amp./narine x 2/j pendant 1-3 mois 1/2-2 amp./j bain de bouche pendant 1-3 mois	30 amp. 10 mL	8,80		NR	0,29
	1 fl. press. 100 mL	7,47		NR	7,47

■ Soufre + levure + vit. A + cystine

NOTRINO					
A. : 3 gél./j. 3 mois	45 gél.	5,50		NR	0,12
E. 6-30 mois : 1 cp./j	60 cp. à dissoudre dans l'eau	5,50		NR	0,09
E. 30 mois-5 ans : 2 cp./j					
E. > 5 ans : 3 cp./j					

■ Thiosulfate sodium + magnésium

DÉSINTEX					
DÉSINTEX sol. buvable 1 amp. à boire avant repas x 2/j	14 amp. 5 mL	2,34		NR	0,17
DÉSINTEX cp. 1 cp. x 2/j pendant repas	60 cp.	2,79		NR	0,05
DÉSINTEX infantile E. 30 mois-6 ans : 1-2 c-mes./j E. > 6 ans : 2-3 c-mes./j	23 c-mes.	2,24		NR	0,10

■ Soufre + rétinol

SOLACY					
Forme adulte 1 gél. x 3/j pendant 15 J	45 gél.	7,59		NR	0,17
Forme pédiatrique 6 mois-30 mois : 1 cp./j pendant 3 mois 30 mois-5 ans : 2 cp./j pendant 3 mois > 5 ans : 3 cp./j pendant 3 mois	60 cp.	7,98		NR	0,13

■ Huile soufrée + eucalyptus

RHINOSULFORGAN					
Sol. nasale à 3 % 1 pulv. x 3-6/j	20 mL à 3 % (fl. pulv.)	2,29		35 %	0,11

PROPRIÉTÉS

Action trophique et antiseptique sur la muqueuse respiratoire.

INDICATIONS

Rhinites et pharyngites aiguës et chroniques.

CONTRE-INDICATIONS

Intolérance au soufre.
Régime hyposodé (pour ***ACTISOUFRE***).

EFFETS SECONDAIRES

Gastralgies.

DÉCONGESTIONNANTS NASAUX EN INHALATIONS

■ Huiles essentielles

AROMASOL					
Sol. inh. et aérosol A. et E. > 12 ans : 1 pulv. x 3/j, inhalation : 50 gttes à diluer dans l'eau tiède x 3/j	45 mL	8,45		NR	0,19

■ Baume du Pérou + benjoin + eucalyptus + lavande + thym + menthol

BALSOFULMINE					
1 càc dans un bol d'eau chaude x 3-4/j pdt 5-7 j	84 mL	5,54		NR	0,07
BALSOFULMINE mentholée					
1 càc dans un bol d'eau chaude x 3-4/j pdt 5-7 j	84 mL à 1 % 84 mL à 4 %	5,54 5,54		NR NR	0,07 0,07

■ Eucalyptol + thym + terpinéol + pin + romarin

CALYPTOL INHALANT					
1 amp. dans un bol d'eau chaude x 2-3/j pdt 5-7 j	10 amp. 5 mL	3,52		NR	0,35

■ Eucalyptol + menthol + gaïacol

ESSENCE ALGÉRIENNE					
A. et E. > 12 ans : qq gttes dans un verre d'eau chaude x 3-4/j pdt 5-7 j	20 mL	6,72		NR	0,34

■ Eucalyptol

GOMENOL					
Liquide pour inhalation Qq gttes dans un bol d'eau chaude x 3-4/j pdt 5-7 j	50 mL tube	6,86		NR	0,14

■ Baume du Pérou + lavande + thymol + thym + romarin + bergamote

PÉRUBORE					
cp. pour inhalation A. et E. > 12 ans : 2 cp. dans un bol d'eau chaude x 3-4/j pdt 5-7 j	30 cp.	5,16		NR	0,17

■ Camphre + menthol

VICKS INHALER					
A. et E. > 12 ans : 1 inhalation x 3/j	100 mL (tube)	3,98		NR	0,04

PROPRIÉTÉS

Décongestionnant et antiseptique des voies aériennes supérieures.

INDICATIONS

Inflammations aiguës rhinopharyngées.

CONTRE-INDICATIONS

Enfant d'âge < 3 ans.
Hypersensibilité à l'un des constituants.
Convulsions de l'enfant.

MODE D'ADMINISTRATION

Inhalations répétées 3-4 fois/j.
La dose prescrite dans un bol d'eau chaude mais non bouillante, à inhaler sous un torchon ou avec un masque à inhalation.

EFFETS SECONDAIRES

Hypersensibilité à l'un des constituants.
Irritation locale.
Convulsions chez l'enfant.

DÉCONGESTIONNANTS NASAUX PAR VOIE ORALE (1)

Vasoconstricteurs nasaux simples

■ Pseudoéphédrine

SUDAFED					
A. et E. > 12 ans : 1 cp. x 3/j pdt 5 j	15 cp. 60 mg	1,61		35 %	0,11
SUDAFED sirop	20 càc 30 mg (fl. 100 mL)	1,80		35 %	0,09
A. et E. > 12 ans : 2 càc x 3/j					
E. 6-12 ans : 1 càc x 3/j					
E. 2-6 ans : 1/2 càc x 3/j					
Nour. 6 mois-2 ans : 1/2 càc x 2/j pdt 5 j					

Vasoconstricteurs nasaux + antihistaminiques anti-H_1

■ Pseudoéphédrine + loratadine

CLARINASE REPETABS					
A. et E. > 12 ans : 1 cp. x 2/j avant repas pdt 5 j	14 cp. LP 120 mg	5,99	II	NR	0,43

Vasoconstricteur + AINS

■ Pseudoéphédrine + ibuprofène

RHINADVIL					
A. et E. > 15 ans : 1 cp. x 2/j pdt 5 j	20 cp. 30 mg (**ibuprofène** 200 mg)	1,97		35 %	0,10
ANADVIL RHUME					
Jusqu'à 6 cp./j (6 h d'intervalle min.)	20 cp. 30 mg (**ibuprofène** 200 mg)	4,17		NR	0,21

DÉCONGESTIONNANTS NASAUX PAR VOIE ORALE (2)

Antihistaminiques H_1 + antipyrétique, antalgique

■ Phéniramine + paracétamol + acide ascorbique

FERVEX					
A. et E. > 15 ans : 1 sach. x 2-3/j	8 sach. 25 mg (**paracétamol** : 500 mg)	5,51		NR	0,69
FERVEX sans sucre A. et E. > 15 ans : 1 sach. x 2-3/j	8 sach. 25 mg (**paracétamol**: 500 mg)	5,93		NR	0,74
FERVEX ENFANT					
E. 6-10 ans : 1 sach. x 2/j E. 10-12 ans : 1 sach. x 3/j E. 12-15 ans : 1 sach. x 4/j	8 sach. 10 mg (**paracétamol** : 280 mg)	5,59		NR	0,70

■ Chlorphénamine + paracétamol + acide ascorbique

RHINOFÉBRAL					
A. et E > 15 ans : 1-2 gél. x 3/j E. 10-15 ans : 1 gél. x 3/j pdt 5 j E. 5-15 ans : 1-2 gél./j pdt 5 j	20 gél. (**paracétamol** : 240 mg)	6,24		NR	0,31

Vasoconstricteur + antipyrétique + antihistaminique anti-H_1

■ Pseudoéphédrine + paracétamol + diphénhydramine

ACTIFED JOUR et NUIT					
A., E. > 15 ans : 1 cp. blanc jusqu'à x 3/j (4 h d'intervalle, 8 si insuffisance rénale sévère), 1 cp. bleu le soir au coucher si nécessaire 4 j max.	16 cp. (**paracétamol** 500 mg)	6,74		NR	0,42

■ Pseudoéphédrine + paracétamol + triprolidine

ACTIFED RHUME					
1 cp. jusqu'à x 3/j (6 h d'intervalle min.)	15 cp. séc. 50 mg (**paracétamol** 500 mg)	6,21		NR	0,41

■ Pseudoéphédrine + paracétamol (jour)/paracétamol + doxylamine (nuit)

DOLIRHUMEPRO					
A. et E. > 15 ans : 1 cp. blanc jusqu'à x 3/j (4 h d'intervalle, 8 si insuffisance rénale sévère), 1 cp. bleu le soir au coucher si nécessaire4 j max.	16 cp.	6,31		NR	0,39

DÉCONGESTIONNANTS NASAUX PAR VOIE ORALE (3) PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

– Alpha-sympathomimétique (**pseudoéphédrine**, **phényléphrine**) : vasoconstricteur des muqueuses rhinopharyngées et tubaires diminuant la rhinorrhée et l'obstruction nasale.
– Antihistaminique anti-H_1(**loratadine**, **chlorphénamine**, **phéniramine**) : antiallergique.
– Antalgique-antipyrétique (**paracétamol**, **ibuprofène**).
– Antiseptique (**biclotymol**).

INDICATIONS

Traitement symptomatique des rhinites et sinusites aiguës infectieuses et des poussées aiguës de rhinites chroniques vasomotrices allergiques ou non allergiques.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants, association aux **IMAO** non sélectifs.
Pour les **anti-H_1** : glaucome à angle fermé, risque de rétention aiguë d'urine par obstacle cervico-prostatique.
Pour le **paracétamol** : insuffisance hépatocellulaire.
Pour l'**ibuprofène** : **grossesse** et **allaitement**, ulcère gastroduodénal en évolution, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatocellulaire sévère.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Déconseillé en cas de : **grossesse** (1er trim.), **allaitement**, angor, HTA, hyperthyroïdie, troubles psychiques, épilepsie, antécédent de convulsion fébrile, obstacle cervico-prostatique.
Pour les anti-H_1 (sauf **loratadine**) : troubles de la vigilance.
Pour **paracétamol**, **ibuprofène** : *cf.* Analgésie.
Traitement de courte durée < 7 j.

EFFETS SECONDAIRES

Sécheresse de bouche, insomnie, anxiété, céphalées, sueurs, troubles digestifs.
Arrêt en cas de : tachycardie, palpitations, troubles du rythme, angor, excitation.
Pour les anti-H_1 (sauf **loratadine**) : somnolence (conducteurs de machines), réaction paradoxale d'excitation, effets anticholinergiques.
Pour **paracétamol** et **ibuprofène** : se référer au chapitre Rhumatologie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées : **IMAO** non sélectifs (crise HTA).
Associations déconseillées : **anesthésiques volatils halogénés**, **bromocriptine**, **guanéthidine**, réserpinique, **digitaliques**.
Pour les **anti-H_1** (sauf **loratadine**) : autres **anticholinergiques**, alcool, dépresseurs du SNC.

DÉCONGESTIONNANTS NASAUX EN PULVÉRISATIONS NASALES (1)

Vasoconstricteurs simples

■ Fénoxazoline

ATURGYL					
1 pulv. x 3/j/narine pdt 5-7 j	15 mL fl. pulv.	1,94	II	35 %	0,13

Vasoconstricteurs + antiseptiques (ou antibiotiques)

■ Phényléphrine + benzalkonium

HUMOXAL					
A. : 1-2 pulv. 2-5/j/narine pdt 5-7 j E. > 12 ans : 1 pulv. 2-4/j/narine pdt 5-7 j	15 mL fl. nébulisateur	6,47	II	NR	0,43

■ Éphédrine + acide benzoïque

RHINAMIDE					
A. : 2 pulv. 2-5/j/narine pdt 5-7 j E. > 3 ans : 2 pulv. x 1-2/j/narine pdt 5-7 j	20 mL fl. nébulisateur	1,61	II	35 %	0,08

■ Éphédrine + thiosulfate de sodium

RHINO-SULFURYL					
A. et E. > 30 mois : 1 pulv. 3-5/j/narine pdt 5-7 j	24 mL fl. pulv.	6,36	II	NR	0,27

Vasoconstricteurs + corticoïde

■ Naphazoline + phényléphrine + cétrimide + prednisolone

DÉRINOX					
1 pulv. x 3/j/narine pdt 5-7 j Aérosol de 5 mL : x 1/j/narine pdt 5-7 j	15 mL fl. pulv.	2,64	II	35 %	0,18

Vasoconstricteur + antiseptique (ou antibiotique) + corticoïde

■ Fénoxazoline + prednisolone

DÉTURGYLONE					
A. et E > 7 ans : 1 pulv. x 3/j/narine pdt 5-7 j	10 mL fl. pulv.	3,39	I	35 %	0,34

Vasoconstricteur + antiseptique + mucolytique

■ Tuaminoheptane + benzalkonium + N-acétyl cystéine

RHINOFLUIMUCIL					
A. : 2 pulv. x 3-4/j/narine pdt 5-7 j E. > 3 ans : 1 pulv. x 1-2/j/narine pdt 5-7 j	10 mL fl. pulv.	2,19	II	35 %	0,22

DÉCONGESTIONNANTS NASAUX EN PULVÉRISATIONS NASALES (2)

PROPRIÉTÉS

Vasoconstricteur α-sympathomimétique de la muqueuse nasale : **éphédrine**, **fénoxazoline**, **naphazoline**, **tuaminoheptane**.
Antiseptique : **thiosulfate de sodium**, **cétrimide**, **benzalkonium**.
Corticoïde antiallergique : **prednisolone**.
Mucolytique : **acétylcystéine**.

INDICATIONS

Traitement symptomatique par voie locale de l'obstruction nasale au cours des affections rhinopharyngées aiguës (rhinites, sinusites, rhinopharyngites) ou des poussées aiguës de rhinites vasomotrices allergiques (intérêt de l'association de corticoïdes) ou non allergiques.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants (en particulier les **aminosides**).
Association aux **IMAO** non sélectifs.
Glaucome par fermeture de l'angle.
Enfant < 3 ans (pour **éphédrine** et **tuaminoheptane**), enfant < 7 ans pour les autres vasoconstricteurs, enfant < 12 ans pour **naphazoline**.
Utilisation prolongée > 7 j.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Déconseillés en cas d'angor, HTA, hyperthyroïdie.
Respirer par la bouche (et non par le nez) pendant la pulvérisation et pendant la minute qui suit.
Ne pas utiliser pendant plus de 7 j.

EFFETS SECONDAIRES

Sécheresse nasale, brûlure rétropharyngée (pour l'**acétylcystéine**).
Usage prolongé > 10 j : effet rebond après traitement pouvant évoluer vers une rhinite iatrogène hypertrophique surtout en cas de reprise du traitement.
Effets systémiques sympathomimétiques (sauf **tuaminoheptane**) : insomnie, céphalées, palpitations, HTA.
Allergie locale aux produits associés (**anesthésiques**, **antiseptiques** et **antibiotiques**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées : **IMAO** non sélectifs (poussée hypertensive).
Associations déconseillées : **anesthésiques volatils halogénés**, **bromocriptine**, **guanéthidine**, réserpiniques, **digitaliques**.

ANTI-INFECTIEUX LOCAUX PAR VOIE NASALE (1) - ANTISEPTIQUES (1)

Antiseptiques

Hexamidine

DÉSOMÉDINE					
4-6 pulv./j	10 mL (fl. pulv)	5,80		NR	0,58

Benzalkonium + camphre + niaouli + géranium

EUVANOL spray					
A. : 1 pulv. x 4-6/j/narine E. > 30 mois : 1 pulv. x 2-3/j	15 mL (fl. pulv.)	6,31		NR	0,42

Ritiométan

NÉCYRANE					
A. : 1-2 pulv. x 3/j/narine E. : 1 pulv. x 3/j/narine	10 mL (fl.)	5,76		NR	0,58

Goménol

HUILE GOMENOLÉE					
A. : 2-4 gttes x 3/j E. > 6 ans : 2-4 gttes x 3/j	22 mL à 5 % (fl.) 22 mL à 2 % (fl.)	1,50 1,50	I I	NR NR	0,07 0,07
VASELINE GOMENOLÉE					
A. et E. > 6 ans : 1 appl./j	1 tube 15 g à 5 %	1,73		NR	1,73

Benzododécinium + essence de bergamote

HUMEX FOURNIER					
Sol. nasale 1 pulv. x 4/j/narine	15 mL (fl. pulv)	8,47		NR	0,56

Benzéthonium + oléosorbate 80

PRORHINEL					
E. : 2 pulv. x 3/j/narine 1 lavage 1/2 amp./narine x 1-3/j	20 amp. 5 mL 10 amp. 10 mL	6,23 6,02		NR NR	0,31 0,60

Benzododécinium + polysorbate

RHINÉDRINE					
A. : 2 pulv. x 3-4/j E. > 30 mois : 1 pulv. x 3-4/j	13 mL (fl. pulv.)	5,44		NR	0,42

Antibiotiques (ou antiseptiques) + autres substances diverses

Chlorobutanol + bergamote + menthol

BALSAMORHINOL					
A. : 3-4 gttes x 4-5/j/narine E. > 3 ans : 1-2 gttes x 4/j/narine	20 mL (fl. compte-gttes)	5,70	I	NR	0,29

ANTI-INFECTIEUX LOCAUX PAR VOIE NASALE (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Antiseptique (**acide ténoïque**, **bergamote**, **chlorobutanol**, **propionate de sodium**, **protéinate d'argent**).

Antibiotique : aminoside (**framycétine**, **néomycine**), **polymyxine** (**colistine**), polypeptide, sulfamide (**sulfasuccinamide**).

Corticoïde : **prednisolone**, **tixocortol**.

Mucolytique : **oléosorbate**, **polysorbate**.

Activateur mucociliaire : **ATP**.

Recommandations Afssaps : les antibiotiques locaux (fusafungine, bacitracine, gramicidine et tyrothricine) sont retirés de la vente depuis le 30 septembre 2005 du fait de leur inefficacité et du risque d'apparition de bactéries résistantes [1].

INDICATIONS

Infection rhinopharyngée d'allure bactérienne.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.

Corticoïdes : enfant < 3 ans, infection virale (herpès, zona) ou fongique non traitée, épistaxis.

Huile soufrée, **goménol** : convulsion.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Chlorhexidine : incompatible avec les **antiseptiques anioniques**.

Durée du traitement < 7 j.

Ne pas se moucher violemment au cours des 10 min après le lavage des fosses nasales.

EFFETS SECONDAIRES

Allergie.

Sélection de germes résistants.

CONSENSUS

[1] Arrêt de la commercialisation des antibiotiques administrés par voies nasale et oropharyngée, *Afssaps*, 2005, www.agmed.sante.gouv.fr

NOTES

SINUSITE MAXILLAIRE AIGUË (1)

Définition

C'est une infection aiguë, purulente, d'origine bactérienne des sinus maxillaires uni- ou bilatérale.

• Physiopathologie : 2 mécanismes sont possibles :

– *rhinogène* ++ : suite d'une rhinite aiguë virale (anomalies mucociliaires et œdème de la muqueuse avec obstruction de l'orifice de drainage [méats] du sinus). Sinusite souvent bilatérale, asymétrique. Les sinus peuvent être atteints symétriquement en cas de surinfection d'une polypose naso-sinusienne ;

– *dentaire* : infection de l'apex du complexe prémolo-molaire supérieur. Sinusite unilatérale.

• Germes : *Haemophilus influenzae* (40 %), pneumocoque, *Moraxella catarrhalis* puis autres streptocoques et staphylocoque doré. Germes anaérobies en cas d'origine dentaire.

Diagnostic

Le diagnostic est exclusivement clinique : fièvre modérée (38 °C), rhinorrhée purulente antérieure et/ou postérieure, douleur sinusienne d'allure inflammatoire, majorée par la palpation de la pommette et l'antéflexion de la tête. La rhinoscopie retrouve du pus sous le cornet moyen provenant du méat maxillaire.

• Radiographies de sinus (Blondeau, face haute, profil) indiquées seulement en cas de doute diagnostique ou en cas d'échec d'une première antibiothérapie. Le scanner des sinus est pratiqué seulement en cas de complications.

• Recherche d'un foyer infectieux dentaire : radiographie panoramique dentaire, consultation stomatologie.

SINUSITE MAXILLAIRE AIGUË (2)

Traitement

• **Antalgique et antipyrétique** : **antalgiques** de classe I (**paracétamol**) ou de classe II : **paracétamol + codéine** (***EFFERALGAN CODÉINÉ***), 2 cp. 500 mg x 3/j.
• **Désinfection rhino-pharyngée** x 4 à 6/j par **sérum physiologique** pendant 10 j.
• **Décongestionnant nasal** (**vasoconstricteur**, **antibiotique et corticoïde**) par voie nasale (***DÉTURGYLONE***) x 3/j pendant 5 j :
• **Antibiothérapie** : elle n'est pas indiquée d'emblée lorsque les symptômes rhinologiques sont bilatéraux, d'intensité moyenne, survenant dans un contexte épidémique et que la réévaluation des symptômes est possible en cas d'aggravation. Elle est indiquée en cas d'échec du traitement symptomatique, de suspicion de sinusite maxillaire d'origine dentaire ou de complication.
L'antibiothérapie est orale, probabiliste (active sur *Haemophilus* et pneumocoque). L'**amoxicilline** et les **macrolides** ne sont plus recommandés en 1re intention.
La durée de l'antibiothérapie est de 8 à 10 j sauf pour les **céphalosporines de 2e** et **3e générations** et les **kétolides** qui ont démontré leur efficacité en traitement de 5 j :
– **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***), 1 g x 2/j ;
– soit **céphalosporine 2e génération** : **céfuroxime axetil** (***ZINNAT***), 1 cp. 250 mg x 2/j pendant 5 j ;
– soit **céphalosporine 3e génération** : **cefpodoxime proxétil** (***ORELOX***), 200 mg x 2/j pendant 5 j ;
– **synergistine** : **pristinamycine** (***PYOSTACINE***), 2 cp. 500 mg x 2/j notamment en cas d'allergie aux **bêtalactamines** ;
– les **fluoroquinolone** actives sur le pneumocoque sont réservées aux formes compliquées ou après échec d'une première antibiothérapie après documentation bactériologique et/ou radiologique : **lévofloxacine** (***TAVANIC***), 1 cp. 500 mg/j ou **moxifloxacine** (***IZILOX***) 1 cp. 400 mg/j ;
– de même pour les kétolides (famille des **macrolides**) : télithromycine (***KETEK***) 400 mg x 2/j pendant 5 j.
• **Corticothérapie** : sous couvert d'une antibiothérapie, elle est réservée aux formes hyperalgiques : **prednisolone**, ***SOLUPRED*** cp. à 5 ou 20 mg à la dose de 1 mg/kg/j le matin pendant 5 j.
• **Traitement des foyers infectieux dentaires** : extraction, traitement canalaire.
• **Surveillance clinique**.

Complications aiguës

Signes cliniques : douleur insomniante, céphalées invalidantes, hyperthermie persistante, œdème palpébral, exophtalmie, trouble de la motilité oculaire, syndrome méningé font suspecter une sinusite compliquée.
Formes cliniques :
• Sinusite maxillaire bloquée (empyème sinusien).
• Pansinusite (maxillo-ethmoïdo-frontale).
• Cellulite orbitaire (du stade initial de cellulite pré-septale à l'abcès orbitaire) et thrombophlébite du sinus caverneux.
• Méningite, septicémie.
• CAT : hospitalisation, scanner des sinus et antibiothérapie probabiliste par voie parentérale après prélèvement bactériologique (prélèvement local : ponction de sinus et drain de sinus, hémocultures), si nécessaire, drainage sinusien (sous anesthésie locale par rétraction muqueuse du méat ou sous anesthésie générale).

Sinusite maxillaire aiguë chez le patient intubé

• Ponction de sinus avec prélèvement bactériologique et lavage de sinus (2 fois/j).
• Changement de sonde d'intubation avec intubation orale plutôt que nasale.
• Aspirations nasales fréquentes non traumatisantes.
• Antibiothérapie adaptée.

SINUSITE CHRONIQUE

Définition

• C'est une inflammation sinusienne persistant plus de 3 mois.
• Physiopathologie : la topographie des lésions guide le diagnostic étiologique et le traitement.
– Les sinus antérieurs (maxillaires, frontaux et ethmoïdaux antérieurs) ont leurs orifices de drainage (ostium ou méat) très proches sous le cornet moyen ; l'atteinte d'un sinus se propage donc souvent aux sinus antérieurs adjacents.
– Atteinte diffuse et bilatérale (pansinusite), en faveur d'une maladie de la muqueuse nasosinusienne : polypose nasosinusienne.

Diagnostic clinique et radiologique

• Sinusites indolores en dehors des poussées de réchauffement mais sensations de pesanteur faciale sus- et inter-orbitaires dans les sinusites frontales et orbitonasales et dans les sinusites ethmoïdales.
• Rhinorrhée chronique surtout postérieure d'où irritation pharyngée avec hémage (raclage de gorge), irritation laryngée avec dysphonie et bronchique avec toux.
• Obstruction nasale et troubles de l'odorat.
• Endoscopie nasale : muqueuse inflammatoire, pus aux méats, polypes, anomalies architecturales.
• Scanner des sinus : diagnostic positif, topographie des sinus atteints, orientation étiologique. Les radiographies de sinus (Blondeau et nez-front-plaque) sont inutiles.

Sinusites antérieures

Atteinte des sinus maxillaires ± ethmoïdaux antérieurs ± frontaux.

Sinusite d'origine dentaire

• Rhinorrhée fétide à prédominance unilatérale.
• Cacosmie.
• Antécédents d'infection dentaire ou de soins sur les prémolaires ou les molaires supérieures.
• Bilan : examen stomatologique et panoramique dentaire et clichés rétroalvéolaires :
– infection apicale chronique ;
– dépassement de pâte dentaire dans le sinus après un traitement canalaire (corps étranger de tonalité calcique au sein d'une muqueuse épaissie) ;
– infection par *Aspergillus fumigatus* sur le corps étranger (microcalcifications endosinusiennes).

• Traitement de la dent causale +++++
• Antibiothérapie : voie orale, active sur staphylocoque, streptocoque, *Haemophilus*, anaérobies, type **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***), 2 cp. 500 mg x 2/j pendant 10 j.
• **Vasoconstricteurs + antibiotiques + corticoïdes par voie nasale** : **naphazoline + phényléphrine + cétrimide + prednisolone** (***DERINOX***), 1 pulv./narine x 3/j pendant 5 j.
• Lavage des fosses nasales 3 fois/j : **sérum physiologique**.
• Corticothérapie orale : **prednisolone** (***SOLUPRED***), 1 mg/kg/j pendant 7 j en 1 prise.
• En cas d'échec : drainage par chirurgie endonasale sous guidage endoscopique de type méatotomie moyenne ± infundibulectomie.
• En cas de corps étranger ou aspergillose : extraction par voie endonasale endoscopique.

Sinusite antérieure par obstruction méatale

• Exérèse chirurgicale de l'obstacle.
• Traitement médical de la sinusite.

Pansinusite : polypose nasosinusienne

Maladie inflammatoire diffuse de la muqueuse nasale avec formation de polypes qui peuvent obstruer complètement les deux fosses nasales. Il faut rechercher un asthme associé, une intolérance à l'**aspirine** et faire une enquête allergologique.
Le traitement est d'abord médical :

– cures répétées de 10 j d'**antibiotiques** et de **corticoïdes** par voie orale ;
– corticothérapie locale prolongée : **mométasone fuorate** (***NASONEX*** 50 µg) 2 pulv./narine 2 fois par jour ou **budésonide** (***RHINOCORT*** 64 µg) 2 pulv./narine/j le matin ;
– lavage fosses nasales 3 à 6 fois/j : ***PHYSIOMER***, ***STÉRIMAR*** ou **sérum physiologique** dosettes ;
– traitement chirurgical : en cas d'échec ou de récidives fréquentes : évidement ethmoïdo-fronto-maxillaire ± sphénoïdal par chirurgie endonasale sous guidage endoscopique.

ANGINE NON COMPLIQUÉE (1)

Définitions

• *Amygdalite aiguë* : inflammation aiguë du pharynx prédominante sur les amygdales palatines.
• *Pharyngite* : inflammation diffuse de l'oropharynx.
50 à 90 % des angines sont d'origine virale.
25 à 40 % des angines de l'enfant et 10 à 25 % des angines de l'adulte sont d'origine streptococcique.

Flore bactérienne buccale

• *Saprophytes* : streptocoques non hémolytiques, corynébactéries aérobies, *Neisseria saprophytes*.
• *Commensales* : staphylocoques, *Haemophilus influenzae*, pneumocoques.

Angines

• *Angine érythémateuse* : rougeur de l'oropharynx (amygdales, piliers de l'amygdale, luette, paroi postérieure).
• *Angine érythématopultacée* (80 % des cas) : rougeur de l'oropharynx et présence de points blancs qui s'enlèvent facilement en laissant une muqueuse congestive mais saine.

Étiologies

Il y a 2 causes principales.
• L'étiologie virale prédomine (70 %). Il s'agit des *Herpesvirus* (*herpes simplex, Epstein-Barr, cytomégalovirus*), des *adénovirus*, et des *entérovirus* (*Coxsackie A et B*).
• Toute angine érythémateuse ou érythémato-pultacée doit être considérée comme streptococcique et de ce fait doit faire pratiquer un test de détection rapide (TDR) à la recherche du streptocoque β-hémolytique du groupe A (SGA). Seuls les patients atteints d'angine à SGA sont justiciables d'un traitement antibiotique (recommandation de l'Afssaps [1]).
La présence d'au moins trois des critères de Centor (fièvre, exsudat amygdalien, absence de toux, adénopathies cervicales antérieures) est en faveur d'une origine streptococcique.
Un TDR positif justifie la prescription d'**antibiotique**.
Un TDR négatif chez un sujet sans facteur de risque de RAA ne justifie pas d'examen complémentaire (prélèvement, culture) ni de traitement antibiotique.
Les facteurs de risque de RAA sont l'âge (sujet de moins de 25 ans), des antécédents de rhumatisme articulaire aigu, un retour de zone d'endémie (Afrique, Antilles), des angines à répétition. La présence d'un de ces facteurs en cas de négativité du TDR nécessite un prélèvement bactériologique par écouvillon pour examen direct, culture et antibiogramme.
Les tests de diagnostic rapide mettant en évidence l'antigène de groupe du streptocoque A utilisent la méthode immunochromatographique (*IM STREP A*, *STREPTATEST*) ou latex-agglutination (*REVEAL STREP A*), et donnent une réponse entre 5 et 10 min. Leur sensibilité approche 90 % et leur spécificité 96 %.

Formes cliniques

• **Angine érythémateuse avec conjonctivite** : en faveur d'un adénovirus.
• **Scarlatine** (streptocoque β-hémolytique du groupe A avec une toxine érythrogène) : forte angine érythémato-pultacée avec vomissements et signes généraux marqués, puis apparition d'un exanthème dans un délai de 2 j.

ANGINE NON COMPLIQUÉE (2)

Traitement

Antibiothérapie par voie orale [1]

• Les traitements antibiotiques courts validés par l'AMM sont à privilégier.

La **pénicilline V** pendant 10 j était le traitement de référence de l'angine.

Actuellement, le traitement repose sur une **pénicilline A**, éventuellement sur une **céphalosporine** :

– **amoxicilline** (***CLAMOXYL***), A. : 2 g/j en 2 prises, E. : 50 mg/kg/j en 2 prises pendant 6 j ;

– **céfuroxime axetil**, A. : 500 mg/j en 2 prises, E. : 20 mg/kg/j en 2 prises pendant 4 j ;

– **céfuroxime proxétil**, A. : 200 mg/j en 2 prises, E. : 8 mg/kg/j en 2 prises pendant 5 j.

Les **macrolides** ne sont à prescrire qu'en cas d'allergie aux β-**lactamines** (car 6 à 10 % de résistance des streptocoques A) :

– **érythromycine** ***ÉRYTHROCINE***, A. : 2 à 3 g/j, E. : 50 mg/kg/j en 3 prises pendant 10 j ;

– **azithromycine** (***ZITHROMAX***), A. : 500 mg/j en 1 prise, E. (> 3 ans) : 20 mg/kg/j en 1 prise pendant 3 j ;

– **josamycine** (***JOSACINE***), A. : 500 mg/j en 2 prises, E. : 50 mg/kg/j en 2 prises pendant 5 j.

Traitement symptomatique

Antipyrétiques et **antalgiques** de classe I (type **paracétamol**) ou II (**paracétamol + codéine**). Les **antalgiques** et **antiseptiques** locaux n'ont pas démontré leur efficacité mais apportent un confort supplémentaire pour le patient.

Prescription des antibiotiques en pratique courante : infections ORL et respiratoires

1. Il n'y a pas lieu d'utiliser une association **aminopénicilline-inhibiteur des β-lactamases**.
2. Il n'y a pas lieu d'utiliser les **fluoroquinolones** systémiques.
3. Il n'y a pas lieu d'instaurer un traitement par **corticoïdes** en association à l'antibiothérapie générale, sauf urgence, dans les situations où un œdème inflammatoire peut mettre une fonction vitale en danger.
4. Il n'y a pas lieu d'instaurer un traitement par **AINS** à dose anti-inflammatoire en association à l'antibiothérapie générale, sauf composante inflammatoire importante. L'**aspirine** et les **AINS** antalgiques et antipyrétiques (à faible posologie) ne sont pas concernés.

ANGINE NON COMPLIQUÉE (3)

Prise en charge de l'angine [1]

Réaliser un *test de diagnostic rapide* (TDR) du Streptocoque du groupe A (SGA) pour les enfants de plus de 3 ans ou pour un adulte ayant un score de Mac Isaac ≥ 2 :
- TDR positif : antibiothérapie.
- TDR négatif : rechercher les facteur de risque (fdr) de RAA :
  - Si fdr de RAA absents, traitement symptomatique.
  - si fdr de RAA présents et culture bactériologique positive : antibiothérapie.
  - si fdr de RAA présents et culture bactériologique négative : traitement symptomatique.

Score de Mac Isaac à utiliser chez l'adulte

Fièvre > 38°	= 1
Absence de toux	= 1
Adénopathies cervicales sensibles	= 1
Atteinte amygdalienne	= 1
Âge : 15 à 44 ans	= 0
Âge : > 44 ans	= -1

Facteur de risque de RAA

- Antécédent personnel de RAA
- Âge 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.

CONSENSUS

[1] Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautesde l'adulte et de l'enfant, *Afssaps*, 2005, www.agmed.sante.gouv.fr

ANGINE COMPLIQUÉE

Angine récidivante

L'angine est dite récidivante s'il y a plus de 3 épisodes dans l'année.

- Antibiothérapie orale pendant 10 j :
– soit **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***), 50 mg/kg/j en 3 prises
A. : 2 sach. 500 mg x 3/j ;
E. : càc 250 mg et solution pédiatrique 1 dose/kg x 3/j ;
– soit **céphalosporine de 2e génération** : **céfuroxime axetil** (***ZINNAT***) : cp. 250 mg, sach. 125 mg, c-mes. 125 mg en 2 prises après les repas :
A. : 500 mg x 2/j ;
E. : 30 mg/kg/j ;
– soit **céphalosporines de 3e génération** : **cefpodoxime** (***ORELOX***), A. : 200 mg/j en 2 prises, E. : 8 mg/kg/j en 2 prises pendant 5 j.
- Si ≥ 5 épisodes/an : amygdalectomie.

Complications loco-régionales [1]

Phlegmon péri-amygdalien

- Suppuration entre la capsule de l'amygdale et les muscles pharyngés, le plus souvent à streptocoque A et/ou anaérobies.
- Adolescents et adultes jeunes.
- Odynophagie très sévère avec hypersialorrhée, otalgie réflexe, fièvre élevée, altération de l'état général, voix couverte.
- À l'examen : bombement de la partie supérieure du pilier antérieur qui refoule l'amygdale vers la luette, trismus, adénopathies sous-digastriques.

- Hospitalisation.
- Pas d'exploration radiologique.
- Ponction de la collection ± prélèvement bactériologique.
- Drainage : soit ponctions-instillations bétadinées, soit incision sous anesthésie locale et lavages bétadinés.
- Antibiothérapie antistreptocoques et anti-anaérobies par voie intraveineuse, après prélèvements bactériologiques : **β-lactamine**, **pénicilline A**, **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***), 1 g x 3/j relais oral après apyrexie stable, durée totale 10-15 j.
- Rééquilibration hydroélectrolytique par voie intraveineuse si nécessaire.
- Alimentation semi-liquide tiède.
- Bains de bouche antiseptiques après les repas : ***HEXTRIL***, 1 dose x 4-6/j.
- Ponctions (1-2/j) jusqu'à vérification de l'absence de pus.
- **Antalgiques** : **paracétamol + codéine** (***EFFERALGAN CODÉINÉ***), 2 cp. 500 mg x 3/j *per os* ± **morphine**. Chez l'enfant de plus de 1 an : **paracétamol** (***PERFALGAN***) 15 mg/kg/6 h + **phosphate de codéine** (***CODENFAN***) 0,5 à 1 mg/kg/6 h (sans dépasser 1 mg/kg par prise et 6 mg/kg par jour).
- En cas de récidive : amygdalectomie.

Phlegmon parapharyngé et rétropharyngé

Parapharyngé : bombement du pilier postérieur de l'amygdale.
Rétropharyngé : bombement de la paroi postérieure de l'oropharynx.

- Suppuration en arrière de l'amygdale, au contact des gros vaisseaux du cou.
- Enfant entre 3 et 10 ans.
- Au cours d'une angine, douleurs latéro-cervicales hautes avec torticolis, signes généraux sévères. À l'examen, voussure en arrière de l'amygdale.
- TDM cervicale en urgence (ou échographie endobuccale) puis traitement médicochirurgical.

Adénophlegmon cervical

Suppuration d'un ganglion jugulocarotidien.

Autres complications loco-régionales

– Otites moyennes aiguës.
– Sinusites aiguës.
– Obstruction chronique de l'oropharynx par hypertrophie amygdalienne.

Complications générales

Complications post-streptococciques

- Rhumatisme articulaire aigu (RAA).
- Glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique.

Diffusion de l'infection

Septicémie, septico-pyohémie.

ANGINE SPÉCIFIQUE

Angines ulcéro-nécrotiques

Angine de Vincent

• Association de 2 germes anaérobies fuso-spirillaires : *Fusiformis* (*bacille de Vincent*) et un *spirochète du genre Borrelia*.
• Angine unilatérale avec une ulcération douloureuse, non indurée recouverte d'une fausse membrane grisâtre.
• Diagnostic : examen direct du prélèvement de gorge.
• Traitement symptomatique (*cf.* Angine non compliquée) :

> Antibiothérapie orale : β-**lactamine**, **pénicilline V**, ***ORACILLINE***, 2 sach. 500 000 UI x 3/j pendant 10 j.

• Complication : *Fusobacterium necrophorum* responsable du syndrome de Lemierre : angine ulcéro-nécrotique compliquée d'une thrombose de la veine jugulaire interne avec des métastases septiques le plus souvent pulmonaires. Infection grave touchant le sujet jeune en bonne santé. Traitement par antibiothérapie intraveineuse ± anticoagulation.

Angine syphilitique

• Angine unilatérale : chancre induré, indolore avec adénopathie satellite.
• Prélèvement de gorge avec recherche de tréponème ; sérologie syphilitique.

Angine des hémopathies et des agranulocytoses

• Angine bilatérale, diffuse, nécrotico-hémorragique.

Angines vésiculeuses

• **Primo-infection herpétique** : lésions de l'oropharynx souvent associées avec une gingivo-stomatite et un herpès labial.
Traitement symptomatique : antalgiques, **bains de bouche antiseptiques-anesthésique local**, **chlorhexidine + tétracaïne** (***ÉLUDRIL***), 1 pulv. x 6/j ; gel de ***XYLOCAÏNE***, 1 appl. sur les lésions douloureuses avant les repas.
• **Herpangine** à virus *Coxsackie A*.
• **Zona** pharyngien (IX) et buccal (V).
• **Fièvre typhoïde** : ulcérations de Duguet.

Angines pseudo-membraneuses

• Fausses membranes = enduit grisâtre et épais adhérant à la muqueuse.
• Deux étiologies principales :
– la mononucléose infectieuse (*virus d'Epstein-Barr*) : la plus fréquente ;
– la diphtérie (*Corynebacterium diphtérique*) : rare mais fréquence en augmentation. Le problème est de la reconnaître car elle peut engager le pronostic vital.

Angine diphtérique

• Diagnostic :
– absence de vaccination et séjour en zone d'endémie (Europe de l'Est, Afrique) avec une incubation < 7 j ;
– angine peu sévère avec des signes généraux modérés ;
– fausses membranes épaisses, adhérentes, prenant l'amygdale, le voile et la luette ;
– adénopathies bilatérales ;
– rhinorrhée mucopurulente.
• Complications :
– le croup : extension locale laryngo-trachéale de la maladie ;
– paralysies nerveuses : nerfs crâniens ;
– myocardite.
• Hospitalisation pour prise en charge spécialisée, déclaration obligatoire.

Mononucléose infectieuse

• Signes généraux marqués avec forte asthénie qui peut se prolonger.
• Fausses membranes peu adhérentes et respectant la luette.
• Adénopathies multiples diffuses avec parfois splénomégalie.
• Exanthème surtout en cas de prise d'**ampicilline**.
• NFS : monocytose ; MNI test positif (peut être négatif en début d'évolution) ; IgM anti-VCA positives.
• Traitement symptomatique sans antibiothérapie.

CONSENSUS

[1] Complications locorégionales des pharyngites, *SFORL*, 2008, www.orlfrance.org/

APHTES - APHTOSE

Aphtes localisés

L'aphte est dû à une nécrose distale des tissus en rapport avec une microthrombose d'un capillaire artériel. Le mécanisme est immunoallergique. Le principe du traitement est d'éviter les facteurs déclenchants, calmer la douleur, désinfecter et attendre la cicatrisation spontanée en une huitaine de jours.

Traitement préventif

- Éviter les aliments déclenchant une poussée d'aphtes (noix, ananas, fromage, etc.).
- Éviter les médicaments allergisants pour le patient.
- Traiter les irritations locales d'origine mécanique (dentaire), infectieuse ou autre (tabac).

Traitement curatif

- Bains de bouche « composés » avant et après chaque repas pendant 10 j associant :

– **antiseptique** (***ÉLUDRIL*** 90 mL);
– bicarbonate de sodium à 14 ‰ : 400 mL ;
– **antifongique** (***MYCOSTATINE*** susp. buvable) : 24 mL ;
– **anesthésique local** (***XYLOCAÏNE*** 5 %) : 24 mL ;
– **corticoïde** (***CÉLESTÈNE*** dispersible 20 mg) : 2 cp. dans chaque bain de bouche après les repas seulement.

- Traitement antalgique :

– Général : **paracétamol** (***DOLIPRANE*** 500 mg) : 1 à 2 cp. x 3/j 30 min avant les repas.
– Local : ***XYLOCAÏNE VISQUEUSE*** à appliquer sur les aphtes avant le repas, en évitant les applications très postérieures entraînant une paralysie pharyngée et un risque de fausse route.

Aphtose récidivante

Les aphtoses récidivantes sont sensibles à la corticothérapie générale et aux **immunosuppresseurs** : la **colchicine** reste le traitement de 1re intention : 1 mg/j pendant 1 an.

Maladie de Behçet

Il s'agit d'une maladie générale grave associant une aphtose bipolaire, buccale et génitale, une hypersensibilité cutanée, une atteinte oculaire (iridocyclite) et des complications neurologiques, vasculaires (phlébites) et viscérales.
Le traitement local des aphtes s'efface devant l'impérieuse nécessité de traiter et de prévenir les manifestations générales.

- Le traitement initial reste la **colchicine**.
- On recourt le plus souvent à la corticothérapie générale à fortes doses (1 mg/kg/j) pendant au moins 1 mois, surtout dans les formes méningées et viscérales.
- L'héparinothérapie s'impose dans les formes thrombosantes.
- En cas d'échec on discutera la prise de **thalidomide**, à la dose optimale de 50 à 100 mg/j. La prise au long cours nécessite une étroite surveillance neurologique et la délivrance est exclusivement hospitalière.

ANTISEPTIQUES BUCCAUX (1) - COLLUTOIRES (1)

Antibactériens : antiseptiques et antibiotiques

■ Hexétidine

COLLU-HEXTRIL					
1-2 pulv. buccales x 3/j	40 mL à 0,2 % (fl. pulv.)	2,59		NR	0,06

■ Chlorhexidine

COLLUNOVAR					
1-2 pulv. buccales x 3-4/j Badigeonnage sur les amygdales ou les gencives avec le produit pur Gargarismes ou bains de bouche : 1/2 càc/verre d'eau tiède	40 mL (fl. pulv.) 25 mL (fl.)	7,17 3,60		NR NR	0,18 0,14

■ Biclotymol

HEXASPRAY					
1-2 pulv. buccales x 3/j	30 g (fl. pulv.)	6,06		NR	0,20
SAGASPRAY					
1-2 pulv. buccales x 3/j	30 g (fl. pulv.)	6,08		NR	0,20

ANTISEPTIQUES BUCCAUX (2) - COLLUTOIRES (2)

Antibactériens (antiseptiques ou antibiotiques) + anesthésiques locaux

■ Hexétidine + acide propionique + chlorobutanol

ANGISPRAY					
A. : 4-6 pulv./j ; E. 6-15 ans : 2-3 pulv./j	40 mL (fl. pulv.)	6,64		NR	0,17

■ Chlorhexidine + tétracaïne

DRILL					
A. : 1-6 pulv./j ; E. > 12 ans : 1-3 pulv./j	40 mL (fl. pulv.)	6,47		NR	0,16
ÉLUDRIL					
A. : 3-5 pulv./j E. (6-12 ans) : 2-3 pulv./j	55 mL (fl. pulv.)	5,00		NR	0,09

■ Benzododécinium + acétarsol + amyléine + cyclamate

HUMEX FOURNIER					
A. : 1 pulv. x 3-6/j ; E. > 6 ans : 1 pulv. x 2-3/j	35 mL (fl. spray)	7,07		NR	0,20

■ Hexamidine + menthol + tétracaïne

OROMÉDINE MAUX DE GORGE					
A. : 3-6 pulv./j E. 6-15 ans : 1 pulv. x 2-3/j	30 g (fl. pulv.)	5,54		NR	0,18

PROPRIÉTÉS

Antiseptiques (**acide propionique**, **benzododécinium**, **chlorhexidine**, **hexamidine**).
Antibiotiques (**acétarsol**, **biclotymol**).
Anesthésiques locaux (**amyléine**, **chlorobutanol**, **tétracaïne**).

INDICATIONS

Traitement local d'appoint antibactérien et symptomatique des inflammations buccales et oropharyngées infectieuses : gingivites, stomatites, aphtes, pharyngites, traumatismes buccaux.

CONTRE-INDICATIONS

Enfant < 3 ans (risque de laryngospasme).
Hypersensibilité à l'un des constituants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Traitement d'appoint devant être associé à une antibiothérapie si nécessaire. Durée de traitement < 5 j. Coloration brune de la langue et des dents (**chlorhexidine**).
Anesthésiques locaux : risques de fausses routes alimentaires surtout chez l'enfant < 12 ans ; ne pas utiliser avant les repas et les boissons.

ANTISEPTIQUES BUCCAUX (3) - BAINS DE BOUCHE - GARGARISMES (1)

Antiseptiques

■ Polyvidone iodée

BÉTADINE					
1-2 càc dans un verre d'eau x 4-6/j	125 mL (fl.)	5,70		NR	0,05

■ Chlorhexidine

COLLUNOVAR					
2-3 bains de bouche/j pur ou dilué de moitié	150 mL (fl.)	7,49		NR	0,05
PREXIDINE					
1-3 bains de bouche/j pur ou dilué de moitié	200 mL à 0,12 % (fl.)	2,97		35 %	0,01

■ Benzoate + salicylate + bicarbonate + borate + thymol + eucalyptol

GLYCO-THYMOLINE 55					
Bains de bouche : diluer au quart x 3/j Appl. locale : diluer de moitié	250 mL (fl.)	2,57		35 %	0,01

■ Hexétidine

HEXTRIL					
Pur ou dilué de moitié : 1 dose 15 mL x 2-3/j	200 mL (fl.) 60 mL (2 fl.)	5,44 2,43		NR NR	0,03 0,04

ANTISEPTIQUES BUCCAUX (4) - BAINS DE BOUCHE - GARGARISMES (2)

Antiseptiques + anesthésique local ± anti-inflammatoire local

■ Zinc + lidocaïne

AFTAGEL					
1 appl. x 3/j	1 tube de 15 mL	6,32		NR	6,32

■ Résorcine + chloralhydrate + menthol

BAIN DE BOUCHE LIPHA					
1 càs/verre d'eau tiède x 2-4/j	1 fl. de 150mL	5,40		NR	5,40

■ Cétylpyridinium + chlorobutanol

ALODONT					
A. : 1 dose 15 mL pure x 3/j. E. 7-12 ans : 1 dose diluée de moitié x 3/j	200 mL (fl. dose 15 mL)	2,35		35 %	0,01

■ Thymol + salol + menthol + bergamote

BOROSTYROL					
A. et E. > 7 ans : 2-3 appl./j sur la zone à traiter	1 fl. de 30mL	5,16		NR	5,16

■ Hexétidine + chlorobutanol + choline salicylate

GIVALEX					
2 càc/1/2 verre d'eau tiède x 2-4/j	125 mL (fl.)	2,15		35 %	0,02

■ Cétalkonium chlorure + choline salicylate

PANSORAL					
1 appl. locale x 4/j	15 g (tube)	5,81		NR	0,39

■ Chloralhydrate + menthol + vératrol + résorcinol

SYNTHOL					
A. et E. > 7 ans : bain de bouche : 1 càc/verre d'eau x 3-4/j Appl. locale : diluer de moitié	75 mL (fl. pulv.) 225 mL (fl.) 450 mL (fl.)	5,86 5,63 7,24		NR NR NR	0,08 0,03 0,02

Antifongiques buccaux

■ Miconazole

DAKTARIN					
1 c-mes. x 4/j à distance des repas, à avaler ensuite	1 tube de 40 g à 2 %	5,32	I	65 %	5,32

■ Amphotéricine B

FUNGIZONE					
A. : 1-2 càc x 2/j pendant 15 j-3 sem. E. : 1 càc/10 kg/j en 2 prises	40 mL (fl.)	5,72	I	65 %	0,14

■ Nystatine

MYCOSTATINE					
E. : 10-40 doses/j N. : 5-30 doses/j en 3 prises pendant 3 sem.	24 doses 100 000 UI	1,79	I	65 %	0,07
A. : 8-12 cp. écrasés/j en 3 prises pendant 3 sem.	16 cp. 500 000 UI	3,04	I	65 %	0,19

ANTISEPTIQUES BUCCAUX (5) - BAINS DE BOUCHE GARGARISMES (3) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Antiseptique à large spectre :
– **bactéricide** sur toutes les bactéries en 5 min et **antifongique** sur *Candida* et dermatophyses : **polyvidone** (iode), **chlorhexidine**, **hexétidine**, **cétalkonium chlorure** (ammonium quaternaire) ;
– **bactériostatique** : ***BOROSTYROL***, **rhubarbe** ;
– **fongostatique** (*Candida albicans*) : **cétylpyridinium** ;
– **fongicide** : levures, dermatophytes, pityriasis versicolor : **miconazole** ;
– **anticandidosique** : **amphotéricine B**, **nystatine**.
Anesthésique de contact-antalgique : **amyléine**, **chlorobutanol**.
Antiprurigineux : goudron de houille.
Anti-inflammatoire-antalgique : **corticoïde** (**tixocortol**), **salicylate de choline**, **acide salicylique**.

INDICATIONS

Prévention et traitement des infections localisées de la muqueuse de la cavité buccale et de l'oropharynx (après prélèvement bactériologique et mycologique).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.
E. < 3 ans (**iode**, **sulfate de cuivre**, **cétylpyridinium**, **chlorhexidine**, ***BOROSTYROL***).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Durée de traitement limitée à 10 j.
Déconseiller chez E. > 6 ans (**iode**, **sulfate de cuivre**).
Laisser en bouche 2 min mais ne pas avaler (sauf anticandidosique).
Déconseiller en cas d'exploration de la thyroïde par l'iode radioactif.

EFFETS SECONDAIRES

Surcharge iodée avec possible dysfonctionnement thyroïdien en cas de traitement prolongé (iode).
Hypersensibilité à l'un des constituants.
Lésions muqueuses.
Effets systémiques des **anesthésiques locaux**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Iode : antiseptiques mercuriels (formation de composés caustiques).
Miconazole : **sulfamide hypoglycémiant**, **AVK**, **phénytoïne**.

ANTI-INFLAMMATOIRES BUCCAUX

■ Acide niflumique + hexétidine

NIFLURIL					
Gel gingival Gingivite : brossage et/ou massage des gencives x 2-3/j pendant 2-3 sem. Parondotopathies : brossage x 3/j et massage le soir pendant 3-4 sem. Puis brossage x 2/j pendant plusieurs mois Bain de bouche : 2 càc/verre d'eau x 3/j	1 tube 60 g	2,14		35 %	2,14

PROPRIÉTÉS

Anti-inflammatoire-antalgique local (pas d'effets systémiques) : **AINS** (**acide niflumique**).
Antiseptique : **hexétidine**.

INDICATIONS

Inflammation de la muqueuse buccale : aphte, traumatisme muqueux, stomatite, gingivites, lichen plan, pemphigus buccaux.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : **AINS** au 3e trim.
Allaitement.
Hypersensibilité à l'un des constituants.
AINS : ulcère gastroduodénal en évolution.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : déconseiller les **AINS** au 1er trim.
Durée de traitement limitée : < 10 j.

EFFETS SECONDAIRES

Candidose buccale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Cf. Corticothérapie.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

ANTALGIQUES BUCCAUX

■ Tamarin

DELABARRE					
Friction des gencives pendant 2-3 min au moment des douleurs	20 g (tube) 15 mL (fl.)	5,73 5,41		NR NR	0,29 0,36

■ Choline + cétalkonium

PANSORAL					
1 appl. x 4/j dont 1 le soir	15 g (tube)	5,81		NR	0,39

■ Rhubarbe + acide salicylique

PYRALVEX					
2-4 appl./j	1 tube 15 g	5,85		NR	5,85

■ Bétaméthasone

BUCCOBET					
5 à 10 cp./j	50 cp. à sucer 0,1 mg	9,74	I	NR	0,19

PROPRIÉTÉS

Antalgique, décongestionnant : **tamarin**.
Anesthésique local-antalgique : **choline**.
Antiseptique : **cétalkonium**.

INDICATIONS

Calmant des douleurs de la poussée dentaire du nourrisson : ***DELABARRE***.
Parodontopathies, aphtes, gingivites : ***PYRALVEX***, ***BUCCOBET***.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.
E. < 3 ans : ***PANSORAL***.
E. < 6 ans : ***BUCCOBET***.
E. < 15 ans : ***PYRALVEX***.
Grossesse et **allaitement**.

DYSPNÉE LARYNGÉE DU NOURRISSON DE MOINS DE 6 MOIS (1)

Diagnostic

Le diagnostic positif est clinique.

Bradypnée inspiratoire

Allongement du temps inspiratoire (fréquence respiratoire normale : adulte = 20/min, enfant = 30/min, nouveau-né = 40/min), mais possibilité d'une tachypnée chez le nourrisson et en cas d'épuisement respiratoire.

Tirage inspiratoire

Mise en jeu des muscles respiratoires accessoires en dessous de l'obstacle :
– dépression des parties molles des espaces intercostaux, des creux sus-claviculaires, sus-sternaux ;
– battements des ailes du nez.

Bruits inspiratoires laryngés

- Stridor : bruit aigu à type de sifflement = obstacle glottique et sus-glottique.
- Cornage : bruit grave à type de corne de brume = obstacle sous-glottique.

Modifications du cri et de la toux

- Cri étouffé et toux normale = obstacle glottique et sus-glottique.
- Cri et toux rauques = obstacle sous-glottique.

Dysphagie et hypersialorrhée : obstacle sus-glottique

Diagnostic de gravité

- Âge : si plus jeune, plus grave.
- Durée d'évolution : grave si > 1 h.
- État respiratoire : importance des signes de lutte (tirage et bruits laryngés), puis disparition de ces signes = épuisement respiratoire avec tachypnée superficielle > 60/min puis bradypnée extrême avec des pauses respiratoires.
- Signes d'hypercapnie : HTA, tachycardie, sueurs puis troubles de la conscience.
- Signes d'hypoxie : cyanose et troubles de la conscience.
- Syndrome septicémique.

DYSPNÉE LARYNGÉE DU NOURRISSON DE MOINS DE 6 MOIS (2)

Étiologies et conduite à tenir

Chez le nouveau-né

- Sténoses laryngées congénitales.
- Tumeurs laryngées.
- Paralysies laryngées.

Chez le nourrisson de moins de 6 mois

► *Stridor laryngé congénital essentiel (laryngomalacie)*

- Anomalie laryngée la plus fréquente du nourrisson.
- Apparition dès les premiers jours de vie.
- Collapsus inspiratoire des structures laryngées supraglottiques.
- Diagnostic : laryngoscopie indirecte au naso-fibroscope sans anesthésie chez un enfant à jeun depuis 6 h.

- **Forme bénigne :** stridor isolé d'où abstention mais surveillance clinique car aggravation possible entre 3 et 6 mois. Régression spontanée après 18 mois.
CAT : traitement antireflux pendant 3 mois (à renouveler) :
– **inhibiteurs de la pompe à protons** (***MOPRAL***, ***INEXIUM***, ***OGASTORO***) 1 mg/kg/j 1 mois à renouveler selon la symptomatologie,
– **dompéridone** (***MOTILIUM***) une dose poids 30 min avant chaque repas,
– position proclive la nuit,
– lait épaissi.
- **Forme sévère :** association du stridor avec :
– dyspnée laryngée,
– troubles de la déglutition avec cassure de la courbe de poids.
CAT : laryngoscopie directe au tube rigide sous anesthésie générale pour résection endoscopique des replis ary-épiglottiques. On associe un traitement antireflux gastro-œsophagien.

► *Angiome sous-glottique*

- Association avec un angiome cutané cervico-facial dans 50 % des cas.
- Intervalle libre de 3 sem. à 1 mois après la naissance, filles > garçons.
- Poussées inflammatoires jusqu'à l'âge de 1 an puis involution spontanée après l'âge de 2 ans.
- Dyspnée laryngée sous-glottique avec cornage, cri et toux rauques.
- Diagnostic : laryngoscopie indirecte au nasofibroscope puis si nécessaire laryngoscopie directe sous anesthésie générale.

Corticothérapie : **bétaméthasone**, ***CÉLESTÈNE***, 10 à 20 gttes/kg/j pendant 15 j puis diminution progressive des doses.
En cas de dyspnée sévère persistante, possibilités d'intubation, de coagulation laser, voire de trachéotomie et de chirurgie d'exérèse.

DYSPNÉE LARYNGÉE DU NOURRISSON DE PLUS DE 6 MOIS (1)

Laryngites aiguës

Laryngite aiguë œdémateuse sous-glottique

• Étiologie : virale = *Myxovirus parainfluenzae*.

• Diagnostic : garçon de 1 à 3 ans ; au cours d'une rhinopharyngite, apparition progressive, souvent nocturne, d'une dyspnée laryngée avec cornage, toux et voix rauques, sans altération de l'état général.

► *Forme bénigne (pas de signe de gravité)*

• Corticothérapie en urgence : **méthylprednisolone**, ***SOLUMÉDROL***, par voie parentérale, à la dose de 0,4 à 1 mg/kg :
– si persistance de la dyspnée après 30 min sans signe de gravité : renouveler l'injection ;
– si amélioration rapide (4-6 h), durable (> 2 h) : poursuite du traitement *per os* à domicile : **bétaméthasone** (***CÉLESTÈNE***), susp. buv., 10 gttes/kg/j en 1 prise pendant 5 j (voie orale d'emblée en cas de forme uniquement dysphoniante).
• Calmer l'enfant, pas de gestes traumatisants (décubitus forcé, examen à l'abaisse-langue), proscrire **sédatifs** et **antitussifs**.
• Humidification de l'air : vapeur d'eau ; au mieux, aérosols de **corticoïdes** : 4 mg **dexaméthasone** dans 10 mL **sérum physiologique** x2/j.
• **Antipyrétiques**.
• Antibiothérapie (non systématique car étiologie virale) : **amoxicilline**, ***CLAMOXYL***, 50 mg/kg/j pendant 7 j.
• Désinfection rhinopharyngée en cas de rhinite associée : **sérum physiologique**, 1 instillation x 3/j dans chaque fosse nasale.

► *Forme grave d'emblée ou évolution défavorable sous traitement*

• Hospitalisation en urgence en réanimation pédiatrique par transport médicalisé (Samu).
• Libération des voies aériennes :
– aérosols d'**adrénaline** au masque en 20 min sous oxygène à fort débit : 3 amp. **adrénaline** 0,1 % (1 mL = 1 mg), 7 mL **sérum physiologique**. Sous contrôle : saturation en oxygène, scope, tension artérielle ;
– si aggravation de l'état respiratoire : intubation trachéale.
• Corticothérapie : voie parentérale intraveineuse, **méthylprednisolone** (***SOLUPRED***), 1 voire 2 mg/kg/j pendant 48 h puis relais *per os* avec arrêt progressif de la corticothérapie sur 3 j.
• Antibiothérapie (suspicion infection bactérienne à *Haemophilus influenzae*) : **céphalosporine de 3e génération**, **céfotaxime** (***CLAFORAN***), 100 mg/kg/j par voie intraveineuse.

► *Forme récidivante*

• Laryngoscopie indirecte voire directe.
• Rechercher : reflux gastro-œsophagien, atopie, foyers infectieux adénoïdiens, rhinosinusiens ou amygdaliens.

Laryngite striduleuse

• Accès de dyspnée laryngée brefs (< 1 h), souvent nocturnes, répétitifs mais sans gravité.
• Inflammation au cours d'une rhinopharyngite, d'un reflux gastro-œsophagien ou psychologique (crise d'angoisse).

Conduite à tenir
Rassurer les parents, humidifier la pièce (vapeur d'eau), corticothérapie orale pour certains pour prévenir les récidives : **bétaméthasone** (***CÉLESTÈNE***), X gttes/kg/j en 1 prise pendant 3-4 j.

Laryngo-trachéobronchite bactérienne aiguë

• Surinfection d'une trachéobronchite virale par un staphylocoque doré ou un streptocoque.

Conduite à tenir
Bronchoscopie (prélèvements, nettoyage), intubation, antibiothérapie, réanimation.

DYSPNÉE LARYNGÉE DU NOURRISSON DE PLUS DE 6 MOIS (2)

Laryngite sus-glottique : épiglottite aiguë

• Infection du vestibule laryngé (carrefour aérodigestif), à *Haemophilus influenzae* type b (bacille Gram-) devenue exceptionnelle chez l'enfant depuis la vaccination anti-*Haemophilus*. Le streptocoque, et exceptionnellement le staphylocoque, peuvent être responsables d'une épiglottite.

• Gravité car dyspnée brutale très sévère et septicémie avec localisations secondaires (méninges, poumon, articulaires).

• Diagnostic : garçon de 3 ans, triade :
– dyspnée laryngée s'aggravant rapidement, majorée par le décubitus : l'enfant reste en position assise, penché vers l'avant, bouche ouverte. Voix étouffée, toux normale ;
– dysphagie douloureuse (odynophagie) avec hypersialorrhée ;
– syndrome septicémique : fièvre élevée, AEG.

► *Conduite à tenir*
cf. encadré.

Conduite à tenir

• Transfert en urgence par Samu en réanimation pédiatrique, en respectant la position demi-assise, sans geste local traumatisant.
• Libération des voies aériennes supérieures : intubation trachéale (en cas d'échec : intubation au bronchoscope rigide voire trachéotomie).
• Voie veineuse pour rééquilibration hydroélectrolytique, sonde gastrique d'alimentation, monitorage (scope, tension artérielle).
• Bilan bactériologique : hémocultures répétées, écouvillonnage de l'épiglotte, ponction lombaire en cas de signes méningés, recherche d'antigène soluble anti-*Haemophilus* (sang ± LCR).
• Reste du bilan : NFS, CRP, ionogramme du sang, radio du thorax.
• Antibiothérapie : en urgence, après prélèvements bactériologiques, voie parentérale intraveineuse, active sur *Haemophilus influenzae* producteur de β-lactamases, et sur le streptocoque, **céphalosporine de 3e génération**, **céfotaxime** (***CLAFORAN***), 100 mg/kg/j IV en 3 inj. ; après 24 h, d'apyrexie relais *per os* pendant 10 j, adapté au germe et à l'antibiogramme, 50 mg/kg/j en 3 prises :
– β-lactamase + : **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***) ;
– β-lactamase - : **amoxicilline** (***CLAMOXYL***).
• Aérosols, kinésithérapie respiratoire.
• **Antipyrétique** : **paracétamol** (***PERFALGAN***), 60 mg/kg/j.
• Pas de corticothérapie systématique car la composante œdémateuse est mineure (micro-abcès).
• Surveillance : réanimation, laryngoscopie quotidienne pour décision d'extubation (48-72 h).

► *Prévention*

• Primaire : vaccin anti-*Haemophilus* b (***ACT-HIB***).
• Secondaire : sujets contacts < 4 ans non vaccinés : vaccin (Hibest) + antibioprophylaxie : **rifamycine** (***RIFADINE***), 20 mg/kg/j pendant 4 j en 2 prises (c-mes. 100 mg) + surveillance clinique et parentale.

Autres causes

• Corps étrangers du larynx : endoscopie laryngo-trachéo-bronchique au moindre doute.
• Papillomatose laryngée : tumeur bénigne pouvant être extensive, due aux *Papillomavirus*.
• Traumatisme laryngé.

CANCERS ORL (1)

• **Anatomopathologie** : carcinome épidermoïde.
• **Facteurs de risque** :
– *tabac* : 98 % de fumeurs (+++) ;
– *alcool* : action synergique avec le tabac.
• **Maladie diffuse** de la muqueuse : 16 % de 2e localisation synchrone ou métachrone (VADS, œsophage, broncho-pulmonaire, vessie).
• **Drainage lymphatique** cervical : maladie à développement loco-régional.

Circonstances de découverte

• **Troubles de la phonation** : dysphonie.
• **Troubles de la déglutition** : dysphagie, odynophagie (dysphagie douloureuse).
• **Troubles de la respiration** : dyspnée.
• **Autres** : angine persistante, otalgie réflexe (tumeur pharyngée homolatérale), hémorragie (hématémèse, hémoptysie), adénopathie cervicale persistante, altération de l'état général.

Examens

Bilan clinique

• **Examen buccopharyngo-laryngé** : inspection et palpation ; limites de la tumeur, extension, troubles de la mobilité laryngée (schéma daté).
• **Examen des aires ganglionnaires cervicales**.
• **Examen de l'état dentaire**.
• **Recherche de signes en faveur d'une métastase** pulmonaire, hépatique, osseuse, cérébrale, etc.
• **Évaluation** de l'état général (poids) et de l'importance de la douleur, recherche des complications de l'alcoolisme et du tabagisme.

Bilan radiologique

• **Scanner cervical avec injection** : extension tumorale et ganglionnaire.
• **IRM cervicale** : pour certaines localisations.
• **Radio de thorax** face et profil.
• **Échographie hépatique** non systématique.
• **Panoramique dentaire** : recherche de foyers infectieux dentaires.
• PET-scan (en cours d'évaluation), scanner couplé à une tomographie par émission de positons permettant de localiser un cancer primitif en cas d'atteinte ganglionnaire ou de rechercher une deuxième localisation d'un cancer des VADS.

Autres examens

• Bilan de l'intoxication alcoolo-tabagique : fibroscopie bronchique, fibroscopie digestive.

Panendoscopie sous anesthésie générale
Examen majeur

• Bilan préopératoire, anesthésie générale, tubes rigides de différents calibres et longueurs :
– inspection et palpation de la cavité buccale et de l'oropharynx (base de la langue) ;
– laryngoscopie (dite « directe ») ;
– hypopharyngoscopie (sinus piriformes et bouche de l'œsophage) ;
– œsophagoscopie ;
– bronchoscopie (non systématique) ;
– palpation des aires ganglionnaires et des possibles zones d'extension sous-cutanées (membrane thyro-hyoïdienne).
• Examen capital qui doit être réalisé par l'ORL qui va traiter le patient, elle permet :
– le diagnostic positif de la tumeur : biopsies avec examen anatomopathologique ;
– l'étude de l'extension de la tumeur : taille, atteinte et mobilité des structures cervicales. Tatouage en cas de chimiothérapie néoadjuvante. Schéma précis des lésions ± photos, classification TNM ;
– la recherche d'une deuxième localisation simultanée et de pathologies associées.

CANCERS ORL (2)

Traitement carcinologique

Trois modalités thérapeutiques sont plus ou moins associées : chimiothérapie, chirurgie d'exérèse et radiothérapie. Les choix sont fonction du siège et de l'extension de la tumeur, du terrain et des habitudes de l'équipe.

Chimiothérapie

Elle est pratiquée en complément d'un autre traitement (soit la chirurgie, soit la radiothérapie) :
– soit *néoadjuvante* ou d'induction (avant tout autre traitement). Elle permet dans certains cas un traitement conservateur ;
– soit en *concomitant* pendant la radiothérapie pour améliorer l'efficacité de cette dernière ;
– soit en *palliatif* en cas de très volumineuse tumeur, de récidive massive ou de métastases.
La chimiothérapie associe essentiellement 2 drogues génotoxiques : le **cisplatine** (***CISPLATYL***) 15 mg/m² et le **fluorouracile** (5-FU) (***FLUORO-URACILE***) 1 g/m² en perfusion intraveineuse continue pendant 5 j, répétée toutes les 3 sem.
Effets indésirables :
– **fluorouracile** : nausées, vomissements, aplasie médullaire, spasme coronarien, stomatite (mucite) et diarrhée ;
– CDDP : insuffisance rénale, ototoxicité, diarrhées.

Chirurgie

Elle doit être :
– *carcinologique* (exérèse complète de la tumeur et des ganglions cervicaux) ;
– *fonctionnelle* (conservation le plus possible de la phonation, de la déglutition, de la respiration et de la mastication).
Le type de résection tumorale dépend du siège et de l'extension de la tumeur.
L'exérèse uni- ou bilatérale des ganglions et du tissu cellulo-graisseux cervical est systématique. Le curage ganglionnaire (ou évidement) est :
– soit sélectif lorsqu'il n'enlève que certains groupes ganglionnaires ;
– soit radical modifié lorsqu'il enlève tous les groupes ganglionnaires cervicaux ;
– soit radical lorsqu'il enlève en plus des ganglions, le muscle sterno-cléido-mastoïdien, la veine jugulaire interne et parfois le nerf spinal. Ils sont indiqués en cas d'adénopathie > 3 cm ou fixée à l'un de ces éléments.
Ses inconvénients sont : une diminution de la force de l'épaule (paralysie du trapèze), des douleurs cervicales et un œdème transitoire de la face.

Radiothérapie

Il s'agit surtout d'une radiothérapie externe par voie transcutanée (2 Gy/j pendant 10 min, 5 j/sem.), parfois d'une curiethérapie (cavité buccale). On irradie la zone tumorale et les aires ganglionnaires.
Radiothérapie curatrice (exclusive) : souvent associée à une chimiothérapie concomitante (**cisplatine** 100 mg/m² à J1, J21, J42) ou alternée, 70 Gy soit 7 sem. de traitement. Ses inconvénients sont : le délai de traitement, la fréquence des effets secondaires, les difficultés de surveillance, en cas d'échec (non-stérilisation ou récidive) ou de 2e localisation, les risques élevés de la chirurgie après irradiation avec des difficultés de cicatrisation et l'impossibilité d'une nouvelle irradiation.
Radiothérapie complémentaire : 1 mois après l'exérèse chirurgicale, 50 à 65 Gy soit 5 sem. de traitement. Principales indications : exérèse chirurgicale insuffisante (limites de résection envahies), tumeur volumineuse envahissant massivement les structures de voisinage, ganglion envahi en rupture capsulaire, emboles intravasculaires néoplasiques.

CANCERS ORL (3)

Radio-chimiothérapie

La radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante ont montré une meilleure efficacité que la radiothérapie seule avant 70 ans avec un gain de 10 % de survie à 5 ans. La radiothérapie associée aux thérapies ciblées type **cétuximab** (***ERBITUX***) (en cours d'évaluation) semble donner les mêmes résultats avec moins de réactions générales et plus de réactions locales.
Cétuximab (***ERBITUX***) : 1 inj. intraveineuse à la seringue électrique par semaine, 400 mg/m² à la première inj. puis 250 mg/m² à chaque inj. ; débuté 1 sem. avant la radiothérapie et poursuivi jusqu'à la fin de la période de radiothérapie.

Effets secondaires et précautions

• *Brûlures muqueuses (mucite radique)* : odynophagie d'où perte de poids. Ce qui nécessite : alimentation liquide hypercalorique (***FORTIMEL***, 2-4 boîtes/j en variant l'arôme, ***RENUTRYL***) parfois par sonde nasogastrique ou gastrostomie, **antalgiques** majeurs, **bains de bouche** bétadinés et **anesthésique local**.

• *Brûlures cutanées* (radiodermite aiguë) évoluant vers la sclérose cervicale (blindage), rendant la surveillance difficile. On utilise des crèmes hydratantes et/ou crèmes anti-inflammatoires (**corticoïdes**).

• *Asialie* (sclérose des glandes salivaires) : définitive et invalidante dès 60 Gy, risque de caries dentaires, de candidose, de perte du goût et donc de diminution de l'alimentation. Il faut une bonne hydratation, les **sialologues** (***SULFARLEM S 25***, 1 cp. x 2/j) sont peu efficaces. Prévention de l'hyposialie par **amisfostine** (***ETHYOL***), radioprotecteur : 200 mg/m² en intraveineuse lente ; 15 à 30 min avant la séance de radiothérapie.

• *Œdème laryngé* : en cas de dyspnée, corticothérapie, aérosols corticoïdes 4 fois/j et parfois trachéotomie.

• *Ostéoradionécrose mandibulaire* : favorisée par un mauvais état dentaire ou des soins dentaires. Elle nécessite **antalgiques**, **bains de bouche** bétadinés ou bicarbonate 14 ‰ x 6/j, antibiothérapie prolongée à forte dose parfois par voie intraveineuse, oxygénothérapie hyperbare pour certains, parfois curetage chirurgical d'un séquestre osseux.

Prévention : mise en état dentaire au moins 3 sem. avant l'irradiation, gouttières fluorées portées toutes les nuits à vie, lavage doux et fréquent et surveillance des dents restantes, soins dentaires sous antibiothérapie.

Mesures associées

• **Intoxication alcoolo-tabagique** : arrêt complet et définitif de l'intoxication (prise en charge spécialisée). Recherche et traitement des autres complications de l'intoxication.

• **Réinsertion socioprofessionnelle** : surtout en cas de chirurgie mutilante.

• **Traitement antalgique** adapté.

• **Renutrition** : adaptation de l'alimentation en fonction des troubles de la déglutition (conseils diététiques spécialisés) et apport calorique.

• **Kinésithérapie** : motrice en cas de sacrifice du nerf spinal, respiratoire en cas de fausses routes de déglutition.

Surveillance à vie

2 fois/mois pendant 6 mois, 1 fois/3 mois pendant 2 ans, puis 1 fois/6 mois.

• Récidive locale ou ganglionnaire, 2e localisation tumorale des VADS : douleur (otalgie réflexe), dysphagie, dysphonie, saignement, altération de l'état général (*courbe de poids*), inspection et palpation cavité buccale et oropharynx, laryngoscopie, palpation cervicale, état de la cicatrice.

• Métastases : signes fonctionnels, radiographie du thorax/6 mois.

• Complications du traitement : trouble de l'alimentation (courbe de poids, déglutition : fausses routes alimentaires ++), troubles de la phonation et de la respiration, complications de la radiothérapie.

• Intoxication alcoolo-tabagique.

• Réinsertion socioprofessionnelle.

• Retentissement psychologique.

CANCERS ORL (4)

Types de cancers

Cavité buccale (30 %)

• Fréquence des lésions précancéreuses (surveillance ++) et des 2e localisations.
• Langue mobile (30 %), plancher buccal (20 %), face interne de la joue, gencive, palais osseux.
• Résections : électrorésection (glossectomie, pelvi-glossectomie) par voie endobuccale ou trans-mandibulaire (ostéotomie mandibulaire, puis ostéosynthèse), parfois mandibulectomie non interruptrice (exérèse d'une partie de la mandibule) ou interruptrice (exérèse complète d'un segment mandibulaire). Reconstruction par des lambeaux locaux (musculo-muqueux) ou régionaux (musculocutanés de grand pectoral ou de grand dorsal) ou pis à distance et micro-anastomosés (lambeaux libres).
• Radiothérapie : possibilité d'une curiethérapie, mais risque important d'ostéoradionécrose mandibulaire.

Oropharynx (25 %)

• Régions amygdaliennes (80 %), base de la langue, voile du palais, paroi pharyngée postérieure.
• Possibilité de lymphome au niveau des organes lymphoïdes (amygdales).
• Fréquence d'une otalgie réflexe révélatrice.
• Résection : électrorésection par voie endobuccale, oropharyngectomie par voie transmandibulaire (± reconstruction par un lambeau musculocutané de grand pectoral).

Hypopharynx (15 %)

• Sinus piriforme (90 %), bouche œsophagienne, paroi hypopharyngée postérieure, région rétro-crico-aryténoïdienne.
• Fréquence de l'extension au larynx et des adénopathies cervicales métastatiques.
• Résection : pharyngo-laryngectomie partielle et surtout totale avec trachéostomie définitive.

Larynx (25 %)

• Localisations :
– glotte (49 %) = cordes vocales ;
– sus-glotte (49 %) = margelle laryngée (épiglotte, carrefour des 3 replis, repli aryépiglottique, aryténoïdes) et vestibule laryngé (face laryngée de l'épiglotte, bandes ventriculaires, ventricules) ;
– sous-glotte (1 %) = jusqu'à la trachée.
• Résection :
– laryngectomies partielles horizontales enlevant un étage complet en passant en sus-glottique ou en sus-cricoïdien avec reconstruction par crico-hyoïdo-épiglottopéxie (CHEP) ou crico-hyoïdopéxie (CHP) ;
– laryngectomies partielles verticales (enlevant une partie d'un hémilarynx).
Selon le type d'intervention, il existe un risque de troubles de la déglutition.
Les laryngectomies totales séparent l'axe digestif de l'axe respiratoire avec une trachéostomie (abouchement à plein canal de la trachée à la peau). Pour pallier la perte de la phonation, apprentissage précoce de la voix œsophagienne ou utilisation d'une prothèse phonatoire trachéo-œsophagienne.

Cavum

Association avec l'infection par le virus Epstein-Barr avec fréquence très élevée en Asie du Sud-Est, élevée en Afrique du Nord et rare en France.
Souvent révélé par des ganglions cervicaux, parfois par une obstruction nasale ou une otite séreuse unilatérale. Métastases fréquentes.
Traitement par radiothérapie et chimiothérapie.

CORPS ÉTRANGER DES VOIES AÉRIENNES (1)

• Corps étrangers laryngo-trachéo-bronchiques.
• Ils sont observés surtout chez le garçon de 1 à 3 ans.
• Alimentaires dans 80 % cas (cacahuète = 50 %) donc radio-transparents et mauvaise tolérance locale.
• Inhalation principalement dans la bronche souche droite, lors d'une fausse-route de déglutition ou lors d'une inspiration brutale.

Syndrome de pénétration

Accès de suffocation avec quinte de toux expulsives puis tirage et cornage pendant la reprise inspiratoire, puis apnée avec cyanose.

Si la pénétration est passée inaperçue

• Bronchopneumopathie persistante ou récidivante, fixe, évoluant vers l'abcédation.
• Bronchite asthmatiforme.
• Dilatation localisée des bronches.

En cas de blocage laryngé complet

• Asphyxie par hypoventilation suraiguë.
• Arrêt cardiaque rebelle.

Examens

Radiographies pulmonaires

Elles sont faites seulement si l'état ventilatoire de l'enfant le permet : radiographie de thorax de face et de profil, de face en inspiration et en expiration forcée, de face en décubitus latéral droit et gauche.
• Signes directs : corps étranger radio-opaque.
• Signes indirects : atélectasie segmentaire, emphysème obstructif localisé ou étendu à un hémi-champ, pneumothorax, pneumomédiastin, foyer infectieux persistant ou récidivant systématisé, évoluant vers l'abcès.
• Une radiographie normale n'élimine pas le diagnostic et doit entraîner une endoscopie en cas d'orientation clinique.

Endoscopie trachéobronchique

• Sous anesthésie générale : fibroscopie trachéobronchique souple première.
• Si présence d'un corps étranger : endoscopie trachéobronchique au tube rigide et extraction du corps étranger à la pince.

CORPS ÉTRANGER DES VOIES AÉRIENNES (2)

Traitement

Tout enfant ayant une suspicion de corps étranger respiratoire doit être transféré à l'hôpital (par Samu en cas de mauvaise tolérance respiratoire) pour exploration et traitement endoscopique.

Suspicion de corps étranger trachéobronchique bien toléré ou asymptomatique

– Trachéobronchoscopie rigide sous anesthésie générale à jeun (attendre plus de 6 h) : extraction à la pince et exploration de tout l'arbre respiratoire.
– Antibiothérapie : **amoxicilline**, ***CLAMOXYL***, 50 mg/kg/j pendant 5 à 10 j en 3 prises (sach. ou c-mes. 120 mg, 250 mg, 500 mg).
– Corticothérapie à visée anti-œdémateuse : **bétaméthasone**, ***CÉLESTÈNE***, 10 gttes/kg/j en 1 prise pendant 4 j.
– Radiographie pulmonaire de contrôle.

Corps étranger obstructif mal toléré

– Oxygénothérapie, antibiothérapie, corticothérapie IV.
– Extraction en urgence par endoscopie trachéobronchique rigide sous anesthésie générale.
– Contrôle radio pulmonaire.
– Surveillance : état respiratoire, température.

On a la même attitude en cas :
– de corps étranger laryngé ou trachéal,
– de pneumothorax ou pneumomédiastin,
– de trouble ventilatoire de tout un poumon.

Corps étranger asphyxiant

– Extraction au doigt si corps étranger pharyngo-trachéal.
– Manœuvre de Heimlich (expulsion de l'air thoracique par une pression épigastrique appliquée de bas en haut) : seulement en l'absence de toux qui est bien plus puissante ; une seule tentative possible, risque d'enclavement sous-glottique et de pneumopathie d'inhalation.
– À l'hôpital, extraction à l'aide d'un laryngoscope et d'une pince de Magill. Sinon, intubation pour repousser le corps étranger, voire trachéotomie.

Corps étranger ancien méconnu

– Extraction sous endoscopie rigide ou souple.
– En cas d'échec, antibiothérapie et corticothérapie puis nouvelle tentative après 4 à 8 j.

FOYERS INFECTIEUX DENTAIRES (1)

Carie de l'émail

• Facteurs favorisants : facteurs alimentaires +++ (glucides ++, carence en vitamine D), facteurs bactériens (*Streptococcus mutans* dans la plaque dentaire), facteurs héréditaires, facteurs hormonaux, radiothérapie (hyposialie), malpositions dentaires.
• Clinique : asymptomatique, découverte lors de l'examen dentaire.
• Évolution : vers la carie de la dentine.

• Traitement : nettoyage et obturation de la cavité.
• Prévention : dépistage précoce dès l'enfance, hygiène buccale et dentaire (brossage adapté et répété), conseils alimentaires (éviter les sucres collants entre les repas), fluorothérapie **fluorure de sodium** (***ZYMAFLUOR***), *en 1 prise orale, 0-2 ans : 1 cp. 0,25 mg/j ou 4 gttes/j, 2-4 ans : 2 cp. 0,25 mg/j ou 8 gttes/j, 4-6 ans : 3 ans et femme enceinte après le 4e mois 1 cp. 1 mg.*

Carie de la dentine : dentinite

• Clinique : douleur provoquée (froid, acide, sucre, exploration à la sonde), brève, disparaît après l'arrêt de la stimulation, localisée à la dent (pas d'irradiation), pas de douleur à la percussion et tests de vitalité dentaire (chaud-froid) positifs.
• Clichés rétro-alvéolaires : extension à la pulpe.
• Évolution : vers la pulpite et la desmodontite.

• Traitement : nettoyage du tissu dur et obturation de la cavité.

Pulpite aiguë

Clinique : « rage de dent »

• Douleur spontanée évoluant par crises de début et de fin brutale, intensité extrême, avec des irradiations (aux dents voisines et à la face).
• Douleur provoquée (changement de température, pression, acide, sucre, exploration à la sonde), prolongée (quelques minutes après l'arrêt de la stimulation) ; pas de douleur à la percussion axiale de la dent.
• Évolution vers la mortification pulpaire puis la desmodontite.

Traitement

• Traitement local en 2 temps : en urgence, ouverture de la chambre pulpaire sous anesthésie locale, pansement antiseptique et calmant, puis pulpectomie et obturation des canaux dentaires.
• **Antalgiques** : **paracétamol + codéine** (***EFFERALGAN CODÉINÉ***), 1-2 cp. x 3/j.
• Pas d'**AINS**.

Desmodontite aiguë (monoarthrite dentaire aiguë)

• Inflammation aiguë du tissu de soutien de la dent (ligament alvéolo-dentaire) secondaire à la mortification pulpaire.

Clinique

• Douleur spontanée, lancinante avec paroxysmes nocturnes, centrée sur la dent et irradiant peu. Douleur provoquée à la moindre pression ainsi qu'à l'effleurement par la langue ou des dents antagonistes : sensation de « dent longue ». Douleur à la percussion axiale, parfois mobilité dentaire. La dent est mortifiée (tests de vitalité chaud-froid négatifs, couleur brune de la dent, son mat). Pas de signes généraux, ni de trouble réflexe.
• Radio : élargissement du ligament alvéolo-dentaire.
• Évolution vers la cellulite d'origine dentaire, la desdomontite chronique, l'ankylose dentaire. Possibles complications générales.

Traitement

• Soit extraction de la dent causale sans refermer l'alvéole, soit traitement conservateur (trépanation de la dent, nettoyage des tissus canalaires nécrosés, désinfection puis 2e temps, obturation chambre pulpaire).
• Antibiotique probabiliste, voie orale, pendant 7 j : **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***), 2 cp. 500 mg x 3/j.
• **Antalgiques** : **paracétamol + codéine** (***EFFERALGAN CODÉINÉ***), 1-2 cp. x 3/j.
• **Bains de bouche antiseptiques** (***HEXTRIL***), 6 fois/j.
• Pas d'**AINS**.

FLUOR DENTAIRE

■ Fluorure de sodium

FLUOREX					
F. enceinte > 5e mois, allaitante : 1 dose nº 4/j ; E. < 2 ans : 1 dose nº 1/j ; E. 2-3 ans : 1 dose nº 2/j ; E. 3-4 ans : 1 dose nº 3/j ; E. > 4 ans : 1 dose nº 4/j	120 doses nº 1 : 0,25 mg	1,82		35 %	0,02
ZYMAFLUOR					
F. enceinte > 5e mois, allaitante : 4 cp./j ; E. < 2 ans : 1 cp./j ; E. 2-4 ans : 2 cp./j ; E. 4-6 ans : 3 cp./j ; E. > 6 ans : 4 cp./j	200 cp. 0,25 mg	1,76		35 %	0,01
E. 2-4 ans : 1 cp./j	100 cp. 0,5 mg	1,76		35 %	0,02
E. 4-6 ans : 1 cp./j	100 cp. 0,75 mg	2,37		35 %	0,02
E. > 6 ans, F. enceinte > 5e mois, allaitante : 1 cp./j	100 cp. 1 mg	2,51		35 %	0,03
E. < 2 ans : 4 gttes/j E. 2-4 ans : 8 gttes/j	360 gttes à 0,0625 mg (1 fl.)	1,50		35 %	0,01
FLUOGUM					
sans sucre (menthe, fruits rouges) A. et E. > 6 ans : 1-6 tabl./j	15 tabl. 0,113 mg	3,93		NR	0,26

■ Fluorure de calcium

CALCIFLUOR					
F. enceinte > 4e mois : 1-2 cp./j E. > 3 ans : 1 cp./j	100 cp. 0,75 mg	2,37		NR	0,02
FLUORURE DE CALCIUM CRINEX					
F. enceinte > 4e mois, allaitante E. > 4 ans : 4 cp./j ; E. 2-4 ans : 2 cp./j E. < 2 ans : 1 cp./j	200 cp. 0,25 mg	2,08		35 %	0,01

PROPRIÉTÉS

Renforce la dureté de l'émail.

Inhibe la dégradation enzymatique des hydrates de carbone.

INDICATIONS

Prophylaxie de la carie dentaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Diminution de l'absorption en cas de prise simultanée de laitages ou d'**antiacides**.

FOYERS INFECTIEUX DENTAIRES (2)

Desmodontite chronique

• Inflammation chronique du tissu de soutien de la dent avec formation d'un tissu de granulation à l'extrémité de la dent (apex) = granulome apical, qui s'épithélialise = kyste et peut évoluer pour son propre compte après l'extraction de la dent.

• **Clinique** : absence de douleur spontanée mais ébranlement dentaire douloureux, mobilité dentaire.

• **Radio** : image radio claire péri-apico-dentaire. Si diamètre > 10 mm = kyste.

• Traitement : soit extraction et curetage du granulome (ou énucléation du kyste), soit traitement conservateur (dévitalisation et obturation de la chambre pulpaire puis curetage du granulome par voie vestibulaire et résection apicale).

Cellulites d'origine dentaire

Il existe 4 stades : (1) cellulite aiguë séreuse, (2) cellulite aiguë suppurée, (3) cellulite chronique, (4) cellulite gangreneuse.

Formes topographiques

► *Cellulites périmandibulaires*

• Dents : canines, prémolaires et premières molaires.

• Extension : vers le vestibule génien au-dessus du buccinateur ou en dessous (ostéophlegmon basilaire).

• Sur les prémolaires : possible diffusion au plancher buccal, en sous-mylo-hyoïdien (risque asphyxique).

► *Cellulites périmassétérines*

• Dents : 2e et 3e molaires inférieures.

• Atteinte de l'angle mandibulaire et sous angulo-mandibulaire.

• Signes généraux et trismus plus marqués. Diffusion vers le haut, dans la région inter-ptérygoïdienne : la douleur, le trismus et la dysphagie sont marqués.

► *Cellulites de la fosse canine (cellulites nasogéniennes)*

• Dents causales : canines et prémolaires supérieures.

• Tuméfaction comblant le sillon nasogénien avec œdème palpébral d'abord inférieur.

• Risque de thrombophlébite de la veine faciale puis du sinus caverneux.

Traitement

• Bilan bactériologique : hémocultures avec recherche anaérobie et antibiogramme, ponction de la collection.

• Bilan radiologique : clichés rétro-alvéolaires, panoramique dentaire, radio de thorax.

► *Traitement de la cellulite séreuse*

Ambulatoire, mais sous surveillance.
• Antibiothérapie probabiliste, voie orale, pendant 10 j. **Amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***), 2 cp. 500 mg x 3/j.
• **Antalgiques** : **paracétamol + codéine** (***EFFERALGAN CODÉINÉ***), 1-2 cp. x 3/j.
• **Bains de bouche antiseptiques** : ***HEXTRIL***, 6 fois/j.
• Pas d'**AINS**.
• Traitement de la dent causale +++.

► *Traitement de la cellulite suppurée*

Hospitalisation en service spécialisé.
• Équilibration hydroélectrolytique.
• Antibiothérapie parentérale : ***PÉNICILLINE G PANPHARMA***, amp. 5 MUI x 3/j + **métronidazole** (***FLAGYL***) amp. 500 mg x 3/j relais *per os* après apyrexie.
• **Antalgiques** : **paracétamol + codéine** (***EFFERALGAN CODÉINÉ***), 1-2 cp. x 3/j ou **paracétamol** (***PERFALGAN***) 2 amp. 1 g x 3/j en IVL.
• Traitement de la dent causale +++ :
– extraction de la dent causale (sous anesthésie générale si trismus),
– drainage de la collection purulente,
– lavage antiseptique (***BÉTADINE*** et eau oxygénée) pluriquotidiens.
• **Bains de bouche antiseptiques** : ***BÉTADINE*** gargarisme, bain de bouche, 6 fois/j.
• **Anticoagulant** si cellulite nasogénienne.

► *Traitement de la cellulite gangreneuse*

Prise en charge en réanimation :
• Drainages en urgence sous AG.
• Pansements quotidiens sous AG jusqu'à amélioration.

TRAUMATISMES DENTAIRES

• Traumatismes de la dent et du parodonte (alvéole osseuse et ligament alvéolodentaire).
• Ils atteignent surtout les incisives supérieures.
• Bilan radiologique : rétro-alvéolaires, occlusaux, panoramique dentaire.
• Risques évolutifs en cas de conservation de la dent : mortification pulpaire et rhizalyse.
• Importance du certificat médical initial.

Traumatismes de la denture lactéale

• **Luxation complète** : vérifier l'absence de fragment radiculaire persistant (cliché rétro-alvéolaire) qui doit être extrait.
• **Luxation incomplète avec impaction (agression dentaire)** : extrusion spontanée mais risque d'atteinte des germes dentaires sous-jacents.
• **Luxation incomplète avec version palatine ou labiale** : selon la mobilité et la chronologie de la denture lactéale, soit réimplantation et contention (ligature en berceau ou bague orthodontique), soit extraction.
Traitement orthodontique pour éviter la fermeture de l'espace inter-dentaire en cas de perte de la dent.

Traumatismes de la denture définitive

Contusion dentaire

• Inflammation aiguë du périodonte ± rupture du paquet vasculonerveux dentaire.
• Douleurs dentaires localisées spontanées et provoquées par la morsure et le froid, durant plusieurs heures. Mobilité minime de la dent. Tests de vitalité dentaire normaux.
• **Radio** : normale ou petit élargissement ligamentaire.
• **Conduite à tenir** : **antalgiques**, mettre la dent en sous-occlusion, alimentation liquide puis surveillance pendant 6 mois de la vitalité dentaire (douleurs, mobilité, couleur, tests de vitalité thermiques et électriques, radios dentaires).
• Risque de mortification pulpaire (pulpectomie et obturation canalaire) puis de desmodontite chronique et de cellulite dentaire.
• En cas de rupture du paquet vasculonerveux : pulpectomie et obturation canalaire.

Luxation dentaire partielle

• Dent mobile et douloureuse, saignant au collet ; radiographie : pas de fracture dentaire, élargissement du ligament ± fracture alvéolaire.
• **Conduite à tenir** : **antalgiques**, réduction manuelle sous anesthésie locale puis contention pendant 2 mois.
• Surveillance de la vitalité dentaire.
• Luxation verticale (axiale) : abstention thérapeutique (reposition spontanée de la dent) sinon extraction.

Luxation dentaire complète

• **Radio** : rechercher fragment radiculaire.
• **Conduite à tenir** : réimplantation avant la 8e h puis contention pendant 2 mois ± antibiothérapie par **amoxicilline** (***CLAMOXYL***) 1 g x 2/j pendant 7 j, en l'absence d'allergie :
– < 2e h : nettoyage au sérum pénicilliné ;
– 2-4e h : nettoyage au sérum pénicilliné, pulpectomie et obturation, toilette de l'alvéole ;
– 4-8e h : curetage de l'alvéole, stérilisation de la dent par un **ammonium quaternaire** (***CETAVLON***), pulpectomie et obturation.
• Évolution : rhizalyse en plusieurs années.

Fractures dentaires

• **Fracture coronaire** : pulpectomie si exposition pulpaire puis restitution par composite. Attention à la contusion dentaire associée.
• **Fracture radiculaire** :
– 1/3 cervical : ablation de la couronne, pulpectomie puis traitement prothétique ;
– 1/3 moyen : pulpectomie et contention ;
– 1/3 apical : pulpectomie.

FRACTURES DE LA MANDIBULE (1)

• Elles représentent 70 % des fractures de la face.
• Accidents de la voie publique, rixe, sport.
• Mécanismes : soit direct (fracture au point d'application du choc), soit indirect.
• Déplacement des fragments selon le mécanisme, le trait de fracture et surtout l'action des muscles masticateurs.

Bilan clinique

• Éliminer un polytraumatisme et une fracture du massif facial supérieur (*cf.* Traumatismes maxillo-faciaux).
• Date et circonstances de l'accident.
• Inspection exobuccale : déformations rapidement masquées par l'œdème.
• Palpations des contours osseux : bord basilaire, angles, condyles (région prétragienne et dans le conduit auditif externe), recherche de déformation, point douloureux exquis, douleur provoquée à distance.
• Exploration de la sensibilité du nerf mentonnier (trajet intramandibulaire) : hypoesthésie hémi-région labiomentonière et bloc incisivo-canin inférieur.
• Inspection endobuccale (abaisse-langue, bon éclairage) :
– état des muqueuses : plaie, hématome ;
– articulé dentaire : béance antérieure ou latérale, décalage des points interincisifs médians ;
– mouvements d'ouverture et de fermeture buccale : trismus, latéro-déviation ± occlusion en 2 temps ;
– mouvements de propulsion et de diduction ;
– état des arcades alvéolodentaires : lésions dentaires ++++, déchirure de la fibromuqueuse.
• Palpation endobuccale : déformation, point douloureux exquis, mobilité dentaire ou des arcades dentaires.

Bilan radiologique

• Panoramique dentaire dégageant les condyles (seulement chez un sujet assis).
• Défilés mandibulaires droit et gauche : branche horizontale, angle, branche montante.
• Face basse bouche ouverte : branches montantes, condyles.
• Clichés occlusaux et rétroalvéolaires : arcades dentaires.
• En cas de fracture complexe (fractures comminutives ou avec perte de substance) ou en cas de suspicion de fracture des condyles non visible sur les radiographies standards : TDM de la face en coupes osseuses.

Complications

Complications immédiates

• Polytraumatisme (*cf.* Traumatismes maxillo-faciaux).
• Asphyxie : chute de la langue en arrière dans les fractures parasymphysaires bilatérales, corps étranger (dent luxée, caillot).
• Hémorragie : artère faciale, artère dentaire.
• Traumatismes dentaires +++.
• Section du nerf dentaire inférieur.

Complications secondaires

• Abcès périmandibulaire par inoculation septique du foyer de fracture. Risque de fistulisation et d'ostéite.
• Ostéite mandibulaire.
• Retard de consolidation (> 2 mois).

Séquelles

• Pseudarthrose (absence de consolidation > 6 mois) : foyer de fracture mobile mais non douloureux.
• Cal vicieux (consolidation en mauvaise position) : risque de trouble de l'articulé dentaire.
• Syndrome algo-dysfonctionnel temporo-mandibulaire (en cas de fracture région condylienne ou de cal vicieux).
• Ankylose temporo-mandibulaire (en cas de fracture région condylienne non rééduquée) : constriction permanente des mâchoires avec risque d'atrophie hémi-mandibulaire chez l'enfant par atteinte des cartilages de croissance.
• Séquelles dentaires.
• Séquelles esthétiques.

FRACTURES DE LA MANDIBULE (2)

Traitement

Mesures d'urgence (*cf.* Traumatismes maxillo-faciaux) : canule de Guédel ou traction de la langue en cas de chute de la langue en arrière, lésions dentaires.
But des méthodes de traitement des fractures : rétablir l'anatomie des contours maxillo-faciaux et surtout l'articulé dentaire.

Traitement orthopédique : blocage intermaxillaire

• Réduction manuelle ou progressive par traction élastique (rétablissement de l'articulé).
• Contention par blocage intermaxillaire (arcs ou ligatures d'Ivy) pendant 4 à 6 sem. associé à :
– mise en état bucco-dentaire ;
– alimentation liquide ;
– hygiène buccale rigoureuse ;
– coupe-fils (type pince de Bebee) toujours disponible ;
– surveillance hebdomadaire ;
– rééducation active dès le déblocage.

Traitement chirurgical

• Abord du foyer de fracture (par voie endobuccale le plus souvent).
• Réduction.
• Contention par ostéosynthèse par des mini- ou micro-plaques ± blocage intermaxillaire antalgique pendant quelques jours.

Traitement fonctionnel ou mécanothérapie

Kinésithérapie de l'articulation temporo-mandibulaire pour certaines fractures de la région condylienne : mobilisation passive (traction élastique) puis active (mouvements de propulsion et de diduction).

Mesures associées

Antalgiques, **antibiotiques** (en cas de fracture ouverte) type ***AUGMENTIN***, **bains de bouche antiseptiques**.
Vérifier vaccination antitétanique.

Contrôle panoramique dentaire

À J8, J15 et J30.

Formes anatomocliniques

Fractures de portion dentée

Symphyse, branche horizontale, angle (en avant de la dent de sagesse).
• Diagnostic : fracture ouverte, hypoesthésie labiomentonière, lésions dentaires.
• Traitement :
– fracture non déplacée : blocage intermaxillaire (BIM) ou abstention chez l'édenté ;
– fracture déplacée bien réduite : BIM ou ostéosynthèse ;
– fracture déplacée mal réduite + oséosynthèse.

Fractures de la région non dentée

Angle (en arrière dent de sagesse), branche montante, région condylienne.
• Diagnostic : latéro-déviation avec contact molaire prématuré du côté de la fracture, béance controlatérale.
Région condylienne : impact mentonnier, douleur prétragienne, otorragie (fracture associée du tympanal).
• Traitement : branche montante et sous-condylienne basse (extra-articulaire) non déplacée : BIM puis rééducation active ; sous-condylienne basse déplacée : ostéosynthèse ; intra-articulaire (sous-condylienne haute, condylienne) : mécanothérapie et kinésithérapie active en propulsion, pour certains : ostéosynthèse (vis trans-condylienne).

TRAUMATOLOGIE MAXILLO-FACIALE (1)

Délai de consolidation = 1 mois

Mesures immédiates : ABC

« A » = *Airway* : libération des voies aériennes supérieures
Désencombrement de la bouche et du pharynx (caillot, dent, prothèse, chute de la langue), décubitus latéral (en respectant l'axe rachidien), canule de Mayo ou traction sur la langue, voire intubation trachéale.
« B » = *Breathing* : respiration
Vérification de la ventilation spontanée sinon ventilation assistée au masque ou intubation.
« C » = *Circulation*
• Réanimation selon le pouls et la tension.
• Contrôle des hémorragies (tamponnement, ligatures).
Bilan clinique du polytraumatisé
• Lésions neurochirurgicales et rachidiennes.
• Lésions viscérales et orthopédiques.
• Lésions ophtalmologiques.

Bilan clinique maxillo-facial

Anamnèse

Inspection exofaciale et endobuccale

• Déformations (mais œdème précoce).
• Ecchymose en lunette bipalpébrale = fracture de la base du crâne.
• Plaies cutanées avec risque d'atteinte du nerf facial, du canal de Sténon et risques hémorragiques.
• Épistaxis et fuite de LCR (rhinorrhée claire) : test à la compresse et recherche de glucose.
• Troubles de l'ouverture buccale, troubles de l'articulé dentaire, lésions dentaires.
• Plaies endobuccales avec danger hémorragique ; plaie de la fibromuqueuse palatine en faveur d'une disjonction sagittale ; plaie gingivale en faveur d'une fracture mandibulaire ou maxillaire supérieure.

Palpation exofaciale et endobuccale

• Palpation des reliefs osseux : cadres orbitaires, arcades zygomatiques, voûte frontale, arête nasale, arc mandibulaire.
• Mobilité anormale des maxillaires : disjonction cranio-faciale.

Reste de l'examen clinique

• Diplopie spontanée, mobilité oculaire extrinsèque et intrinsèque (réflexes photomoteurs), diminution de l'acuité visuelle.
• Déficit neurologique : paralysie faciale périphérique, paralysie dans l'un des territoires du trijumeau (sus-orbitaire, sous-orbitaire, labiomentonier, lingual).
• Bilan dentaire : douleurs, mobilité, test de vitalité.

Bilan radiologique maxillo-facial

• Incidences standards :
– massif facial de face (1/3 moyen et inférieur) : Blondeau (nez-menton-plaque), Waters ;
– mandibule : panoramique dentaire dégageant les condyles (seulement chez un sujet assis), défilés mandibulaires droit et gauche, face basse bouche ouverte, clichés rétroalvéolaires.
• Incidences spécifiques :
– os propres du nez de profil ;
– incidence Hirtz : arcade zygomatique ;
– TDM massif facial coupes axiales et coronales : fractures complexes, fractures orbitaires et base du crâne, doute sur les clichés standards, fracture du condyle.

Fracture du tiers latéral de la face

Fracture de l'arcade zygomatique

• Choc direct sur l'arcade.
• Limitation douloureuse ouverture et fermeture buccale (incarcération du muscle temporal).
• Ecchymose péri-orbitaire homolatérale, embarrure avec point douloureux exquis.
• **RX** : incidence de Hirtz latéralisée sur l'arcade ou incidence du plus grand contour : fracture enfoncement en « W ».
• **Traitement** : réduction chirurgicale par voie endobuccale en transcutanée.

TRAUMATOLOGIE MAXILLO-FACIALE (2)

Fracture maxillo-malaire

• Choc direct ou irradiation d'une fracture complexe.
• Ecchymose péri-orbitaire unilatérale, hémorragie sous-conjonctivale externe, épistaxis unilatérale, emphysème sous-cutané palpébral (ouverture du sinus maxillaire), enfoncement de la pommette, ressaut douloureux du rebord orbitaire inférieur, point douloureux exquis à la jonction fronto-malaire, arcade zygomatique et cintre maxillo-malaire (à l'examen endobuccal) avec ecchymose vestibulaire supérieure.
• **Complications** :
– hypoesthésie territoire du nerf sous-orbitaire ;
– fracture du plancher de l'orbite avec énophtalmie et faux-ptosis palpébral supérieur, limitation des mouvements oculaires surtout vers le haut avec possible diplopie par incarcération ou contusion du muscle droit inférieur : faire test de Lancaster.
• **RX** : Blondeau : opacité du sinus maxillaire (hémosinus), traits de fracture et déplacement du malaire en bas, en arrière et en rotation interne.
• **TDM de la face ++** : surtout en cas de suspicion de fracture du plancher de l'orbite.
• **Traitement** : réduction orthopédique et ostéosynthèse si la réduction est instable. Abord du plancher de l'orbite pour désincarcération des parties molles péri-orbitaires et réfection du plancher.
• **Forme clinique** : fracture « blow-out » du plancher de l'orbite (fracture isolée du plancher de l'orbite sans atteinte du cadre orbitaire survenue par hyperpression sur le plancher lors du coup direct sur le globe oculaire). Urgence chirurgicale en cas de fracture en trappe avec incarcération.

Fractures du tiers médian de la face

Fracture des os propres du nez

• Choc direct sur le nez, craquement, douleur syncopale, épistaxis traumatique (plaie de la muqueuse nasale), obstruction nasale.
• Œdème et ecchymose sous-orbitaire bilatérale, plaie muqueuse nasale.
• Douleur exquise sur la pyramide nasale.
• **Complications** :
– hématome sous-périchondral de la cloison nasale (surtout chez l'enfant) à rechercher en rhinoscopie antérieure : risque de nécrose du cartilage la cloison. Drainage en urgence puis méchage fosse nasale ;
– trait de refend vers la base du crâne avec risque de brèche méningée, de troubles de l'olfaction ;
– fracture ouverte.
• **RX** : os propres du nez de profil, Blondeau.
• **Traitement** : réduction sous anesthésie générale puis contention par un plâtre pendant 10 j. Indications : gêne esthétique ou obstruction nasale. Délai : de 3 j à 2 sem. après le traumatisme.

Disjonction orbito-naso-ethmoïdo-frontale (DONEF)

• Choc naso-frontal, épistaxis, obstruction nasale.
• Télécanthus (élargissement distance inter-orbitaire), méplat naso-frontal masqué par l'œdème, ecchymose en lunette, hémorragie conjonctivale bilatérale.
• **Complications** :
– brèche dure-mérienne ethmoïdale avec rhinorrhée claire, pneumencéphalie : risque de méningite, abcès du cerveau ;
– anosmie (fracture de la lame criblée de l'ethmoïde) ;
– épistaxis très abondante par rupture des troncs artériels : artériographie avec embolisation en cas d'échec des tamponnements ;
– complications orbitaires : plaie du globe oculaire (urgence ophtalmologique), plaie des voies lacrymales (larmoiement, exploration par cathétérisme), ophtalmoplégie par compression nerveuse, chute de l'acuité visuelle par section physiologique du nerf optique (décompression en urgence) ;
– embarrure frontale.
• **RX** : TDM de la face et du crâne.
• **Traitement** : réduction et ostéosynthèse par voie externe ± neurochirurgicale.

Disjonctions horizontales de la face

• Intérêt de la TDM faciale en coupes axiales et coronales.
• Association fréquente des disjonctions entre elles, complètes ou incomplètes, ou association aux autres fractures de la face.
• **Complications** : idem DNEF pour Lefort II-III.
• **Traitement** chirurgical après bilan complet : réduction et ostéosynthèse par voie externe et endobuccale ± neurochirurgicale.

LITHIASE SALIVAIRE - LITHIASE SOUS-MANDIBULAIRE

Circonstances de découverte

Asymptomatique

Grande latence, d'où découverte lors d'un examen du plancher de la bouche ou lors d'une radiographie (panoramique dentaire, profil de la mandibule).

Accidents mécaniques

Rythmés par les repas, se répétant pendant plusieurs jours : **hernie salivaire** et **colique salivaire**.

Accidents infectieux

Succèdent aux accidents mécaniques :
– whartonite (sialodochite du canal de Wharton) ;
– périwhartonite (abcès péricanalaire du plancher buccal, cellulite sus-mylohyoïdienne) ;
– sous-mandibulite.

Diagnostic positif

• Aspect de l'ostium du Wharton et de la salive.
• Palpation bidigitale d'un calcul du plancher buccal ou déclenchement d'une douleur exquise.
• Radiographies en incidence occlusale :
– incidence occlusale mordu antérieure : explore les 2/3 antérieurs du canal de Wharton ;
– incidence occlusale mordu postérieure : explore le 1/3 antérieur du canal et la glande ;
– échographie de la glande sous-mandibulaire qui objective l'augmentation de volume de la glande, la dilatation intraparenchymateuse des canaux, et la position du calcul.
• Sialographie au ***LIPIODOL*** de la glande sous-mandibulaire : si doute diagnostique avec des clichés occlusaux normaux ou pour évaluer le caractère fonctionnel de la glande en cas de manifestations chroniques ou répétées.
• IRM des glandes salivaires ou sialo-IRM qui tend à remplacer la classique sialographie.

Traitement

Traitement médical symptomatique des accidents mécaniques (coliques et hernies salivaires)

• **Spasmolytique** pendant la crise non atropinique : ***SPASFON*** 1 cp. x 3/j.
• **Antalgique** : **paracétamol**, ***EFFERALGAN***, 1 à 2 cp. 500 mg x 3/j.
• **Sialologue** (après sédation des douleurs) pendant 10 j : ***TEINTURE DE JABORANDI*** XX gttes x 3/j pendant les repas ou jus de citron ou ***SULFARLEM S 25***, 1 cp. x 3/j.
• Les **corticoïdes** à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/j pendant 3 à 4 j, sous couvert d'une antibiothérapie probabiliste, peuvent faciliter l'expulsion du calcul en diminuant l'inflammation du canal de Wharton.

Traitement médical des accidents infectieux

• Antibiotique probabiliste (antistreptocoque, staphylocoque et anaérobie), voie orale, pendant 10 j : **pénicilline du groupe A**, **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***) 1 g x 2 à 3/j selon l'importance de l'infection.
• **Antalgique** : **paracétamol** (***EFFERALGAN***) 1 à 2 cp. 500 mg x 3/j.
• **Bains de bouche antiseptique** : ***HEXTRIL***, 6 fois/j.
• Pas d'**anti-inflammatoire**.

Traitement chirurgical étiologique systématique

Ablation du calcul systématique après des accidents itératifs mécaniques ou infectieux (attendre 6 sem. après guérison de l'épisode inflammatoire).
• Exérèse par voie endobuccale : taille du canal de Wharton sous anesthésie locale.
Indications : calcul des 2/3 antérieurs du canal (calcul palpable).
Risques : lésion du nerf lingual (sensibilité langue).
Contrôle radiologique : clichés occlusaux.
• Exérèse par voie externe cutanée : sous-mandibulectomie avec exérèse du canal de Wharton (examen histologique).
Indications : calcul du 1/3 postérieur du canal de Wharton ou intraparenchymateux (bassinet), sous-mandibulite chronique ou aiguë avec glande non fonctionnelle lors de la sialographie.
Risques : lésion du rameau mentonnier du nerf facial, lésions du nerf lingual, hématome.

SIALOLOGUES

Substitut salivaire

ARTISIAL					
1 pulv. x 6-8/j	100 mL (fl. pulv.)	4,68		35 %	0,05

Anétholtrithione

SULFARLEM					
SULFARLEM S 25 Avant les repas : 1 cp. x 3/j Prévention de l'hyposialie médicamenteuse : cure continue ou discontinue 5 j/mois Sinon : traitement à vie	60 cp. 25 mg	2,69		35 %	0,04
SULFARLEM Avant les repas : A. : 2 cp. x 3/j, E. 10-15 ans : 1 cp. x 3/j, E. 6-10 ans : 1 cp. x 2/j	60 cp. 12,5 mg	1,78		35 %	0,03

PROPRIÉTÉS

Substitut salivaire : ***ARTISIAL***.
Sialologue et stimulateur sécrétion biliaire : **anétholtrithione**.

INDICATIONS

Prévention et traitement des hyposialies pathologiques et iatrogènes : irradiation cervicale, médicamenteuse (**neuroleptique**, **antidépresseur**, **IMAO**, **antiparkinsonien**, **tranquillisant**).
Troubles dyspeptiques : ***SULFARLEM***.

CONTRE-INDICATIONS

Obstruction des voies biliaires (**anétholtrithione**).
Grossesse et **allaitement** : ***SULFARLEM***.

EFFETS SECONDAIRES

Ramollissement des selles et urines foncées (**anétholtrithione**).

TUMÉFACTION PAROTIDIENNE (1)

La parotide est la plus volumineuse des glandes salivaires. Le canal de Sténon est son canal excréteur ; il débouche dans la joue en regard de la 2e molaire supérieure. La glande est traversée par le nerf facial qui se ramifie au sein de la glande et définit un lobe superficiel et un lobe profond.

Tuméfaction nodulaire de la parotide

- Une parotide normale n'est pas palpable.
- Toute tuméfaction nodulaire de la parotide nécessite son exérèse par parotidectomie pour diagnostic anatomopathologique PAS DE BIOPSIE.
- La tumeur la plus fréquente est une tumeur bénigne, l'adénome pléomorphe, dont le risque évolutif est l'augmentation progressive de volume et la cancérisation.

Classification des tumeurs

Tumeurs épithéliales bénignes (80 %) :
- adénome pléomorphe (tumeur mixte) : 80 % ;
- cystadénolymphome (15 %) ;
- adénome monomorphe, adénome oxyphile : 5 %.

Tumeurs malignes (20 %) :
- tumeur à cellules acineuses ;
- carcinomes :
  – carcinome adénoïde kystique (cylindrome),
  – adénocarcinomes,
  – carcinomes muco-épidermoïdes (bas et haut grade),
  – carcinomes épidermoïdes,
  – carcinome pléomorphe.

Le diagnostic est clinique.
- Les examens d'imagerie de la région parotidienne (échographie, TDM ou IRM) ne sont utiles que dans les formes atypiques à visée préopératoire.
- La cytoponction ne doit pas empêcher la parotidectomie avec analyse histologique.
- Radio de thorax si tumeur maligne.

Signes cliniques de malignité

- Paralysie faciale périphérique.
- Croissance tumorale rapide (mais le carcinome adénoïde kystique peut croître très lentement).
- Tumeur douloureuse.
- Infiltration, diminution de la mobilité tumorale.
- Adénopathie cervicale métastatique.
- Métastases surtout pulmonaires.

Seule la parotidectomie avec examen histologique affirmera le diagnostic.

Principes du traitement

Le traitement est chirurgical.
- Parotidectomie exploratrice :
  – patient prévenu du risque de paralysie faciale ;
  – sous anesthésie générale ;
  – repérage premier du nerf facial puis dissection complète du nerf dans la glande ;
  – examen histologique extamporané de la parotide et poursuite du traitement selon le résultat.

Il ne faut pas faire d'énucléation de la tumeur, ni de parotidectomie sans repérage du nerf facial et sans examen histologique extamporané.

Complications

- Paralysie faciale périphérique.
- Syndrome de Frey : hypersudation, rougeur et chaleur cutanée lors de stimulations gustatives apparaissant 4 à 6 mois après l'intervention.
- Esthétiques : dépression rétromandibulaire.

Formes anatomocliniques

► *Tumeurs bénignes (80 %)*
- Adénome pléomorphe (tumeur mixte) :
  – 80 % des tumeurs parotidiennes ; se voit à tout âge ;
  – composante épithéliale et mésenchymateuse ;
  – module régulier, ferme, mobile, d'évolution lente (pouvant évoluer par poussées), non douloureux, sans paralysie faciale, le plus souvent asymptomatique.
- Parotidectomie totale (superficielle et profonde) conservatrice du nerf facial.

Deux risques évolutifs :
– récidive : risque de paralysie faciale ++ ;
– dégénérescence maligne (3-5 %) : en cas de tumeur évoluant depuis de nombreuses années et en cas de récidive.

TUMÉFACTION PAROTIDIENNE (2)

• **Cystadénolymphome (tumeur de Warthin)** (10 %).
– Homme, 60 ans. Tumeur molle à la partie inférieure du lobe superficiel. Elle évolue lentement et par poussées inflammatoires.
– Elle ne récidive pas et ne se cancérise pas.
– Conduite à tenir : parotidectomie superficielle (en cas de tumeur superficielle) conservatrice du nerf facial.

► *Tumeurs malignes (20 %)*
Elles nécessitent une parotidectomie totale non conservatrice du nerf facial si la tumeur est au contact du nerf. Un curage ganglionnaire cervical est systématique en cas de carcinome et de tumeur mucoépidermoïde de haut grade et en cas de ganglions cervicaux.
La radiothérapie externe est peu efficace.
Le pronostic est médiocre.

Parotidite aiguë

Parotidite aiguë suppurée

• Glande rapidement douloureuse et œdématiée, repoussant l'oreille en arrière. La peau peut être inflammatoire en regard. Une fluctuation de la glande signe la collection. Orifice du Sténon inflammatoire, salive purulente. Trismus et fièvre élevée.
• Facteurs de risque :
– diminution sécrétion salivaire (déshydratation, arrêt de l'alimentation orale, hyposialie médicamenteuse [**atropinique**, **neuroleptique**]) ;
– âges extrêmes (nourrisson, sujet âgé) ;
– mauvais état dentaire ;
– suite d'intervention surtout digestive sans antibioprophylaxie ;
– immunodépression.

– Antibiothérapie (anti-bacilles Gram- et anti-staphyloccoques, adapté secondairement au germe) : **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***), 1 g x 3/j pendant 3 sem. par voie orale sauf en cas de forme sévère.
– **Sialologues** : ***SULFARLEM S 25***, 1 cp. x 2/j pendant 1 mois.
– **Antalgiques**.
– **Bains de bouche** : ***BÉTADINE*** (gargarisme) : 4 fois/j.
– Traitement des facteurs de risque.
– Drainage chirurgical en cas d'abcédation.

Parotidite ourlienne

Parotidite chronique

Lithiase parotidienne

Parotidite chronique spécifique

Tuberculose, maladie des griffes du chat, syphilis, actinomycose.

Hypertrophie parotidienne diffuse

► *Sialadénose*
Hypertrophie parotidienne d'origine :
– médicamenteuse : surtout les **neuroleptiques** ;
– hormonale : ménopause, diabète, hypothyroïdie ;
– métabolique : malnutrition, gros mangeurs de pain, cirrhose.

► *Lésions lympho-épithéliales bénignes, syndrome de Gougerot-Sjögren*
• Parotidomégalie auto-immune : connectivite ou sida.
• Association avec une atteinte des glandes lacrymales : syndrome de Gougerot-Sjögren.

► *Sarcoïdose*
Syndrome de Heerford : parotidomégalie + paralysie faciale périphérique + uvéite + fièvre.

► *Hémopathies malignes*

Pédiatrie

SOMMAIRE

MALADIES

Fièvre chez l'enfant (1) 1558
Fièvre chez l'enfant (2) 1560
Convulsions fébriles (1) 1562
Convulsions fébriles (2) 1563
Épilepsie de l'enfant et du nourrisson (1) 1564
Épilepsie de l'enfant et du nourrisson (2) 1566
Douleur de l'enfant (1) 1568
Douleur de l'enfant (2) 1569
Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité 1570
Sommeil de l'enfant (troubles du) 1572
Cardiopathies congénitales - insuffisance cardiaque (1) 1574
Cardiopathies congénitales - insuffisance cardiaque (2) 1575
Maladie de Kawasaki 1576
Hypertension artérielle (HTA) de l'enfant (1) 1578
Hypertension artérielle (HTA) de l'enfant (2) 1579
Asthme de l'enfant (1) 1580
Asthme de l'enfant (2) 1581
Asthme de l'enfant (3) 1582
Asthme de l'enfant (4) 1583
Otites du nourrisson et de l'enfant (1) .. 1584
Otites du nourrisson et de l'enfant (2) .. 1585
Broncho-alvéolite du nourrisson (1) 1586
Broncho-alvéolite du nourrisson (2) 1587
Pneumopathies de l'enfant (1) 1588
Pneumopathies de l'enfant (2) 1589
Mucoviscidose (1) 1590
Mucoviscidose (2) 1591

MÉDICAMENTS

Antipyrétiques (1) 1559
Antipyrétiques (2) 1561

Antiépileptiques - posologies infantiles (1) 1565
Antiépileptiques - posologies infantiles (2) 1567

Psychostimulant 1571

Mucoviscidose (3) 1592
Tuberculose de l'enfant (1) 1594
Tuberculose de l'enfant (2) 1595
Anémie sidéropénique du nourrisson ... 1596
Constipation de l'enfant (1) 1598
Constipation de l'enfant (2) 1599
Diarrhée aiguë - déshydratation (1) 1600
Diarrhée aiguë - déshydratation (2) 1602
Diarrhée aiguë - déshydratation (3) 1603
Maladie cœliaque (1) 1604
Maladie cœliaque (2) 1605
Allergies alimentaires (enfant) (1) 1606
Allergies alimentaires (enfant) (2) 1607
Vomissements du nourrisson (1) 1608
Vomissements du nourrisson (2) 1610
Cryptorchidie (1) 1612
Cryptorchidie (2) 1614
Infections urinaires de l'enfant (1) 1616
Infections urinaires de l'enfant (2) 1617
Infections urinaires de l'enfant (3) 1618
Énurésie 1619
Diabète de l'enfant (1) 1621
Diabète de l'enfant (2) 1622
Diabète de l'enfant (3) 1623
Hypothyroïdie de l'enfant 1624
Insuffisance surrénale de l'enfant (1) 1626
Insuffisance surrénale de l'enfant (2) 1628
Rachitisme carentiel (1) 1630
Rachitisme carentiel (2) 1632
Retard de croissance (1) 1634
Retard de croissance (2) 1635
Troubles de la puberté (1) 1636
Troubles de la puberté (2) 1638
Saturnisme 1640
Dyspnée laryngée aiguë (1) 1642
Dyspnée laryngée aiguë (2) 1643
VIH de l'enfant (1) 1644
VIH de l'enfant (2) 1645
VIH de l'enfant (3) 1646
Méningite purulente du nourrisson et de l'enfant (1) 1648
Méningite purulente du nourrisson et de l'enfant (2) 1649
Méningite purulente du nourrisson et de l'enfant (3) 1650
Paludisme de l'enfant (1) 1652
Paludisme de l'enfant (2) 1653
Paludisme de l'enfant (3) 1654
Paludisme de l'enfant (4) 1655
Infections materno-fœtales 1656
Alimentation du nourrisson (1) 1657
Alimentation du nourrisson (2) 1660
Alimentation du nourrisson (3) 1661

Sels ferreux (pédiatrie) 1597

Solutés de réhydratation orale 1601

Antiémétiques 1609

Gonadotrophines humaines 1613

Hormones thyroïdiennes (pédiatrie) 1625
Glucocorticoïdes (pédiatrie) 1627
Minéralocorticoïdes (pédiatrie) 1629
Calcium (1) 1631
Calcium (2) 1633

Analogues de la LH-RH (pédiatrie) 1637

Chélateurs du plomb 1641

Vaccins antiméningococciques 1651

Laits artificiels (1) 1658
Laits artificiels (2) 1659

Ictère du nouveau-né (1) 1662
Ictère du nouveau-né (2) 1663
Phénylcétonurie 1664
Mort subite du nourrisson 1665
Malaises du nourrisson (1) 1666
Malaises du nourrisson (2) 1667
Développement psychomoteur du nourrisson et de l'enfant (1) 1668
Développement psychomoteur du nourrisson et de l'enfant (2) 1669
Sévices à enfants 1670
Boiterie de l'enfant 1671
Calendrier vaccinal (1) 1672
Calendrier vaccinal (2) 1674
Calendrier vaccinal (3) 1676
Calendrier vaccinal (4) 1677
Vaccination (1) 1673
Vaccination (2) 1675

FIÈVRE CHEZ L'ENFANT (1)

La fièvre est définie par une température centrale supérieure ou égale à 38 °C. Il existe différentes méthodes de mesure de la température. La voie rectale reste la méthode de référence. En dépistage, on utilisera plutôt la voie axillaire chez le nourrisson et la voie tympanique chez l'enfant.

Conduite à tenir

Avant 3 mois

Il s'agit le plus souvent d'une infection virale, mais cela doit rester un diagnostic d'élimination et il faut toujours de principe **éliminer une infection bactérienne sévère** (méningite, septicémie, ostéoarthrite, pneumopathie, pyélonéphrite, etc.) en réalisant un examen clinique complet et un bilan infectieux.

► *Avant 1 mois*

• Hospitalisation **systématique** en cas de fièvre (risque d'infection materno-fœtale +++).

• Débuter une triple antibiothérapie : **céphalosporine de 3e génération**, **céfotaxime** (***CLAFORAN***) : 200 mg/kg/j en 3 inj. IVD ; **aminopénicilline**, **amoxicilline** (***CLAMOXYL***) 200 mg/kg/j en 3 inj. IVDL ; **aminoside**, **nétilmicine** (***NÉTROMICINE***) : 6 mg/kg/j en 1 IVL 30 min. Si l'analyse du LCR est normale, on peut passer à une dose non méningée de 100 mg/kg/j en 3 fois pour les 2 premiers antibiotiques.
Réévaluation du bilan infectieux à H24-H48 et adaptation du traitement selon les résultats sanguins et bactériologiques.

► *Entre 1 et 3 mois*

• Hospitaliser et débuter sans tarder, en cas de mauvaise tolérance, une antibiothérapie (en l'absence d'orientation et en l'absence de méningite) par **céphalosporine de 3e génération**, **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) : 50 mg/kg/j en 1 inj. IVD ; **aminoside**, **nétilmicine** (***NÉTROMICINE***) : 6 mg/kg/j en 1 IVL 30 min.

• Si le nourrisson n'a pas d'antécédent pathologique, un examen clinique rassurant (pas d'infection évidente, comportement normal) et un bilan biologique négatif, il pourra être renvoyé à domicile à condition d'être bien surveillé et d'être systématiquement revu après 24 h avec le résultat des cultures.

Chez le nourrisson > 3 mois et l'enfant

► *Si la fièvre est mal tolérée*

• Rechercher une infection bactérienne sévère.

• Hospitalisation + bilan complémentaire :

– NFS, hémoculture, CRP ± procalcitonine, fibrinogène, ECBU ;
– bilan adapté au contexte clinique : radio de thorax, PL, goutte épaisse.

Débuter une antibiothérapie par **céphalosporine de 3e génération** + **aminoside** (*cf.* entre 1 et 3 mois).

► *Si la fièvre est bien tolérée*

• Antibiothérapie adaptée en cas de foyer clinique ou aux examens orientés par le contexte (radio de thorax, ECBU, etc.).

• En l'absence d'étiologie évidente avec état général conservé, la fièvre est probablement d'origine virale : pas d'antibiothérapie ; l'enfant sera revu 48 ou 72 h plus tard en cas de persistance de la fièvre (la réalisation d'un bilan biologique sera alors systématique).

Le traitement symptomatique de la fièvre a comme seul objectif d'améliorer le confort de l'enfant. Il n'a en effet jamais été prouvé qu'il diminuait l'incidence des complications.

ANTIPYRÉTIQUES (1)

■ Paracétamol

DOLIPRANE					
Fièvre, douleur : 60mg/kg/24h en 4 à 6 prises Suspension buvable (2,4 %) = dose poids/prise	12 sach. 100 mg 12 sach. 150 mg 12 sach. 200 mg 12 sach. 300 mg 1 fl. 100 mL 10 supp. 100 mg séc. 10 supp. 150 mg 10 supp. 200 mg 10 supp. 300 mg	1,93 1,93 1,93 1,93 1,87 1,80 1,80 1,80 1,80		65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,16 0,16 0,16 0,16 1,87 0,18 0,18 0,18 0,18
EFFERALGAN					
Idem ***DOLIPRANE (pédiatrie)*** Suspension buvable (3 %) = dose poids/prise	12 sach. 250 mg 12 sach. 150 mg 12 sach. 80 mg 1 fl. 90 mL 10 sup. 80 mg 10 sup. 150 mg 10 sup. 300 mg	1,78 1,68 1,60 1,87 1,65 1,76 1,82		65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,15 0,14 0,13 1,87 0,17 0,18 0,18
DOLKO					
Idem ***DOLIPRANE (pédiatrie)***	12 sach. 500 mg 1 fl. 90 mL 10 supp. 80 mg 10 supp. 170 mg	1,74 1,87 1,65 1,76		65 % 65 % 65 % 65 %	0,15 1,87 0,17 0,18
FÉBRECTOL					
Idem ***DOLIPRANE (pédiatrie)***	6 supp. 150 mg 6 supp. 300 mg	1,74 1,76		35 % 35 %	0,29 0,29
PARALYOC					
Idem ***DOLIPRANE (pédiatrie)***	10 lyoph. 250 mg	1,93		65 %	0,19

PROPRIÉTÉS

Antalgique périphérique et antipyrétique.
Résorption digestive rapide et complète (action *per os* en 30 min). Liaison faible aux protéines plasmatiques, métabolisme hépatique puis élimination essentiellement urinaire sous forme active (< 5 %) et sous forme de dérivés conjugués inactifs (1/2 vie = 2 h).

INDICATIONS

Traitement symptomatique de la fièvre et des douleurs d'intensité modérée.

CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance hépato-cellulaire.
Allergie au **paracétamol** (exceptionnelle).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas dépasser les doses maximales.
Espacer les prises de 8 h minimum en cas d'insuffisance rénale sévère.

EFFETS SECONDAIRES

Réactions allergiques (exceptionnelles) : rash cutané, urticaire.
Thrombopénies (exceptionnelles).
Surdosage (dose > 150 mg/kg en 1 prise) : cytolyse hépatique apparaissant dans les 24 premières heures avec risque de nécrose irréversible massive et mort par encéphalopathie hépatique. Traitement : lavage gastrique précoce (2 premières heures ; inefficace si forme sirop), administration de **N-acétylcystéine** par voie orale ou en perfusion IV lente, traitement symptomatique. Surveillance de la paracétamolémie et des transaminases.

FIÈVRE CHEZ L'ENFANT (2)

Mesures physiques [1]

• Découvrir l'enfant, ne pas surchauffer la pièce.
• Augmenter les apports hydriques.

Le refroidissement externe souvent préconisé ne se justifie qu'en cas d'hyperthermie majeure engageant le pronostic vital, notamment chez un nourrisson déshydraté et surcouvert donc ne pouvant assurer sa thermorégulation. Dans les autres cas il est inutile car il ne modifie pas le point de contrôle hypothalamique de la température corporelle.

Traitements médicamenteux [1]

Les traitements médicamenteux abaissent le point de contrôle hypothalamique de la température corporelle.

Antipyrétique, **paracétamol** (***DOLIPRANE***) : 60 mg/kg/j en 4 à 6 prises *per os* ou rectales.

Antipyrétique, **acétylsalicylate de lysine** (***ASPÉGIC***) : 60 mg/kg/j en 4 à 6 prises *per os*.

Antipyrétique, **ibuprofène** (***ADVIL***) : 20 à 30 mg/kg/j (dose poids/6 h *per os* de la suspension buvable).

• En première intention, utilisation d'une monothérapie (plutôt le **paracétamol** car moins d'effets secondaires). L'adjonction d'un autre médicament reste possible (***ASPÉGIC*** ou ***ADVIL***) en alternance si le **paracétamol** ne suffit pas. Une bithérapie d'emblée ne se justifie pas. L'**aspirine** est de moins en moins utilisée dans cette indication du fait du risque de syndrome de Reye décrit avec cette molécule dans certaines viroses de l'enfant, notamment en cas de varicelle ou de grippe au cours desquelles elle est même maintenant contre-indiquée.

• En cas de troubles digestifs, la voie veineuse est utilisable : **antipyrétique**, **paracétamol** (***PERFALGAN***) : 60 mg/kg/j par voie IV en 4 à 6 injections IVL 15 min (demi-dose chez le nouveau-né de moins de 10 j).

Ne pas utiliser les **AINS** :
– avant 3 mois
– en cas d'atteinte cutanée (varicelle +++) ou des tissus mous car risque de fasciite nécrosante
– en cas de risque hémorragique (geste invasif ou intervention chirurgicale potentiels)
– en cas d'insuffisance hépatique ou rénale
– en cas d'antécédent d'asthme
– en cas de diarrhée (risque d'insuffisance rénale)

Critères d'hospitalisation

• Âge < 1 mois.
• Troubles hémodynamiques, troubles de conscience, détresse respiratoire.
• Fièvre mal tolérée (comportement inhabituel).
• Purpura.
• Infection bactérienne sévère confirmée.
• Incapacité de surveillance à domicile.

Complications de la fièvre

• Convulsions hyperthermiques.
• Déshydratation aiguë.
• Rarement, syndrome d'hyperthermie majeure, avec collapsus, atteinte multiviscérale (notamment cérébrale) chez un nourrisson en général surcouvert.

CONSENSUS

[1] Mise au point sur la prise en charge de la fièvre chez l'enfant, *Afssaps*, 2005, www.agmed.sante.gouv.fr

ANTIPYRÉTIQUES (2)

■ Acétylsalicylate de lysine

ASPÉGIC					
Fièvre, douleurs : 60 mg/kg/j en 4 à 6 prises Maximum 100 mg/kg/j (sans sodium)	20 sach. N. 100 mg 20 sach. E. 250 mg	2,00 2,08		65 % 65 %	0,10 0,10

PROPRIÉTÉS

Dérivés salicylés ayant un effet antalgique périphérique, antipyrétique, antiagrégant plaquettaire à faibles doses, anti-inflammatoire à fortes doses. Résorption digestive rapide (taux sanguin max. en 2 à 4 h), liaison importante aux protéines plasmatiques. Élimination urinaire (demi-vie 3 à 9 h) accrue par alcalinisation.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des états fébriles et douloureux.
Maladies inflammatoires (fortes doses : maximum 100 mg/kg/j).
Antiagrégant plaquettaire à faibles doses.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux **salicylés** ou aux autres **AINS**.
Ulcère gastroduodénal évolutif, gastrite, autres lésions organiques susceptibles de saigner.
Maladies hémorragiques constitutionnelles ou acquises.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Utiliser avec prudence en cas d'asthme, d'antécédents d'ulcère ou d'hémorragie digestive, en cas d'insuffisance rénale.
Ne pas administrer dans la semaine précédant une chirurgie, même mineure.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées : **méthotrexate** >15 mg/sem. (potentialisé de façon majeure), **anticoagulants oraux** (si **salicylés** forte dose).
Associations déconseillées : **antivitamines K**, **anti-inflammatoires non stéroïdiens**, **héparine**, **ticlopidine**.
Associations à surveiller : **corticoïdes**, **diurétiques**, **IEC**.

EFFETS SECONDAIRES

Réactions allergiques : choc anaphylactique, œdème de Quincke, asthme, urticaire (réaction croisée possible avec **AINS**).
Troubles digestifs : gastralgies, ulcérations gastroduodénales, hémorragies digestives patentes ou occultes (hématémèse ou méléna).
Hémostase perturbée pendant 4 à 8 j après traitement ; possibilité de saignements.
Surdosage (fréquent chez l'enfant) :
– modéré : bourdonnements d'oreille, céphalées, vertiges, nausées ;
– à sévère : fièvre, hyperventilation avec alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus, insuffisance respiratoire, hypoglycémie.
Traitement : lavage gastrique puis charbon activé, traitement symptomatique, hyperdiurèse alcaline, voire dialyse.

CONVULSIONS FÉBRILES (1)

Elles surviennent entre 6 mois et 5 ans chez 3 à 5 % des enfants. Dans 90 % des cas, la fièvre est d'origine virale, mais une étiologie bactérienne doit toujours être recherchée.

Traitement d'urgence

Si l'enfant convulse encore

Benzodiazépine, **diazépam** (***VALIUM***) : 0,5 mg/kg en intrarectal sans dépasser 10 mg, renouvelable 1 fois.
En cas d'échec, *cf.* État de mal convulsif (épilepsie de l'enfant).

Prise en charge optimale de la fièvre

- Mesures physiques.
- Traitement médicamenteux.

Ex. : **antipyrétique**, **paracétamol** (***EFFERALGAN***) : 15 mg/kg/6 h (dose poids x 4/j de la suspension pédiatrique). Certains préconisent la poursuite du traitement antipyrétique systématique pendant 48 h.

Traitement étiologique urgent

En cas de suspicion clinique de méningite, même si la PL est négative au direct, débuter une antibiothérapie par **céfotaxime** (***CLAFORAN***) : 300 mg/kg/j en 4 IVDL + **vancomycine** : 60 mg/kg/j en 4 fois IVL 1 h.
En cas de suspicion d'encéphalite herpétique (troubles persistants de la conscience, crise partielle brachio-faciale, même si PL négative), débuter en urgence **antiviral**, **aciclovir** (***ZOVIRAX***) : 1 500 mg/m²/j en 3 inj. IVL sur 1 h (à poursuivre jusqu'au résultat de la PCR HSV sur le LCR).
En cas de suspicion de neuropaludisme (convulsion fébrile au retour d'une zone d'endémie de paludisme), débuter en urgence **quinine base** : 8 mg/kg en IVL sur 4 h x 3/j (*cf.* Paludisme de l'enfant).

Prise en charge

Convulsions fébriles simples

Tous les critères suivants sont présents (90 % des cas). L'évolution est favorable : développement psychomoteur normal, risque d'épilepsie ultérieure très faible (comparable à celui de la population générale) mais risque de récidive (30 % dans l'année).

- Âge 1 à 5 ans.
- Pas d'antécédent neurologique.
- Crise tonico-clonique généralisée.
- Durée < 15 min.
- Examen neurologique post-critique normal.
- Crise unique sur 24 h.

► *Examens complémentaires*
Selon l'examen clinique, on réalisera : NFS, CRP, hémoculture, Rx thorax, ECBU, PL au moindre doute surtout avant 1 an.
Hospitalisation non indispensable si l'examen clinique est normal, la biologie rassurante, la PL normale au direct. En pratique, le plus souvent, hospitalisation lors du premier épisode en raison de l'inquiétude des parents.

► *Traitement au long cours*
Aucun, en dehors du traitement antipyrétique bien conduit en cas de fièvre. Si le contexte familial le permet, prescrire aux parents : **benzodiazépine**, **diazépam** (***VALIUM***) 0,5 mg/kg intrarectal (sans dépasser 10 mg) en cas de crise en leur montrant comment procéder. Un traitement de fond ne se discute que si les crises sont très rapprochées, avec une intolérance familiale importante (*cf.* traitement des convulsions fébriles complexes).

CONVULSIONS FÉBRILES (2)

Convulsions fébriles complexes

L'un de ces critères est présent (4 % des cas) :

- Âge inférieur à 1 an.
- Durée > à 15 min.
- Crise focale.
- Déficit post-critique.
- Antécédents neurologiques.
- Crises répétées sur 24 h.

► *Bilan*

Hospitalisation systématique ; transfert par Smur si convulsions persistantes, troubles de conscience, signes de localisation, ou défaillance respiratoire/hémodynamique.

Selon l'examen clinique, on réalisera : NFS, CRP, RX thorax, ECBU.

Éliminer une méningite et/ou une encéphalite (herpès ++) par : PL, EEG, TDM cérébrale.

Évoquer la possibilité d'une convulsion d'étiologie sans rapport avec la fièvre (*cf.* Épilepsie de l'enfant).

► *Risques*

- État de mal fébrile.
- Épilepsie ultérieure, notamment avant 1 an où existe un risque d'évolution vers une forme sévère d'épilepsie : épilepsie myoclonique sévère du nourrisson ou épilepsie partielle temporale, justifiant l'instauration d'un traitement de fond.

► *Traitement de fond*

Antiépileptique, **valproate de sodium** (***DÉPAKINE***) : atteindre en 10 j progressivement 30 mg/kg/j (2 prises *per os* avant 1 an, 3 prises après 1 an, sauf ***MICROPAKINE LP*** : toujours en 2 prises) ; dosage des NFS, plaquettes et transaminases avant traitement + surveillance transaminases et fonction hépatique pendant les premiers mois de traitement ; si convulsions sous ***DÉPAKINE***, doser la dépakinémie pour rechercher un éventuel sous-dosage (taux thérapeutiques 50 à 100 mg/L).

Benzodiazépine, **diazépam** (***VALIUM***) intrarectal : 0,5 mg/kg, sans dépasser 10 mg, si convulsion (démonstration à faire aux parents).

Traitement antipyrétique en cas de fièvre.

ÉPILEPSIE DE L'ENFANT ET DU NOURRISSON (1)

Diagnostic différentiel

Ne pas confondre les convulsions du nourrisson avec :

– les myoclonies du sommeil, physiologiques, s'arrêtant au réveil ;
– les trémulations qui s'arrêtent lorsqu'on immobilise le segment de membre ;
– les malaises d'origine vagale ;
– les spasmes du sanglot ;
– les dystonies liées au ***PRIMPÉRAN***.

Traitement de la crise et de l'état de mal convulsif

Bilan étiologique

Il est mené parallèlement au traitement, permettant d'instaurer un éventuel traitement étiologique dès que possible. La vérification de la glycémie capillaire est une urgence.

Réanimation symptomatique

• Liberté des voies aériennes, oxygénothérapie, voire intubation et ventilation assistée.
• Maintien de la température corporelle.
• Maintien de l'hémodynamique.

Anticonvulsivants

On parle d'état de mal après 30 min de convulsions ininterrompues ou répétées sans reprise de conscience entre les épisodes, mais l'escalade thérapeutique progressive commence dès le début de la crise. L'inefficacité d'un médicament amène à débuter le traitement suivant et ce, jusqu'à cessation des convulsions :

• **Benzodiazépine**, **diazépam** (***VALIUM***) : 0,5 mg/kg intrarectal (sans dépasser 10 mg) renouvelable 1 fois.
• Remplacer dès que l'enfant est perfusé par **benzodiazépine**, **clonazépam** (***RIVOTRIL***) : 0,05 mg/kg IV sur 2 min, sous surveillance respiratoire (risque d'apnées)
• Puis (vers M10), renouveler ***RIVOTRIL*** : 0,025 mg/kg associé à **antiépileptique**, **phénytoïne** (***DILANTIN***) : dose de charge 15 mg/kg en IVL dans sérum physiologique sur 20 min (10 mg/kg chez le nouveau-né).
• **Barbiturique**, **phénobarbital** (***GARDÉNAL***) : dose de charge en IVL sur 20 min :
– nouveau-né 20 mg/kg ;
– nourrisson 15 mg/kg ;
– enfant 10 mg/kg.
• Puis (vers M30) renouveler ***RIVOTRIL*** : 0,025 mg/kg IVDL et 5 mg/kg sur 5 min de l'**antiépileptique** choisi précédemment (***GARDÉNAL*** ou ***DILANTIN***).
• Si le malade convulse toujours (vers M40), il doit être pris en charge en réanimation, et intubé après séquence rapide d'anesthésie par **antiépileptique**, **thiopental** (***PENTHOTAL***) : 3 à 5 mg/kg en IV.

Chez un malade déjà suivi pour épilepsie, le traitement de l'état de mal pourra être mené différemment en fonction des antécédents et des traitements déjà reçus (dosage des médicaments en cours).

Traitement de relais

Au décours, les posologies de relais des médicaments utilisés sont :

– ***RIVOTRIL*** 0,2 à 0,4 mg/kg/j en IV continue ;
– ***GARDÉNAL*** *per os* ou IV, 48 h après la dose de charge : 5 mg/kg/j (< 20 kg), 3 à 4 mg/kg/j (20 à 30 kg), 2 à 3 mg/kg/j (> 30 kg) ;
– ***DILANTIN*** 5 mg/kg toutes les 6 à 8 h, à adapter aux résultats de dilantinémie (objectif 15 à 20 mg/L, toxique > 25 mg/L). Un relais *per os* à distance peut être fait par **antiépileptiques**, **phénytoïne** (***DI-HYDAN***) : 3 à 8 mg/kg/j en 2 ou 3 prises, difficile à équilibrer chez l'enfant.

ANTIÉPILEPTIQUES - POSOLOGIES INFANTILES (1)

■ Phénobarbital

GARDÉNAL					
Crise convulsive : 10 à 20 mg/kg selon l'âge en IV sur 20 min	1 fl. de 40 mg 1 fl. de 200 mg	2,81 HOP	II II	65 %	2,81
Relais *per os* à H48 < 3 ans : 5 mg/kg/j en 2 prises > 3 ans : 3 mg/kg/j en 1 prise	20 cp. 100 mg 30 cp. 50 mg 80 cp. 10 mg	2,29 1,61 2,25	II II II	65 % 65 % 65 %	0,11 0,05 0,03
APAROXAL					
Idem ***GARDÉNAL (pédiatrie)***	20 cp. séc. 100 mg	1,74	II	65 %	0,09

■ Phénytoïne

DILANTIN					
Crises convulsives : 15 mg/kg en IVL 20 min puis 5 mg/kg/6 h ou /8 h selon la dilantinémie à H2	10 fl. 250 mg/5 mL	HOP	II		
DI-HYDAN					
3 à 8 mg/kg/j en 2 prises	60 cp. 100 mg	3,32	II	65 %	0,06

■ Diazépam

VALIUM ROCHE					
Crise convulsive : 0,1 mg/kg IVD renouvelable jusqu'à 0,5 mg/kg (risque d'apnée)	6 amp. (2 mL = 10 mg) 6 amp. (2 mL = 10 mg)	3,04 3,04	I I	65 % 65 %	0,51 0,51
Per os : 0,5 à 1 mg/kg/j	30 cp. séc. 10 mg 40 cp. séc. 2 mg 40 cp. séc. 5 mg 300 gttes – fl. 20 mL (3 gttes = 1 mg)	1,90 1,42 1,49 2,92	I I I I	65 % 65 % 65 % 35 %	0,06 0,04 0,04 0,01

La pharmacologie est développée dans le chapitre Neurologie.

ÉPILEPSIE DE L'ENFANT ET DU NOURRISSON (2)

Bilan étiologique

Le pronostic dépend de l'étiologie.

Traumatisme crânien	Hémorragie méningée Hémorragie intraparenchymateuse Syndrome de Silverman
Souffrance fœtale aiguë	Lésions anoxo-ischémiques
Processus expansif	Tumeur Abcès
Infection	Méningite Méningo-encéphalite (herpès)
Hypertension artérielle	
Troubles métaboliques	Hypoglycémie Hypocalcémie Hypernatrémie (rechercher une thrombose veineuse intracrânienne) Hyponatrémie Maladies métaboliques génétiquement déterminées
Cause vasculaire	Accident vasculaire cérébral Thrombose des sinus veineux
Causes toxiques	Médicamenteuses Monoxyde de carbone Plomb Sevrage morphinique chez le nouveau-né
Secondaires à une anoxie	Corps étranger Strangulation Arrêt cardiorespiratoire
Malformations cérébrales	Rechercher la cause de décompensation (infection, sous-dosage médicamenteux)
Convulsions néonatales bénignes idiopathiques	Entre 24 h et 6 sem. de vie (le plus souvent entre J3 et J7). C'est un diagnostic d'élimination, l'évolution est bénigne, les convulsions durent en moyenne de 3 h à 3 j, le traitement peut être arrêté après 6 sem.
Convulsions fébriles idiopathiques	Infection virale (90 %). Risque d'épilepsie ultérieure très faible.

Bilan diagnostique

Bilan diagnostique devant une épilepsie de l'enfant ou du nourrisson*

Clinique : température, TA, glycémie capillaire, PC.
- Ionogramme sanguin, kaliémie, gaz du sang, glycémie, calcémie, lactates.
- Recherche de toxiques (sang + urines).
- NFS plaquettes, CRP.
- Fond d'œil.
- Scanner cérébral (l'ETF n'a de valeur que positive car elle explore mal la périphérie du cerveau).
- PL (avant ou après le scanner selon la clinique).
- EEG.
- IRM cérébrale à distance de la crise.
- Dosage d'**antiépileptiques** si l'enfant est traité.

* Ces examens ne sont pas tous indispensables lorsque le contexte étiologique est évident. Ils doivent être effectués au moindre doute.

ANTIÉPILEPTIQUES - POSOLOGIES INFANTILES (2)

Clonazépam

RIVOTRIL					
Crise convulsive : charge 0,05 mg/kg IVD puis 0,2 à 0,5 mg/kg/j IV continu	12 amp. 1 mL = 1 mg	4,71	I	65 %	0,39
Per os (épilepsie, douleurs de désafférentation) : 0,1 mg/kg/j à atteindre progressivement	40 cp. quadriséc. 2 mg	2,57	I	65 %	0,06
	500 gttes à 0,25 % (1 gtte = 0,1 mg)	2,06	I	65 %	0,01

Valproate de sodium

DÉPAKINE					
Relais temporaire de la voie orale : bolus 15 mg/kg en 5 min puis relais par perf. continue à un débit de 1 mg/kg/h à adapter pour atteindre un taux sérique autour de 75 mg/mL	4 fl. 400 mg	HOP	II		
Per os : épilepsie : 30 mg/kg/j 2 à 3 prises quotidiennes	40 cp. 200 mg	3,86	II	65 %	0,10
	40 cp. 500 mg	8,85	II	65 %	0,22
Éviter les cp. avant 6 ans, préférer le sirop ou la suspension buvable	40 mL (200 mg/mL)	6,22	II	65 %	0,16
	40 c-mes. 200 mg (fl. de 150 mL)	8,58	II	65 %	0,21
DÉPAKINE CHRONO 500 mg idem 2 prises (libération prolongée)	30 cp. séc. 500 mg	13,12	II	65 %	0,44
MICROPAKINE LP					
Idem ***DÉPAKINE (pédiatrie)*** 2 prises (libération prolongée)	30 sach. à 100 mg	3,94	II	65 %	0,13
	30 sach. à 250 mg	9,04	II	65 %	0,30
	30 sach. à 500 mg	17,53	II	65 %	0,58

La pharmacologie est développée dans le chapitre Neurologie.

DOULEUR DE L'ENFANT (1)

Évaluation de la douleur

Évaluer le type de douleur

• Douleur par excès de nociception.
• Douleur par défaut d'inhibition : douleur neuropathique.

Évaluer son intensité [1]

• À l'aide d'échelles d'auto-évaluation comme l'échelle visuelle analogique.
• À l'aide d'échelles d'hétéro-évaluation chez l'enfant avant 7 ans, adaptées à la situation (douleurs postopératoires, nouveau-né, etc.).
• Chiffrer la douleur permet d'adapter au mieux le suivi thérapeutique.

Traitement de la douleur [1]

Le but du traitement est de soulager rapidement l'enfant douloureux en attendant l'efficacité du traitement étiologique. Il faut savoir rassurer l'enfant et prendre en charge son anxiété associée.

Modalités

Il existe trois paliers thérapeutiques distincts. La réévaluation régulière de la douleur résiduelle permet, en cas d'efficacité insuffisante, d'augmenter la posologie ou de passer au palier supérieur (toujours après avoir éliminé une éventuelle complication passée inaperçue).

– palier I : **antalgiques périphériques** (**paracétamol**, **ac. acétylsalicylique**, **AINS**) ;
– palier II : **antalgiques centraux faibles** (**codéine**, **tramadol**, **nalbuphine**) ;
– palier III : **antalgiques centraux forts** (**morphine**).

• Utilisation de **coanalgésiques** dans les douleurs neuropathiques.
• Traitement étiologique lorsqu'il existe une étiologie curable à la douleur.
• Donner les prises systématiquement (ne pas attendre la récidive de la douleur pour donner la prise suivante d'antalgique).

Médicaments

► *Antalgiques périphériques*
• **Paracétamol** : ***DOLIPRANE*** (15 mg/kg/6 h *per os*) ou ***PERFALGAN*** (15 mg/kg/6 h en IVL 15 min, demi-dose chez le nouveau-né de moins de 10 j).
• **Acide acétylsalicylique** (***ASPÉGIC***) : 60 mg/kg/j en 4 à 6 prises *per os* (50 mg/kg/j en IV).
• Dans les douleurs à composante inflammatoire, on peut utiliser chez l'enfant : **AINS**, **ibuprofène** (***ADVIL***) :
– > 3 mois : 20 à 30 mg/kg/j en 3 ou 4 prises *per os* (dose poids x 4/j de la suspension buvable) ;
– entre 6 et 12 ans : cp. 100 mg, 1 cp./10 kg de poids x 3 prises *per os*/j ;
– après 12 ans : cp. 200 mg, 1 à 2 cp. x 3 prises/j.

► *Antalgiques centraux faibles*
• **Codéine** (après 1 an) : débuter à 2 mg/kg/j de **codéine** base en 4 à 6 prises *per os*, avec maximum de 6 mg/kg/j.
Sous forme de **codéine** seule : ***CODENFAN sirop*** (après 1 an) ou associée au **paracétamol** : ***CODOLIPRANE*** (après 6 ans), ***EFFERALGAN CODÉINE*** (après 3 ans ou > 15 kg).
• **Tramadol** (***TOPALGIC***) : 1 à 2 mg/kg x 3 ou 4 prises/j après 3 ans.
• **Nalbuphine** (***NUBAIN***) : 0,2 mg/kg/6 h en IVL 15 min ou 0,4 mg/kg/6 h en IR.

CONSENSUS

[1] Évaluation et prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans, *Anaes*, 2000, www.has-sante.fr

DOULEUR DE L'ENFANT (2)

► *Antalgiques centraux forts*

• Par exemple, **morphine**, analgésique central le plus puissant préconisé aux urgences, qui a l'avantage de ne pas avoir de dose plafond ; c'est un stupéfiant (prescription selon la règle des 28 j).

• Dose initiale :

– *per os* : 0,5 à 1 mg/kg puis 1 à 3 mg/kg/j en 6 prises ;

– IV : 0,5 à 1 mg/kg/j (commencer par un bolus de 0,1 mg/kg puis réinjecter 0,025 mg/kg toutes les 10 min jusqu'à régression tolérable de la douleur). Utilisation en IV continue ou avec PCA (continu + bolus ou bolus seuls).

• Augmenter par paliers de 30 à 50 % toutes les 8 h jusqu'à disparition de la douleur. Possibilité d'effectuer des bolus intraveineux (sur 5 min) correspondant à la dose horaire, avant les soins douloureux ou en cas d'exacerbation.

• Surveillance : scope, douleur, fréquence respiratoire, conscience. Antidote à proximité ++ (***NARCAN***).

• La **morphine** est utilisée à tout âge mais n'a pas l'AMM avant 6 mois.

• Si un traitement au long cours est nécessaire, dès que les doses utiles sont bien définies, relais oral par dérivé à longue durée d'action : **sulfate de morphine** (***MOSCONTIN***) : donner la dose optimale totale de **morphine** par jour, répartie en 2 ou parfois 3 prises. Ne pas utiliser cette forme pendant la période d'équilibration.

► *Effets secondaires*

• Apnées, défaillance respiratoire en cas de surdosage : administrer l'**antidote de la morphine**, **naloxone** (***NARCAN***) : 10 µg/kg en IVL, renouvelable si besoin.

• Prurit : traiter par **anti-histaminique H_1**.

• Globes vésicaux : nécessitent rarement le sondage.

• Constipation : traiter par exemple par **laxatif**, **lactulose** (***DUPHALAC***).

• Nausées, vomissements : **antiémétique**, **métoclopramide** (***PRIMPÉRAN***) IV.

Chacun de ces effets indésirables peut également être traité par des petites doses de **naloxone** (***NARCAN***) 0,25 µg/kg/j en IV continu.

► *Contre-indications*

• Douleur abdominale aiguë inexpliquée.

• Traumatisme crânien, troubles de conscience.

• Insuffisance respiratoire, insuffisance hépatocellulaire.

• Troubles hémodynamiques.

► *Coanalgésiques*

Utiles dans les douleurs neuropathiques :

– pour les douleurs de fond : **amitriptyline** (***LAROXYL***) : 0,3 à 2 mg/kg/j (soit 0,3 à 2 gttes/kg/j *per os* en 1 à 2 prises ou bien en IV continue) ;

– pour les fulgurances : **clonazépam** (***RIVOTRIL***) : 0,05 à 0,1 mg/kg/j (soit 0,5 à 1 gtte/kg/j *per os* en 1 à 2 prises ou bien en IV continue).

Prévention de la douleur

EMLA (lidocaïne + prilocaïne) tube de crème ou patch

À appliquer 1 h minimum avant prise de sang, ponction lombaire, injection, etc.
Permet une anesthésie superficielle de 4-5 mm profondeur.

Anesthésie locale

XYLOCAÏNE injectable 1% (suture de plaie).
XYLOCAÏNE nébuliseur 5% (anesthésie des voies aériennes supérieures, muqueuses buccales, cutanée).

Protoxyde d'azote (*KALINOX*)

Gaz sédatif et analgésique (vigilance conservée sans réelle anesthésie) avec masque parfumé. Délai d'action d'environ 3 min avec arrêt de l'effet 5 min après l'arrêt de l'inhalation.
Indication : sutures, ponction lombaire, soins de brûlure, aide à la petite chirurgie ambulatoire, etc.
Contre-indication : pneumothorax, traumatisme crânien sévère, hypertension intracrânienne, vomissements en jet, distension gazeuse abdominale.

TROUBLE DÉFICITAIRE DE L'ATTENTION AVEC HYPERACTIVITÉ

Il regroupe une hyperactivité, un déficit attentionnel, une impulsivité ; chez un enfant dont les troubles durent depuis plus de 6 mois et ont commencé avant l'âge de 7 ans.

Diagnostic différentiel

Diverses pathologies peuvent présenter un tableau d'hyperactivité en plus de leurs caractéristiques propres.

Pathologies organiques

Hyperthyroïdie, hypoglycémie, intoxication au plomb, divers troubles neurologiques avec ou sans retard mental.

Pathologies psychiatriques

Autisme, dépression ou manie, environnement social perturbé, comportement oppositionnel.

Traitement

Approche familiale

Informations et soutien adaptés aux familles : guidance interactive.

Abord psychothérapique

Il vise à diminuer l'agitation motrice, améliorer le contrôle des impulsions et de la coordination motrice, améliorer les interactions sociales. Il associe prise en charge de groupe et thérapie individuelle.

Traitement médicamenteux

Controversé, c'est un appoint à l'abord psychothérapique, surtout en cas d'hyperactivité invalidante.

En traitement de fond, on peut dans certains cas utiliser après l'âge de 6 ans un **psychostimulant**, **méthylphénidate** (***RITALINE***) : 0,3 mg/kg/j en 2 prises à distance des repas ; puis augmenter progressivement en plusieurs semaines jusqu'à 0,5 à 1 mg/kg/j (maximum 2 mg/kg/j). Prescription réservée aux neurologues, psychiatres, pédiatres (prescription hospitalière initiale). Ce traitement est efficace dans 75 % des cas dans les 15 j ; l'amélioration des résultats scolaires semblerait toutefois de courte durée dans beaucoup de cas. Ce traitement peut être prolongé plusieurs mois ou années ; le suivi peut être optimisé avec des échelles de comportement.

Évolution

Risque important

- Persistance des symptômes à l'adolescence, voire à l'âge adulte.
- Échec scolaire.
- Comportement antisocial.
- Abus des substances toxiques.

Facteurs de bon pronostic

- Statut économique et social élevé.
- Bon niveau intellectuel.
- Bonne acceptation de la part de l'entourage.
- Absence d'agressivité.

Plus les symptômes sont importants et durent longtemps, moins le pronostic est bon, d'où l'importance d'un traitement efficace.

PSYCHOSTIMULANT

■ Méthylphénidate

RITALINE					
Syndrome hyperkinétique : 0,3 à 0,5 mg/kg/j (max. 1 mg/kg/j) en 2 prises à distance des repas : posologie à atteindre progressivement	30 cp. 10 mg 28 gél. LP 20 mg 28 gél. LP 30 mg 28 gél. LP 40 mg	6,92 26,49 33,41 41,48	S S S S	65 % 65 % 65 % 65 %	0,23 0,95 1,19 1,48
CONCERTA LP					
Syndrome hyperkinétique : 1 prise/j le matin Dose initiale de 18 mg puis augmentation par paliers toutes les sem. Poso. max. : 54 mg/j	28 cp. 18 mg 28 cp. 36 mg	42,82 56,39	S S	65 % 65 %	1,53 2,01

PROPRIÉTÉS

Stimulant du système nerveux central ; augmente la concentration des monoamines dans les fentes synaptiques. Absorption rapide, à peu près complète ; biodisponibilité de 30 % (1er passage hépatique) ; demi-vie d'élimination 2 h ; excrétion à 90 % dans les urines sous forme de métabolites.

INDICATIONS

Syndrome hyperkinétique non amélioré par l'abord psychothérapique.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **méthylphénidate**.
Manifestations d'angoisse ou psychotiques.
Hyperthyroïdie.
Affections cardiovasculaires sévères.
Glaucome.
Antécédents personnels ou familiaux de tics moteurs, maladie de Gilles de la Tourette.
Âge < 6 ans.
Fille en âge de procréer.
Traitement par **IMAO** non sélectifs.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prescription réservée aux neurologues, psychiatres, pédiatres ; règle des 28 j ; renouvellement non restreint ; prescription hospitalière initiale et annuelle.
Prudence en cas d'épilepsie.
Surveiller la tension artérielle.
Respecter des périodes d'arrêt du traitement (pendant les vacances).
Risque de dépendance psychique.
Positivation des contrôles antidopage.
Éviter l'absorption d'alcool.

EFFETS SECONDAIRES

Nervosité, insomnies (diminuer les doses, donner le matin).
Diminution passagère de l'appétit.
Plus rarement : céphalées, somnolence, vertiges, dyskinésies, troubles de l'accommodation, exacerbation de tics.
Douleurs abdominales, nausées, vomissements, sécheresse buccale.
Possibilité de ralentissement de la croissance sans retentissement sur la taille finale.
Augmentation des transaminases, rarement hépatite sévère.
Occasionnellement : palpitations, tachycardie, HTA.
Hypersensibilité (éruption, prurit, arthralgies, etc.).
Risque carcinogène chez l'animal, non constaté chez l'homme.
Potentiel tératogène non exclu.
Surdosage : vomissements, tremblements, hyperréflexie, convulsions, agitation, confusion, hallucinations, céphalées, HTA, tachycardie, réactions vasomotrices, mydriase. Traitement symptomatique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

IMAOnon sélectifs contre-indiqués.
Déconseillés : **vasopresseurs**, alcool, **guanéthidine**.
Diminuer la posologie d'**anticonvulsivants**, de **phénylbutazone**, de **tricycliques**.
Arrêter le traitement avant une anesthésie par **halogénés**.

SOMMEIL DE L'ENFANT (TROUBLES DU)

Insomnies

Étiologie

► *Rechercher une cause exogène*

• Pathologie intercurrente (asthme, allergie alimentaire, poussée dentaire, coliques, etc.).
• Cause environnementale (bruit, etc.).
• Erreurs de régime chez le nourrisson.

► *Rechercher une cause psychologique*

• Peurs du coucher (obscurité, fantômes, etc.).
• Angoisse de séparation.
• Relation opposante avec les parents.
• S'assurer de l'absence de maladie psychiatrique sous-jacente.

Traitement

Le plus souvent, des mesures éducatives simples et un soutien psychologique permettent de bien améliorer la situation (veilleuse la nuit, porte entrouverte, comportement adapté des parents, respect des rites d'endormissement, etc.).
En cas d'échec, si l'insomnie est mal vécue par l'enfant, il est possible d'utiliser un traitement médicamenteux sur une courte durée, par exemple **anti-histaminique H_1, niaprazine** (***NOPRON***) : 0,7 à 1 mg/kg/j en 1 prise le soir (réserver à l'enfant de plus de 3 ans). Ne pas utiliser d'**hypnotiques** puissants, dont les effets secondaires sont trop importants.

Parasomnies

Cauchemars

Très fréquents entre 3 et 5 ans, ils ne nécessitent un traitement qu'en cas de troubles sous-jacents relevant d'une psychothérapie.

Terreurs nocturnes

Elles touchent les enfants de 3 à 6 ans : éveil brutal avec peur intense, hallucinations, impossibilité de contact, amnésie de l'épisode.
Les épisodes peu fréquents ne nécessitent pas de traitement, mais leur répétition peut faire envisager une prise en charge comportementale (relaxation, etc.), voire un traitement médicamenteux, par exemple **antidépresseur tricyclique**, **imipramine** (***TOFRANIL***) : 10 à 30 mg le soir au coucher.

Somnambulisme

Fréquent, il débute souvent entre 4 et 8 ans. Le somnambulisme ne nécessite pas de traitement sauf dans les formes sévères avec épisodes répétés, déambulation prolongée, prise de risques faisant craindre la survenue d'un accident.
On propose alors une prise en charge comportementale (relaxation, etc.), voire un traitement médicamenteux par **antidépresseur**.

Somniloquie, bruxisme

Fréquents, ils ne nécessitent habituellement pas de traitement. Chez le grand enfant (2e dentition), le bruxisme peut nécessiter une gouttière plastique la nuit pour éviter des anomalies de positionnement dentaire.

Rythmies d'endormissement

Elles sont fréquentes. Se poser la question d'un terrain psychiatrique si elles persistent au-delà de 3 ans.

NOTES

CARDIOPATHIES CONGÉNITALES INSUFFISANCE CARDIAQUE (1)

Cardiopathies

Cardiopathies cyanogènes

- Transposition des gros vaisseaux.
- Sténose ou atrésie pulmonaire avec ou sans communication interventriculaire.
- Atrésie tricuspide.
- Retour veineux pulmonaire anormal total (s'il est bloqué : association à OAP).
- Maladie d'Ebstein.
- Ventricule unique, tronc artériel commun.
- À part : hypertension artérielle pulmonaire chez un enfant qui a toujours un canal artériel ou un foramen ovale perméable.

Cardiopathies avec insuffisance cardiaque prédominante

- Obstacles à l'éjection : rétrécissement aortique, coarctation de l'aorte.
- Augmentation globale de débit : fistules artério-veineuses périphériques.
- Myocardiopathies (métaboliques, infectieuses ou idiopathiques).
- Hyperdébit pulmonaire : communication interventriculaire, persistance du canal artériel, canal atrioventriculaire, tronc artériel commun.

Traitement

La plupart des cardiopathies congénitales imposent un traitement chirurgical plus ou moins urgent. Ce traitement, curatif ou palliatif, est à envisager en centre spécialisé.

Le traitement d'attente de la chirurgie comprend :

– le traitement de l'insuffisance cardiaque (*cf.* Insuffisance cardiaque) ;

– des transfusions globulaires, pouvant être utilisées dans les shunts gauche-droite pour maintenir une hémoglobine > 15 g/dL, donc augmenter la viscosité sanguine et diminuer le shunt ;

– dans les tétralogies de Fallot, en cas de malaise, l'injection d'un **bêtabloquant**, **propranolol** (***AVLOCARDYL***) : 0,05 à 0,1 mg/kg (titrer en injectant progressivement sous surveillance stricte de la fréquence cardiaque) ; puis un relais par ***AVLOCARDYL*** *per os* 25 à 50 mg/m²/j en 3 prises ;

– dans les cardiopathies ducto-dépendantes, l'utilisation de **prostaglandines**, **alprostadil** (***PROSTINE VR***) : 0,05 à 0,2 µg/kg/min en IV continue pour maintenir le canal artériel ouvert et éviter une décompensation brutale. La ***PROSTINE*** maintient également l'aorte ouverte dans les coarctations de l'aorte.

- Débuter ce traitement en urgence devant une transposition des gros vaisseaux en attente d'une atrioseptotomie de Rashkind (urgente +++), une cardiopathie cyanogène mal tolérée, un choc cardiogénique avec pouls fémoraux abolis chez le nouveau-né.
- Prévoir matériel pour intuber et ventiler l'enfant en raison du risque d'apnées sous ***PROSTINE***.

Insuffisance cardiaque du nourrisson

Étiologies

- Cardiopathies congénitales :

– obstacles à l'éjection (palper les pouls fémoraux +++) ;

– augmentation de débit, notamment persistance du canal artériel, CIV ;

– insuffisance valvulaire mitrale ou aortique.

- Myocardiopathies métaboliques, infectieuses, toxiques, etc.
- Ischémie myocardique post-anoxique ou secondaire à une anomalie coronaire.
- Poussée d'HTA.
- Troubles du rythme ou de conduction cardiaque :

– tachycardie supraventriculaire ;

– TV, FV, torsades de pointes ;

– BAV complet.

Bilan

– Radiographie de thorax.
– ECG.
– Échographie cardiaque + Doppler : permet de faire le diagnostic et d'évaluer le retentissement.
– Gaz du sang, lactates.
– Groupe Rh RAI, NFS plaquettes, ionogramme sanguin, calcémie, hémostase, transaminases.

CARDIOPATHIES CONGÉNITALES INSUFFISANCE CARDIAQUE (2)

Traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë

► *Mesures générales*

• Hospitalisation en unité de soins intensifs, mise en proclive.

• Oxygénothérapie nasale voire intubation + ventilation ± sédation pour diminuer la consommation en oxygène.

• Arrêt alimentaire, sonde gastrique, perfusion : glucosé 5 % + **électrolytes** : 60 mL/kg/j (restriction hydrique et restriction sodée initiale). En l'absence de signes de choc, reprendre rapidement une alimentation par gavage gastrique pour permettre un apport calorique satisfaisant.

► *Lutte contre l'œdème pulmonaire*

• **Diurétiques**, **furosémide** (***LASILIX***) : 1 mg/kg en IVL 15 min renouvelable.

• Médicaments tonicardiaques : en contexte aigu, utilisation de **dobutamine** : 5 à 20 µg/kg/min en perfusion continue voire **tonicardiaque**, **milrinone** (***COROTROPE***) 50 µg/kg en IV sur 10 min puis 25 à 45 µg/kg/h.

► *Mesures spécifiques*

• Ponction d'un épanchement péricardique en cas de tamponnade.

• **Prostaglandines**, **alprostadil** (***PROSTINE VR***) : en cas de suspicion de cardiopathie ducto-dépendante (*cf.* Traitement des cardiopathies) ; elle a en plus une action vasodilatatrice.

• Traitement d'une HTA.

• Discuter **anti-inflammatoires**, **prednisone** (***CORTANCYL***) 1 à 2 mg/kg/j en cas de myocardiopathie supposée virale.

► *En cas de gros canal artériel persistant*

• Attendre la fermeture spontanée, si bien toléré.

• Cure d'**AINS**, **indométacine** (***INDOCID***) : 0,2 mg/kg à H0, 0,1 mg/kg à H12 et H24 (fermeture du canal par inhibition de la synthèse de prostaglandines) ; contre-indiquée en cas d'entérocolite, d'insuffisance rénale, de troubles de la coagulation, d'ictère intense.

Arrêter l'alimentation, restreindre les apports hydriques et surveiller la diurèse pendant l'administration.

• Ligature chirurgicale en cas d'échec de l'***INDOCID*** et insuffisance cardiaque importante.

► *En cas de trouble du rythme ou de conduction*

Réduire le trouble en urgence si mal toléré puis demander un avis spécialisé ; faire un ionogramme sanguin (kaliémie, calcémie +++).

• Bradycardie extrême, bloc auriculo-ventriculaire : **anticholinergique**, **atropine** (***ATROPINE***) : 20 µg/kg IVD renouvelable, voire pose d'un pacemaker.

• Tachycardie supraventriculaire : **antiarythmique**, **adénosine triphosphate** (***STRIADYNE***) : 1 à 2 mg/kg IVD (20 mg maximum), voire cardioversion si très mauvaise tolérance.

• Tachycardie ventriculaire : selon l'urgence cardioversion ou **antiarythmique**, **lidocaïne** (***XYLOCAÏNE***) : 1 mg/kg IVDL.

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

Restriction hydrosodée.

Médicaments utilisables :

• ***LASILIX*** : 1 à 3 mg/kg/j en 3 prises *per os*.

• **Tonicardiaques**, **digoxine** (***DIGOXINE***) *per os* :

Posologie de la digoxine chez l'enfant

• < 3 kg : 15 µg/kg puis 15 µg/kg/j en 3 prises.
• 3 à 6 kg : 20 µg/kg puis 20 µg/kg/j en 3 prises.
• 6 à 12 kg : 15 µg/kg puis 15 µg/kg/j en 3 prises.
• 12 à 24 kg : 10 µg/kg puis 10 µg/kg/j en 3 prises.
• > 24 kg : 7 µg/kg puis 7 µg/kg/j en 3 prises.

En cas d'utilisation intraveineuse (insuffisance cardiaque aiguë, en l'absence de choc), multiplier par 0,7 les doses orales.

En cas d'inefficacité ou de suspicion de surdosage, effectuer un taux sérique à H8 d'une prise (taux thérapeutique 0,5 à 2,5 µg/L).

• **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion**, **énalapril** (***RENITEC***) : 0,5 à 1 mg/kg/j en 1 ou 2 prises *per os* ; posologie à atteindre progressivement, surveiller fonction rénale et kaliémie.

MALADIE DE KAWASAKI

Généralités

Il s'agit d'une vascularite aiguë, systémique d'origine inconnue, décrite au Japon en 1967, touchant surtout les nourrissons et les jeunes enfants < 5 ans, ubiquitaire, mais beaucoup plus fréquente en Asie qu'en Europe. Le pronostic de la maladie est dominé par le risque d'atteinte cardiaque (anévrysme coronaire ++).

Diagnostic

À évoquer devant toute fièvre > 5 j chez l'enfant surtout en cas d'altération de l'état général.

Critères diagnostiques

- Fièvre > 5 j
- Éruption cutanée non spécifique
- Conjonctivite bilatérale aseptique
- Atteinte muqueuse : chéilite, pharyngite, glossite
- Modification des extrémités : érythème palmo-plantaire, œdème du dos, des mains ou des pieds
- Adénopathies cervicales de diamètre > 15 mm

Le diagnostic est retenu en présence d'au moins 4 des 5 autres critères que la fièvre.

Il existe de nombreuses formes incomplètes ou atypiques. En l'absence d'autre pathologie pouvant expliquer les symptômes, la résolution de la fièvre et l'amélioration spectaculaire de l'état général après traitement d'épreuve peuvent être considérées comme un bon critère diagnostique. Dans ce cas, la desquamation péri-inguéale des doigts et des orteils survenant vers J10–J15 est aussi un critère diagnostique rétrospectif.

Bilan biologique et radiologique

Aucun examen n'est spécifique de la maladie de Kawasaki.
Il existe toujours un syndrome inflammatoire important avec polynucléose neutrophile et CRP élevée.
On recherchera également une cytolyse hépatique et une augmentation des γGT, une hypoalbuminémie (péjoratif), une leucocyturie aseptique, une méningite aseptique. Une thrombocytose importante est constante mais retardée vers J10-J15.
L'échographie abdominale peut mettre en évidence un hydrocholécyste.
L'ECG recherche des troubles du rythme.
L'échocardiographie recherche une péricardite, une myocardite ou une endocardite à la phase initiale ; des anévrysmes des coronaires à la phase secondaire.

Traitement

Il permet la résolution rapide de la fièvre et des signes cliniques mais surtout prévient l'apparition des lésions cardiaques s'il est administré dans les 10 j après le début de la fièvre :
– **immunoglobulines polyvalentes** (***TÉGÉLINE***) : 2 g/kg en IVL sur au moins 6 h (risque de choc immuno-allergique) ;
– associées à **acétylsalicylate de lysine** (***ASPÉGIC***) à dose anti-inflammatoire (80 à 100 mg/kg/j en 4 prises) jusqu'à normalisation de la CRP puis à dose antiagrégante (5 à 10 mg/kg/j en 1 prise) pendant au moins 3 mois et plus si lésion coronaire.
En cas de persistance des symptômes après une première cure d'**immunoglobulines polyvalentes**, une deuxième dose doit être administrée, puis on peut essayer des bolus de **corticoïdes** en IV.

Évolution

En l'absence de traitement, des lésions coronaires surviennent dans 20 % des cas avec risque de décès par trouble du rythme, thrombose ou rupture et risque de séquelles définitives (1 fois sur 2) constituant la première cause de cardiopathie acquise en France.
Après traitement, le risque d'atteinte coronaire diminue à moins de 5 %. Un suivi échocardiographique est indispensable pendant au moins un an ou plus si atteinte coronaire.

NOTES

HYPERTENSION ARTÉRIELLE (HTA) DE L'ENFANT (1)

Mesure au repos, en position allongée, avec brassard recouvrant les 2/3 du bras. Nécessité de plusieurs mesures dans ces conditions. Se méfier des HTA transitoires (syndrome douloureux, hypercapnie, HTIC, etc.).
Définition de l'HTA (selon les percentiles) :
• **HTA limite** : entre le 90e et le 95e p.
• **HTA confirmée** : > 95e p.
• **HTA menaçante** : > 95e p. + 30 mmHg
En pratique, points de repère pour HTA menaçante nécessitant un traitement immédiat :
– nouveau-né : TAs > 120 mmHg, TAd > 85 mmHg ;
– 6 sem.-4 ans : TAs > 140 mmHg, TAd > 95 mmHg ;
– 4-18 ans : normes selon la taille :
120 cm : TAs > 150 mmHg, TAd > 105 mmHg
160 cm : TAs > 170 mmHg, TAd > 110 mmHg

Étiologies principales

Causes

► *Causes rénales (60 %)*
• Glomérulonéphrites aiguës et glomérulopathies chroniques.
• Syndrome hémolytique et urémique.
• Polykystose rénale, tumeur rénale ou périrénale.
• Insuffisance rénale aiguë ou chronique.
• Hypoplasies segmentaires, reins cicatriciels de pyélonéphrites.
• Sténose de l'artère rénale (15 % environ des HTA), qu'elle soit idiopathique ou intégrée dans une maladie générale (Recklinghausen, dysplasie fibromusculaire, etc.).
En rapprocher les compressions extrinsèques et les thromboses de l'artère rénale du nouveau-né.

► *Coarctation de l'aorte (15 %)*

► *Phéochromocytome (1 %)*

► *Causes endocriniennes et métaboliques*
Syndrome de Cushing, hyperaldostéronisme, hyperthyroïdie, déficit 11-hydroxylase, hypercalcémie, hypercapnie.

► *Causes toxiques et médicamenteuses*
Plomb, mercure, gouttes nasales vasoconstrictrices, corticothérapie, **AINS**, érythropoïétine, réglisse, etc.

► *Idiopathique (15 à 20 %)*
Il s'agit le plus souvent dans ce cas d'un adolescent asymptomatique en surpoids avec une HTA modérée.

Bilan étiologique

► *HTA limite (intérêt du Holter tensionnel)*

– Ionogramme sanguin, urée, créatinine, calcémie, glycémie.
– Uricémie, profil lipidique.
– Recherche de protéinurie, hématurie, glycosurie.
– Échographie rénale.

► *HTA confirmée*
Poursuivre la recherche étiologique, selon l'orientation du bilan initial.

– Catécholamines urinaires et dérivés métoxylés, voire scanner abdominal.
– Écho-Doppler rénal, et au moindre doute angio-scanner ou angio-IRM voire artériographie.
– Échographie cardiaque (crosse de l'aorte ++).
– Aldostérone, ARP.
– Cortisol libre urinaire.
– Ponction biopsie rénale en cas de doute sur une néphropathie.

Complications

Chroniques

• Retard de croissance staturo-pondérale.
• Rétinopathie hypertensive.
• Néphropathie hypertensive.
• Hypertrophie ventriculaire gauche.

Aiguës

• Manifestations hémorragiques (épistaxis ++).
• Cérébrales : céphalées, vertiges, bourdonnements, paresthésie, ou plus grave : convulsions, hémiplégie, paralysie faciale, amaurose, coma (encéphalopathie hypertensive).
• Insuffisance cardiaque aiguë.

Bilan de surveillance du retentissement

– Fond d'œil.
– Échographie cardiaque, ECG, radiographie de thorax.
– Recherche protéinurie, glycosurie.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE (HTA) DE L'ENFANT (2)

Traitement de la crise d'HTA

Moyens

• **Inhibiteurs calciques**, **nifédipine** (***ADALATE***) : par voie orale : 0,25 mg/kg ; doubler si besoin après 20 min. Maximum : 10 mg par prise, jusqu'à 4 à 6 prises/j (contre-indication +++ avant 6 mois).

• **Inhibiteurs calciques**, **nicardipine** (***LOXEN***) : en IV continue 0,5 à 3 µg/kg/min (si urgence vitale, bolus initial de 10 à 20 µg/kg en 10 min).

• **bêtabloquants**, **labétalol** (***TRANDATE***) : 0,3 mg/kg en IV 1 min, si besoin renouveler voire doubler la dose après 10 min (maximum 20 mg) puis 2 à 25 mg/kg/j en IVC.

Indications

► *HTA peu symptomatique*
ADALATE *per os*.

► *Insuffisance cardiaque*
LOXEN IV + **diurétiques**, **furosémide** (***LASILIX***) : 1 à 2 mg/kg IVL 30 min renouvelable.

► *Encéphalopathie hypertensive*
TRANDATE + ***LOXEN*** en IV.

► *Sténose de l'artère rénale*
LOXEN IV qui permet une baisse de TA plus contrôlée qu'***ADALATE***. En effet il existe un risque de thrombose sur chute tensionnelle rapide.

► *Phéochromocytome*
Préférer un **bêtabloquant** (***TRANDATE***) en IV.

► *HTA par surcharge hydrosodée*
En cas de non-réponse à une restriction hydrosodée majeure et de fortes doses de ***LASILIX*** (jusqu'à 10 mg/kg/j), proposer une épuration extra-rénale.

► *Nouveau-né*
LOXEN IV pour éviter les chutes de TA brutales.
Contre-indication de l'*ADALATE* à action immédiate avant 6 mois.

Objectif

Obtenir une TA non menaçante en 1 h, normale en 24 à 48 h.

Traitement de fond

Traitement étiologique

Chirurgical en cas de phéochromocytome, de coarctation de l'aorte. Chirurgie ou angioplastie endoluminale percutanée en cas de sténose de l'artère rénale.

Règles hygiénodiététiques

Activité physique, correction de l'obésité, régime sans supplément de sel (2 à 3 mEq/kg/j).

Médicaments

• **bêtabloquants**, **acébutolol** (***SECTRAL***) : 1re prise 2 mg/kg puis augmenter sur 3 j : 5 à 15 mg/kg/j en 2 prises.

• **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion**, **énalapril** (***RENITEC***) : 1re prise : 0,05 mg/kg (nourrisson) ; 2,5 mg (grand enfant) puis 0,2 à 0,75 mg/kg/j en 1 prise. Prudence en cas de sténose de l'artère rénale ou d'insuffisance rénale ; surveillance créatininémie.

• ***ADALATE LP*** : 1re prise 0,25 mg/kg puis 0,5 à 3 mg/kg/j en 2 ou 3 prises.

Traitement initial par monothérapie. Les traitements par **IEC** ou par **bêtabloquants** sont les plus efficaces (70-80 % de normalisation de la TA). Associer 2 médicaments en cas d'échec d'une monothérapie à pleine dose avec bonne compliance.

ASTHME DE L'ENFANT (1)

Dans tous les cas, **antitussifs** et **sédatifs** sont contre-indiqués.

Évaluation de la sévérité

Reconnaître une crise sévère ou à haut risque :

Interrogatoire

- Antécédents de crises sévères (séjour en USI ++).
- Fortement symptomatique dans le mois précédent.
- Corticodépendance, crise survenant sous **corticoïdes** systémiques.
- Arrêt récent ou mauvaise observance du traitement de fond.

Examen clinique

- Difficultés pour parler.
- Polypnée intense (> 50/min avant 5 ans, > 40/min après 5 ans), tirage important.
- Tachycardie (> 140/min avant 5 ans, > 120/min après 5 ans), sueurs, HTA.
- DEP < 50 % des valeurs théoriques.
- Mauvaise réponse aux **bronchodilatateurs**.

Gaz du sang : normo- ou hypercapnie ++

Signes de gravité extrême imposant une hospitalisation en USI (transfert par Samu)

- Murmure vésiculaire aboli, absence de sibilants.
- Irrégularités respiratoires, épuisement.
- Cyanose, saturation < 90 %.
- Emphysème sous-cutané, pneumomédiastin, pneumothorax.
- Troubles de conscience.
- Bradycardie, hypotension.

Traitement de la crise

Traitement de la crise usuelle

- **Bronchodilatateurs** β_2**-adrénergiques**, **salbutamol** (***VENTOLINE***) : 2 bouffées avec chambre d'inhalation, renouvelable 3 fois en 60 min.
- Si insuffisant, adjoindre des **corticoïdes de synthèse**, **prednisone** (***CORTANCYL***) : 2 mg/kg en 1 prise (80 mg maximum).
- Apprécier l'efficacité :

– échec : transfert en milieu hospitalier, tout en répétant les bouffées de ***VENTOLINE*** ;

– succès (DEP > 80 % des valeurs usuelles) : poursuivre à domicile ***VENTOLINE spray*** : 2 bouffées x 4/j, pendant 3-4 j puis décroissance sur 1 sem., ***CORTANCYL*** (si institué pour traiter la crise) : 1 à 2 mg/kg/j (maximum 80 mg) en 1 prise le matin pendant 3 à 5 j. Kinésithérapie respiratoire.

Traitement de la crise sévère

L'asthme tue.
Les effets secondaires graves des traitements de la crise d'asthme sont exceptionnels.
= NE PAS « SOUS-TRAITER »

Aux urgences, bilan ne devant pas retarder le traitement :
– Saturation GDS selon clinique.
– DEP *(peak flow)* avant et après β_2**-adrénergiques** (après 5 ans si paramètre habituellement surveillé).
– Radio de thorax si fièvre élevée, asymétrie auscultatoire, doute diagnostique, crainte d'une complication.

- **Bronchodilatateurs**, **salbutamol** (***VENTOLINE***) : solution pour nébulisations : 1 unidose de 2,5 mL = 1,25 mg (enfant < 15 kg), 2,5 mL = 2,5 mg (enfant de 15 à 30 kg), 2,5 mL = 5 mg (enfant > 30 kg), mélangée avec **ipratropium bromure** (***ATROVENT***) unidose de 2 mL = 250 µg un aérosol sur 2 (remplacer par 2 mL de sérum physiologique en alternance). Nébuliser avec O_2 6 L/min. Nébuliser en continu jusqu'à disparition des signes de gravité.
- **Corticoïdes de synthèse**, **prednisone** (***CORTANCYL***) : 2 mg/kg en 1 prise *per os*.

Réévaluation +++ (FC, FR, TA, saturation, DEP, signes de lutte, auscultation).

► *Amélioration franche dès le premier aérosol, persistant après espacement des aérosols et 3 h de surveillance*

Retour à domicile si le contexte le permet (pas d'antécédent d'hospitalisation en USI, pas d'asthme instable sur le dernier mois, contexte social favorable) avec :
– ***VENTOLINE spray*** : 2 bouffées x 4/j pendant 3-4 j puis décroissance sur 7 j ;
– ***CORTANCYL*** 1 à 2 mg/kg/j en 1 prise matinale pendant 5 j.
– Kinésithérapie respiratoire.
– Revoir le traitement de fond.

ASTHME DE L'ENFANT (2)

► *Stabilisation*
• Hospitalisation.
• Oxygénothérapie pour saturation > 94 %.
• Bonne hydratation : 2,2 L/m²/j.
• ***CORTANCYL*** 1 à 2 mg/kg/j en 1 prise par jour.
• Poursuivre les nébulisations de ***VENTOLINE*** en continu jusqu'à disparition de tout signe de gravité puis toutes les 3 à 4 h, puis adapter la fréquence à la clinique (sevrage progressif avec relais par ***VENTOLINE spray***).
• Kinésithérapie respiratoire en phase sécrétante (après levée du spasme).
• Antibiothérapie en cas d'infection pulmonaire associée.

► *Aggravation (ou d'emblée, si très sévère)*
• Hospitalisation en USI (**la résistance au traitement définit l'état de mal asthmatique**).

Bilan
– Radio de thorax.
– Gaz du sang.
– NFS, CRP.
– Ionogramme sanguin.

• Oxygénothérapie nasale.
• Arrêt alimentaire. Perfusion 2 L/m²/j (glucosé 5 % + électrolytes).
• **Corticoïdes de synthèse**, **méthylprednisolone** (***SOLUMÉDROL***) : 0,5 à 1 mg/kg IVD toutes les 6 h.
• Nébuliser en continu en **doublant** voire triplant les doses de **salbutamol**, soit pour une préparation à nébuliser sur 2 h : 2 mg/kg de **salbutamol** + 750 µg d'**ipratropium bromure** dans du sérum physiologique qsp 30 mL.
• Débuter **salbutamol** IV : dose de charge 5 µg/kg en 5 min puis 0,1 à 0,3 µg/kg/min, à diminuer dès amélioration (surveiller la kaliémie, la tachycardie obligatoire reflète avant tout la sévérité de la crise et ne doit pas faire diminuer le traitement).
• Antibiothérapie si infection associée : **aminopénicilline**, **amoxicilline** (***CLAMOXYL***) : 100 mg/kg/j en 3 inj. IVDL et/ou **josamycine** (***JOSACINE***) : 50 mg/kg/j en 2 prises *per os*.
• Surveillance
– Scope, FC, TA, T°C.
– FR, saturation, signes de lutte.
– GDS.
– Kaliémie.
– Radiographie thoracique.
• En cas d'échec de ce traitement : intubation + ventilation assistée.

Complications de la crise

• Risque d'arrêt cardiorespiratoire dans les crises très sévères. Les décès par asthme sont très souvent consécutifs à une maladie de fond mal contrôlée ou une crise insuffisamment traitée.
• Emphysème sous-cutané, pneumothorax, pneumomédiastin.
• Troubles de ventilation (atélectasies, emphysème obstructif).

Dans tous les cas, chercher un facteur déclenchant à la crise et réévaluer le traitement de fond.

Traitement de fond

Thérapeutique inhalée

• < 2 ans : chambre d'inhalation avec masque facial ou nébuliseur.
• 2 à 5 ans : chambre d'inhalation.
• > 5 ans : inhalateur de poudre ou chambre d'inhalation.
• À l'adolescence : aérosol doseur conventionnel.
Importance d'évaluation de la technique ++.

Contrôle de l'environnement

• Lutte contre les acariens : suppression moquette, tapis, etc., diminution de l'humidité (aération), housse antiacariens, acaricides, etc.
• Éloignement des animaux domestiques.
• Lutte contre les blattes.
• Diminution des contacts avec les pollens, les moisissures (environnement humide).
• Suppression du tabagisme passif.

ASTHME DE L'ENFANT (3)

Asthme du grand enfant (> 2 ans)
Dans tous les cas, contrôle de l'environnement (acariens, animaux, tabagisme passif, etc.).

► *Asthme intermittent*

– Symptômes diurnes survenant moins d'une fois/sem.
– Symptômes nocturnes survenant moins de 2 fois/mois.
– Activité non restreinte.
– DEP > 80% de la valeur théorique, variations circadiennes < 20 %.

Bronchodilatateurs β_2-stimulants, salbutamol (*VENTOLINE*) inhalé à la demande : 2 bouffées en cas de crise, renouvelable à 3-4 reprises sur 1 h ; consulter si la crise ne s'améliore pas.

► *Asthme persistant léger*

– Symptômes diurnes survenant plus d'une fois/sem. mais moins d'une fois/j (soit 2 à 6 symptômes/sem.).
– Symptômes nocturnes survenant plus de 2 fois/mois mais moins d'une fois/sem. (soit 2 à 3 symptômes/mois).
– Activité non restreinte.
– DEP > 80% de la valeur théorique, variations circadiennes 20 à 30 %.

• **Corticoïdes inhalés, béclométasone dipropionate (*BÉCOTIDE 250*)** : 1 bouffée x 2/j.
+ **Bronchodilatateurs β_2-stimulants, salbutamol (*VENTOLINE*)** inhalé à la demande.
• En cas de monosensibilisation aux pollens ou aux acariens ou aux moisissures suivantes (*Alternaria*, *Cladosporium*), possibilité d'entreprendre une désensibilisation si les symptômes se maintiennent depuis plus de 2 ans. La désensibilisation est réévaluée après 6 mois et poursuivie uniquement si elle est efficace.

► *Asthme persistant modéré*

– Symptômes diurnes survenant plus d'une fois/j.
– Symptômes nocturnes survenant plus d'une fois/sem.
– Activité gênée.
– DEP entre 60 et 80 % de la valeur théorique, variations circadiennes > 30 %.

• **Corticoïdes inhalés, fluticasone dipropionate (*FLIXOTIDE 50*)**, 1 bouffée x 2/j.
• + **Bronchodilatateurs β_2-stimulants de longue durée d'action** (AMM > 4 ans), **formotérol (*FORADIL*)** inhalés, poudre pour inhalation : 1 dose x 2/j ; ou **inhibiteur des récepteurs des leucotriènes** (après 6 ans), **montélukast (*SINGULAIR*)** : 1 cp. à 5 mg/j le soir à distance du repas.
• + **Bronchodilatateurs β_2-stimulants** à la demande.

► *Asthme persistant sévère*

– Symptômes diurnes survenant plus d'une fois/j.
– Symptômes nocturnes fréquents.
– Activité limitée.
– DEP < 60 % de la valeur théorique, variations circadiennes > 30 %.

• **Corticoïdes inhalés**, ***BÉCOTIDE 250*** ou ***FLIXOTIDE 50*** : 2 bouffées x 2/j.
• + **Bronchodilatateurs β_2-stimulants de longue durée d'action** (AMM > 4 ans), **salmétérol (*SEREVENT*)** inhalés, spray : 2 bouffées x 2/j (ou ***DISKUS*** 1 dose x 2/j).
• ± **Inhibiteur des récepteurs des leucotriènes** (après 6 ans), **montélukast (*SINGULAIR*)** : 1 cp. à 5 mg/j le soir à distance du repas.
• + **Bronchodilatateurs β_2-stimulants, salbutamol (*VENTOLINE*)** inhalé à la demande.
• En résumé, si les **corticoïdes** ne réduisent pas suffisamment les symptômes, plutôt que d'augmenter trop leur dose, il vaut mieux associer un **bronchodilatateur β_2-stimulant de longue durée d'action** et/ou un **inhibiteur des récepteurs des leucotriènes**.
• Il existe des associations fixes de **corticoïde** et de **bronchodilatateur β_2-stimulant de longue durée d'action** : **budésonide + formotérol (*SYMBICORT TURBUHALER*)** ; ou **fluticasone + salmétérol (*SERETIDE SPRAY* ou *DISKUS*)**.
• Associer des **β2-stimulants de courte durée d'action** aux **corticoïdes inhalés** :
– systématiquement les premières semaines ou mois de traitement puis seulement à la demande ;
– au long cours dans les asthmes très sévères ; utiliser alors les dérivés à longue durée d'action.
• La corticothérapie orale n'est quasiment plus utilisée au long cours, mais juste en traitement d'appoint lors des crises. La **théophylline**, abandonnée dans le traitement de la crise, n'est également presque plus utilisée en traitement de fond.

ASTHME DE L'ENFANT (4)

► *Éducation des parents et des patients [1]*
Il faut essayer de dépister les décompensations sur de petits signes avant la crise, afin de prévenir sa survenue. Un DEP < 80 % des valeurs habituelles ou variant de plus de 20 % dans la journée conduit à renforcer le traitement de fond.

Asthme du nourrisson

► *Traitement de fond : mesures générales*
• Lutte contre le tabagisme passif.
• Retrait éventuel de la crèche collective.
• Éviction des allergènes.
• Traitement d'une carence martiale, d'un reflux gastro-œsophagien, etc.

► *Asthme bénin : < 3 à 4 crises par an, pas de symptôme intercritique*
• Traitement au coup par coup par ***VENTOLINE*** (spray + chambre d'inhalation).
• Éventuellement après 6 mois, prescrire un traitement de fond par **antiallergique**, **kétotifène** (***ZADITEN***) : 1/2 mes. de sol. buv. x 2/j *per os*.

► *Asthme modéré : 1 crise par mois plus épisodes de toux nocturne*
• **Béclométasone dipropionate** (***BÉCOTIDE 250***), 1 bouffée x 2/j (avec chambre d'inhalation).
• Association à ***VENTOLINE*** dans les périodes de bronchospasme important.

► *Asthme sévère : crises > 1 fois par mois et/ou manifestations intercrises plusieurs fois par semaine*
• ***BÉCOTIDE*** : 500 à 1 000 µg/j avec chambre d'inhalation.
• Si ***BÉCOTIDE*** insuffisamment efficace : nébulisation de **corticoïdes inhalés**, **budésonide** (***PULMICORT***) : 0,5 à 1 mg x 2/j, administré avec un générateur d'aérosol à air comprimé.
• ***VENTOLINE*** à la demande, en chambre d'inhalation ou en nébulisation également.
Après 3 mois de stabilisation, essai de diminution avec recherche de la posologie minimale efficace (on peut souvent réduire le traitement pendant la période estivale).

Asthme d'effort

Inhalation 10 à 15 min avant l'effort : 2 bouffées de ***VENTOLINE***.
On peut aussi utiliser, après 6 ans, **montélukast** (***SINGULAIR***) : 5 mg/j.

CONSENSUS

[1] Éducation thérapeutique de l'enfant asthmatique, *Anaes*, 2002, www.has-sante.fr

OTITES DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT (1)

(*Cf.* chapitre ORL)

Principaux germes :
- *Haemophilus influenzae*.
- *Streptococcus pneumoniae*.
- *Moraxella catarrhalis*.
- *Pseudomonas aeruginosa* (< 3 mois ++).
- Streptocoque A, staphylocoque, etc.

Distinction de 3 stades

- Otite congestive.
- Otite suppurée collectée.
- Otite suppurée avec otorrhée spontanée.

Particularités cliniques selon le germe

- *Haemophilus* :
fièvre modérée, conjonctivite, âge < 18 mois.
- Pneumocoque :
fièvre élevée, otalgie intense, âge < 18 mois.

Principaux diagnostics différentiels

- Otite séreuse (tympan mat, épanchement souvent translucide rétrotympanique).
- Myringite aiguë (virale ++, phlyctène translucide ou hémorragique sur le tympan).
- Otite externe (otalgie ++, CAE inflammatoire, tympan normal).

Complications

- Mastoïdite.
- Paralysie faciale.
- Labyrinthite.
- Méningite.
- Abcès cérébral.
- Thrombophlébite du sinus latéral.
- Otite séromuqueuse.

Facteurs favorisants des otites à répétition

- Vie en collectivité (crèche).
- Hypertrophie des végétations.
- Reflux gastro-œsophagien.
- Immunodépression.
- Tabagisme passif.
- Carence martiale.

Facteurs de risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à pénicilline (PSDP)

- Vie en collectivité.
- Otite récente.
- Traitement antibiotique récent.
- Âge < 18 mois.

OTITES DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT (2)

Traitement [1]

• **Antalgiques**, **antipyrétiques** (**paracétamol**, **codéine**).
• Gouttes auriculaires antalgiques (***OTIPAX***) : 3 instillations/j.
• Désinfection rhinopharyngée (sérum physiologique) si besoin.
• **Antibiotiques** (durée 8 à 10 j).

Otite de découverte récente non traitée

► *Si risque de pneumocoque de sensibilité diminuée*
Amoxicilline + acide clavulanique (***AUGMENTIN***) : 80 mg/kg/j en 3 prises (dose poids x 3/j) *per os*.
Cefpodoxime proxétil (***ORELOX***) : 8 mg/kg/j en 2 prises (dose poids x 2/j) *per os*.
Céfuroxime axétil (***ZINNAT***) : 30 mg/kg/j en 2 prises *per os*.

► *Âge > 24 mois*
Idem (*cf.* ci-dessus) ou si absence de facteur de risque de PSDP : **érythromycine sulfafurazole** (***PÉDIAZOLE***) 50 mg/kg/j en 3 prises.

► *En cas d'intolérance alimentaire associée*
Possibilité de traitement par une injection unique (IM ou IV) de **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) 50 mg/kg.

Contrôle otoscopique souhaitable en fin de traitement.

En l'absence d'amélioration clinique (fièvre, aspect local du tympan) à 48-72 h de traitement

• Prélèvement bactériologique ++ (paracentèse).
• **Amoxicilline** (***CLAMOXYL***) 150 mg/kg/j en 3 prises *per os* puis adaptation (selon germe, sensibilité et CMI) :
– si PSDP : poursuite de **amoxicilline** (***CLAMOXYL***) : 150 mg/kg/j en 3 prises *per os* ou si CMI ≥ 1, traiter par **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) 50 mg/kg/j en 1 inj./j (IM ou IV) pendant 3 j ;
– si *Haemophilus* : **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***) : 80 mg/kg/j en 3 prises (dose poids x 3/j) *per os* ou **cefpodoxime proxétil** (***ORELOX***) : 8 mg/kg/j en 2 prises (dose poids x 2/j) *per os*.
• Réévaluation après 72 h du changement de traitement.

Indication de paracentèse

– Otite hyperalgique malgré traitement.
– Échec de l'antibiothérapie probabiliste.
– Âge < 3 mois (pyocyanique ++).
– Immunodépression.
– Complications (méningite, mastoïdite, etc.).

CONSENSUS

[1] Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant, *Afssaps*, 2005, www.agmed.sante.gouv.fr

BRONCHO-ALVÉOLITE DU NOURRISSON (1)

Virus responsables
– VRS dans 75 % des cas.
– Adénovirus, métapneumovirus, *Myxovirus parainfluenzae* I-III et *influenzae*, rhinovirus, etc.

Concerne l'enfant de 0 à 2 ans ; trois formes cliniques sont possibles : forme bronchiolaire avec frein expiratoire et sibilants, forme alvéolaire avec crépitants (pure ou associée à des symptômes bronchiolaires) et forme neurologique apnéisante. Ces deux dernières formes sont rencontrées principalement dans les deux premiers mois de vie.
Devant un tableau atypique ou traînant, penser aux diagnostics différentiels : insuffisance cardiaque, corps étranger, coqueluche, etc.

Évaluation de la gravité [1]

Signes de gravité extrême

• Polypnée inefficace, abolition du murmure vésiculaire, disparition des sibilants.
• Irrégularités respiratoires.
• Signes d'hypercapnie (sueurs, HTA, tachycardie, troubles de conscience).
De tels signes imposent un traitement urgent avec transfert par Samu en unité de réanimation.

Critères d'hospitalisation

• Âge < 6 sem.
• Polypnée > 60 min, signes de lutte importants, toux inefficace, signes d'épuisement.
• Troubles hémodynamiques associés.
• Difficultés alimentaires, intolérance digestive.
• Pathologie sous-jacente (cardiopathie, etc.).
• Hypoxie, cyanose, pâleur.
• Anxiété, agitation, troubles de conscience.
• Impossibilité de surveillance correcte à domicile.

Traitement [1]

Traitement hospitalier

Bilan à effectuer dans les formes sévères
Il est inutile dans les formes typiques, de sévérité modérée, en période épidémique :
– radiographie de thorax ;
– gaz du sang ;
– CRP si suspicion de surinfection ;
– recherche de VRS dans les sécrétions nasales si doute diagnostique.

Le traitement est symptomatique, destiné à passer le cap de la dyspnée aiguë.
• Installation en proclive.
• Oxygénothérapie nasale pour obtenir une saturation en O_2 > 94 %.
• Dans les formes peu sévères, alimentation épaissie et fractionnée au biberon. Si l'intensité de la dyspnée gêne l'alimentation, gavage gastrique ou duodénal, voire perfusion (glucosé à 5 % + électrolytes) 80 à 120 mL/kg/j selon l'âge. En cas d'alimentation orale, associer systématiquement un traitement antireflux pendant quelques jours (aggravation réciproque du reflux gastro-œsophagien et de la bronchiolite).
• Kinésithérapie respiratoire (1 ou 2 séances/j).
• Désobstructions rhinopharyngées au sérum physiologique.
• La prescription d'aérosols de **bronchodilatateurs** n'est pas systématique ; elle ne ralentit pas l'évolution de la bronchiolite mais peut permettre de passer un cap difficile. Plus l'enfant est jeune, moins le **salbutamol** a de chances d'être efficace. Des bronchospasmes paradoxaux sont possibles avant 3 mois. Utiliser **bronchodilatateurs**, **salbutamol** (***VENTOLINE***) : solution pour aérosol ; unidose de 2,5 mL = 1,25 mg (50 à 150 µg/kg soit 0,1 à 0,3 mL/kg) diluée dans du sérum physiologique qsp 3 mL, à nébuliser avec 6 L d'O_2 :
– effectuer 3 aérosols sur 1 h ;
– si efficace, poursuivre par 1 aérosol toutes les 3-4 h ;
– en cas d'inefficacité : arrêt des **bronchodilatateurs**.
• Antibiothérapie : indiquée en cas de surinfection bactérienne probable : otite moyenne aiguë, fièvre > 39 °C persistante avec syndrome inflammatoire biologique : **aminopénicilline**, **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***) : (80 mg/kg/j) suspension buvable nourrissons : dose-poids 3 fois/j *per os* pendant 8 j.
Une atélectasie pulmonaire radiologique, très fréquente notamment au niveau du lobe supérieur droit, n'est pas une indication à l'antibiothérapie.

BRONCHO-ALVÉOLITE DU NOURRISSON (2)

• Traitement antipyrétique.
• La corticothérapie n'est indiquée qu'en cas de suspicion d'asthme du nourrisson (au-delà de 3 bronchiolites, terrain atopique familial et personnel) : **corticoïde de synthèse**, **bétaméthasone** (***CÉLESTÈNE***) 10 à 15 gttes/kg/j en 1 à 2 prises.
Le traitement étiologique n'est indiqué qu'exceptionnellement dans des formes très sévères sur terrain fragile (immunodépression, etc.) : aérosols de **ribavirine** en milieu spécialisé.
• *Surveillance* : scope, saturation O_2, FC, TA, FR, signes de lutte, auscultation pulmonaire, etc.

Traitement ambulatoire

Dans les formes moins sévères :
– kinésithérapie respiratoire ;
– désobstruction rhinopharyngée au sérum physiologique ;
– traitement antireflux ;
– traitement antipyrétique ;
– traitement antibiotique si surinfection bactérienne probable ;
– éventuellement traitement bronchodilatateur, **salbutamol** (***VENTOLINE***) :
Spray avec chambre d'inhalation : 2 bouffées x 3 à 4/j pendant 3-4 j puis décroissance sur 7 j.
Ce traitement est principalement indiqué dans les formes récidivantes évoquant un asthme du nourrisson.

Évolution

Spontanément favorable le plus souvent en quelques jours. Les différents traitements proposés permettent un meilleur confort mais ne ralentissent pas l'évolution.

Complications aiguës

• Apnées chez le nourrisson avant 6 sem. (scope cardiorespiratoire systématique).
• Atélectasies (fréquentes).
• Pneumothorax (rare).

Complications chroniques

• Récidives et évolution vers une maladie asthmatique (éventuel rôle propre du VRS + rôle du terrain atopique).
• Troubles de ventilation, bronchectasies, syndrome de Mac-Leod.
• Bronchiolite oblitérante (rare) : reprise évolutive sévère après une rémission de quelques semaines.
• VRS persistant avec atteinte chronique sur terrain de déficit immunitaire.

Devant des bronchiolites récidivantes, penser à :
– l'asthme du nourrisson (bilan allergique) ;
– un reflux gastro-œsophagien (clinique, pHmétrie) ;
– un corps étranger (fibroscopie) ;
– une compression trachéale (arc vasculaire, etc.) (TOGD, fibroscopie) ;
– une mucoviscidose (test de la sueur) ;
– un déficit immunitaire (IgG, A, M, etc.).

CONSENSUS

[1] Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson, *Anaes*, 2000, www.has-sante.fr

PNEUMOPATHIES DE L'ENFANT (1)

Germes responsables

- *Mycoplasma pneumoniae*.
- *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque).
- Virus (VRS, adénovirus, *influenza*, *parainfluenza*, etc.).
- *Chlamydia pneumoniae* (après 5 ans).
- *Haemophilus influenzae* (avant 5 ans).
- Staphylocoque (nourrisson 3 à 12 mois ++).
- *Moraxella*.
- Streptocoques A (surtout après la varicelle).

Évaluation de la gravité

Indications de l'hospitalisation :

– terrain à risque (immunodéprimé, etc.) ;
– altération de l'état général ;
– signes septiques (troubles hémodynamiques, frissons, etc.) ;
– détresse respiratoire, saturation diminuée (< 95 %) ;
– association à une pleurésie ;
– âge < 6 sem. ;
– troubles digestifs importants ;
– échec d'un traitement ambulatoire bien conduit.

Traitement [1]

Traitement ambulatoire

► *Antibiothérapie*

• Probabiliste, dirigée avant tout contre le pneumocoque, moins fréquent mais plus sévère que le mycoplasme : **aminopénicilline**, **amoxicilline** (***CLAMOXYL***) : 100 mg/kg/j en 3 prises (1 g x 3 maximum).

• Ou **aminopénicilline**, **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***) : 80 mg/kg/j en 3 prises (avant 3 ans car possibilité d'*Haemophilus*).

• Durée de l'antibiothérapie : 10 j.

► *Évaluation à 48 h de traitement*

Si l'enfant est toujours fébrile, on suspecte avant tout une infection à mycoplasme (garder néanmoins en mémoire l'hypothèse d'un pneumocoque résistant). Remplacer la β-**lactamine** par un **macrolide**, **josamycine** (***JOSACINE***) : 50 mg/kg/j en 2 prises *per os* pendant 21 j.

Il n'y a pas d'indication à une bithérapie d'emblée en ambulatoire, le meilleur critère d'efficacité étant l'apyrexie, obtenue en 24 h pour le pneumocoque, en 2 à 4 j pour les autres germes.

► *Mesures adjuvantes*

Traitement antipyrétique, kinésithérapie respiratoire en cas d'encombrement.

Traitement hospitalier

► *Mesures générales*

• Arrêt transitoire de l'alimentation si troubles digestifs, altération de l'état général ou dyspnée intense.

• Perfusion glucosé 5 % + électrolytes ; restriction hydrique en cas d'alvéolite extensive.

• Oxygénothérapie nasale, voire intubation et ventilation assistée si nécessaire.

• Maintien d'une bonne hémodynamique.

• Traitement antipyrétique.

• Kinésithérapie respiratoire.

Bilan

– radio de thorax ;
– NFS, CRP, fibrinogène, hémocultures ; éventuellement, sérologies mycoplasme, *Chlamydia* (à répéter à 15 j) ;
– virologie des sécrétions nasopharyngées, recherche de mycoplasme et *Chlamydia* par PCR dans les expectorations ;
– antigènes solubles pneumocoque (sang, urines) ;
– en cas d'épanchement pleural : ponction pleurale systématique ;
– prélèvements pulmonaires protégés (lavage broncho-alvéolaire) si tableau très sévère ou si immunodépression sous-jacente.

PNEUMOPATHIES DE L'ENFANT (2)

► *Antibiothérapie par voie veineuse*

Lorsque l'enfant nécessite une hospitalisation, l'antibiothérapie est débutée par voie parentérale. Initialement probabiliste, elle est adaptée secondairement à l'évolution clinique et aux éventuels résultats bactériologiques (hémocultures, antigènes solubles, ponction pleurale, lavage broncho-alvéolaire). Elle est urgente en cas de déficit immunitaire, de drépanocytose.

• *Grand enfant*

Aminopénicilline, **amoxicilline** (***CLAMOXYL***) : 100 mg/kg/j en 3 ou 4 inj. IVD + **aminoside**, **nétilmicine** (***NÉTROMICINE***) : 6 mg/kg/j en 1 inj. IVL sur 30 min. Relais *per os* à l'apyrexie (durée totale 10 j).

Un **macrolide** peut être adjoint d'emblée ou en cas de fièvre persistante à 48 h, selon la sévérité du tableau et les éléments évocateurs de mycoplasme : **josamycine** (***JOSACINE***) : 50 mg/kg/j en 2 prises *per os* pendant 21 j.

En cas de pneumocoque résistant à la **pénicilline**, utilisation soit de **céphalosporine de 3e génération**, **céfotaxime** (***CLAFORAN***) à 200 mg/kg/j en 4 inj. IVL, soit si le niveau de résistance est élevé d'un **antibiotique glycopeptidique**, **vancomycine** : 60 mg/kg/j en 4 inj. IVL sur 1 h.

• *Avant 3 ans*

Haemophilus plus fréquent : **céphalosporine de 3e génération**, **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) : 50 mg/kg/j en 1 inj. IVD + **aminosides**, **nétilmicine** (***NÉTROMICINE***) : 6 mg/kg/j en 1 inj. IVL sur 30 min.

Durée du traitement : 10 j. Relais *per os* dès que possible.

• *Suspicion de staphylococcie pulmonaire*

Antibiotique glycopeptidique, **vancomycine** : 60 mg/kg/j en 4 inj. IVL 1 h + **pénicilline M**, **oxacilline** (***BRISTOPEN***) 100 mg/kg/j en 4 inj. IVD + **aminoside**, **nétilmicine** (***NÉTROMICINE***) : 6 mg/kg/j en 1 inj. IVL sur 30 min. La **vancomycine** ou l'**oxacilline** sont arrêtées dès réception de l'antibiogramme selon que le staphylocoque est sensible ou résistant à la méticilline.

Ce traitement sera relayé *per os* après apyrexie, pour une durée totale de 3 à 6 sem., par exemple par **pénicilline M**, **cloxacilline** (***ORBÉNINE***) : 50 à 100 mg/kg/j en 3 prises *per os*.

Surveiller l'apparition d'éventuelles complications fréquentes avec ce germe : abcès pulmonaire, bulles extensives, pyopneumothorax.

• *Suspicion d'infection à* Chlamydia

Macrolide, **josamycine** (***JOSACINE***) : 50 mg/kg/j en 2 prises *per os*.

• *Pneumopathie + pleurésie purulente*

La ponction pleurale permet la plupart du temps le diagnostic étiologique, dominé par deux germes : pneumocoque (à traiter par ***CLAMOXYL***, ***CLAFORAN***, ou ***VANCOMYCINE MERCK*** selon sa sensibilité) et staphylocoque doré (à traiter par **oxacilline** ou **vancomycine** selon sa sensibilité). Par ailleurs, une réduction de l'inoculum bactérien est recommandée, par drainage pleural, voire, si l'évolution est traînante, par pleuroscopie. L'apyrexie est longue à obtenir et l'antibiothérapie doit être prolongée plusieurs semaines.

• *Enfant immunodéprimé*

Traitement urgent. L'antibiothérapie probabiliste doit couvrir les germes opportunistes, variables selon le type d'immunodépression. Ce traitement s'envisage en milieu spécialisé.

CONSENSUS

[1] Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant, *Afssaps*, 2005, www.agmed.sante.gouv.fr

MUCOVISCIDOSE (1)

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies autosomiques récessives. Son incidence en France est de 1/2 500 naissances (avec fréquence des hétérozygotes dans la population de 1/50). Le gène de la mucoviscidose est situé sur le bras long du chromosome 7. Ce gène code pour une protéine transmembranaire CFTR, qui en cas de mutation (ΔF 508 dans 70 % des cas) entraîne un dysfonctionnement des canaux Na et Cl, conduisant à une hyperviscosité du mucus et à une hyperexcrétion de chlore.

Diagnostic positif

Après 2-3 mois

Test de la sueur > 60 mEq/L à 2 reprises (nécessite 100 mg de sueur minimum, poids > 4 kg, attention aux faux positifs).

Avant 2-3 mois

Trypsine immunoréactive (sur papier buvard) dès J5 de vie.
Quand les tests de dépistage sont positifs ou douteux, ou en cas de forte présomption clinique avec un test de la sueur normal, rechercher une mutation du gène de la mucovicidose par biologie moléculaire.

Diagnostic anténatal

Il consiste à rechercher une mutation du gène CFTR (ΔF 508 ou orientation par la mutation du cas index familial ++) (plus de 700 mutations décrites) par analyse en biologie moléculaire (biopsie de trophoblaste dès 10-11 SA, liquide amniotique à 17-18 SA).
Il est proposé en cas d'antécédents de mucoviscidose dans la fratrie, en cas d'anomalies digestives échographiques anténatales (ex. : hyperéchogénicité digestive).
Le traitement, purement symptomatique, nécessite une prise en charge multidisciplinaire : équipe hospitalière, médecin traitant, kinésithérapeute, assistante sociale, psychologue.

Dépistage néonatal

Il est réalisé systématiquement en France depuis 2002, en même temps que le Guthrie, par dosage de la trypsine immunoréactive plus ou moins génotypage si le dosage est élevé.

Surveillance systématique

- Surveillance clinique mensuelle à trimestrielle (fonction de l'âge et de la sévérité de la maladie).
- Radiographie de thorax au moins 1 fois/an ; scanner thoracique si besoin.
- EFR à la demande.
- Examen cytobactériologique des crachats (ECBC) régulièrement, pour recherche de colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, etc.
- Bilan biologique au moins 1 fois/an : bilan nutritionnel, bilan inflammatoire, sérologies aspergillaires, etc.
- Échographie abdominale tous les 3 ou 4 ans.
- Échographie cardiaque tous les 3 ou 4 ans.

MUCOVISCIDOSE (2)

Règles générales

- Suivi dans un centre de référence.
- Vaccinations habituelles + antigrippale.
- Éviter le tabagisme actif ou passif.
- Éviter les collectivités dans la petite enfance.
- Hydratation suffisante.

Traitement de l'atteinte respiratoire

Kinésithérapie respiratoire

Elle doit être systématique, dès le diagnostic. Quotidienne, voire pluriquotidienne en période d'exacerbation, elle permet le drainage des sécrétions bronchiques.

Traitement des surinfections pulmonaires [1]

À envisager souvent dès la survenue de signes d'exacerbation (modification de l'expectoration, de la toux, de la tolérance à l'effort).

- Antibiothérapie guidée par les derniers ECBC.
- Germes fréquents : *Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa*.

► *Avant colonisation par pyocyanique*

Cure de 2 à 4 sem. *per os* ou IV selon la gravité : utilisation selon le cas de **pénicillines M**, **céphalosporines de 1re** ou **2e génération**, **macrolides**, ***BACTRIM***, **acide fusidique**, **rifampicine**, **vancomycine**.

► *Après colonisation par pyocyanique*

- Cures intraveineuses de 2 à 3 sem. associant un **aminoside** et une β**-lactamine** (**céphalosporines de 3e génération**, **uréïdopénicillines**, **carboxypénicillines**, **carbapénèmes**). Pour éviter l'hospitalisation, on utilise dans certaines circonstances les **fluoroquinolones** *per os*.
- Certains préconisent des cures systématiques 3 à 4 fois/an ou une cure au moment de la surinfection par pyocyanique.
- Certains utilisent des aérosols d'antibiotiques biquotidiens pour espacer les cures intraveineuses (**aminoside**, ***COLIMYCINE***, **ceftazidime** ou **ticarcilline**).

Traitement bronchodilatateur

Il est utilisé à la demande.

Reste à définir

- La place du traitement anti-inflammatoire (**corticoïdes** ou **AINS**).
- La place des aérosols de **désoxyribonucléase** humaine recombinante (***PULMOZYME***).
- La place des aérosols de **mucolytiques**.

Traitement des complications

- Suppurations majeures localisées : discuter la lobectomie.
- Troubles de ventilation : corticothérapie, broncho-aspiration.
- Pneumothorax : drainage si volumineux ou mal supporté.
- Hémoptysies massives : artériographie, embolisation (les hémoptysies mineures sont fréquentes).
- Insuffisance respiratoire : oxygénothérapie nasale à domicile, ventilation au masque lors des décompensations, en ultime recours transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire.

MUCOVISCIDOSE (3)

Traitement de l'atteinte digestive [2]

Apports nutritionnels

► *Régime hypercalorique normolipidique*
130 % des apports recommandés pour l'âge, à équilibrer avec la diététicienne au cas par cas (utilité des suppléments nutritionnels type ***FORTIMEL***).

► *Apports de sodium (en cas de forte chaleur)*
4 à 5 mEq/kg/j (transpiration abondante).

► *Supplémentations vitaminiques liposolubles*
Vitamine A : 5 000 à 10 000 U/j.
Vitamine D : 800 U/j.
Vitamine E : 10 à 20 mg/kg/j.
Vitamine K : 10 mg/trimestre (nourrisson).

► *Insuffisance pancréatique exocrine (85 %)*
Extraits pancréatiques avant les repas, **enzymes pancréatiques** (***CRÉON***) : 2 000 à 10 000 U/kg/j de lipase (max. 250 000 UI/j), réparties en 3 prises. Dose individuelle à trouver pour un bon confort digestif.

► *En cas de mauvais état nutritionnel*
Utilisation ponctuelle ou au long cours :
– de nutrition entérale (par sonde gastrique ou gastrostomie), souvent nocturne ;
– de nutrition parentérale sur cathéter implantable.

Iléus méconial (10 %)

Lavement diagnostique et thérapeutique avec un **produit de contraste triiodé hydrosoluble** (***GASTROGRAFINE***) ; chirurgie en cas d'échec.

Diabète sucré (15 %)

Il est généralement maîtrisé par de faibles doses d'insuline.

Divers

• Constipation à traiter par **laxatifs**, **lactulose** (***DUPHALAC***), voire lavements intestinaux.
• Prolapsus rectal du nourrisson (20 %), généralement corrigé par simple régulation du transit.
• Traitement d'un reflux gastro-œsophagien.
• Chirurgie d'une lithiase si elle se complique de cholécystite, d'ictère.
• Traitement symptomatique d'une cirrhose, d'une hypertension portale : prescription d'**acide ursodésoxycholique** en cas d'anomalie biologique hépatique.

Évolution

Le pronostic dépend de l'atteinte respiratoire qui est inéluctable. Avec la prise en charge actuelle, la médiane de survie est d'environ 30 ans.
Le pronostic des transplantations pulmonaires reste sombre : taux de survie : 60-80 % à 1 an, 50 % à 5 ans.

CONSENSUS

[1] Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose - Pneumologie et infectiologie, *SFP*, 2002, www.sfpediatrie.com
[2] Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose - Observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme, *SFP*, 2002, www.sfpediatrie.com

NOTES

TUBERCULOSE DE L'ENFANT (1)

Suspicion de tuberculose : conduite à tenir [1]

Bilan minimal

– Examen clinique complet.
– IDR à tuberculine 5 UI (***TUBERTEST***) = 0,1 mL (lecture à 72 h : mesure du diamètre de l'induration et non de l'érythème).
– Radio de thorax face et profil.
– Recherche de bacilles (direct + culture) sur tubages gastriques le matin au réveil (3 j de suite).

Lecture de IDR tuberculine

IDR *négative* si diamètre de l'induration < 5 mm : n'exclut pas une tuberculose (phase précoce, patient immunodéprimé, etc.).
IDR *positive* si diamètre de l'induration :
– > 5 mm chez l'enfant immunodéprimé ou chez l'enfant < 2 ans non vacciné en population à risque ;
– > 10 mm chez l'enfant non vacciné ou chez l'enfant vacciné mais en population à risque ;
– > 15 mm chez l'enfant vacciné et en dehors d'une population à risque.

« Virage tuberculinique » : augmentation > 10 mm de l'IDR par rapport à IDR antérieure.

Différents tableaux

► *Primo-infection latente (75 % des cas)*
IDR positive ou virage tuberculinique avec clinique, radiologie standard et bactériologie (BK tubages) normales.

► *Tuberculose maladie*
En cas d'anomalie clinique, radiologique et/ou de bactériologie positive.
La positivité isolée de la PCR et/ou du scanner (adénopathies infracentrimétriques) ne conduit pas au diagnostic de PIT patente.
Un bilan complémentaire s'impose :

– endoscopie bronchique (prélèvements bactériologiques, recherche d'une obstruction) ;
– scanner thoracique pour préciser l'atteinte médiastinale et pulmonaire ;
– ponction lombaire au moindre signe neurologique ;
– en cas de doute diagnostique, recherche du BK par PCR, biopsie d'une lésion ;
– recherche d'autres localisations orientée par la clinique (os, intestin, etc.).

Traitement de la tuberculose

Médicaments utilisés

Administrés en 1 prise *per os* le matin à jeun :
– **antituberculeux**, **isoniazide** (***RIMIFON***) : 10 à 15 mg/kg/j avant 2 ans, 5 à 10 mg/kg/j après 2 ans ;
– **antituberculeux**, **rifampicine** (***RIFADINE***) : 10 à 15 mg/kg/j avant 2 ans, 10 mg/kg/j après 2 ans ;
– **antituberculeux**, **éthambutol** (***MYAMBUTOL***) : 20 mg/kg/j ;
– **antituberculeux**, **pyrazinamide** (***PIRILÈNE***) : 20 à 30 mg/kg/j.

Traitement

► *Primo-infection latente*
Isoniazide + **rifampicine** pendant 3 mois.

► *Tuberculose congénitale*
• Chez un nouveau-né de mère tuberculeuse, le traitement est instauré systématiquement, par une double ou une quadruple antibiothérapie (selon le risque de contamination estimé) : **isoniazide** + **rifampicine** ± **éthambutol** ± **pyrazinamide** pendant 2 mois puis si l'IDR se positive ou si des signes cliniques ou radiologiques sont apparus, **isoniazide** + **rifampicine** pendant 4 à 12 mois (selon les atteintes).
• En cas de négativité de l'IDR à 3 mois : on peut arrêter le traitement et vacciner l'enfant.

CONSENSUS

[1] Prévention et prise en charge de la tuberculose en France, *CHSPF*, 2003
[2] Enquête au cours d'un cas de tuberculose, *CHSPF*, 2006

TUBERCULOSE DE L'ENFANT (2)

► *Contage chez le nouveau-né et le nourrisson < 2 ans*
En raison de la fréquence des formes disséminées, mise en route d'une bithérapie préventive par **isoniazide** + **rifampicine** systématique d'emblée quels que soient les résultats du bilan (arrêter à 2 mois en cas de négativité persistante de l'IDR et de la radio) ; vacciner alors par le BCG si non fait.

► *Contage chez l'enfant > 2 ans*
Rechercher PIT latente ou patente par IDR, radio de thorax ± BK tubages si doute radiologique. Pas de traitement si ce bilan est négatif, mais le contrôler après 2 mois.

► *Tuberculose ganglionnaire ou pulmonaire*
• **Isoniazide** + **rifampicine** + **éthambutol** + **pyrazinamide** pendant 2 mois, puis
• **isoniazide** + **rifampicine** pendant 4 mois (durée totale 6 mois).
• Corticothérapie en cas de trouble ventilatoire radiologique ou réduction du calibre bronchique > 50 %, ou en cas de miliaire avec détresse respiratoire : **corticoïdes de synthèse**, **prednisone** (***CORTANCYL***) : 1 à 2 mg/kg/j pendant 2 à 4 sem., puis dégression sur 2 à 4 sem.
Contre-indication : adénopathie latéro-trachéale compressive avec muqueuse fragile (risque d'asphyxie par fistulisation).

► *Pleurésie sérofibrineuse*
Même schéma, mais durée totale 9 à 12 mois :
– corticothérapie systématique ;
– kinésithérapie respiratoire.

► *Méningite tuberculeuse*

Bilan
– fond d'œil ;
– scanner ou IRM cérébrale ;
– ± EEG.

Même schéma thérapeutique, mais durée totale 9 à 12 mois ; corticothérapie jusqu'à normalisation du LCR.

► *Tuberculose intestinale*
Même schéma, mais durée totale 12 à 18 mois.

Surveillance du traitement
• Clinique 1 fois par mois (compliance thérapeutique ++).
• Radio de thorax au moins à 1, 3, 6, 9 mois.
• Biologie : NFS, transaminases, fonction rénale, uricémie (J0, vers J15 et 1 mois).
• Examen ophtalmologique (si **éthambutol**).

Évolution

Favorable si l'observance thérapeutique est bonne. Le taux de rechute d'une tuberculose pulmonaire traitée est < 2,5 %.

Prévention [2]

• Déclaration obligatoire des tuberculoses patentes et latentes.
• Critères de notification :
– tuberculose maladie. Cas confirmé : maladie due à une mycobactérie du complexe *tuberculosis* prouvée par la culture. Cas probable : 1) signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, et 2) décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard ;
– infection tuberculeuse (primo-infection) chez un enfant de moins de 15 ans : IDR positive (***TUBERTEST***) sans signe clinique ni paraclinique, induration > 15 mm si vaccination antérieure par BCG, ou augmentation de 10 mm par rapport à une IDR datant de moins de 2 ans, ou IDR > 10 mm si pas de vaccination antérieure par le BCG ou IDR phlycténulaire.
• Recherche du sujet contaminant et de sujets atteints dans l'entourage (radio du thorax, IDR à 5 UI de tuberculine).
• La levée de l'obligation vaccinale par le BCG a été annoncée le 11 juillet 2007 ; mais il reste fortement recommandé dès le premier mois de vie pour les enfants à risque, c'est-à-dire pour ceux provenant ou dont les parents sont originaires d'un pays de forte endémie et pour tous les enfants des régions à haut risque que sont l'Île-de-France et la Guyane.
• Il est possible dès la naissance. Il est nécessaire de contrôler la négativité de la réaction tuberculinique avant vaccination à partir de 3 mois.
• Modalités : intradermique strict : 0,05 mL < 1 an ou 0,1 mL > 1 an.
• Pas de contrôle tuberculinique systématique après le BCG.
• Contre-indications en cas de déficit de l'immunité cellulaire congénital ou acquis (sida).

ANÉMIE SIDÉROPÉNIQUE DU NOURRISSON

Anémie microcytaire arégénérative avec fer sérique bas, ferritine basse, coefficient de saturation bas, CTF augmentée.
Penser aux diagnostics différentiels fréquents :

- α et β-thalassémies hétérozygotes ;
- anémie inflammatoire ;
- intoxication au plomb.

Diagnostic étiologique

Cause anténatale

- Carence maternelle importante.
- Prématurité, hypotrophie.
- Grossesse gémellaire.
- Hémorragie fœto-maternelle.

Besoins accrus

- Polyglobulie des cardiopathies cyanogènes.

Insuffisance d'apport

- Régime lacté exclusif prolongé.
- Pica, géophagie.
- Diarrhée chronique, malabsorption.

Spoliation sanguine (rare chez l'enfant)

- Œsophagite, diverticule de Meckel.
- Ankylostomiase.
- Prélèvements sanguins répétés (prématuré ++, hypotrophe).

Le diagnostic repose sur :
- le dosage de l'hémoglobine ;
- le volume globulaire moyen (VGM) ;
- la ferritinémie, le fer sérique ;
- le coefficient de saturation ;
- la capacité totale fixation transferrine (CTF) ;
- les récepteurs solubles de la transferrine.

Traitement

- Apport de fer par l'intermédiaire de **sels ferreux** (sauf sulfates ferreux chez l'enfant). L'absorption est mauvaise (20 % de la dose) ; la **vitamine C** augmente l'absorption.
Ex. : **sel ferreux**, **férédétate de sodium** (***FERROSTRANE***) : 5 à 10 mg/kg/j en 2 prises en dehors des repas (1 càc de sirop contient 34 mg de Fe^{2+}).
Prévenir les parents de la coloration noire des selles et de la possibilité de troubles digestifs. Traitement à poursuivre 2 mois minimum.
- On l'associe souvent à des **folates**, **acide folique** (***SPÉCIAFOLDINE***) : 1/2 cp./j pendant 1 mois.

Surveillance

- Crise réticulocytaire maximale vers J10.
- Normalisation de l'hémoglobine à 1 mois environ.
- Normalisation de la ferritine 2 mois après l'arrêt du traitement.

Prévention

- Traitement martial de la mère pendant la grossesse (++ 3e trimestre).
- Laits 2e âge supplémentés en fer à poursuivre jusqu'à l'âge de 1 an puis laits de croissance après 1 an.
- Diversification dès 5 mois.
- Chez les prématurés, hypotrophes, jumeaux : supplémentation préventive, par ex. : **sel ferreux**, **férédétate de sodium** (***FERROSTRANE***) sirop : 5 à 10 mg/kg/j de Fe^{2+}.
- **Folates**, **acide folique** (***SPÉCIAFOLDINE***) : 1/2 cp./j pendant 1 mois.

SELS FERREUX (PÉDIATRIE)

■ Férédétate de sodium

FERROSTRANE					
Anémie sidéropénique du nourrisson : 5 à 10 mg/kg/j en 2 à 3 prises en dehors des repas	25 càc à 34 mg (fl. 125 mL)	2,46	II	65 %	0,10

■ Fumarate ferreux

FUMAFER					
Idem ***FERROSTRANE***	100 cp. à 66 mg	2,62		65 %	0,03
Poudre orale non remboursée	50 doses à 33 mg	4,39		NR	0,09

■ Ascorbate ferreux

ASCOFER					
+ acide ascorbique 30 mg	30 gél. 33 mg	3,18		65 %	0,11

PROPRIÉTÉS

Apport de fer, constituant essentiel de l'organisme (rôle dans la formation de l'hémoglobine et les processus oxydatifs).

Besoins quotidiens en fer : 7 à 15 mg chez l'enfant, 15 à 18 mg chez l'adolescent.

Résorption intestinale faible (10 à 20 %), principalement duodénale et jéjunale, concernant uniquement le fer ferreux, augmentée par l'**acide ascorbique**.

INDICATIONS

Traitement curatif des anémies par carence martiale, en association avec le traitement étiologique.

Prévention des carences martiales chez les sujets à risque : saignements chroniques non curables, malabsorptions chroniques, nourrissons au régime lacto-farineux exclusif, nourrisson jumeau, hypotrophe ou prématuré, ou né de mère carencée.

CONTRE-INDICATIONS

Hémochromatose, surcharge martiale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Poursuivre le traitement au minimum pendant 2 mois pour permettre la reconstitution des réserves en fer (normalisation de la ferritinémie).

Éviter d'administrer avant 2 mois de vie (sauf prématuré et hypotrophe) en raison des troubles digestifs induits.

EFFETS SECONDAIRES

Coloration noire des selles (prévenir l'entourage ++).

Constipation, plus rarement diarrhée.

Surdosage : possibilité de nécrose gastro-intestinale avec état de choc, diarrhée, nausées, vomissements. Traitement par lavage gastrique alcalinisant (**bicarbonate de sodium** à 1 %) ± **déféroxamine** si le fer sérique dépasse 5 µg/mL ; réanimation symptomatique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Absorption diminuée par les pansements gastriques, à administrer à distance du fer.

Diminue l'absorption des **tétracyclines**.

Toxicité de la **D-pénicillamine** augmentée à l'arrêt du traitement martial.

CONSTIPATION DE L'ENFANT (1)

Émission difficile et/ou douloureuse de selles trop dures et/ou trop rares :
– < 1 selle /j si allaitement maternel ;
– < 3 selles /sem.

Étiologies

Constipations secondaires

► *Obstacle mécanique*

• Sténose ou malposition anale.

• Sténose post-chirurgicale, post-maladie inflammatoire, post-radique, etc.

• Occlusion intestinale (arrêt des matières accompagné d'autres symptômes d'occlusion).

• Iléus méconial (penser à la **mucoviscidose**, maladie de Hirschprung) ou simple bouchon méconial transitoire.

► *Prolapsus rectal, fissure anale*

À la fois causes et conséquences de la constipation (installation d'un cercle vicieux). Proscrire l'utilisation du thermomètre rectal, source lui-même de fissure.

► *Atteinte neuromusculaire*

• Atteinte de l'innervation extrinsèque (traumatisme médullaire, malformation, tumeur, encéphalopathie, etc.).

• Hypotonie musculaire (myopathie, Prune Belly, etc.).

• Atteinte de l'innervation intrinsèque : **maladie de Hirschprung**, pseudo-obstruction intestinale.

► *Troubles métaboliques*

Hypercalcémie, hypokaliémie, hypothyroïdie, etc.

► *Étiologie toxique ou médicamenteuse*

• Saturnisme.

• **Morphiniques**, **anticholinergiques**, **antidiarrhéiques**, **anticonvulsivants**, **neuroleptiques**, etc.

► *Certaines formes de maladie cœliaque*

Constipations essentielles

• De loin les plus fréquentes.

• Favorisées par :
– erreurs de régime (lait en poudre trop concentré, régime pauvre en fibres, apports hydriques insuffisants) ;
– causes psychologiques.

• En rapprocher :
– la constipation au lait de mère, d'étiologie inconnue ;
– l'encoprésie, où le facteur psychologique est prépondérant, dans laquelle la constipation s'accompagne de souillures fécales.

Bilan étiologique

Pas de bilan systématique, mais seulement orienté par la clinique, **réservé aux constipations rebelles**.

Une constipation secondaire doit être recherchée en cas de météorisme important, de vomissements, de retentissement nutritionnel, de constipation sévère ou résistante au traitement.

Bilan usuel (orienté par la clinique ++)
– ASP.
– Ionogramme sanguin, calcémie.
– Lavement opaque.
– Manométrie anorectale, voire biopsie rectale (recherche de maladie de Hirschprung)
– T3, T4, TSH.
– Test de la sueur (ou trypsine immunoréactive chez le nouveau-né et le nourrisson < 2-3 mois).

CONSTIPATION DE L'ENFANT (2)

Traitement

Traitement étiologique (si cause retrouvée)

► *Maladie de Hirschprung*

Traitement chirurgical : résection de la zone aganglionnaire + rétablissement de la continuité (anastomose côlon-canal anal).

La zone aganglionnaire est plus ou moins étendue, remontant parfois à l'ensemble du côlon, voire au grêle.

Ce traitement radical est effectué à quelques semaines ou mois de vie ; une colostomie est parfois nécessaire en attendant ce geste (chirurgie en deux temps).

Traitement symptomatique

Pour toutes les constipations d'étiologie non curable. Dans les constipations fonctionnelles, les règles hygiénodiététiques sont souvent suffisantes, des traitements médicamenteux pouvant parfois y être associés.

► *Règles hygiénodiététiques*

• Correction d'éventuelles erreurs diététiques.

• S'efforcer d'aller à la selle chaque jour.

• Régime riche en fruits et légumes en évitant les aliments constipants (riz, carottes, etc.) ; augmenter l'apport de fibres.

• Augmenter les boissons ; pour les nourrissons : biberons à l'eau d'*Hépar* (1 fois sur 2).

• Activité physique régulière.

• Mettre des graisses non cuites dans les aliments.

► *Lubrifiants*

Laxatifs, **huile de paraffine** (***LANSOÏL***) :
– < 2 ans : 1/2 à 1 càc/j ;
– > 2 ans : 1 à 3 càc/j, réparties dans la journée.

► *Ramollissants du bol fécal*

Laxatifs osmotiques, **lactulose** (***DUPHALAC***) :
– < 1 an : 1 càc/j ;
– 1 à 6 ans : 2 càc/j ;
– > 6 ans : 3 càc/j.

Laxatifs osmotiques, **polyéthylène glycol** (***FORLAX*** 4 g et 10 g) :
– 6 mois à 1 an : 1 sachet à 4 g/j ;
– 1 à 4 ans : 2 sachets à 4 g/j ;
– 4 à 8 ans : 2 à 4 sachets à 4 g/j ;
– > 8 ans : 1 à 2 sachets à 10 g/j.

► *Prokinétiques*

• **Modificateurs du péristaltisme**, **trimébutine** (***DÉBRIDAT*** *enfant* et *nourrisson*) : 1 mL/kg/j ou dose poids de la suspension en 2 ou 3 prises *per os*, agit sur les douleurs intestinales.

► *Action locale*

Utilisation ponctuelle, jamais comme traitement de fond : suppositoires de **glycérine**, voire ***MICROLAX*** *enfant* ou *nourrisson*.

Éviter la répétition des petits moyens mécaniques (thermomètre, suppositoire, microlavement) qui favorisent l'irritation anale.

Traitement de la fissure anale

• Complication de la constipation, et facteur aggravant de cette dernière.

• Règles hygiénodiététiques + traitement médical efficace + **topique anal antalgique** et cicatrisant, ***TITANORÉÏNE*** *pommade* : plusieurs applications/j.

Traitement de l'encoprésie

• Traitement de la stase digestive par lavements évacuateurs (eau + sérum physiologique + ***NORMACOL***) répétés.

• Puis facilitation du transit par règles hygiénodiététiques + traitement médical de la constipation (proscrire les **laxatifs** irritants).

• Parallèlement, rééducation de la défécation (régularisation du rythme, rééducation de la sensation de besoin, etc.) et prise en charge des facteurs psychologiques.

DIARRHÉE AIGUË - DÉSHYDRATATION (1)

Germes donnant des gastro-entérites

- Rotavirus (+++).
- Autres virus : calcivirus, adénovirus, astrovirus, coronavirus.
- *Escherichia coli*.
- Shigelles, salmonelles, *Yersinia*, *Campylobacter*.
- Vibrion cholérique (formes importées).
- Parasites (giardia, amibes, etc.).

Évaluation de la sévérité

Critères d'hospitalisation :

– perte de poids > 10 % du poids du corps ;

– polypnée, troubles hémodynamiques, oligurie ;

– altération de l'état général, signes septiques ;

– vomissements ou refus du biberon empêchant la réhydratation orale ;

– mauvaise surveillance parentale sur une diarrhée sévère ;

– âge < 3 mois et/ou poids < 5 kg ;

– terrain particulier (mucoviscidose, déficit immunitaire, etc.).

Examens complémentaires

Non systématiques, ils sont indiqués dans les formes sévères. Le bilan effectué varie selon la clinique :

– ionogramme sanguin, fonction rénale si déshydratation > 5 % ou si oligurie marquée ;

– virologie des selles ;

– coproculture (si selles glairo-sanglantes ou signes septiques) ;

– NFS, CRP, hémoculture (formes septiques) ;

– urines : ionogramme, glycosurie et osmolarité (doute sur une autre cause de déshydratation) ;

– ASP (doute diagnostique lorsque vomissements importants) ;

– ECG (si dyskaliémie).

Traitement

Traitement d'un état de choc

Macromolécules (***VOLUVEN***) 20 mL/kg en IVL sur 10 à 30 min. Si insuffisant, compléter par du sérum physiologique : 20 mL/kg sur 20 min, renouvelable jusqu'à disparition des signes de choc.

Traitement d'une acidose importante

La simple réhydratation suffit en général à corriger l'acidose. Si pH < 7 persistant : **bicarbonates** à 14 ou 42 ‰ ; quantité à passer (en mEq) = 1/3 x poids x Δ bicarbonatémie.

Ne pas chercher à normaliser la bicarbonatémie, mais se fixer environ 15 mmol/L comme objectif. Une hypokaliémie contre-indique la perfusion de **bicarbonates**.

Réhydratation orale [1]

Une réhydratation orale doit toujours être essayée. Les risques de convulsion par variation brutale de la natrémie sont en effet bien moindres.

- Par **solutés de réhydratation orale** (***ADIARIL***, ***GES 45***, ***ALHYDRATE***, ***VIATOL***) : diluer 1 sachet dans 200 mL d'eau. Ces solutés doivent être préférés à toute autre forme d'apport hydrique car ils sont riches en sel.
- Proposer au biberon des petites quantités fractionnées (environ 20-50 mL initialement) de manière répétée (environ toutes les 15 min), éventuellement après **antiémétisant**.

Si la tolérance digestive est bonne, augmenter peu à peu les quantités pour permettre à l'enfant de boire à volonté.

L'échec d'une réhydratation orale *bien conduite* impose l'hospitalisation. Il est toutefois rare de devoir imposer le repos digestif complet.

Après reprise de l'alimentation, le soluté de réhydratation est poursuivi entre les repas (meilleure absorption lorsqu'il est administré seul).

SOLUTÉS DE RÉHYDRATATION ORALE

Solutés de réhydratation orale

ADIARIL					
Énergie 105 kcal/L, osmolarité 250 mOsm/L, glucose 13,3 g/L, saccharose 12,5 g/L, Na^+ 60 mmol/L, K^+ 20 mmol/L, citrate 10 mmol/L.	10 sach. 7 g	6,20		65 %	0,62
ALHYDRATE					
Énergie 66 kcal/L, osmolarité 200-270 mOsm/L, dextrine-maltose 60g/L, saccharose 20 g/L, Na^+ 60 mmol/L, K^+ 20 mmol/L, citrates 55 mmol/L	12 sach.	6,20		65 %	0,52
GES 45					
Énergie 160 kcal/L, osmolarité 298 mOsm/L, glucose 20 g/L, saccharose 20 g/L, Na^+ 49 mmol/L, K^+ 25 mmol/L, bicarbonates 17 mmol/L.	10 sach.	6,20		65 %	0,62
LYTREN					
Énergie 205 kcal/L, osmolarité 240 mOsm/L, dextrine-maltose 42 g/L, glucose 9 g/L, Na^+ 50 mmol/L, citrates 15 mmol/L, K^+ 25 mmol/L	15 sach.				
PRÉPARATION DE L'OMS					
Énergie 80 kcal/L, osmolarité 311 mOsm/L, glucose 20 g/L, Na^+ 90 mmol/L, K^+ 20 mmol/L, citrates 10 mmol/L, bicarbonates 30 mmol/L	QSP. eau 1 L				
VIATOL					
Énergie 80 kcal/L, osmolarité < 270 mOsm/L, glucose 20 g/L, Na^+ 50 mmol/L, K^+ 25 mmol/L, citrates 12,5 mmol/L, bicarbonates 30 mmol/L	10 sach. de 5,25 g	6,20		65 %	0,62

PROPRIÉTÉS

Solutés de réhydratation orale ayant un apport équilibré en glucose et en électrolytes permettant de compenser les pertes digestives causées par une diarrhée aiguë.

INDICATIONS

Prévention et correction des déshydratations au cours des diarrhées aiguës de l'enfant.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Conserver à l'abri de l'humidité et de la chaleur.

Une fois la solution reconstituée (1 sach. pour 200 mL d'eau), conservation possible au réfrigérateur pendant 24 h.

Pour une meilleure absorption, administrer entre les repas. Les quantités administrées sont régulées par la soif du nourrisson.

L'efficacité du traitement doit être surveillée rigoureusement (poids, état d'hydratation, etc.).

Reprendre l'alimentation dès que possible. Administrer exclusivement ces solutés plus de 3 j entraîne rapidement une dénutrition importante.

Les vomissements chez l'enfant diarrhéique ne sont pas une contre-indication à la réhydratation orale. Celle-ci doit être particulièrement fractionnée. L'apport de glucose fait rapidement cesser des vomissements entretenus par une cétose de jeûne.

DIARRHÉE AIGUË - DÉSHYDRATATION (2)

Réhydratation intraveineuse

• Indication : réhydratation orale impossible (vomissements, refus du biberon). Elle doit être relayée dès que possible par une réhydratation orale.

• Modalités : perfusion = B46 (G5 + 3 g/L de NaCl + 1,5 g/L de KCl) sur la base de 150 mL/kg/j. Les apports hydriques et les électrolytes sont à adapter au ionogramme sanguin et au volume des pertes.

• Cas particulier de l'hyponatrémie menaçante (< 120 mEq/L avec symptômes neurologiques : coma, convulsions) : cette part symptomatique doit impérativement être corrigée rapidement ; quantité de Na à apporter :

nb de mEq = 2/3 x poids x (125 - natrémie).

À perfuser sous forme de NaCl 5,85 % (1 mL = 1 mEq) sur environ 30 min.

Par la suite, l'hyponatrémie (tout comme l'hypernatrémie) doit être corrigée lentement, au plus de 0,5 à 1 mmol/L par heure.

Antibiothérapie [2]

► *Indications d'emblée*

• Fièvre importante avec état septique ou syndrome inflammatoire important.

• Diarrhée glairo-sanglante profuse.

Céphalosporine de 3e génération, **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) : 50 mg/kg/j en 1 inj. IVD pendant 3 à 5 j (adaptation au résultat de la coproculture).

► *Indications (en fonction des résultats de la coproculture)*

• Diarrhée virale : pas d'**antibiotiques**.

• Salmonelle : ***ROCÉPHINE*** si âge < 6 mois, hémoculture positive, si fièvre > 48 h, si *S. typhi* ou *paratyphi* A, B ou C.

• Shigelle : antibiothérapie systématique, par exemple ***ROCÉPHINE*** 50 mg/kg/j en 1 inj. IVD pendant 5 j.

• *Campylobacter* : antibiothérapie si forme prolongée ou âge < 6 mois, par **macrolide**, **érythromycine** ***ÉRYTHROCINE*** 50 mg/kg/j en 2 prises orales pendant 5 à 7 j.

Renutrition [1]

► *Âge < 3 mois*

• Continuer l'allaitement au sein.

• En cas d'allaitement artificiel, après 12-24 h de solution de réhydratation, réalimenter avec une formule sans lactose hypoallergénique (***DIARIGOZ***) voire une formule à base d'hydrolysat de protéines (***ALFARÉ***), systématique avant 1 mois. Le lait habituel est réintroduit sur 3 ou 4 j après 1 sem. de selles normales.

► *Enfant > 3 mois*

Le lait est remplacé par une formule sans lactose (***DIARGAL***, ***OLAC***, ***AL 110***) à poursuivre quelques jours après normalisation des selles. Éviter les aliments riches en fibres et les graisses cuites, les crudités, les fruits crus. Utiliser les aliments constipants : riz, carottes, compotes de pommes, coings, bananes.

Autres médicaments [2]

Les pansements digestifs ne raccourcissent pas l'évolution, les ralentisseurs du transit sont contre-indiqués ++ (risque d'iléus, voire perforation).

Antidiarrhéique antisécrétoire, **racécadotril** (***TIORFAN***), 1 à 2 sachets à 10 ou 30 mg x 3/j selon le poids.

Association éventuelle avec *Lactobacillus acidophilus* (***LACTÉOL***) ou argiles (***SMECTA***).

DIARRHÉE AIGUË - DÉSHYDRATATION (3)

Surveillance

FC, TA, température, diurèse (N > 1 mL/kg/h), poids toutes les 6 h, état d'hydratation, selles (fréquence, aspect), périmètre crânien, ionogramme sanguin, fonction rénale (si > 10 % de déshydratation, anomalie initiale biologique, collapsus, oligoanurie).

Complications

► *Neurologiques*

À rechercher devant coma, convulsions :

• Hématome sous-dural (très rare).

• Thrombose veineuse cérébrale dans les déshydratations hypernatrémiques : il s'agit plus souvent de thromboses de petites veines intracérébrales que des sinus.

• Œdème cérébral (réhydratation trop rapide).

► *Rénales*

• Insuffisance rénale organique par nécrose tubulaire aiguë.

• Thrombose des veines rénales.

• Syndrome hémolytique et urémique, dans les diarrhées à *E. coli* ou à shigelle : toute diurèse ne reprenant pas dans les premières heures de réhydratation impose l'hospitalisation en réanimation.

► *Digestives*

• Intolérance aux protéines du lait de vache secondaire (acquise) : si persistance de la diarrhée plus d'une semaine, ou récidive de la diarrhée ++ dès reprise du lait antérieur au régime, utiliser une formule à base d'hydrolysat de protéines (***ALFARÉ***, ***PEPTI-JUNIOR***, ***PRÉGOMINE***, ***PREGESTIMIL***). Prévention en systématique avant 1 mois de vie.

• Diarrhée grave rebelle : diarrhée se pérennisant, nécessitant une alimentation parentérale.

CONSENSUS

[1] Traitement nutritionnel des diarrhées aiguës du nourrisson et du jeune enfant, *Comité nutritionnel de la SFP*, 2002, www.sfpediatrie.com

[2] Traitement médicamenteux des diarrhées aiguës infectieuses du nourrisson et du jeune enfant, *GFGHNP*, 2002, www.med.univ-angers.fr/invite/gfhgnp

MALADIE CŒLIAQUE (1)

Clinique

À évoquer chez le nourrisson ou l'enfant devant un ou plusieurs des signes suivants : diarrhée chronique, cassure staturo-pondérale, pâleur, amyotrophie, ballonnement abdominal, cheveux fins cassants, apathie voire stagnation des acquisitions psychomotrices.

Bilan diagnostique

Bilan de malabsorption

- Protidémie, albuminémie, cholestérolémie.
- NFS, hémostase, fer sérique, folates.
- Âge osseux.
- Vitamines A, D, E, K.
- Stéatorrhée.

Bilan immunologique

- Recherche d'anticorps (IgG et IgA), anti-endomysium et anti-transglutaminase qui sont les plus spécifiques.

Les Ac antigliadine sont non spécifiques (Crohn, parasitoses intestinales, sujet sain, etc.).

Le niveau des Ac est proportionnel à l'intensité d'exposition au gluten, permettant ainsi de surveiller par leur décroissance l'observance du régime sans gluten.

Les IgA ont une bonne corrélation avec l'existence d'une entéropathie.

Nécessité de réaliser un dosage pondéral des IgA pour éliminer un déficit en IgA avant d'interpréter les résultats.

- TTL à la gliadine.

Biopsie du grêle

Elle doit montrer une atrophie villositaire totale ou subtotale (non spécifique).

L'évolution sous régime confirmera le diagnostic.

Traitement

Régime sans gluten.

> Exclusion complète de tous les aliments contenant une des 3 céréales suivantes : blé, orge, seigle.
> L'avoine, jadis incriminée, semble actuellement pour de nombreux auteurs être non pathogène, permettant ainsi son introduction dans l'alimentation

Sont ainsi interdits : pain, biscottes, pâtisseries, pâtes, charcuterie sauf jambon, chocolat, préparations culinaires du commerce (sauf celles spécifiées sans gluten), médicaments glutinisés, etc*. (*cf.* Maladie cœliaque de l'adulte et **aliments sans gluten**).

Un régime pauvre en lactose est en général associé les 15 premiers jours du traitement.

Supplémentations

- Régime riche en protides.
- Compensation des carences (**vitamine A**, **vitamine D**, **vitamine E**, **vitamine K**, **vitamine B12**, **calcium**, **fer**, **acide folique**).

* Une liste plus exhaustive est décrite au chapitre Gastro-entérologie - Hépatologie.

MALADIE CŒLIAQUE (2)

Évolution

• En quelques jours à quelques semaines, normalisation du comportement, de l'appétit, des selles, du test au xylose, de la stéatorrhée.
• En quelques mois, rattrapage staturo-pondéral, négativation des anticorps (surveillance de l'observance thérapeutique +++).
• La muqueuse intestinale se normalise en 1 à 2 ans, cette normalisation pouvant être contrôlée par biopsie, ce qui est de moins en moins réalisé.

Durée du régime et épreuve de rechute

La durée du traitement reste débattue. Initialement conseillé à vie, il est à poursuivre idéalement au moins jusqu'à la fin de la puberté, pour permettre une croissance optimale, mais les contraintes du régime font qu'il est difficile de le maintenir de manière stricte sur un très long terme.
La réintroduction du gluten n'est plus réalisée à visée diagnostique ; la régression des symptômes, la récupération pondérale et la normalisation des paramètres biologiques de malabsorption sous régime sans gluten confortent souvent le diagnostic histologique initial.
Cette réintroduction est de plus en plus souvent réalisée après au moins 5 ans de régime strict, à visée pronostique, car une certaine tolérance au gluten peut survenir. Elle peut, selon les cas, entraîner :
– une rechute clinique (40 % des cas) : le régime sans gluten doit alors être repris ;
– une rechute histologique (50 % des cas) : pas de rechute clinique ou biologique mais réapparition d'une atrophie villositaire plus ou moins importante à la biopsie du grêle réalisée systématiquement environ 1 an après réintroduction ; on conseille généralement de reprendre le régime, mais son caractère strict est moins important qu'initialement ;
– pas de rechute clinique, biologique ou histologique (10 % des cas) ;
– le risque d'apparition d'un cancer épithélial ou d'un lymphome est mal connu chez l'enfant mais semble exceptionnel.

Prévention

• Encourager l'allaitement maternel.
• Ne pas introduire le gluten avant l'âge de 5 ou 6 mois.

Complications malignes : exceptionnelles chez l'enfant

• Lymphome du grêle.
• Adénocarcinome du grêle.
• Carcinome épidermoïde.

ALLERGIES ALIMENTAIRES (ENFANT) (1)

Les allergènes alimentaires peuvent être responsables de manifestations digestives, mais également respiratoires, cutanées, anaphylactiques.

Bilan diagnostique

– interrogatoire ;
– tests cutanés *(prick tests)* ;
– IgE spécifiques (orientés par clinique et tests cutanés) ;
– test de provocation orale (TPO) : réalisé en milieu hospitalier après disparition des symptômes sous régime d'exclusion, guidé par la décroissance des IgE spécifiques ; contre-indiqué en cas de manifestations cliniques de type immédiat (choc anaphylactique, etc.).

Il ne faut pas confondre sensibilisation cutanée *(prick test)* et allergie réelle ; en effet, devant des *prick tests* positifs, il faudra rechercher une positivité des IgE spécifiques associés en l'absence de laquelle pourra se discuter une éventuelle réintroduction de l'allergène incriminé.

Traitement

Régime d'exclusion

Le seul traitement est l'éviction complète du ou des aliments incriminés. Pour certains aliments (œuf, arachide, etc.), détermination d'un **seuil** de tolérance après test de provocation orale en milieu hospitalier permettant, en cas de seuil élevé, une alimentation en collectivité scolaire.
Dans l'allergie aux protéines du lait de vache, remplacement du lait par une formule à base d'hydrolysat de protéines (***ALFARÉ***).

Causes d'échec du régime d'exclusion

► *Polyallergie*
Rechercher d'autres aliments responsables des symptômes.
► *Éviction incomplète*
• Se méfier des formes cachées de l'aliment (beaucoup de préparations culinaires contiennent du lait, de l'arachide, de l'œuf par exemple).
• Chez l'enfant allaité, penser que le lait de mère véhicule des traces de protéines alimentaires (œuf, lait de vache, etc.). Il faut alors imposer le régime d'exclusion à la mère pour permettre une éviction vraiment complète chez l'enfant.
Prescription d'une trousse d'urgence comprenant au minimum un **anti-histaminique** oral, un **corticoïde oral** et selon les cas de l'**adrénaline** injectable en sous-cutané sous forme de kit ***ANAHELP*** (à conserver au réfrigérateur) ou stylo injecteur ***ANAPEN***.
Rédaction d'un projet d'accueil individualisé (PAI) avec prescription d'une trousse d'urgence + éventuels paniers repas, si enfant en collectivité.

ALLERGIES ALIMENTAIRES (ENFANT) (2)

Évolution

Acquisition avec le temps d'une tolérance à certains aliments, permettant leur réintroduction : l'épreuve de réintroduction doit être effectuée à l'hôpital sous surveillance stricte en raison du risque de manifestations allergiques aiguës.

► *Lait*
À 1 an, 60 % des enfants ont acquis une tolérance, 87 % à 3 ans. La première réintroduction est tentée vers 1 an. En cas d'échec, réintroductions itératives jusqu'à acquisition de la tolérance.

► *Autres aliments*
Œuf, poisson et arachide réintroduits souvent après l'âge de 3-4 ans, en fonction de l'âge au diagnostic et du type de symptomatologie.
D'autres allergies persistent toute la vie, imposant dans certains cas l'éviction définitive (arachide, crustacés).

Prévention

► *Allaitement maternel*
Il diminue l'incidence des allergies alimentaires.

► *Hydrolysats*
Rôle préventif avant 6 mois des hydrolysats poussés ou partiels (laits hypoallergéniques). Ces derniers sont souvent prescrits en complément de l'allaitement maternel ou en cas d'atopie familiale marquée.

► *Diversification*
Ne doit pas être trop précoce (la débuter vers 5-6 mois de vie, ++ en cas d'atopie familiale). De même, retarder l'introduction d'œuf, poissons en cas d'atopie familiale ou personnelle suspectée vers 9-10 mois, mais pas après 1 an : notion récente de « fenêtre » d'introduction idéale (ni trop tôt, ni trop tard).

VOMISSEMENTS DU NOURRISSON (1)

C'est un symptôme très fréquent, aux étiologies multiples, la plupart du temps bénignes ; certaines causes sévères sont toutefois à écarter. Il est donc important de trouver l'étiologie des vomissements.
L'interrogatoire et l'examen clinique permettent souvent une orientation diagnostique et une évaluation du retentissement.

Tout vomissement vert (bilieux) du nouveau-né doit faire évoquer une occlusion.

Étiologies

Causes digestives

- Occlusion : malformation digestive, volvulus, invagination intestinale aiguë, hernie étranglée, iléus méconial du nouveau-né, maladie de Hirschprung, etc.
- Sténose du pylore.
- Appendicite aiguë, péritonite (iléus réflexe).
- Gastro-entérite aiguë.
- Allergie alimentaire.
- Reflux gastro-œsophagien.
- Pathologie hépato-biliaire ou pancréatique.
- Erreur diététique, *forcing* alimentaire.

Causes extradigestives

- Infectieuses : toute infection (méningée, ORL, pulmonaire, urinaire).
- Neurologiques (HTIC) : infections, hématomes intracrâniens, hémorragies, tumeurs.
- Troubles métaboliques : hyponatrémie, hypercalcémie, acidocétose diabétique, maladies innées du métabolisme, hyperplasie congénitale des surrénales.
- Toxiques (vitamines D, A, etc.) ou médicamenteuses.
- Vomissements psychologiques : diagnostic d'élimination.
- Penser à la pérennisation de vomissements par l'acétonémie du jeûne (bandelette urinaire).

Bilan

– Bilan du retentissement : ionogramme sanguin (vomissements importants), bilan nutritionnel (vomissements chroniques).
– Bilan étiologique (non systématique) : dépend de la ou des causes suspectées cliniquement.

Traitement

Traitement symptomatique

- **Antiémétisant**, **dompéridone** (***MOTILIUM***) : suspension : 1 mL/kg/j en 3 prises (1 dose poids/prise) ou **métoclopramide** (***PRIMPÉRAN***) : 4 à 10 gttes/kg/j réparties en 3-4 prises *per os* (ou par voie rectale, suppositoire enfant dès > 20 kg : 0,5 mg/kg/j en 2 fois).
- En cas de déshydratation, essayer des **solutés de réhydratation** en petites quantités, ou bien perfuser (*cf.* Déshydratation).

Traitement étiologique

► *Traitement d'une infection, d'une gastro-entérite, d'une hypertension intracrânienne, correction d'un trouble métabolique*

► *Sténose du pylore*

- **Clinique** : après intervalle libre (8 j-8 sem.), vomissements per- ou post-prandiaux précoces, appétit conservé, stagnation ou perte pondérale.

Bilan

– ASP à jeun (stase gastrique).
– Échographie du pylore (hypertrophie).
– TOGD si doute diagnostique.

- **Traitement :**

– chirurgical : pylorotomie extramuqueuse ;
– reprise de l'alimentation possible dès J1 (pas d'ouverture du tube digestif).

► *Invagination intestinale aiguë*

- **Clinique (++ 2 mois-2 ans)** : vomissements, douleurs abdominales (accès de pleurs brefs répétés ± pâleur), selles sanglantes, refus de boire. Palpation du boudin d'invagination parfois. Rechercher au TR le boudin ou du sang.

Attention aux formes neurologiques trompeuses : hypotonie, troubles de conscience, voire convulsions.

ANTIÉMÉTIQUES

■ Dompéridone

MOTILIUM					
Vomissements, reflux gastro-œsophagien : 0,25 mg/kg x 3/j	40 cp. 10 mg	3,57	II	35 %	0,09
	1 susp. buv. 200 mL dose poids/prise	2,83	II	35 %	2,83
	30 sach. 10 mg	5,06	II	35 %	0,17
PÉRIDYS					
Idem ***MOTILIUM***	40 cp. 10 mg	3,57	II	35 %	0,09
	1 susp. buv. 200 mL dose poids/prise	3,24	II	35 %	3,24

■ Métoclopramide

PRIMPÉRAN					
Vomissements : 0,5 à 1 mg/kg/j conserver à l'abri de la lumière	40 cp. séc.10 mg	3,81	I	35 %	0,10
	60 mL sol. buv. 2,6 mg/mL	1,87	I	35 %	0,03
	10 sup. à 10 mg	1,93	I	35 %	0,19
	3 amp. à 2 mL (10 mg)	1,68	I	65 %	0,56
	12 amp. à 2 mL (10 mg)	2,67	I	65 %	0,22

PROPRIÉTÉS

Neuroleptiques antiémétiques, sans effet anticholinergique. La **dompéridone** passe très faiblement la barrière hémato-encéphalique alors que le **métoclopramide** peut être considéré comme un véritable neuroleptique. Ces molécules renforcent le péristaltisme du tube digestif supérieur :
– augmentation du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage ;
– inhibition de la relaxation du fundus gastrique et stimulation de l'activité motrice ;
– élargissement du pylore au moment de son ouverture ;
– augmentation de la fréquence, de l'amplitude et de la durée des contractions duodénales.

La **dompéridone** normalise les contractions anarchiques de la maladie des spasmes étagés de l'œsophage. Elle ne modifie pas les fonctions sécrétoires.

INDICATIONS

Nausées, vomissements.
Reflux gastro-œsophagien, œsophagite.

CONTRE-INDICATIONS

Dyskinésies tardives aux **neuroleptiques**.
Hémorragie, obstruction ou perforation gastro-intestinale.
Prolactinome (**dompéridone**).
Phéochromocytome (**métoclopramide**).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réduire la posologie chez l'insuffisant rénal ou hépatique.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles extrapyramidaux (rares).
Gynécomasties, galactorrhée, aménorrhée.
Methémoglobinémie (**métoclopramide**).
Somnolence (**métoclopramide**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Pour le **métoclopramide** : **lévodopa** (contre-indiqué), alcool, autres dépresseurs du SNC, **antihypertenseurs**.

VOMISSEMENTS DU NOURRISSON (2)

Bilan
- ASP debout/couché.
- Échographie abdominale.
- Lavement opaque en cas de suspicion sur les examens précédents.

• **Traitement**

Le lavement opaque confirme le diagnostic et réduit l'invagination le plus souvent. Le traitement chirurgical est indiqué en cas d'échec de la réduction par le lavement, ou d'emblée en cas d'abdomen chirurgical aigu (invagination vue tardivement). Il peut être nécessaire dans un second temps en cas d'invagination récidivante ou d'invagination secondaire à une pathologie abdominale (notamment avant 3 mois et après 2 ans).

► *Allergie alimentaire*

Le **traitement** consiste en l'éviction du ou des aliments concernés. Dans l'allergie aux protéines du lait de vache, le lait est remplacé par une formule à base d'hydrolysat de protéines, par ex. ***ALFARÉ***. L'allergie aux protéines du lait de vache est transitoire, elle disparaît vers 1 à 2 ans le plus souvent. La réintroduction doit se faire en milieu hospitalier (risque de choc anaphylactique).

► *Reflux gastro-œsophagien*

• **Bilan**

Diagnostic : clinique ± pHmétrie ± TOGD.

Complications :
- œsophagite (fibroscopie) ;
- malaises (ROC-Holter, fibroscopie) ;
- atteinte respiratoire (radio de thorax, pHmétrie ± TOGD ± manométrie).

• **Traitement**

- Installation en position proclive (dorsale ou ventrale si RGO sévère).
- Règles hygiénodiététiques : fractionner les repas, éviter le tabagisme passif, diminuer les apports en graisses et en chocolat, épaissir les biberons par ***GUMILK***, habituellement à 2 % soit 1 mes. = 2 g pour 10 mL de lait chauffé à 60 °C (accélère le transit) ou ***GÉLOPECTOSE***, habituellement à 3 %, soit 1 càc 1/2 pour 100 mL de lait chauffé à 60 °C (ralentit le transit).
- Modificateur du tonus sphinctérien de l'œsophage : **dompéridone** (***MOTILIUM***) : suspension : 1 mL/kg/j en 3 prises (1 c-mes. = 2,5 mL/10 kg poids/prise).
- **Accélérateur de la vidange gastrique** : **métoclopramide** (***PRIMPÉRAN***) : 5 à 10 gttes/kg/j réparties en 3-4 prises *per os*, minimum 15 min avant le repas. À utiliser seul voire associé au ***MOTILIUM***.
- **Protecteur de la muqueuse œsophagienne**, **alginate et bicarbonate de sodium** (***GAVISCON***) : 1 à 2 mL/kg/j de la suspension nourrissons, à répartir après chaque repas.

À ce traitement de 1re intention, on ajoute en cas d'œsophagite un **antisécrétoire**, **oméprazole** (***MOPRAL***) : 1 mg/kg/j en 1 prise *per os* pendant 4 sem.

Le traitement est surveillé sur la clinique, la courbe de poids, la radio de thorax ± la pHmétrie sous traitement. L'amélioration spontanée de la majorité des reflux à l'acquisition de la station assise puis debout permet en général d'arrêter le traitement entre 6 et 18 mois.

L'échec du traitement de 1re intention bien conduit (clinique, pHmétrie sous traitement) peut conduire à utiliser exceptionnellement, après manométrie œsophagienne : **bétanéchol** (***URÉCHOLINE***) : 8 à 10 mg/m²/j en 3 prises, disponible en pharmacie centrale des hôpitaux.

Le traitement chirurgical consiste à créer un manchonnement de l'œsophage par fundopexie circulaire (intervention de Nissen). Son efficacité est d'environ 95 % mais il peut lâcher secondairement. Il est indiqué en cas de reflux avec retentissement important, si le traitement médical est un échec ou si le reflux persiste à 2 ou 3 ans. Il est également indiqué en cas de volumineuses hernies hiatales et sur terrain à haut risque (encéphalopathies, etc.).

NOTES

CRYPTORCHIDIE (1)

Clinique

Examen en décubitus dorsal, en tailleur ou debout.
Rechercher hernie inguinale, hypospadias ou micropénis associés.

Définition

Anomalie de position du testicule situé spontanément et en permanence en dehors du scrotum, dont l'abaissement manuel est soit impossible, soit suivi d'une réascension immédiate à sa position antérieure. Elle correspond à une insuffisance de migration à un niveau variable sur son trajet.

La cryptorchidie est à différencier :
– du testicule oscillant, complètement et facilement abaissable par traction, qui ne nécessite aucune thérapeutique ;
– de l'ectopie testiculaire : testicule situé en dehors de son trajet de migration normal. (sillon inguino-crural, racine de la verge, etc.).

Distinction des cryptorchidies :
– hautes (complètes) = intra-abdominales ;
– basses (incomplètes) = inguinales.

Dans la cryptorchidie, le testicule n'est pas palpable dans 30 % des cas (intrapariétal ou abdominal) ; mais 10 % des testicules non palpables sont en fait une anorchidie (absence de testicule), à rechercher par imagerie et, en cas de bilatéralité, dosage de FSH, LH, hormone antimüllérienne, caryotype, dosage de testostérone et DHT avant et après test à l'hCG.

Évolution

Le plus souvent, la cryptorchidie simple disparaît spontanément ; sa fréquence est de :
– 20 % chez le prématuré ;
– 4 % à terme ;
– 1,5 % à 3 mois ;
– 0,8 % à 1 an.

La cryptorchidie persistante expose à un risque de :
– stérilité ;
– insuffisance endocrine leydigienne ;
– dégénérescence maligne du testicule.

GONADOTROPHINES HUMAINES

■ Gonadotrophine hCG (activité LH)

GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO					
Cryptorchidie : test à l'hCG : < 1 an 500 UI IM/48 h x 3 > 1 an 1 500 UI IM/48 h x 6 Hypogonadisme hypogonadotrophique : 1 000 UI IM 2 à 3 fois/sem.	1 amp. 5 000 UI 6 amp. 1 500 UI	6,04 10,96	I I	65 % 65 %	6,04 1,83

PROPRIÉTÉS

Les effets de l'hCG d'origine placentaire sont ceux de la LH, à savoir :
– déclenchement de l'ovulation (après stimulation suffisante par les gonadotrophines à action FSH) ;
– différenciation des cellules de Leydig chez l'homme et stimulation de la sécrétion d'androgènes par ces cellules.

INDICATIONS

Cryptorchidie chez l'enfant.
Hypogonadisme hypogonadotrophique chez l'homme.
Certaines stérilités de la femme (associée avec HMG).

CONTRE-INDICATIONS

Tumeurs hypophysaires.
Tumeurs gonadiques.
Dystrophies ovariennes.
Jeunes filles avant 18 ans.
Grossesse en cours.
LH élevée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance de l'apparition de signes de maturation sexuelle, qui font arrêter le traitement dans l'indication cryptorchidie.
En association avec l'HMG, surveillance des signes d'hyperstimulation ovarienne (estradiol plasmatique, œstrogènes urinaires).
Positivation des tests de contrôle antidopage.

EFFETS SECONDAIRES

Manifestations allergiques.
Possibilité de rétention hydrosodée à doses suprathérapeutiques.
En association avec l'HMG, risque de grossesses multiples, d'hyperstimulation ovarienne avec kystes ovariens bilatéraux, voire rupture de kystes.
Parfois sensibilité testiculaire, érections, rarement augmentation du volume de la verge (disparition de ces symptômes à l'arrêt du traitement).

CRYPTORCHIDIE (2)

Conduite à tenir

Cryptorchidie simple

Elle est unilatérale dans 80 % des cas (souvent droite), bilatérale dans 20 %. Surveillance simple < 2-3 ans.
Traiter si elle persiste à l'âge de 2 ans.

► *En première intention pour certains*
Traitement médical : **gonadotrophines humaines**, **hCG** (***GONADOTROPHINE CHORIONIQUE « ENDO »***) 1 500 UI par voie IM x 3/sem. jusqu'à un total de 10 injections, en cas de testicules inguinaux hauts (souvent inutile car inefficace en cas de testicules intra-abdominaux)
Efficacité :
– 40 % (cryptorchidies inguinales) ;
– 15 % (cryptorchidies abdominales).

► *En cas d'échec ou en 1re intention en cas de testicule intra-abdominal*
Traitement chirurgical (après bilan hormonal préalable) : à visée exploratrice + orchidopexie (abaissement chirurgical et fixation).

► *Évolution*
• Risque de stérilité, principalement en cas de chirurgie difficile, de position haute du testicule, de chirurgie tardive (effectuée à 8-10 ans : 45 % de stérilités).
• Risque de cancer testiculaire x 4 à 5 (testicule ectopique), x 1,6 (testicule controlatéral), non diminué par l'orchidopexie si elle est tardive (orchidopexie permettant toutefois la surveillance clinique du testicule).

Testicule oscillant

Pas de traitement, résolution spontanée souvent en période pubertaire.

Ectopie testiculaire vraie

Chirurgie d'emblée.

Cryptorchidie unilatérale + hernie inguinale

Chirurgie d'emblée.

Cryptorchidie uni- ou bilatérale + hypospadias et/ou micropénis

► *Bilan étiologique précoce (avant toute chirurgie si possible, en service spécialisé)*
Rechercher :
– syndrome polymalformatif ;
– dysgénésies gonadiques ;
– insuffisance gonadotrope.

► *Examens à effectuer*
Pour distinguer une cryptorchidie bilatérale haute d'une anorchidie bilatérale :

– Caryotype.
– Test à l'hCG avec dosage sanguin (testostérone, dihydrotestostérone et delta 4 androstènedione de base (J0) et 24 h après la dernière injection).
– FSH, LH (voire test au LH-RH < 9 mois et > 12 ans).
– Hormone antimüllérienne (AMH).
– Échographie pelvienne.
– Génitographie.

► *Chirurgie dans un second temps*

NOTES

INFECTIONS URINAIRES DE L'ENFANT (1)

Définition

Signes fonctionnels urinaires (parfois fièvre isolée chez le nourrisson) et ECBU : leucocyturie ≥ 10 000/mL et bactériurie ≥ 100 000/mL monomicrobien. Y penser devant ictère prolongé ou stagnation pondérale chez le nouveau-né.
Mode de contamination : voie ascendante +++, voie hématogène.

Germes incriminés (en ville)

– *Escherichia coli* (75-80 %).
– *Proteus* (10 %) (garçon ++, rechercher lithiase).
– *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* (4 %).
– *Staphylococcus*, *Streptococcus Enterococcus* (5 %).

Bilan initial [1]

ECBU : obtenu par poche urinaire ou mieux sondage urétral chez le nourrisson.
NFS, CRP, hémoculture si fièvre et systématique < 3 mois + échographie rénale si pyélonéphrite.

Traitement [2]

Différencier cystite (pollakiurie, brûlures mictionnelles, douleur abdominale, dysurie, hématurie macroscopique) et pyélonéphrite (idem + fièvre, frissons, douleurs lombaires, syndrome inflammatoire).
Cas particuliers :
– nourrisson < 1 mois : traitement antibiotique IV même en l'absence de fièvre ou de syndrome inflammatoire après confirmation après 2e ECBU ;
– bactériurie asymptomatique latente chez un enfant en bonne santé = colonisation simple ne nécessitant aucun traitement, ni examen invasif.

Pyélonéphrite aiguë

► *Mesures générales*

• Hospitalisation si âge < 3 mois, si signes cliniques d'infection sévère (frissons, marbrures), ou si CG+ au direct.
• Bonne hydratation orale ou IV.
• **Antipyrétiques**.

► *Antibiothérapie IV*

• Direct ECBU positif à bacilles Gram- : **céphalosporine de 3e génération**, **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) : 50 mg/kg/j en 1 inj. IVD ou IM et **aminoside** ± **nétilmicine** (***NÉTROMICINE***) : 6 mg/kg/j en 1 inj. IM ou IV sur 30 min.
• Direct ECBU positif à cocci Gram+ (suspicion de streptocoque D) : **aminopénicillines**, **amoxicilline** (***CLAMOXYL***) : 100 mg/kg/j en 3 ou 4 inj. IVD et ***NÉTROMICINE*** : 6 mg/kg/j en 1 inj. IM ou IV sur 30 min.

L'antibiothérapie sera secondairement adaptée au germe et à son antibiogramme.
Durée du traitement : arrêt de l'**aminoside** après 2 j ; arrêt de **ceftriaxone** ou **β-lactamine** IV après 3 à 4 j avec relais *per os* adapté à l'antibiogramme pour une durée de 10 à 14 j au total.
Chez l'enfant de **moins de 1 mois**, associer une **céphalosporine de 3e génération**, **céfotaxime** (***CLAFORAN***) : 100 mg/kg/j en 3 inj. IVD pendant 10 j IV et ***NÉTROMICINE*** : 6 mg/kg/j en 1 inj. IM ou IV sur 30 min pendant 5 j.
Le traitement peut être effectué à domicile dès l'apyrexie obtenue ; les injections de ***ROCÉPHINE*** sont effectuées en IVD (laisser un cathlon obturé) ou en IM après 1 mois de vie.
En fin de traitement, relais systématique par une antibioprophylaxie orale en 1 prise quotidienne (jusqu'au résultat de la cystographie rétrograde) par **céfaclor** (***ALFATIL***) 10 mg/kg/j avant 6 sem. de vie ou **sulfaméthoxazole + triméthoprime** (***BACTRIM***) 10 mg/kg/j (de **sulfaméthoxazole**) après 6 sem. de vie. Selon la pratique, un seul **antibiotique** ou deux en alternance/15 j.

► *Surveillance*

Les ECBU à H48 et en fin de traitement ne sont pas nécessaires.
Prévoir échographie rénale et cystographie rétrograde (voir dans le bilan).
En cas d'infection sévère ou d'infections répétées, recherche de cicatrices à distance par scintigraphie rénale au DMSA.

INFECTIONS URINAIRES DE L'ENFANT (2)

Cystite

- Traitement ambulatoire.
- Boissons fréquentes ; mictions fréquentes et complètes.
- Antibiothérapie orale.

Ex. : **sulfamides**, **sulfaméthoxazole + triméthoprime** (***BACTRIM***) suspension : 40 mg/kg/j de **sulfaméthoxazole** en 2 prises *per os* ou **céfixime** (***OROKEN***) 8 mg/kg/j soit dose poids x 2/j *per os* ; à adapter aux résultats de l'ECBU ; durée du traitement : 5 à 7 j.

- Rechercher et traiter un facteur favorisant local : mauvaise hygiène, corps étranger vaginal, oxyurose, vulvo-vaginite, phimosis, constipation.
- Rechercher un facteur favorisant général : pathologie neurologique, dyssynergie vésico-sphinctérienne ou immaturité vésicale (impériosités mictionnelles, épisodes de culotte mouillée).

Recherche d'un facteur favorisant

Indications du bilan

- Pyélonéphrite.
- Infection urinaire basse du garçon.
- Cystites récidivantes chez la fille.
- Suspicion clinique d'anomalie rénale (HTA, etc.).

Interrogatoire

Rechercher une instabilité vésicale, une constipation, une mauvaise hygiène, etc.

Examen clinique

Rechercher des troubles neurologiques.

Bilan

– Échographie rénale.
– Cystographie rétrograde.

L'échographie rénale doit être effectuée en urgence quand la pyélonéphrite s'accompagne d'anurie, d'insuffisance rénale aiguë, de douleurs de type colique néphrétique ou bien si persistance d'une fièvre sous traitement.
Le bilan peut être complété par :
– UIV (si dilatation échographique des cavités pyélo-calvicielles, si suspicion d'un double système) ;
– bilan urodynamique (vessie neurologique).

Principaux facteurs favorisants

► *Reflux vésico-urétéral (RVU) +++*

Retrouvé dans 30 % des infections urinaires. Disparaît le plus souvent avec l'âge et la croissance : vers 4 ans disparition 60% RVU grade I-II et 40% RVU grade III-IV découvert durant 1re année de vie. Lié le plus souvent à une immaturité transitoire de la jonction urétéro-vésicale ou parfois permanente d'origine malformative.

► *Instabilité vésicale*

► *Uropathies obstructives*

- Syndrome de jonction pyélo-urétérale.
- Méga-uretère obstructif (syndrome de la jonction urétéro-vésicale).
- Valves de l'urètre postérieur.

► *Antibiothérapie prophylactique*

- En attendant le bilan morphologique (en relais de l'antibiothérapie initiale) ou l'intervention chirurgicale.
- Uropathie ou reflux sans indication chirurgicale.
- En cas d'infections urinaires basses répétées (plus de 4 par an) : cures de 6 mois.

Avant 6 sem. de vie : **céphalosporine de 1re génération**, **céfaclor** (***ALFATIL***) : 10 mg/kg/j en 1 prise le soir.
Après 6 sem. de vie : ***BACTRIM*** 10 mg/kg/j en 1 prise *per os* le soir ou **antibactérien urinaire**, **nitrofurantoïne** (***FURADANTINE***) : 1 mg/kg/j en 1 prise *per os* le soir, après 6 ans (comprimés).

► *Surveillance*

- ECBU en cas de fièvre inexpliquée.
- Dans les reflux vésico-urétéraux non opérés. Contrôle de la cystographie rétrograde environ tous les ans (selon la tolérance familiale du traitement au long cours).

Le reflux disparaît le plus souvent spontanément dans les premières années de vie (fonction du grade du reflux), permettant d'arrêter le traitement prophylactique.

L'indication chirurgicale se discute secondairement en cas d'infections répétées malgré la prophylaxie ou si le reflux ne disparaît pas spontanément, voire se majore.

INFECTIONS URINAIRES DE L'ENFANT (3)

Traitement chirurgical

• Chirurgie d'un reflux de haut grade avec retentissement rénal : allongement du trajet sous-muqueux du (des) uretère(s) par intervention de Leadbetter-Politano (nouvel orifice urétéral) ou intervention de Cohen (allongement du trajet sous-muqueux urétéral). Permet de corriger le reflux dans 95 % des cas.

• Résection de valves de l'urètre postérieur.

• Cure d'un syndrome de jonction en cas d'obstruction importante (évaluée par scintigraphie *Mag 3 Lasilix*).

CONSENSUS

[1] Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson et de l'enfant, *Afssaps*, 2007, www.agmed.sante.gouv.fr
[2] Évaluation des systèmes d'alarme dans le traitement de l'énurésie nocturne primaire monosymptomatique, *Anaes*, 2003, www.has-sante.fr

ÉNURÉSIE

Elle est définie par l'absence de contrôle mictionnel nocturne après l'âge de 5 ans (acquisition normale de la propreté nocturne vers 3 ans). Il s'agit de mictions normales mais inconscientes et incontrôlées. L'évolution est souvent spontanément favorable, mais l'énurésie peut persister à l'adolescence. Distinction entre l'énurésie primaire et secondaire (perte de la propreté acquise antérieurement). Penser à éliminer devant **énurésie secondaire récente** la polyurie révélatrice d'**un diabète, une infection urinaire (labstix ++)**.

Diagnostic différentiel

- Anomalie neurologique : atteinte de la commande nerveuse vésicale (miction par regorgement), comitialité.
- Malformation urologique (abouchement urétéral ectopique).
- Infection urinaire, urétrite, oxyurose.
- Polyurie (diabète insipide, diabète sucré, etc.).
- Immaturité vésicale, dyssynergie vésico-sphinctérienne.

Pas d'examen complémentaire systématique devant une énurésie simple isolée.

Traitement

Il associe mesures éducatives (systématiques) et traitement médicamenteux (éventuel).

Traitement éducatif

► *Information des parents*
- Bannir les mesures répressives, corriger laxisme excessif.
- Expliquer caractère incontrôlé, inconscient de l'énurésie
- Ne pas mettre de couches.

► *Information de l'enfant*
- Déculpabiliser l'enfant, bien lui expliquer sa pathologie et sa bénignité.
- L'impliquer dans le traitement (tenue d'un carnet où l'enfant note les nuits « sèches » : soleil, et « mouillées » : nuage), valoriser tous les progrès obtenus.

► *Mesures physiques*
- Diminuer les boissons le soir.
- Miction complète avant d'aller se coucher.
- Parfois, réveil 2-3 h après le coucher pour uriner.
- Gymnastique mictionnelle : apprendre à l'enfant à pousser et à se retenir.

► *Pipistop*
Appareil à louer en pharmacie, il réveille l'enfant dès l'émission des premières gouttes d'urine. Utilisable après 7 ans (l'enfant doit pouvoir s'en servir seul), il permet de nets progrès en quelques semaines.

► *Psychothérapie*
Seulement en cas de troubles du comportement associés.

Traitement médicamenteux

Utiliser un des trois médicaments suivants :
– **antispasmodique anticholinergique**, **oxybutynine** (***DITROPAN***) : 1 cp. x 2 ou 3/j, uniquement dans les énurésies associées à une immaturité vésicale ; tenir par ailleurs un calendrier mictionnel diurne (mictions régulières et complètes) ;
– **analogue de l'ADH**, **desmopressine** (***MINIRIN***) : 0,1 mg (comprimé) ou 60 µg (lyophilisat) le soir au coucher (puis adapter la posologie à l'effet obtenu : 1 à 4 cp. le soir) ou comprimé par cure de 3 mois renouvelable si récidive. Ne pas prendre de boisson dans les 8 h suivant la prise de ***MINIRIN*** ;
– **antidépresseur tricyclique**, **imipramine** (***TOFRANIL***) : débuter à 1 cp. 10 mg/j avec 1 à 3 cp. à 10 mg le soir entre 6 et 12 ans, 2 à 5 cp. après 12 ans (augmentation progressive). Utilisation temporaire (cure de 3 mois). En cas d'échec, arrêt au bout d'un mois.

Traitement préventif

Ne pas chercher à obtenir la propreté trop tôt (avant 16 mois).

NOTES

DIABÈTE DE L'ENFANT (1)

Insulinothérapie

Objectifs glycémiques : les plus proches de la normale (en évitant les hypoglycémies, HbA1c ≤ 7 %).

Doses d'insuline

• Doses initiales sous-cutanées : 0,8 à 1,5 U/kg/j en fonction de l'intensité des signes révélateurs, à adapter en fonction des besoins initiaux.

• Diminution des besoins d'insuline : autour de 0,4 à 0,8 U/kg/j, parfois moins les premières semaines, mois, voire années (« lune de miel »).

• Puis les besoins augmentent avec la diminution de l'insulinosécrétion endogène, pour atteindre :

– avant la puberté : 0,7 à 1,2 U/kg/j ;

– pendant la puberté : 1 à 1,5 U/kg/j (parfois plus).

Schémas d'injections

Sous-cutané à la seringue ou au stylo (plus confortable). Il existe une contradiction entre la *précision* du traitement qui demande de mieux répartir le nombre d'injections et le *confort* qui s'accommode à moins de 3 ou 4 inj./j. Un meilleur contrôle du diabète et la diminution du risque d'hypoglycémie nécessitent cependant des techniques de multi-injections. Selon le type d'insuline, injection 30 min avant le repas si insuline ordinaire ou immédiatement préprandiale si **insuline ultrarapide** (analogue type ***HUMALOG*** ou ***NOVORAPID***).

► *Schéma à 2 injections (répartition indicative)*

• Injection avant le **petit-déjeuner** (**70 %** de la dose quotidienne répartis en 1/3 **rapide** ou **ultrarapide** et 2/3 **intermédiaire**).

• Injection avant le **dîner** (**30 %** de la dose quotidienne répartis en 1/3 **rapide** ou **ultrarapide** et 2/3 **intermédiaire**).

► *Schéma à 3 injections (répartition indicative)*

• Injection avant le petit-déjeuner : **insuline rapide** ou **ultrarapide** (30 % de la dose totale quot.).

• Injection avant le déjeuner : **insuline rapide** ou **ultrarapide** (15 % de la dose totale quot.).

• Injection avant le dîner : mélange **rapide** ou **ultrarapide** (20 % de la dose quot.) + **ultralente** (35 % de la dose quot.) ou **rapide** + **NPH**.

L'insuline à la pompe est utilisée par les équipes spécialisées chez certains enfants (jeune nourrisson ++, parfois l'adolescent, devant des difficultés d'équilibration majeures).

► *Schéma à 4 ou 5 injections par jour*

Un **analogue ultrarapide de l'insuline** (***APIDRA***, ***HUMALOG*** ou ***NOVORAPID***) est injecté 10 min avant les repas (matin, midi et soir), qui n'ont pas besoin d'être pris à heure régulière.

Un **analogue lent de l'insuline** (***LANTUS***) est injecté à un moment quelconque de la journée, mais toujours le même.

On peut utiliser un autre analogue lent (***LEVEMIR***), mais ce dernier ayant une durée d'action inférieure à 2 h, on est souvent amené à faire 2 injections à 12 h d'intervalle (une le matin et une le soir) ; ce schéma à 5 injections est parfois nécessaire lorsque les besoins de base en insuline sont très différents le jour et la nuit.

Pompe à insuline

Elle permet de délivrer en continu 24 h sur 24 de l'**insuline rapide** ou un **analogue ultrarapide**, à des débits éventuellement variables pendant le jour et la nuit et des bolus préprandiaux juste avant les repas.

Lieu d'injection

Sous-cutanée stricte, dans les bras ou le ventre le matin et les cuisses ou les fesses le soir (sans alterner car vitesse de résorption différente). Déplacer le point d'injection pour éviter les lipodystrophies. Utiliser des aiguilles courtes ++ chez l'enfant (5 mm ou 8 mm surtout).

DIABÈTE DE L'ENFANT (2)

Régime alimentaire

Ration quotidienne

1 000 kcal + 100 kcal par année d'âge avec répartition des glucides 55 %, lipides 30-35 %, protides 10-15 % de la ration calorique quotidienne, à répartir harmonieusement entre les 3 repas sans modifier au quotidien cette répartition ; éviter les sucres à index glycémique élevé (sucres rapides). Donner des sucres lents à chaque repas.

En cas de schéma à 2 injections

petit-déjeuner, collation vers 10 h (sucres lents), déjeuner vers 12 h, goûter sans sucres lents vers 16 h (laitage, fruit), dîner. Parfois, collation vers 22 h chez l'adolescent.

En cas de schéma à 3 injections

Trois repas d'horaires plus libres : petit-déjeuner (20 % des glucides quotidiens), déjeuner (35 % des glucides), dîner (45 % des glucides). Modulation possible des doses d'insuline en fonction de la richesse glucidique des repas.

Surveillance [1]

Surveillance de l'équilibre glycémique

► *Carnet d'autosurveillance des glycémies capillaires*

• 7 h (petit-déjeuner), 12 h (déjeuner), 16 h, 19 h (dîner). En cas d'**insuline ultra-rapide** faire de temps en temps glycémie capillaire vers 10 h ou 22 h.

• Objectif :

– au réveil = 0,8 à 1,2 g/L ;

– post-prandial = 1,4 à 1,8 g/L.

► *Autosurveillance des urines*

► *Hémoglobine glyquée*

Elle reflète l'équilibre glycémique durant les 2 mois précédents, permet l'adaptation des doses globales, permet de dépister les injections sautées, les régimes non suivis, les carnets falsifiés, etc.

< 6 % : hypoglycémies trop fréquentes
6 à 7 % : bon équilibre
7 à 8 % : à surveiller
8 à 9 % : médiocre
> 9 % : mauvais
> 13 % : risque de décompensation aiguë.

Surveillance des complications chroniques du diabète

Rares à l'âge pédiatrique. Surveillance par un bilan annuel (microalbuminurie, bilan lipidique, phosphocalcique, bilan thyroïdien, autres marqueurs d'auto-immunité, âge osseux, etc.).

Microangiopathie rétinienne : angiographie rétinienne (à partir de 5 ans d'évolution, puis /2 à 5 ans, adapté à l'âge).

Microangiopathie rénale : dosage de microalbuminurie nocturne annuelle.

Clinique : étude ROT, sensibilité, etc.

Ordonnance de l'enfant diabétique (*cf.* Diabète sucré de l'adulte)

• Stylo autopiqueur : par ex. ***ACCU-CHEK SOFTCLIX***, ***BD OPTIMUS***, etc.

• Lecteur de glycémie : (*cf.* Diabète sucré adulte).

• Lancettes pour stylo autopiqueur, par ex. ***ACCU-CHEK SOFTCLIX***.

• Bandelettes pour détermination de la glycémie.

• Bandelettes pour recherche de glucose et corps cétoniques dans les urines : ***KÉTO-DIASTIX***, ***KÉTO-DIABUR TEST 5000***.

• ***GLUCAGEN*** (2 flacons) + 2 seringues IM pédiatriques.

• Si seringues à insuline (100 U/mL) : ***B-D MICROFINE***, ***PLASTIPAK*** (30, 50 ou 100 unités selon les doses d'insuline).

• Si stylo injecteur d'insuline : ***NOVOPEN 3***, ***ERGOPEN***, ***HUMAPEN***, ***FLEXPEN***, ***NOVOLET***.

• Pour stylo : aiguilles ***B-D MICROFINE***.

• Insuline (100 UI/mL) (flacon et cartouche) : (*cf.* Diabète sucré).

• Coton, alcool à 70°.

Objectifs du traitement

– Éviter les hypoglycémies sévères.

– Réduire les hyperglycémies, les épisodes de décompensation acido-cétosiques.

– Obtenir un bon équilibre glycémique (HbA1c).

– Prévenir et retarder l'apparition des complications.

– Assurer un développement saturo-pondéral et pubertaire normal.

– Éviter les conséquences psychologiques (angoisses, rejet) du diabète chez le jeune diabétique et dans sa famille.

DIABÈTE DE L'ENFANT (3)

Acidocétose diabétique

Inaugurale, ou secondaire à une pathologie intercurrente (hyperglycémie sans adaptation des doses) voire à un arrêt de l'insuline.

Évaluation rapide

Perte de poids, déshydratation, état de conscience, acidose **(pH < 7,35)**.
Signes de gravité : acidose sévère (pH < 7), déshydratation sévère, troubles hémodynamiques, coma, âge < 5 ans.

Pose de 2 voies d'abord veineux + poche à urines

Bilan initial (en urgence ++)

Gaz du sang, glycémie, ionogramme sanguin, fonction rénale, calcémie, phosphorémie, ECG.

Réhydratation initiale + insulinothérapie

• En cas de collapsus : **solutés de remplissage**, par **macromolécules** (***VOLUVEN***) : 20 mL/kg en 30 min.

► *H0-H2*
Débuter simultanément (arrêt alimentation et boissons) :
– sérum salé à 0,9 % + KCl 1,5 g/L (après ECG, kaliémie et 1re miction) : 8 mL/kg/h si âge < 5 ans, si Na corrigée < 138 mmol/L et 10 mL/kg/h dans les autres cas (sans dépasser 500 mL/h) ;
– insuline ordinaire (***ACTRAPID***) en IV continu (diluer 0,5 mL = 50 unités dans 49,5 mL sérum salé à 0,9 %) : 0,1 U/kg/h si pH < 7,25 et 0,05 U/kg/h si pH entre 7,25 et 7,35 ou si âge < 5 ans ou insulinothérapie dans les 8 h précédentes.

► *H2-H24*

Dès la 3e h ou plus tôt si glycémie < 10 mM

Perfusion IV 3 L/m²/j de soluté glucosé B27 puis B45 (dès que glycémie < 12 mmol/L) supplémenté en NaCl 2 g/L et KCl 1,5 g/L.
(Surface cutanée (m²) = 4 x Poids + 7/Poids + 90)
Insuline ordinaire (***ACTRAPID***) en IV continu à poursuivre en adaptant le débit de 20 % de la dose en cours selon la glycémie capillaire horaire.

Surveillance

• Scope, FC, TA, glycémie capillaire horaire (à débuter dès 30 min d'insulinothérapie), diurèse (poche urine), bandelette urinaire, conscience, recherche de céphalées, examen neurologique, ECG.
• Ionogramme sanguin, GDS veineux, glycémie, fonction rénale, calcémie, phosphorémie à H0, H2, H6-8, H12, H24.
• Glycosurie et cétonurie sur chaque miction avec iono. urinaire sur 1re miction.
• Natrémie corrigée = Na + (glycémie (mmol/L) - 5)/3.
• Glycémie 5,5 mmol = 1 g/L.

Objectifs

Réhydratation progressive, correction progressive de l'acidose, de la natrémie, chute de la glycémie de 5 mmol/L maximum par heure avec maintien de la glycémie aux alentours de 1,8 à 2 g/L entre H12 et H24.
Adaptation de l'insulinothérapie (20 % du débit) en fonction des glycémies capillaires horaires.

Relais par insuline sous-cutanée

Dès que le malade peut s'alimenter sans problème.

Complications

• Hypokaliémie.
• Hypoglycémie.
• Œdème cérébral.

Hypoglycémies

► *Mineures*
Absorption immédiate de sucres rapides (1 sucre/20 kg ou 1/2 jus fruits) puis sucre lent (pain ou biscuits ou repas selon l'heure).

► *Avec coma ou convulsions*
Injection IM de **glucagon *GLUCAGEN*** (1/2 amp. si < 5 ans, 1 amp. si > 5 ans) ; si absence d'amélioration, injection de 0,5 g/kg de glucose IVD, sous forme de glucosé 30 % ; puis recherche du facteur déclenchant et adaptation des doses d'insuline.

CONSENSUS

[1] Prise en charge du diabète de type 1 de l'enfant et de l'adolescent, *HAS*, 2006, www.has-sante.fr

HYPOTHYROÏDIE DE L'ENFANT

À révélation néonatale = congénitale

Dépistage systématique néonatal (buvard vers J5 de vie) :
– TSH > 50 mU/mL : convocation de l'enfant en urgence.
– TSH entre 30 et 50 : confirmation par contrôle 2e buvard.
– TSH < 30 : négatif (taux normal).

Étiologies

• Anomalies du développement de la glande :
– athyréose : 20-25 % ;
– ectopie : 70 % ;
– glande dysplasique en position normale : 10 %.
• Anomalies de l'hormonosynthèse.
• Hypothyroïdie, acquise (souvent transitoire) par :
– surcharge iodée (maternelle ou néonatale) ;
– traitement maternel par **antithyroïdien de synthèse** ;
– thyroïdite maternelle (Hashimoto).
• Exceptionnellement :
– résistance périphérique aux **hormones thyroïdiennes** ;
– déficit en TSH (non détecté par le dépistage).

Bilan nouveau-né (en milieu spécialisé)

– T3 libre, T4 libre, TSH.
– Iodémie, iodurie, thyroglobulinémie.
– Ac antithyroïdiens (anti-TPO, anti-TG).
– Échographie thyroïdienne.
– Scintigraphie thyroïdienne (± test au perchlorate).
– Radiographie osseuse (genou).

Bilan chez la mère

– T3 libre, T4 libre, TSH, iodémie.
– Ac antithyroïdiens (anti-TPO, anti-TG)

Traitement

Hormones thyroïdiennes, **lévothyroxine sodique** (***L-THYROXINE***) *per os* : 5 à 7 µg/kg/j en une prise, à adapter au taux de TSH (conservation au réfrigérateur).
Arrêt de la **vitamine D** pendant les 6 premiers mois (risque hypercalcémie).

Diminution progressive avec l'âge des posologies. Passage au cp. ***LÉVOTHYROX*** possible vers 3-4 ans.

Surveillance

T3 libre, T4 libre, TSH, à J15, J30 puis à 2, 4, 6, 9, 12, 16, 18, 24 mois, puis tous les 6 mois. Obtenir la normalisation de T4 avant la fin du 1er mois et TSH dans les 3 mois puis maintenir une TSH normale, et T4 libre normale haute.

Évolution

• Arrêt du traitement souvent possible après quelques mois en cas d'hypothyroïdie transitoire (surcharge iodée, Hashimoto maternel), traitement à vie ++ dans les autres cas.
• Développement somatique normal, surveiller la croissance et l'âge osseux régulièrement.
• Développement psychomoteur le plus souvent normal si le traitement est débuté précocement. Parfois léger retard en cas d'hypothyroïdie initialement profonde.

À révélation tardive

Étiologies

• Thyroïdite de Hashimoto.
• Irradiation cervicale.
• Carence en iode.
• Insuffisance thyréotrope : lésion tumorale, chirurgicale ou radique de l'hypophyse et/ou de l'hypothalamus.
• Forme congénitale de découverte tardive.

Bilan

– T3 libre, T4 libre, TSH.
– Anticorps antithyroïdiens (anti-TPO, anti-TG).
– Échographie thyroïdienne.
± test au TRH.
± scintigraphie thyroïdienne.

Traitement

Hormones thyroïdiennes, **lévothyroxine sodique** (***L-THYROXINE***) : 3 à 5 µg/kg/j en 1 prise *per os*.
Si l'origine est hypophysaire, en cas d'insuffisance corticotrope associée, il faut toujours débuter les **corticoïdes** 48 h avant la ***L-THYROXINE***.

HORMONES THYROÏDIENNES (PÉDIATRIE)

■ Lévothyroxine sodique (L-T4)

L THYROXINE ROCHE					
Hypothyroïdie de l'enfant : 5 à 6 µg/kg/j en une prise chez le nouveau-né, 3 à 5 µg/kg/j chez le plus grand	450 gttes (1 gtte = 5 µg) soluté buvable 15 mL conserver à + 4°C	2,75	II	NR	0,01
LÉVOTHYROX					
Hypothyroïdie de l'enfant > 6 ans : 100 µg/m²/j	28 cp. séc. 25 µg	1,07	II	65 %	0,04
	28 cp. séc. 50 µg	1,57	II	65 %	0,06
	28 cp. séc. 75 µg	2,08	II	65 %	0,07
	28 cp. séc. 100 µg	2,58	II	65 %	0,09
	28 cp. séc. 125 µg	3,10	II	65 %	0,11
	28 cp. séc. 150 µg	3,61	II	65 %	0,13
	28 cp. séc. 175 µg	4,11	II	65 %	0,15
	28 cp. séc. 200 µg	4,62	II	65 %	0,17

PROPRIÉTÉS

Hormone thyroïdienne iodée : rôle nécessaire à la croissance, au développement du SNC, augmente le métabolisme de base et la consommation tissulaire d'oxygène, accélère le rythme cardiaque.
La lévothyroxine a une demi-vie longue (6 à 8 j). L'état d'équilibre est atteint après 4 à 6 sem. Elle est métabolisée en L-T3 active.

INDICATIONS

Hypothyroïdies d'origine haute ou basse, complètes ou incomplètes.
Circonstances dans lesquelles on désire freiner la TSH.

CONTRE-INDICATIONS

Absolues : cardiopathie décompensée, hyperthyroïdie.
Relatives : trouble du rythme cardiaque, insuffisance coronarienne.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Associer un traitement substitutif préalable par **hydrocortisone** en cas d'insuffisance surrénale associée.
En cas d'antécédents cardiovasculaires, s'assurer du contrôle de la cardiopathie, instaurer éventuellement le traitement à doses progressives.
Utiliser avec prudence en cas d'hypertension artérielle, tuberculose, diabète, anorexie et dénutrition.

EFFETS SECONDAIRES

Aggravation possible des cardiopathies ischémiques et des troubles du rythme cardiaque.
Risque de décompensation d'une insuffisance surrénale non traitée (coexistence fréquente dans les hypothyroïdies centrales).
Possibilité d'hypercalcémie-hypercalciurie chez l'enfant (avant 6 mois : pas de **vitamine D** ou faible dose 400 U/j).
Surdosage : signes d'hyperthyroïdie pouvant aller jusqu'à la thyrotoxicose : insomnie, irritabilité, céphalées, fièvre, tachycardie, sueurs, amaigrissement, diarrhée : arrêt du traitement pendant quelques jours puis diminuer la posologie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Potentialisation des **antivitamines K**.
Potentialisation mutuelle avec les **antidépresseurs tricycliques**.
Action réduite par la **colestyramine** et les **inducteurs enzymatiques**.

INSUFFISANCE SURRÉNALE DE L'ENFANT (1)

Diagnostic

– Cortisolémie, ACTH (insuf. glucocorticoïde).
– Aldostérone, rénine plasmatique (insuf. minéralocorticoïde).
– 17-hydroxyprogestérone, SDHA, Δ4 androstènedione.
– Ionogramme sanguin et urinaire (natriurèse), pH sanguin, glycémie.

Les dosages hormonaux pourront être faits de base ou après test au ***SYNACTHÈNE***.
Dosage de base suffisant en période néonatale dans bloc en 21-hydroxylase.
Confirmation en biologie moléculaire ultérieurement en cas de bloc enzymatique.

Étiologies

► *Hyperplasie congénitale des surrénales*
• Par déficit enzymatique de la stéroïdogenèse, principalement bloc en 21-hydroxylase (rarement en 11-β ou 3-β-ol-déshydrogénase) :
– *formes néonatales* :
Filles : ambiguïté sexuelle, syndrome de perte de sel.
Garçons : syndrome de perte de sel (vers J7-J10 de vie).
Le « syndrome de perte de sel » associe un tableau de déshydratation avec perte de poids, une natriurèse inadaptée (> 20 mEq/L) alors que la natrémie est < 133 mEq/L et souvent une hyperkaliémie.
Le dépistage néonatal est devenu systématique vers J4-J5 lors du test de Guthrie (dosage de 17 OHP sur papier buvard).
– *formes à révélation tardive* : accélération de la croissance staturale, apparition d'une pilosité précoce (hyperandrogénie), plus ou moins perte de sel.
• Diagnostic : élévation (de base et/ou sous test au ***SYNACTHÈNE***) de 17-hydroxyprogestérone (17 OHP).
Δ4-androstènedione, sulfate de DHA, testostérone précisant le degré d'hyperandrogénie et le type de bloc.

► *Autres insuffisances surrénales congénitales génétiquement déterminées*
Hypoplasie congénitale des surrénales, syndrome des 3A (Addison + alacrymie + achalasie), adrénoleucodystrophie, etc. (en rapprocher certaines insuffisances minéralocorticoïdes isolées).

► *Secondaires*
Tuberculose, auto-immune, médicamenteuse (**kétoconazole**, **mitotane (ou op'DDD)**, etc.).

► *De survenue aiguë*
Chirurgie, thrombose, hémorragie surrénalienne bilatérale (sepsis, troubles de l'hémostase, etc.).

► *Insuffisance antéhypophysaire*

► *Arrêt de corticothérapie prolongée*

► *Idiopathique*

Traitement de l'insuffisance surrénale aiguë

Urgence thérapeutique (pronostic vital immédiat lié à l'hyperkaliémie).
Pose de 2 voies d'abord veineuses ; hospitalisation.

Traitement d'urgence

• Hypoglycémie sévère : 0,5 g/kg de glucose IVD sous forme de glucosé 30 % puis relais par G10 % + NaCl.
• Collapsus : **solutés de remplissage** (***VOLUVEN***) : 10 à 20 mL/kg en 30 min.
• Hyperkaliémie menaçante :
Calcium, **chlorure de calcium** à 10 % : 0,5 mL/kg IVD si trouble du rythme cardiaque (QRS élargis, etc.).
Solutés alcalinisants, **bicarbonate de sodium** à 4,2 % : 3 mL/kg IVD (si acidose pH < 7,10).
Résines hypokaliémiantes, **polystyrène sulfonate de sodium** (***KAYEXALATE***) : 1 g/kg *per os* ou en lavement.
β_2**-mimétiques**, **salbutamol** : aérosol 1 gtte/2 kg (min 6 gttes, max. 20 gttes) ou dose de charge IV 5 µg/kg IVL en 20 min.

Prélèvements à réaliser en urgence

17 OHP, cortisol, SDHA, Δ4-androstènedione, testostérone, aldostérone, ACTH, rénine, ionogrammes sanguin et urinaire, glycémie, GDS veineux.
Ils doivent être faits si possible avant tout traitement si possible mais sans retarder la mise en route de celui-ci.

GLUCOCORTICOÏDES (PÉDIATRIE)

■ Hydrocortisone

HYDROCORTISONE ROUSSEL					
Insuf. surrénale : 10 à 20 mg/m²/j	25 cp. 10 mg	3,12	I	65 %	0,12
HYDROCORTISONE UPJOHN					
Voie IV = hémisuccinate d'hydrocortisone 5 mg/kg puis 2 mg/kg/6 h Voie IM = acétate d'hydrocortisone 3 à 5 mg/kg/12 ou 24 h	1 fl. 100 mg = 2 mL	2,67	I	65 %	2,67

PROPRIÉTÉS

Hormones physiologiques ayant une action glucocorticoïde prédominante et une action minéralocorticoïde modérée (inférieure à celle de l'aldostérone).
Résorption digestive rapide (pic en 1 h), biotransformation hépatique et rénale, élimination urinaire sous forme de glycuronides conjugués principalement.

INDICATIONS

Insuffisance surrénale aiguë.
Insuffisance surrénale chronique (d'origine surrénalienne ou hypophysaire).
Hyperplasie congénitale des surrénales.

CONTRE-INDICATIONS

Aucune dans ces indications.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le régime doit être normosodé.
Ne jamais interrompre brutalement (risque d'insuffisance surrénale aiguë).

EFFETS SECONDAIRES

Aucun à dose physiologique substitutive.
Ralentissement de la croissance en cas de surdosage, puis autres signes d'hypercorticisme (obésité facio-tronculaire, amyotrophie, vergetures, HTA, hypokaliémie, hyperglycémie). Diminuer la posologie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Se méfier de l'hypokaliémie liée à un surdosage en cas de coprescription avec **macrolides**, **antiarythmiques** donnant des torsades de pointes, **digitaliques**.
Prudence si autres médicaments hypokaliémiants (**diurétiques**, **amphotéricine B**).
Catabolisme augmenté par les inducteurs enzymatiques (**barbiturique**, **primidone**, **rifampicine**, **phénytoïne**).

INSUFFISANCE SURRÉNALE DE L'ENFANT (2)

Réhydratation

Sous forme de glucosé 5 % le plus souvent ou glucosé 10 % (si hypoglycémie persistant avec glucosé 5 %) avec NaCl **sans KCl**.
Volume :
– nouveau-né avec déshydratation sévère : 180 mL/kg/j ;
– nouveau-né avec déshydratation modérée ou nourrisson : 150 mL/kg/j ;
– enfant plus grand : 2,5 à 3 L/m²/j.
Apport de NaCl : chlorure de sodium : 10 à 15 mEq/kg/j chez le nouveau-né (dont la moitié en 6 h) et sans dépasser 24 g/j de NaCl chez le grand enfant.
Pas de chlorure de potassium.
• En cas d'acidose : bicarbonate de sodium : 1/3 x poids x base déficit sur 1 h.
• En cas d'hyponatrémie menaçante, passer NaCl à 5,85 % (1 mL = 1 mEq) sur 30 min. à 1 h : quantité à passer (en mEq) pour augmenter la natrémie à 125 = 2/3 x poids x (125 - natrémie).
La natrémie ne doit pas remonter de plus de 1 mEq par heure (risque d'œdème cérébral).

Traitement hormonal substitutif

• **Hormones glucocorticoïdes**, **hémisuccinate d'hydrocortisone** (***HYDROCORTISONE UPJOHN***) IV ou IM : 2 à 4 mg/kg/6 h (selon la gravité).
• **Hormones minéralocorticoïdes**, **désoxycortone** (***SYNCORTYL***) IM : 1 à 2 mg pour le nouveau-né ; 2 à 4 mg pour le plus grand, toutes les 12 h.

Surveillance

• Scope respiratoire, poids, pouls, TA, diurèse, glycémies capillaires, ECG.
• Ionogramme sanguin, glycémie, calcémie.
• Ionogramme urinaire.

Évolution

Dès que l'état digestif le permet, relais *per os* (possibilité d'effectuer une étape intermédiaire par voie IM avec **acétate d'hydrocortisone**). Puis diminution progressive des doses jusqu'aux doses d'entretien. Diminution simultanée de la réhydratation et des apports sodés.

Traitement de l'insuffisance surrénale lente

Traitement étiologique éventuel

Régime

Normosodé, voire supplémentation sodée avant 2 ans (régime désodé contre-indiqué).

Opothérapie substitutive à vie

• **Hormones glucocorticoïdes**, **hydrocortisone** (***HYDROCORTISONE ROUSSEL***) : 15 à 20 mg/m²/j en 2 prises *per os*.
• **Hormones minéralocorticoïdes**, **9-alpha-fluorohydrocortisone** (***FLORINEF***) : en cas de déficit minéralocorticoïde, 25 à 100 µg/j en 2 prises.

En cas de stress, de maladie intercurrente

Doubler voire tripler les doses d'**hydrocortisone**.
En cas de difficultés alimentaires :
– **acétate d'hydrocortisone** IM : 3 à 5 mg/kg, renouvelable toutes les 12 h ou **hémisuccinate d'hydrocortisone** 2 mg/kg/6 h IVD ;
– ***SYNCORTYL*** IM : 2 à 4 mg en 1 injection IM/j.

Hospitalisation au moindre doute de décompensation

En cas de chirurgie

La veille, doubler les doses. Puis le jour de l'intervention :
– ***SYNCORTYL*** : 2 à 5 mg IM avant l'intervention, 1 à 2 mg IM le lendemain puis relais *per os* ;
– **hémisuccinate d'hydrocortisone** : avant, pendant l'intervention puis 2 mg/kg/6 h IVD jusqu'à relais *per os* (environ 24 h). Garder des doses doubles d'**hydrocortisone** pendant 1 sem.
Pendant l'intervention, perfuser avec glucosé 10 % + 8 mEq/kg/j de NaCl.

Port d'une carte d'insuffisant surrénalien

Le risque encouru par ces patients est en effet celui d'une décompensation aiguë dont le traitement est une urgence vitale.

MINÉRALOCORTICOÏDES (PÉDIATRIE)

■ 9-alpha-fluorohydrocortisone

FLORINEF					
Insuffisance surrénale chronique : 25 à 100 µg/j en 2 ou 3 prises orales Disponible uniquement à la pharmacie centrale des hôpitaux	10 cp. séc. 50 µg 100 cp. séc. 10 µg				

■ Désoxycortone

SYNCORTYL					
Insuffisance surrénale : 1 à 5 mg (voire 10 mg) IM toutes les 12 h	4 amp. 10 mg	8,65	I	65 %	2,16

PROPRIÉTÉS

Hormone ayant une action minéralocorticoïde identique à celle de l'aldostérone : rétention de sodium, élimination de potassium, par action au niveau du tube distal du néphron.

La **désoxycortone** n'est pas résorbable par voie orale.

INDICATIONS

Insuffisance surrénale chronique ayant une composante d'insuffisance minéralocorticoïde (associer un traitement par **hormones glucocorticoïdes**).

Insuffisance surrénale aiguë.

Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit enzymatique lorsqu'il existe un bloc entravant la synthèse des minéralocorticoïdes.

CONTRE-INDICATIONS

Hypertension artérielle.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Associer un régime normosodé.

EFFETS SECONDAIRES

Pas d'effet secondaire aux doses physiologiques.

Surdosage : hypokaliémie, rétention hydrosodée, hypertension artérielle.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Se méfier de l'hypokaliémie liée à un surdosage en cas de coprescription avec **macrolides**, **antiarythmiques** donnant des torsades de pointes, **digitaliques**.

Prudence si autres médicaments hypokaliémiants (**diurétiques**, **amphotéricine B**).

Catabolisme augmenté par les **inducteurs enzymatiques** (**Barbiturique**, **primidone**, **rifampicine**, **phénytoïne**).

RACHITISME CARENTIEL (1)

Vaccinations habituelles

Devenu rare grâce à la prévention, il est suspecté devant une hypocalcémie, devant des signes osseux, au cours d'un bilan de malabsorption.

Bilan diagnostique

• Radiographies : poignet de face, thorax.
• Calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines.
• Calciurie, phosphaturie, créatininurie.
PTH, 25 (OH) D3, 1,25 (OH)2 D3.

Trois stades du rachitisme

Stade précoce

Hypocalcémie, phosphorémie normale, lésions radiologiques discrètes.

Stade floride (plus avancé)

Présence de déformations métaphysaires. Calcémie normale, phosphorémie basse, PTH augmentée, phosphatases alcalines augmentées, calciurie basse.

Stade sévère (carence prolongée)

Déminéralisation osseuse, déformation des membres, calcémie basse, phosphorémie basse, PTH augmentée, phosphatases alcalines augmentées, calciurie basse.

Traitement

Rachitisme sans hypocalcémie symptomatique

Calcium, **gluconate de calcium** (***CALCIUM-SANDOZ***) : 1 g/m²/j de calcium-élément *per os* en 2 ou 3 prises pendant 15 j à 2 mois selon l'intensité de la déminéralisation.

Vitamine D, **cholécalciférol** (***VITAMINE D3 BON***) : 1 amp. buv. à 200 000 UI *per os* en dose unique. Elle est administrée 48 h après le début du calcium pour éviter une aggravation de l'hypocalcémie car elle est initialement hypocalcémiante.

Rachitisme avec hypocalcémie symptomatique ou < 1,75 mmol/L

► *Traitement initial*
• Perfusion de **calcium**, **gluconate de calcium** (***GLUCONATE DE CALCIUM LAVOISIER 10 %***) : 1 g/m²/j de calcium-élément en IV continu ; diluer au 1/5e (10 mL dans 40 mL de glucosé 5 %).
• Associer 1,25 $(OH)_2$ D3, dérivé hydroxylé de la **vitamine D**, **calcitriol** (***ROCALTROL***) : 1 µg = 4 capsules 2 fois/j *per os*.
► *Dès que calcémie > 2 mmol/L*
• **Vitamine D**, **cholécalciférol** (***VITAMINE D3 BON***) : 1 amp. buv. à 200 000 UI *per os*.
• Arrêt du ***ROCALTROL*** 24 h après la vitamine D mère.
Après traitement reprendre une prophylaxie normale.

Surveillance

Elle permet de vérifier la vitaminosensibilité.
• À 1 mois, normalisation de : phosphorémie, calciurie, phosphatases alcalines.
• Normalisation radiologique sur plusieurs mois :
– densification de la ligne métaphyso-épiphysaire ;
– minéralisation épiphysaire puis épaississement cortical ;
– correction de la déformation après plusieurs années.

CALCIUM (1)

Carbonate de calcium

CACIT					
Carences calciques : 1 g/m²/j + acide citrique	60 cp. efferv. 500 mg 30 cp. efferv. 1 g	7,62 7,62		65 % 65 %	0,13 0,25
CALCIDOSE					
Idem ***CACIT***	60 sach. poudre 500 mg	7,62		65 %	0,13
CALCIPRAT					
Idem ***CACIT***	60 cp. 750 mg 60 cp. 500 mg	11,42 6,29		65 % 65 %	0,19 0,10
CALPEROS					
Idem ***CACIT***	60 cp. séc. à sucer 500 mg	7,49		65 %	0,12
CALTRATE					
Idem ***CACIT***	60 cp. séc. 600 mg	7,62		65 %	0,13
DENSICAL					
Idem ***CACIT***	60 cp. à sucer 600 mg	7,62		65 %	0,13
OROCAL					
Idem ***CACIT***	60 cp. 500 mg	7,62		65 %	0,13
PÉRICAL					
Idem ***CACIT***	30 cp. 1 000 mg	7,62		65 %	0,25

Phosphate tricalcique

OSTRAM					
Idem ***CACIT***	30 sach. 1,2 g 30 sach. 0,6 g	4,08 7,62		65 % 65 %	0,14 0,25

Gluconate + lactate + glucoheptonate de calcium

CALCIFORTE					
Idem ***CACIT***	30 amp. buv. 500 mg 30 sach. poudre 500 mg	5,18 4,08		65 % 65 %	0,17 0,14

RACHITISME CARENTIEL (2)

En cas d'échec du traitement

Se méfier d'un rachitisme vitaminorésistant :

► *Malabsorption*

• Mucoviscidose, cholestase, maladie cœliaque, etc.

• Administrer alors la **vitamine D3** par voie intramusculaire.

► *Trouble du métabolisme de la vitamine D*

• Insuffisance rénale chronique (défaut de 1-hydroxylation).

• Traitement par **phénobarbital** ou **phénytoïne**.

• Rachitisme héréditaire pseudo-carentiel.

► *Trouble du métabolisme du phosphore*

• Traitement par hydroxyde d'alumine.

• Hypophosphorémie d'origine génétique ou carentielle.

► *Tubulopathie*

Prophylaxie

Par **vitamine D2** ou **D3** mère (jamais de dérivés hydroxylés).

Chez la femme enceinte

Vitamine D, **ergocalciférol** (***UVESTÉROL D***) : dose n° 1 (= 1 000 UI) *per os* par jour, pendant le dernier trimestre de grossesse si ce dernier se déroule en hiver.

Chez tous les enfants de la naissance à 18 mois

Vitamine D, **ergocalciférol** (***UVESTÉROL D***) : dose n° 1 (= 1 000 UI) *per os* par jour ; chez les prématurés, les enfants noirs : dose n° 2 (= 1 500 UI) par jour.

En cas de doute sur l'observance

Vitamine D, **cholécalciférol** (***VITAMINE D3 BON***) : 1 amp. buvable à 200 000 UI *per os*, tous les 6 mois, jusqu'à 18 mois (pour les enfants noirs poursuivre jusqu'à 5 ans pendant le semestre d'hiver).

À consigner impérativement dans le carnet de santé en rouge, pour éviter les surdosages par fortes doses répétées.

CALCIUM (2)

■ Gluconolactate + carbonate de calcium

CALCIUM SANDOZ 500 mg					
Carences calciques : 1g/m²/j	20 cp. efferv. 500 mg 30 sach. 500 mg	2,90 4,08		65 % 65 %	0,15 0,14

■ Gluconate de calcium

GLUCONATE DE CALCIUM LAVOISIER					
Injection IV très lente	10 amp. 10 mL	6,74		65 %	0,67

■ Chlorure de calcium

CALCIUM COOPER CHLORURE					
Injection IV très lente	100 amp. 10 mL	HOP			

PROPRIÉTÉS

Supplémentation en **calcium** ; absorption intestinale d'environ 30 à 40 % de la dose, vitamine D-dépendante.
1 g de calcium = 25 mmol ou 50 mEq de Ca^{2+}.

INDICATIONS

Voie parentérale : hypocalcémie aiguë, hyperkaliémie menaçante (chlorure de calcium injectable).
Voie orale : carence calcique, notamment dans le cadre du rachitisme (en complément de **vitamine D**) ; ostéoporose (sous **corticoïdes**, après immobilisation, etc.).

CONTRE-INDICATIONS

Hypercalcémie, hypercalciurie.
Lithiase calcique, calcifications tissulaires (néphrocalcinose).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance de la calcémie et de la calciurie ; arrêter **vitamine D** et **calcium** si hypercalcémie ou hypercalciurie (> 5 mg/kg/24 h).

EFFETS SECONDAIRES

Troubles gastro-intestinaux (constipation, nausées).
Hypercalciurie, hypercalcémie.
Toxicité veineuse (formes injectables).
Surdosage (hypercalcémie) : polyuro-polydypsie, nausées, vomissements, constipation, HTA, déshydratation, troubles vasomoteurs, arrêt de croissance chez le jeune enfant. Traitement : arrêt de **calcium** et **vitamine D**, réhydratation et si besoin **hypocalcémiants** (**diurétiques**, **corticoïdes**, **calcitonine**, dialyse péritonéale).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées : **digitaliques** (**calcium** injectable).
Associations à surveiller : **digitaliques** (**calcium** par voie orale), **diurétiques thiazidiques**.
Intervalle : laisser 2 h entre les prises de **calcium** et de **diphosphonates**, **fluorure de sodium**, **magnésium**, **tétracyclines**.

RETARD DE CROISSANCE (1)

Étiologie

Retard de croissance idiopathique

Retard statural harmonieux, isolé, avec bilan hormonal normal. Souvent associé à un retard pubertaire, avec dans ce cas un pronostic final favorable.

Retard de croissance intra-utérin

Rattrapage le plus souvent durant les 2 premières années de vie mais 10-15 % gardent un retard de croissance, quelle que soit la cause du RCIU.

Petite taille familiale (constitutionnelle)

Retard statural modéré avec vitesse de croissance conservée. Notion de petite taille familiale fréquente dans les ATCD.

Maladies chroniques

- Carence nutritionnelle (carence d'apport, maladie cœliaque, maladie de Crohn).
- Respiratoire (mucoviscidose, asthme sévère sous **corticoïdes**, etc.).
- Insuffisance rénale chronique.
- Cardiopathie sévère.
- Autres : certaines maladies hépatiques, maladies métaboliques, drépanocytose, thalassémie, sida.

Pathologies endocriniennes

- Hypothyroïdie (centrale ou périphérique).
- Hypercorticisme (endogène = maladie de Cushing ou corticothérapie).
- Déficit en hormone de croissance (GH) :

– congénitaux (origine malformative, génétique, etc.) ;
– acquis (tumeur cérébrale, histiocytose, sarcoïdose, post-radiothérapie, post-infectieux, post-traumatique, etc.) ;
– idiopathiques (souvent partiels et transitoires).

- Pseudohypoparathyroïdie.
- Puberté précoce :

Après la phase précoce d'accélération de la croissance staturale, elle entraîne une soudure prématurée des cartilages de conjugaison aboutissant à une petite taille définitive.

Retard pubertaire

- Retard pubertaire simple (garçon ++, rare fille).
- Hypogonadisme périphérique (hypergonadotrope).
- Hypogonadisme central (hypogonadotrope).

Anomalies chromosomiques

- Syndrome de Turner.
- Trisomies 21, 18, 15, etc.

Dysplasies osseuses constitutionnelles

Syndromes dysmorphiques

Syndromes de Noonan, de Willi-Prader, de Silver Russel, etc.

Nanisme psycho-social

Quand explorer un retard statural ?

- Taille < - 2 DS.
- Ralentissement vitesse de croissance < - 1 DS.
- Discordance entre taille enfant et taille cible génétique.
- Retard important de l'âge osseux.

Calcul de la taille cible génétique :
– garçon : [T père + T mère (cm) + 13]/2 ;
– fille : [T père + T mère (cm) - 13]/2.

RETARD DE CROISSANCE (2)

Bilan étiologique

– Mensuration de naissance ; taille des parents.
– Antécédents, analyse des courbes de croissance.
– Examen clinique complet, stade pubertaire.
– NFS, plaquettes, VS, ionogramme sanguin, urée, créatinine, calcémie, phosphorémie.
– Anticorps anti-endomysium, anti-transglutaminase.
– T3l, T4l, TSH.
– IGF-1.
– Cortisol libre urinaire.
– Tests de stimulation de la sécrétion de GH (ornithine, arginine, insuline, glucagon β-olol, etc.).
– RX poignet G (âge osseux).
– Caryotype chez la fille.
± IRM cérébrale (++ si cassure croissance, si déficit GH).
Radio de squelette (orientation selon la clinique).

Devant une cassure de vitesse de croissance, faire imagerie cérébrale (IRM, voire scanner) sans attendre les explorations hormonales pour éliminer une tumeur.

Traitement

Traitement étiologique

Si étiologie curable : maladie chronique, hypothyroïdie, hypercorticisme, tumeur cérébrale, etc.

Traitement par GH

► *Indications*

• Déficit en GH : pic de GH < 10 ng/mL sur 2 tests de stimulation différents (déficit partiel entre 5 et 10, déficit complet < 5 ng/mL).
• Syndrome de Turner.
• Retard de croissance intra-utérin.
• Insuffisance rénale chronique.
• Syndrome de Willy Prader.
• D'autres indications dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Peu d'efficacité du traitement par GH dans les petites tailles familiales.

► *Modalités*

• **Hormone somatotrope biosynthétique** (GH) : posologie variable selon les indications, répartie en 6 à 7 injections hebdomadaires SC le soir.
• Distribution en officine sur prescription hospitalière.
• Surveillance/3 mois initialement puis /6 mois.
• Arrêt du traitement quand vitesse de croissance < 3 cm/an, âge osseux de 15 ans chez le garçon, 13 ans chez la fille.

TROUBLES DE LA PUBERTÉ (1)

Retard pubertaire

Absence de caractères sexuels secondaires après 13 ans chez la fille (pas de développement mammaire), et 14 ans et demi chez le garçon (testicules ≤ 25 mm).

Bilan

- Courbe de croissance.
- Âge osseux.
- Estradiol ou testostérone (selon le sexe), prolactine, T4, TSH.
- FSH et LH de base et après stimulation par LH-RH.
- Échographie pelvienne (fille).
- Caryotype.
- IRM cérébrale (si origine centrale).

Étiologies

► *Origine périphérique*

• Chez la fille :

– anomalies chromosomiques : syndrome de Turner, trisomie 21, etc. ;

– pseudo-hermaphrodisme masculin (caryotype masculin avec phénotype féminin) : déficit en 5-α-réductase, insensibilité aux androgènes ;

– résistance aux gonadotrophines ;

– lésion ovarienne (auto-immune, infectieuse, post-radiothérapie, etc.) ;

– dysgénésie gonadique.

• Chez le garçon :

– anomalies chromosomiques : Klinefelter, 45 X/XY, anomalies de l'Y, etc. ;

– anorchidie bilatérale ;

– hypoplasie des cellules de Leydig ;

– atrophie testiculaire (infectieuse, auto-immune, traumatique, médicamenteuse).

► *Origine centrale*

• Déficit en gonadotrophines dans le cadre d'un hypopituitarisme, le plus souvent tumoral mais parfois lié à une histiocytose, une sarcoïdose, une radiothérapie, etc.

• Déficit en gonadotrophines isolé (syndrome de Kallmann-de Morsier, etc.).

• Étiologie fonctionnelle :

– syndromes polymalformatifs (Prader-Willi, Laurence Moon-Biedel) ;

– maladies chroniques générales ;

– toxicomanie ;

– stress, sport de haut niveau.

► *Retard pubertaire simple*

Reste un diagnostic d'élimination malgré sa grande fréquence.

Traitement

Associe traitement étiologique éventuel et traitement hormonal : œstrogène ou testostérone selon le sexe.

Puberté précoce

Apparition précoce des caractères sexuels secondaires :

– avant 8 ans chez la fille (développement mammaire ± pilosité pubienne et/ou axillaire) ;

– avant 10 ans chez le garçon (testicules > 30 mm ± pilosité pubienne et/ou axillaire).

Distinction entre :

– puberté précoce centrale ;

– puberté précoce périphérique ;

– pseudo-puberté précoce (puberté dissociée).

Développement isolé d'un caractère pubertaire

• Développement mammaire isolé (prématuré télarche) : fréquent avant 2 ans ; absence d'imprégnation des organes génitaux internes, absence d'avance de l'âge osseux et absence d'accélération staturale ; pas de traitement ; régresse le plus souvent ou reste stable parfois ;surveiller l'absence de survenue d'autres signes pubertaires et d'accélération de la vitesse de croissance.

• Pilosité pubienne isolée (prémature pubarche) ; éliminer toujours un bloc surrénalien par un test au ***SYNACTHÈNE*** (forme non classique d'un bloc 21-hydroxylase ++) ; pas de traitement, surveiller l'absence d'apparition d'autres signes pubertaires.

Bilan

- Âge osseux.
- Échographie pelvienne (fille).
- Testostérone ou estradiol (selon le sexe).
- 17 OHP
- Test à la LH-RH.
- IRM cérébrale (si puberté précoce centrale).

ANALOGUES DE LA LH-RH (PÉDIATRIE)

■ Leuproréline

ENANTONE LP					
Puberté précoce : 1/2 fl. < 20 kg 1 fl. > 20 kg 1 inj. SC ou IM/mois	1 fl. de 3,75 mg à libération prolongée + disp.	137,32	I	65 %	137,32
1 inj. SC ou IM/3 mois	1 fl. de 11,25 mg à libération prolongée + disp.	368,01	I	65 %	368,01

■ Triptoréline

DÉCAPEPTYL					
Puberté précoce : 1/2 fl. IM < 20 kg 1 fl. IM > 20 kg	1 fl. de 2 mL = 3 mg à libération prolongée	134,61	I	65 %	134,61

PROPRIÉTÉS

Peptides de synthèse, analogues de la LH-RH naturelle. Action initiale de stimulation de la sécrétion des hormones gonadotropes (élévation des taux sanguins de FSH et LH). L'administration continue prolongée entraîne en 2 à 4 sem. une inhibition de cette sécrétion aboutissant à un hypogonadisme. Ce dernier persiste pendant toute la durée du traitement sans phénomène d'échappement, il est réversible en 4 sem. à l'arrêt du traitement.
Après injection IM : phase de libération rapide pendant 1 ou 2 j à partir des microsphères, puis stabilisation de la libération pendant environ 1 mois.

INDICATIONS

Puberté précoce.

CONTRE-INDICATIONS

Sensibilité particulière à l'alcool benzylique (**leuproréline**).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Conservation à moins de 25 °C.

Possibilité de survenue de petites métrorragies dans 30 % des cas ; associer pendant le premier mois de traitement **cyprotérone** 100 mg/j.

EFFETS SECONDAIRES

Petites hémorragies vaginales (30 %).

Possibilité de réaction locale au point d'injection.

La tolérance du traitement dans cette indication est excellente.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Prudence en cas d'association avec des médicaments hyperprolactinémiants.

TROUBLES DE LA PUBERTÉ (2)

Puberté précoce centrale

► *Étiologies*

• Tumeur intracrânienne.
• Kyste arachnoïdien, hydrocéphalie.
• Secondaire à méningite, irradiation, traumatisme crânien.
• Idiopathique (20 % chez le garçon, 80 % chez la fille).

► *Traitement*

• Traitement étiologique si possible.
• Traitement freinateur selon certains critères à discuter au cas par cas (âge < 9 ans, avance AO de plus de 2 ans, pronostic de taille finale mauvais, etc.) : **analogue de la GnRH**, **leuproréline** (***ENANTONE LP*** 3,75 mg) : IM ou SC 1 fois/mois ou ***ENANTONE LP*** 11,25 mg SC tous les 3 mois :
– poids < 20 kg : 1/2 flacon/ injection ;
– poids > 20 kg : 1 flacon/injection pour ces 2 formes.

► *Surveillance*

• Dès le troisième mois :
– ralentissement de la vitesse de croissance ;
– arrêt d'évolution des signes pubertaires, arrêt des règles ;
– diminution de l'estradiol (fille) ou de la testostérone (garçon).
• Test à la LH-RH (non systématique) après la quatrième injection ; freinage correct si pic de LH < 5.
• Arrêt du traitement quand l'âge osseux est aux alentours de 13 ans chez le garçon et 11 ans chez la fille. La puberté reprend alors son évolution normale.

Puberté précoce périphérique (plus rare)

► *Étiologie*

• Chez la fille :
– tumeur ovarienne ou surrénale ; kyste ovarien ;
– prise d'**œstrogènes** (pommade, comprimé, etc.) ;
– syndrome de Mac Cune Albright ;
– hyperplasie congénitale des surrénales (virilisation).
• Chez le garçon :
– sécrétion tumorale de hCG ;
– tumeur testiculaire ou surrénale ;
– testotoxicose familiale ;
– hyperplasie congénitale des surrénales.

► *Traitement*

• Traitement étiologique principalement (étiologie souvent tumorale).
• En cas de bloc surrénalien, traitement freinateur par : **hormones surrénaliennes**, **hormones glucocorticoïdes** (***HYDROCORTISONE ROUSSEL***) : 15 à 20 mg/m²/j en 2 prises.

► *Surveillance*

• Courbe de croissance, évolutivité puberté.

NOTES

SATURNISME

Intoxication par le plomb due à l'ingestion d'écailles de peinture (goût sucré) ou plâtre (pica) ou poussières de plomb dans logements anciens mal entretenus (< 1948).
Enfants à risque ++ avant 6 ans, car absorption digestive du plomb et toxicité cérébrale plus importante que l'adulte.

Étiologie

Il ne faut pas oublier de penser à un saturnisme devant :
– une anémie microcytaire (pâleur, asthénie) ;
– des douleurs abdominales, chroniques, une constipation ;
– des troubles du comportement, une encéphalopathie ;
– une tubulopathie ;
– une hypertension artérielle.

Bilan du retentissement
– hématologie : bilan martial, électrophorèse de l'hémoglobine, etc. ;
– rénal : ionogramme sanguin, fonction rénale, ionogramme et osmolalité urinaires, recherche de glycosurie, protéinurie ;
– neurologique : EEG, IRM cérébrale, etc. ;
– digestif : ASP.

Distinction de 5 classes selon l'importance de la plombémie mesurée (CDC 1991) :
– < 100 µg/L : classe I ;
– 100-149 µg/L : classe IIA ;
– 150-249 µg/L : classe IIB ;
– 250-449 µg/L : classe III ;
– 450-700 µg/L : classe IV ;
– > 700 µg/L : classe V.

Traitement [1]

Traitement symptomatique

• Si encéphalopathie : restriction hydrique à 500 mL/m²/j, lutte contre œdème cérébral, traitement anticonvulsivant.
• Si plomb dans la lumière digestive à l'ASP : lavements évacuateurs.
• Traiter l'anémie : traitement martial (doit être interrompu pendant les cures de chélation).

Traitement préventif

• Déclaration obligatoire.
• Enquête visant à identifier et éliminer la source de contamination par le plomb.
• Recherche systématique de saturnisme dans la fratrie.

Traitement étiologique

Il dépend de la plombémie dont le dosage devra être vérifié.

► *Classes I, II, III*
Pas de traitement étiologique, mais suivi de la plombémie tous les 3 mois. Si plombémie >250 µg/L, envisager traitement (*cf.* classe IV) si elle reste élevée avec anémie persistante.

► *Classe IV*
Traitement *per os* par **DMSA** 30 mg/kg/j (ou 1 000 mg/m²/j) en 3 prises pendant 5 j : 3 cures à 10-15 j d'intervalle.

► *Classe V*
Hospitalisation en urgence pour hyperhydratation IV 3 L/m²/j et traitement chélateur du plomb.
Si plombémie entre 700 et 1 000 µg/L : **chélateur du plomb**, **calcium édétate de sodium (EDTA)** (***CALCIUM ÉDÉTATE DE SODIUM***) : 1 500 mg/m²/j en IV continu, pendant 5 j + **DMSA** 30 mg/kg/j (ou 1 000 mg/m²/j) en 3 prises pendant 5 j : 5 cures.
Si plombémie >1 000 µg/L et/ou troubles neurologiques : **chélateur du plomb**, **dimercaprol (*BAL*)** : 450 mg/m²/j en 4 à 6 inj. IM jusqu'à l'obtention d'une plombémie < 700 µg/L, associé à **calcium édétate de sodium (EDTA)** (***CALCIUM ÉDÉTATE DE SODIUM***) : 1 500 mg/m²/j en IV continu, dilué dans 250 mL/m² de glucosé 5 % : plus de 5 cures sont nécessaires dans ce cas.

Évolution

• Évolution favorable des atteintes hématologique, digestive et rénale.
• Séquelles possibles en cas d'encéphalopathie : épilepsie, cécité, retard des acquisitions.

CONSENSUS

[1] Intoxication au plomb de l'enfant et de la femme enceinte - Prévention et prise en charge médico-sociale, *SFP*, 2003, www.sfpediatrie.com

CHÉLATEURS DU PLOMB

■ EDTA calcique (ou calcium édétate de sodium)

CALCIUM ÉDÉTATE DE SODIUM					
Saturnisme classes IV et V : 1 000 mg/m²/j en IV pdt 5 j	10 amp. 500 mg	58,48	II	NR	5,85

PROPRIÉTÉS

Chélateur des métaux lourds (plomb, cuivre, fer, cobalt, métaux radioactifs) éliminé par filtration glomérulaire (72 % en 24 h) sous forme de composé stable avec ces métaux.

INDICATIONS

Intoxications saturnines.
Intoxications par les métaux lourds (chrome, fer, cobalt, cuivre, métaux radioactifs, etc.).

CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance rénale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : effet tératogène non exclu (utilisation chez la femme enceinte à discuter selon risque propre de l'intoxication).

Injection IV lente (irritation veineuse).

EFFETS SECONDAIRES

Perfusion trop rapide : céphalées, vomissements, fièvre.

Hypotension transitoire.

Congestion nasale.

Risque de majoration brutale d'une hypertension intracrânienne en cas d'encéphalopathie saturnine (associer le **dimercaprol** à l'**EDTA**).

Surdosage : insuffisance rénale aiguë par tubulopathie aiguë.

■ Dimercaprol

BAL					
Saturnisme classe V : 300 mg/m²/j en 4 inj. IM pdt 5 j	12 amp. 200 mg	150,49	II	NR	12,54

PROPRIÉTÉS

Chélateur des métaux qui inhibent le système pyruvate oxydase (or, arsenic, mercure, etc.).
Excrétion urinaire complète en moins de 24 h sous forme de composé stable avec ces métaux.

INDICATIONS

Intoxications par l'arsenic, le mercure, les sels d'or.
Traitement adjuvant des saturnismes graves, en association à l'**EDTA**.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : tératogène à fortes doses chez l'animal (utilisation chez la femme enceinte à discuter selon risque propre de l'intoxication).

Ne pas dépasser 50 mg lors de la 1re injection (teste la sensibilité individuelle).
Associer une hyperhydratation.
Absence d'intérêt en cas d'anurie.
Toxicité augmentée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
Injection IM stricte.
Risque d'hémolyse en cas de déficit en G6PD.

EFFETS SECONDAIRES

Tachycardie, HTA, céphalées, vomissements, sensations de brûlures du visage, hypersialorrhée, rhinorrhée, hypersudation.
Douleurs au point d'injection.
Surdosage : HTA, coma, convulsions.

DYSPNÉE LARYNGÉE AIGUË (1)

Évaluation de la gravité

• Signes d'hypercapnie (sueurs, tachycardie, HTA, troubles de conscience, etc.) ou d'hypoxie (cyanose, saturation O_2).
• Polypnée superficielle inefficace (épuisement).
• Irrégularités respiratoires.
Ces signes d'alarme imposent un rétablissement urgent de la liberté des voies aériennes, si besoin par intubation, souvent difficile, à effectuer si possible en présence d'un ORL (trachéotomie en urgence si besoin).

Diagnostic étiologique

Endoscopie laryngée systématique si âge < 6 mois.

Chez le nouveau-né et le nourrisson avant 6 mois

• Laryngomalacie (= stridor laryngé congénital).
• Angiome sous-glottique.
• Paralysie laryngée.
• Malformation congénitale (sténose, diaphragme, etc.).
• Kyste laryngé.
• Sténose laryngée acquise (post-intubation).
• Exceptionnellement laryngite aiguë (nourrisson).

Chez le nourrisson après 6 mois

► *En l'absence de contexte fébrile*
• Œdème laryngé allergique.
• Corps étranger laryngé.
• Brûlure caustique.
• Traumatisme laryngé.

► *En cas de fièvre*
• Laryngite aiguë sous-glottique.
• Laryngite striduleuse.
• Amygdalite volumineuse.
• Phlegmon péripharyngé.
• Épiglottite, à évoquer devant une fièvre à 39-40 °C, début brutal avec dysphagie, hypersalivation, adénopathies cervicales, absence de vaccination par HIB.

Traitement

Il est fonction de l'étiologie.

Épiglottite *(Haemophilus b)* = **urgence +++**
Devant toute suspicion diagnostique :
• Hospitalisation.
• Ne pas coucher l'enfant : le laisser au calme dans les bras de ses parents, proscrire abaisse-langue (risque d'arrêt cardio-respiratoire en cas d'obstruction respiratoire par l'épiglotte).
• Voie d'abord veineuse.
• Intubation : quasiment systématique (l'enfant étant en général en grande détresse), si possible par un ORL.
• Antibiothérapie par voie veineuse **céphalosporines de 3e génération**, **céfotaxime** (***CLAFORAN***) : 100 mg/kg/j en 3 inj. IVDL.
• Traitement antipyrétique : **antipyrétiques**, **paracétamol** (***PERFALGAN***) : 60 mg/kg/j en 4 inj. IVL de 15 min.
• Les **corticoïdes** ne sont pas efficaces.
Une fois le malade intubé, l'évolution est toujours favorable en quelques jours (sauf complications de réanimation), permettant l'extubation.
L'antibiothérapie est poursuivie 10 j avec possibilité de relais oral par : **aminopénicillines**, **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***, ***CIBLOR***) : 80 mg/kg/j *per os* en 3 prises.

DYSPNÉE LARYNGÉE AIGUË (2)

Laryngite aiguë sous-glottique

Dans tous les cas évoquer la possibilité d'un corps étranger, même en contexte fébrile, et le rechercher au moins à l'interrogatoire.

► *Traitement initial*

• Oxygénothérapie selon Sat. O_2.

• **Corticoïdes de synthèse**, **méthylprednisolone** (***SOLUMÉDROL***) : 1 à 2 mg/kg IM ou IVD relayée par **bétaméthasone** (***CÉLESTÈNE***) : 10 à 15 gttes/kg/j *per os* en 1 à 2 prises pendant 3 à 5 j.

• Effectuer un aérosol d'**adrénaline** : de 1 à 3 mL = 1 à 3 mg + 3 mL sérum physiologique, à nébuliser avec 6 L min. d'oxygène, sous surveillance continue de la fréquence cardiaque (risque de tachycardie). Certains adjoignent des **corticoïdes de synthèse** dans l'aérosol : utiliser la forme nébulisable, **budésonide** (***PULMICORT***) : 1 mg par nébulisation.

• Antibiothérapie inutile car l'étiologie est quasiment toujours virale. N'associer une antibiothérapie qu'en cas de surinfection avérée (otite, pneumopathie, etc.).

► *Si l'amélioration est franche, si la dyspnée ne récidive pas*

Retour à domicile (après surveillance minimale 2 h).

► *Si l'amélioration est modérée ou si la dyspnée récidive*

Hospitaliser et poursuivre les **corticoïdes** *per os* et les aérosols toutes les 2 à 3 h, à espacer dès que les symptômes diminuent, pour ne laisser que les **corticoïdes** *per os*.

► *Si ce traitement est insuffisamment efficace, la dyspnée menaçante*

Transfert en réanimation pour éventuelle intubation.

Corps étranger des voies aériennes

► *En cas d'asphyxie*

• Manœuvre de Heimlich chez l'enfant ou de Mofenson chez le nourrisson (contre-indication formelle si corps étranger sous-glottique responsable d'une dyspnée aux 2 temps car risque d'enclavement sous-glottique).

• Sous laryngoscope : extraction d'un corps étranger supraglottique ou intubation repoussant le corps étranger dans la bronche souche droite, permettant de ventiler sur le poumon gauche en attendant l'extraction.

• Trachéotomie ou ponction de trachée (1 ou 2 cathlons 12 ou 14), sur lesquels on peut adapter un cob de sonde d'intubation n° 3.

► *En l'absence d'asphyxie*

Ne pas mobiliser l'enfant, le laisser demi-assis +++.

Corticoïde de synthèse, **méthylprednisolone** (***SOLUMÉDROL***) : 1 à 2 mg/kg IM ou IVD et transport par SAMU dans un centre d'endoscopie. La trachéobronchoscopie rigide sous anesthésie générale permet la confirmation du diagnostic et l'extraction du corps étranger.

► *Cas particulier du corps étranger ancien bronchique (intérêt de la radio de thorax en inspiration et expiration)*

L'extraction est précédée de 10 j de traitement par :

– **aminopénicilline**, **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***) : 80 mg/kg/j *per os* en 3 prises ;

– **corticoïde de synthèse**, **bétaméthasone** (***CÉLESTÈNE***) : 10 à 15 gttes/kg/j *per os* en 1 prise le matin.

Il faut surveiller l'absence de trouble de ventilation à distance.

VIH DE L'ENFANT (1)

Enfant né de mère VIH positive

Risque de contamination de l'enfant

- Mère non traitée par **AZT** : risque = 20 %.
- Mère traitée par **AZT** : risque = 2 %, majoré si antériorité de traitement à l'**AZT**.
- Risque moindre pour le virus VIH 2.
- Risque majoré par CD4 < 200/mm³, ARN viral > 4 log/mL, symptômes cliniques.

Prise en charge de l'enfant

► *Pas d'allaitement maternel*
Majore le risque de transmission de 10 % environ.

► *Traitement préventif*
Antirétroviral : **zidovudine** ou **AZT** (***RÉTROVIR***), débuté à H6 de vie : 2 mg/kg/6 h *per os*.

► *Surveillance*
Bilan avant J5, à 1 mois, 3 mois puis tous les 3 mois jusqu'à 18 mois, comportant examen en centre spécialisé, NFS, CD4 et CD8, transaminases, lipase, et recherche du virus VIH.

- Avant 15 mois, les examens permettant de dépister la contamination sont les suivants.

– Ag p24 : sensibilité 20 % (nouveau-né), 40 % (après 3 mois), positivité péjorative.
– Recherche du VIH par PCR : sensibilité 50 % (nouveau-né), > 90 % (après 3 mois).
– Recherche de virus dans culture lymphocytaire : sensibilité 50 % (nouveau-né), > 90 % (après 3 mois).

Ces examens sont effectués vers J5 et à 1 mois, 3 mois, 6 mois.
En cas de négativité du bilan à 1 mois, il faut arrêter le traitement par **AZT** à 6 sem. de vie et continuer la surveillance. En cas de positivité, effectuer une mesure de la charge virale, discuter en centre spécialisé un traitement polymédicamenteux antiviral.
- À partir de 15 mois, sérologie VIH (devient interprétable car les anticorps maternels transmis ont disparu).
Deux prélèvements positifs sont exigés pour affirmer l'infection par VIH.

VIH DE L'ENFANT (2)

Suivi de l'enfant VIH+ [1]

Surveillance systématique

Surveillance de l'état immunitaire, l'immunodépression pouvant apparaître avant 6 mois (forme à évolution rapide) ou après plusieurs années (forme à évolution lente) :

- Taux de lymphocytes CD4, Ag P24, ARN VIH plasmatique (charge virale) tous les 3 mois jusqu'à 18-24 mois, puis 3 fois par an.
- NFS, bilan hépatique, protéinurie.
- Sérologies CMV et toxoplasmose, fond d'œil.
- Radio de thorax 1 fois par an.

Vaccinations

- *Diphtérie, tétanos, polio injectable, coqueluche, Haemophilus, hépatite B, grippe, pneumocoque* sont sans risque et doivent être effectués (efficacité dépendante de l'intensité du déficit immunitaire). Penser à l'hépatite B dès la naissance (souvent associée au VIH dans populations à risque).
- *ROR, fièvre jaune* : jamais d'accident décrit mais problème théorique car virus vivant ; ne les effectuer qu'en l'absence de déficit immunitaire profond.
- *BCG, polio orale* : contre-indication absolue (vaccins à micro-organisme persistant). La vaccination par le BCG (dont les accidents post-vaccinaux liés au VIH sont rares) peut éventuellement être mise en balance dans des populations à haut risque de contage tuberculeux.

Traitement antiviral

Actuellement par trithérapie antirétrovirale. Doit être envisagé en milieu spécialisé.

Prévention primaire

La prévention primaire des infections opportunistes doit être débutée dès que l'immunodépression est sévère :

- < 1 an : CD4 < 1 500/mm³
- 1 à 2 ans : CD4 < 750/mm³
- 2 à 6 ans : CD4 < 500/mm³
- > 6 ans : CD4 < 200/mm³

► *Pneumocystis carinii, toxoplasme*
Sulfamides, **triméthoprime + sulfaméthoxazole** (***BACTRIM***) : 25 mg/kg/j de **sulfaméthoxazole** *per os* en 1 prise. Pour certains, cette prophylaxie doit être systématique de l'âge de 1 mois à 1 an et d'indication large au-delà (immunodépression modérée ou sévère).

► *Candida*
La prévention primaire n'est pas systématique en raison du risque de résistances, mais discutée au cas par cas : **antifongique imidazolé**, **kétoconazole** (***NIZORAL***) : 3 à 5 mg/kg/j *per os* en 1 prise.

► *Infections bactériennes*
La prévention primaire est indiquée en cas d'antécédents d'infection ORL ou bronchiques répétées, en cas de pneumopathie interstitielle lymphoïde. Le ***BACTRIM*** (*cf.* ci-dessus) assure cette prévention. En cas d'échec, possibilité d'utiliser des **immunoglobulines humaines polyvalentes** : 400 mg/kg IVL toutes les 3 sem.

VIH DE L'ENFANT (3)

Traitement des infections opportunistes

► *Conduite à tenir devant une fièvre*

• Si CD4 récents normaux : même attitude que pour enfant non immunodéprimé mais antibiothérapie plus facile.

• Si CD4 < seuil d'immunodépression sévère.

Bilan systématique

– NFS, CRP, fibrine, ionogramme sanguin, bilan hépatique, hémoculture standard et sur isolator antigénémie, virémie et virurie CMV.
– ECBU, radio de thorax.
– Fond d'œil.

► *Fièvre + troubles neurologiques*

• Penser aux bactéries, aux champignons, au CMV, à la toxoplasmose.

Bilan supplémentaire

Scanner cérébral avec injection, fond d'œil PL (standard, Sabouraud, encre de Chine, PCR toxoplasme et virus du groupe herpès).

• Traitement :
– **β-lactamine**, **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) : 100 mg/kg/j en 2 inj. IVDL ;
– **aminoside**, **nétilmicine** (***NÉTROMICINE***) : 6 mg/kg/j en 1 inj. IVL sur 30 min ;
– **antifongique triazolé**, **fluconazole** (***TRIFLUCAN***) : 8 mg/kg/j en 1 inj. IV sur 30 min ;
– au moindre doute sur un CMV : **antiviral**, **ganciclovir** (***CYMÉVAN***) : 10 mg/kg/j en 2 inj. IVL sur 1 h. En cas de doute sur un HSV : **antiviral**, **aciclovir** (***ZOVIRAX***) : 1 500 mg/m²/j en 3 inj. IVL sur 1 h ;
– en cas d'abcès au scanner évoquant une toxoplasmose : **antiparasitaire**, **pyriméthamine** (***MALOCIDE***) : 0,5 à 1 mg/kg/j en 1 prise *per os* et **sulfamide**, **sulfadiazine** (***ADIAZINE***) : 0,1 g/kg/j en 4 à 6 prises *per os* (0,15 kg/j chez le nourrisson). Traitement 3 à 6 mois puis traitement d'entretien à vie.

► *Fièvre + troubles respiratoires*

• Penser aux bactéries (staphylocoque, streptocoque, bacilles Gram-), à la pneumocystose, au CMV, à la tuberculose.

Bilan spécifique

Lavage broncho-alvéolaire - brosse, d'emblée si sévère ou en cas d'échec du traitement.

• Traitement initial :
– **β-lactamine**, **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) : 50 à 100 mg/kg/j en 1 à 2 IVD ;
– **aminoside**, **nétilmicine** (***NÉTROMICINE***) : 6 mg/kg/j en 1 inj. IVL sur 30 min ;
– en cas de doute sur le suivi de la prophylaxie ou si pneumopathie sévère : **sulfamides**, **triméthoprime + sulfaméthoxazole** (***BACTRIM***) : 100 mg/kg/j de **sulfaméthoxazole** en 2 inj. IVL d'1 h ;
– en cas de pneumopathie sévère : **antifongique triazolé**, **fluconazole** (***TRIFLUCAN***) : 8 mg/kg/j en 1 inj. IV sur 30 min ;
– en cas de pneumopathie sévère : **antiviral**, **ganciclovir** (***CYMÉVAN***) : 10 mg/kg/j en 2 inj. IVL sur 1 h en attendant l'adaptation aux résultats bactériologiques.

► *Fièvre + troubles digestifs*

• Penser à la candidose œsophagienne, aux cryptosporidies, et dans les atteintes hépatiques au CMV, aux mycobactéries atypiques.

Bilan spécifique

– Coproculture, parasitologie des selles avec recherche de cryptosporidies.
– Amylasémie, lipasémie.
– Échographie foie, rate, pancréas.
– Endoscopie avec biopsies selon l'évolution et le bilan initial.

• Traitement symptomatique de la diarrhée

► *Fièvre isolée*

Après bilan usuel, traitement d'épreuve par ***ROCÉPHINE*** et ***NÉTROMICINE***.

CONSENSUS

[1] Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, *Groupe d'experts (Rapport Yeni)*, 2006

NOTES

MÉNINGITE PURULENTE DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT (1)

Germes responsables

Chez le nourrisson après 2 mois, les germes en cause sont :

– *Neisseria meningitidis* (méningocoque) ;
– *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque) : augmentation régulière des souches de sensibilité diminuée aux β-**lactamines** (> 40 %) ;
– *Haemophilus influenzae b* (quasi-disparition depuis la vaccination) ;
– plus rarement : streptocoque D, staphylocoque, entérobactéries.

Clinique

– Syndrome méningé fébrile.
– Geignement, somnolence.
– Hypotonie axiale, bombement de fontanelle (< 1 an).
– Complication : convulsion, troubles de conscience, coma, signe de localisation.
– Rechercher des signes de gravité : purpura ++, parfois très discret initialement, puis ecchymotique et extensif (méningocoque), troubles hémodynamiques, coma profond.

Bilan

– Ponction lombaire.
– Antigènes solubles sang/urines/LCR.
– Hémoculture.
– NFS plaquettes, CRP, procalcitonine, ionogramme sanguin.
– Hémostase (purpura).

Réaliser un *scanner cérébral* **avant** la ponction lombaire uniquement en cas de signes d'HTIC majeure, de signes de localisation, de coma, d'HITC ancienne (clinique, courbe du périmètre crânien ++), sans retarder la mise en route du traitement (à débuter avant le scanner).

Traitement [1]

Mesures générales

• Perfusion périphérique : 80 mL/kg/j (glucosé 5 % + électrolytes, au minimum 3 g/L de NaCl pour ne pas abaisser l'osmolalité plasmatique).
• En cas de collapsus : **macromolécules** (***VOLUVEN***) : 10 à 20 mL/kg en 30 min, oxygénothérapie nasale, passage en réanimation ; traitement inotrope si pas d'amélioration.
• Arrêt de l'alimentation, prévention de l'ulcère de stress par **antiulcéreux**, **ranitidine** (***RANIPLEX***) : 10 à 15 mg/kg/j dans la perfusion.

Antibiothérapie : en urgence ++

En cas de doute entre méningite virale et méningite bactérienne, traiter par antibiotiques 48 h en attendant le résultat des cultures et des bilans. Mettre en place un traitement par ***ZOVIRAX*** au moindre doute (*cf.* Convulsions).

• Germe identifié au direct et/ou Ag solubles + et/ou éléments d'orientation :
– pneumocoque : **céfotaxime** (***CLAFORAN***) : 200 à 300 mg/kg/j en 4 IVDL ou **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) : 70 à 100 mg/kg/j en 1 ou 2 IVDL + **vancomycine** : 40 à 60 mg/kg/j en 4 IVL 1 h ou en IV continu après dose de charge de 15 mg/kg ;
– méningocoque : **aminopénicilline**, **amoxicilline** (***CLAMOXYL***) : 200 mg/kg/j en 4 à 6 IVDL ; ou **céfotaxime** (***CLAFORAN***) : 200 à 300 mg/kg/j en 4 IVDL ou **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) : 70 à 100 mg/kg/j en 1 à 2 IVDL : l'**amoxicilline** est de moins en moins utilisée compte tenu du risque de résistance actuel ;
– *Haemophilus* : **céfotaxime** (***CLAFORAN***) : 200 à 300 mg/kg/j en 4 IVDL ou **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) : 70 à 100 mg/kg/j en 1 ou 2 IVDL.
• Germe non identifié au direct et absence d'élément d'orientation ou de signe de gravité : **céfotaxime** (***CLAFORAN***) ou **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) : aux mêmes doses + **amoxicilline** (***CLAMOXYL***) : 200 mg/kg/j en 4 à 6 IVDL.

CONSENSUS

[1] Les méningites purulentes communautaires, *SPILF*, 1996, www.infectiologie.com

MÉNINGITE PURULENTE DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT (2)

Adaptation aux résultats de l'antibiogramme ++

► *Haemophilus*
ROCÉPHINE seule 7 j.

► *Méningocoque*
ROCÉPHINE ou **amoxicilline** seule 5 à 7 j.

► *Pneumocoque*
• CMI de la **céphalosporine** < 0,5 : poursuivre ***ROCÉPHINE*** seule 10 j.
• CMI de la **céphalosporine** > 0,5 et évolution clinique et microbiologique favorable : poursuivre ***ROCÉPHINE*** + **vancomycine** 10 à 14 j.
• CMI de la **céphalosporine** > 0,5 et évolution clinique ou microbiologique défavorable : modifier antibiothérapie selon résultat de l'antibiogramme : **imipénème** (***TIENAM***) ± **rifampicine** (***RIFADINE***) ± **fosfomycine** (***FOSFOCINE*** injectable).

Corticothérapie

À proposer systématiquement dans les méningites à *Haemophilus* (réduit les séquelles auditives), et pour certains dans celles à pneumocoque (réduirait la mortalité et les séquelles auditives).
Corticoïdes de synthèse, **dexaméthasone** (***PHOSPHATE SODIQUE DE DEXAMÉTHASONE MYLAN***) : 0,15 mg/kg/6 h en IVD pendant 4 j, à débuter juste avant la 1re injection d'**antibiotiques** ou à défaut au décours, et à poursuivre 2 à 4 j.

Traitement anticonvulsivant

Antiépileptiques, **diazépam** (***VALIUM***) :
0,5 mg/kg intrarectal en cas de convulsion, renouvelable (voir gestion des crises convulsives en cas de convulsions prolongées ou répétées).

Traitement antipyrétique

En cas de fièvre : **antipyrétique**, **paracétamol** (***PERFALGAN***) : 15 mg/kg/6 h en IVL 15 min.

Surveillance

• Scope.
• FC, TA, T °C, saturation, diurèse, poids.
• NFS, CRP, ionogramme sanguin (recherche SIADH).
• Périmètre crânien quotidien.
• PL de contrôle vers 36 h de traitement pour pneumocoque et *Haemophilus* (on attend un LCR stérile, une glycorachie normale).

Évolution

Complications aiguës

• Convulsions.
• Sécrétion inappropriée d'ADH.
• Signes neurologiques focaux (recherche d'empyème, d'abcès cérébral, de thrombophlébite cérébrale).
• Foyer bactérien persistant (LCR ou à distance). Adapter l'antibiothérapie à l'antibiogramme, à la 2e PL, au dosage d'antibiotiques dans le LCR.
• Hydrocéphalie aiguë, notamment en cas de ventriculite (diagnostic scannographique).
• Décès.

Complications chroniques

• Comitialité (10 % des cas).
• Retard psychomoteur (5 à 10 % des cas).
• Hypoacousie :
– *Haemophilus* : 5 % ;
– méningocoque : 10 % ;
– pneumocoque : 10 %.

Prophylaxie

Méningocoque

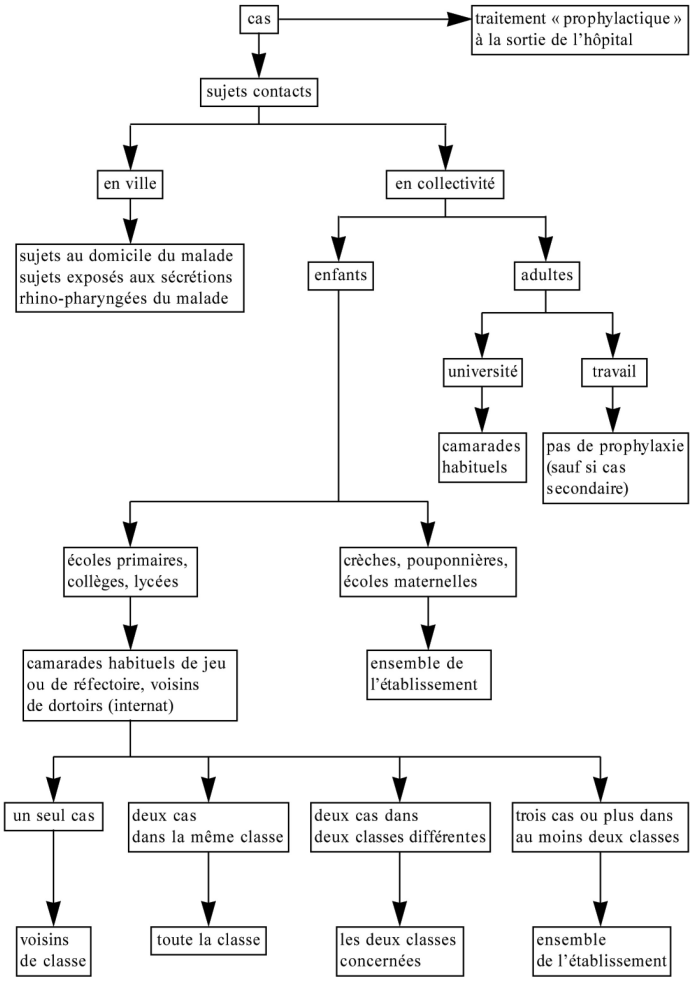
• Déclaration à la DDASS.
• Traitement des sujets contact des 10 j précédents (famille, même crèche, même maternelle, même classe dans le primaire) : *cf.* page suivante.
Rifampicine (***RIFADINE***) pendant 2 j : 5 mg/kg x 2/j avant 1 mois, 10 mg/kg x 2 /j entre 1 mois et 12 ans, 600 mg x 2/j après 12 ans et adulte.
En cas de contre-indication à la **rifampicine** : **spiramycine** (***ROVAMYCINE***) pendant 5 j : enfant 75 000 U/kg x 2/j et adulte 3 MU x 2/j.Prophylaxie à donner au malade en fin de traitement curatif si traitement par **amoxicilline**.

Haemophilus

Traiter les enfants < 4 ans, enfants non vaccinés ou incomplètement vaccinés par **rifampicine** (***RIFADINE***) pendant 4 j : 10 mg/kg x 1/j avant 1 mois, 20 mg/kg x 1/j entre 1 mois et 12 ans. Ne pas traiter les adultes.

MÉNINGITE PURULENTE DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT (3)

Prophylaxie des méningites à méningocoque*



* D'après G. Fatey et C. Lafaix. BEH 1990, n°7, Infections à méningocoques, Maladies infectieuses. E. Pilly, APPIT 1994.

VACCINS ANTIMÉNINGOCOCCIQUES

■ Vaccin antiméningococcique A C

VACCIN MÉNINGOCOCCIQUE POLYOSIDIQUE A + C					
A et E. : 1 inj. unique SC ou IM	1 ser. de 0,5 mL solv. + 1 fl. de lyoph. (dose)	30,92		NR	30,92

■ Vaccin antiméningococcique C

MENINGITEC					
A et E. : 1 inj. unique SC ou IM	1 ser. de 0,5 mL solv. + 1 fl. de lyoph. (dose)	38,00	I	NR	38,00
MENINVACT					
A et E. : 1 inj. unique SC ou IM	1 susp. inj. 0,5 mL	42,94	I	NR	42,94
MENJUGATEKIT					
A et E. : 1 inj. unique SC ou IM	1 pdre + ser.	42,95	I	NR	42,95
NEISVAC					
A et E. : 1 inj. unique SC ou IM	1 susp. inj. 0,5 mL	41,23	I	NR	41,23

■ Vaccin antiméningococcique A C Y W-135

MENCEVAX					
A et E. > 2 ans : 1 inj. unique SC	1 fl. pdre + fl. solv.		I		

PROPRIÉTÉS

Vaccin antigénique préparé à partir de méningocoques des groupes A et C, efficace 10 j après l'injection et persistant pendant 4 ans en moyenne.

INDICATIONS

Prévention du risque de méningite à méningocoques A et C dans les zones d'hyperendémie ou en cas d'épidémie. Obligatoire pour le pèlerinage à La Mecque.

CONTRE-INDICATIONS

Aucune.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Conservation entre + 2 et + 8 °C.
Ne pas vacciner avant 18 mois (6 mois en cas de contage avec un méningocoque du groupe A).
Inefficace contre les autres germes responsables de méningite en particulier contre le méningocoque B.

EFFETS SECONDAIRES

Rougeur au point d'injection, fébricule.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Compatible avec la vaccination contre le tétanos, la diphtérie, la rougeole, la poliomyélite (injectable), la typhoïde.

PALUDISME DE L'ENFANT (1)

Prophylaxie

Mesures générales

– Vêtements amples (surtout le soir et en début de nuit).
– Moustiquaire imprégnée d'insecticides (pyréthrinoïdes).
– Climatisation, treillis antimoustiques aux fenêtres.
– Insectifuges en bombes (adaptés à l'enfant car risque de passage transcutané), diffuseurs, etc.

Chimioprophylaxie

Voir le tableau ci-après : *Chimioprophylaxie antipaludique chez l'enfant en 2009*.

Cf. aussi Paludisme au chapitre Maladies infectieuses.

► *Pays du groupe I*

Antipaludéen, **chloroquine** (***NIVAQUINE***) : 1,7 mg/kg (max. = 100 mg) x 1/j ou 5 mg/kg (max. 300 mg) x 2/sem., de la veille du départ à 4 sem. après le retour.

► *Pays du groupe II*

Antipaludéen, **chloroquine** (***NIVAQUINE***) (idem) + **proguanil** (***PALUDRINE***) : 3 mg/kg (max. 200 mg) x 1/j de la veille du départ à 4 sem. après le retour.

► *Pays du groupe III*

Chez le nourrisson : idem groupe II.

Chez les enfants > 1 an et > 11 kg : **antipaludéen**, **atovaquone-proguanil** (***MALARONE***) : 62,5 à 250 mg x 1/j (selon le poids) de la veille du départ à 7 j après le retour.

Chez les enfants > 3 ans et > 15 kg : **antipaludéens**, **méfloquine** (***LARIAM***) : 5 mg/kg (max. 250 mg) x 1/sem., de 10 j avant le départ à 4 sem. après le retour ; incompatible avec **antiépileptiques**, **valproate de sodium** (***DÉPAKINE***) ; 10 à 15 % d'effets secondaires (principalement neurologiques). En zone de résistance à la **méfloquine** (Asie du Sud-Est), on peut proposer au-delà de 12 ans de la **doxycycline**, 2 mg/kg/j (maximum 100 mg/j) de la veille du départ à 4 sem. du retour.

Avoir sur soi un traitement présomptif (***HALFAN***, ***LARIAM*** ou ***QUININIMAX***) en cas de suspicion de crise et impossibilité de consulter un médecin.

PALUDISME DE L'ENFANT (2)

Chimioprophylaxie antipaludique chez l'enfant en 2009

MÉDICAMENT	PRÉSENTATION	POSOLOGIE	COMMENTAIRES, DURÉE, INDICATIONS
NIVAQUINE (**chloroquine**)	Sirop à 25 mg = 5 mL Cp. séc. à 100 mg	**1,5 mg/kg/j** < 8,5 kg : 12,5 mg/j = 8,5à 16 kg : 25 mg/j = 16 à 33 kg : 50 mg/j = 33 à 45 kg : 75 mg/j	Attention aux intoxications accidentelles Séjour +4 sem. après **Pays du groupe 1** (et 2 en association avec le **proguanil**)
PALUDRINE (**proguanil**)	Cp. séc. à 100 mg	**3 mg/kg/j** 9-16 kg : 50 mg/j = 16 à 33 kg :100 mg/j = 33 à 45 kg : 150 mg/j	Uniquement en association avec la **chloroquine** Séjour+ 4 sem. après **Pays du groupe 2**
LARIAM (**méfloquine**)	Cp. séc. à 250 mg	**5 mg/kg/sem.** 15-19 kg : 1/4 cp./sem. >19 à 30 kg : 1/2 cp./sem. > 30 à 45 kg : 3/4 cp./sem.	Contre-indications : convulsions, troubles neuropsychiatriques Déconseillé :pratique de la plongée 10 j avant + séjour + 3 sem. après **Paysdu groupe 3**
MALARONE ENFANTS (**atovaquone-proguanil**)	Cp. à 62,5/25 mg	5 à < 7 kg : 1/2 cp./j (hors AMM) 7 à < 11 kg :3/4 cp./j (hors AMM) 11 à < 21 kg : 1 cp./j 21 à < 31 kg : 2 cp./j 31à = 40 kg : 3 cp./j	Prendre avec un repas ou une boisson lactée Séjour+ 7 j après Durée : 3 mois consécutifs max. **Pays du groupe 2 et3**
MALARONE (**atovaquone-proguanil**)	Cp. à 250 mg/100 mg	**1 cp./j** Poids > 40 kg	
DOXYPALU (**doxycycline**) ***GRANUDOXY-Gé*** (**doxycycline**)	Cp. à 50 mg Cp. à 100 mg Cp. séc. à 100 mg	< 40 kg : 50 mg/j = 40 kg : 100 mg/j	Contre-indication : âge < 8 ans Prendre au dîner Séjour+ 4 sem. après **Pays du groupe 3**

PALUDISME DE L'ENFANT (3)

Traitement de l'accès simple [1]

Bilan

– NFS plaquettes, hémostase, ionogramme sanguin, bilan hépatique.
– Frottis sanguin, goutte épaisse.

Traitement

► *Accès palustre à Plasmodium falciparum en zone de chloroquinosensibilité (zone I) ou accès palustre à P. vivax, ovale ou malariae*
Antipaludéen, **chloroquine** (***NIVAQUINE***) : 10 mg/kg à J1, J2 (maximum 500 mg) ; 5 mg/kg à J3, J4 et J5 en 1 prise/j *per os*.

► *Accès à P. falciparum en zone de chloroquinorésistance (zones II ou III)*
Antipaludéen, **halofantrine** (***HALFAN***) : 8 mg/kg *per os* en 3 prises séparées de 6 h à renouveler à J7 chez le sujet non immun (faire un ECG avant et après traitement : risque d'allongement du QT avec troubles du rythme ; contre-indiqué si QT allongé, médicaments allongeant le QT ou **hypokaliémiants**).
Sont utilisables également :
– **antipaludéen**, **méfloquine** (***LARIAM***) (contre-indiqué avant 2 ans et 15 kg) en 3 prises séparées de 6 h : 12 mg/kg (max. 750 mg) à H0 ; 8 mg/kg (max. 500 mg) à H6 ; 5 mg/kg (max. 250 mg) à H12 ;
– ou **antipaludéen**, **sels de quinine** (***QUININE-MAX***) : 24 mg/kg/j en 3 prises *per os* pendant 5 à 7 j (prévenir de la nécessité de poursuivre malgré les acouphènes systématiques) ;
– ou **antipaludéen**, **atovaquone-proguanil** (***MALARONE***) (AMM après 12 ans et 40 kg) : 4 cp. à 250 mg x 1/j ; 3 j de suite.

► *En cas de vomissements profus empêchant le traitement oral ou en cas d'évolution inquiétante*
Quinine IV (*cf.* Accès pernicieux).

Évolution

• Guérison clinique en 3 ou 4 j.
• Guérison parasitologique dans les 6 j (on parle de résistance si la goutte épaisse est positive à J7).
• Quelques résistances avec ***HALFAN***, moins avec ***LARIAM***.
• Après le traitement, poursuivre une prophylaxie pendant 4 sem. pour éviter les récidives.

PALUDISME DE L'ENFANT (4)

Traitement de l'accès pernicieux

On distingue trois tableaux pour lesquels un traitement par **quinine** IV s'impose :
– l'accès sévère (1 ou plusieurs critères) : état de choc, hémorragies, OAP, ictère, anémie < 6 g/dL, insuffisance rénale, hypoglycémie, acidose métabolique, coma, convulsion, hémoglobinurie ;
– le neuropaludisme s'il existe un coma avec absence de réaction adaptée à la douleur ou des convulsions itératives ;
– un accès simple nécessitant un traitement par **quinine** IV en cas de vomissements majeurs empêchant l'absorption orale.
L'accès pernicieux pallustre est à évoquer devant tout enfant fébrile au retour d'une zone d'endémie, présentant des **convulsions ou des troubles de conscience**. Ne pas attendre la confirmation diagnostique pour débuter une perfusion de **quinine** IV.

Bilan

– Frottis sanguin, goutte épaisse, parasitémie.
– Ionogramme sanguin, bilan hépatique, hémostase.
– NFS plaquettes, GDS.
– Groupe Rh RAI.
– ECG.
– PL.

Traitement

► *Mesures symptomatiques*
• Hospitalisation en unité de soins intensifs.
• Monitoring cardiaque, tensionnel, saturation, surveillance glycémies capillaires.
• Perfusion 80 mL/kg/j de glucosé 5 % ou 10 %, tête surélevée.
• Transfusions selon résultats de la NFS (culots globulaires, plaquettes).
• Maintenir une bonne hémodynamique (remplissage, inotropes).
• **Anticonvulsivants** si besoin (penser aux convulsions par hypoglycémie).

► *Antipaludéen*
QUINIMAX 8 mg/kg en IVL sur 4 h x 3/j diluée dans du sérum glucosé isotonique avec relais *per os* dès que possible (mêmes doses) pendant 7 j. Dose de charge non recommandée chez l'enfant. En cas d'insuffisance rénale, première dose de 8 mg/kg, doses suivantes réduites de 30 à 40 %.

Contenu en quinine base :
Les nouvelles formes galéniques de ***QUINIMAX*** ont un contenu directement exprimé en quinine base totale pour éviter les erreurs de prescription.

Prescription détaillée, claire, avec vérification des doses ++ (risque mortel d'un surdosage).
Contrôler le taux d'Hb et de plaquettes, la glycémie et la parasitémie.

Traitement du paludisme viscéral évolutif

2 cures d'***HALFAN*** à 10 j d'intervalle, associées à ***NIVAQUINE*** à fortes doses : 5 à 10 mg/kg/j pendant 2 mois.

CONSENSUS

[1] Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à Plasmodium falciparum, *SPILF*, 1999, www.infectiologie.com

INFECTIONS MATERNO-FŒTALES

Principaux germes responsables

- Streptocoques du groupe B : 40 %.
- *Escherichia coli K1* : 40 %.
- *Listeria monocytogenes* : 1 à 2 %.
- Streptocoques non B : 7 %.
- Autres BG- ou CG+ : 10 %.

Éléments évocateurs d'infection materno-fœtale [1]

Éléments obstétricaux

- Infection cervico-vaginale ou urinaire récente.
- Syndrome pseudo-grippal récent (listériose).
- Souffrance fœtale aiguë inexpliquée.
- Prématurité inexpliquée.
- Rupture de la poche des eaux > 12 h.
- Fièvre, frissons pendant ou après l'accouchement.
- Liquide amniotique louche.

Clinique

- Détresse respiratoire, apnées.
- Geignement, hypotonie.
- Troubles hémodynamiques, teint gris.
- Hypothermie/hyperthermie.
- Ballonnement abdominal, vomissements.
- Hyperglycémie.
- Hépato-splénomégalie.
- Ictère, éruption cutanée, purpura.

Bilan

– NFS plaquettes, CRP, fibrine, hémostase.
– Hémocultures.
– Prélèvements périphériques (oreilles, ombilic, anus, aisselles).
– Prélèvement du liquide gastrique.
– Première aspiration trachéale (si intubation).
– Radio de thorax.
– PL : systématique (avant antibiothérapie ou secondairement selon l'état clinique).
– PL normale du nouveau-né : protéines < 2 g/L et éléments < 30/mm³.
– Antigènes solubles sang/LCR/urines pour strepto B/*E. coli* K1.

Traitement [1]

Antibiothérapie

Débutée en cas de présomption d'infection, en attendant le résultat des cultures bactériologiques, elle doit être systématique en cas de fièvre maternelle, de détresse respiratoire inexpliquée, de liquide gastrique positif à l'examen direct, et au moindre doute.

Elle associe :

– **céphalosporine de 3e génération**, **céfotaxime** (***CLAFORAN***) : 100 mg/kg/j en 2 ou 3 inj. ;
– **aminopénicilline**, **amoxicilline** (***CLAMOXYL***) : 100 mg/kg/j en 2 ou 3 inj. ;
– **aminoside**, **nétilmicine** (***NÉTROMICINE***) : 6 mg/kg/j en 1 à 2 inj.

En cas de méningite : doubler les doses de ***CLAFORAN*** et ***CLAMOXYL***.

- Après résultat des cultures, adaptation de l'antibiothérapie (ou arrêt si bilan négatif) :

– strepto B, *Listeria*, strepto D : ***CLAMOXYL*** seul ;
– *E. coli* K1 : ***CLAFORAN*** seul.

- Durée de l'antibiothérapie = 10 j (15 à 21 j dans les méningites). Arrêt de l'**aminoside** à la négativation du syndrome inflammatoire.

Mesures associées

- Oxygénothérapie, voire intubation-ventilation.
- Maintien de l'hémodynamique, remplissage : sérum physiologique : 10 à 20 mL/kg en 30 min.
- Pas d'alimentation en phase aiguë, perfusion.
- Monitorage cardiorespiratoire, TA, saturation, température, diurèse.
- Surveillance poids, périmètre crânien, NFS plaquettes, CRP.

CONSENSUS

[1] Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né, *Anaes*, 2002, www.has-sante.fr

ALIMENTATION DU NOURRISSON (1)

Alimentation lactée

Quel lait donner ?

► *Allaitement maternel*

Le lait maternel est parfaitement adapté à la physiologie du nouveau-né (besoins nutritionnels et capacité de digestion) et présente des avantages, notamment immunitaires, que le lait artificiel n'a pas.

– Déroulement de la tétée : nettoyage du mamelon avec de l'eau minérale, un seul sein (en alternant) ou les deux par tétée, durée 15-20 min au calme.

– Il est contre-indiqué dans certaines pathologies maternelles : psychose grave, VIH, tuberculose évolutive, prise de médicaments toxiques pour l'enfant, abcès du sein.

– Éviter pour la mère : les excitants (alcool, thé, café, drogues, etc.), les aliments acides trop fréquents (agrumes, tomates, etc.), les aliments donnant un goût au lait (chou, ail, etc.).

Si le lait maternel ne suffit pas à l'enfant, il peut être complété par un lait artificiel, habituellement un lait hypoallergénique (++ si terrain atopique familial).

► *Allaitement mixte*

Compléter chaque tétée par du lait artificiel (suspicion d'insuffisance de lait maternel) ou alterner tétée et biberon (convenance maternelle).

► *Allaitement artificiel*

Proposer un lait 1er âge jusqu'à 4 mois (révolus), puis un lait 2e âge à partir du 5e mois. En cas de prématurité ou d'hypotrophie, proposer un aliment lacté de régime pour nouveau-nés de faible poids de naissance.

Tous les laits en poudre se reconstituent à raison d'une mesurette rase de lait pour 30 mL d'eau (minérale ou bouillie).

Respecter si possible un minimum de 2 h et maximum 5 h entre chaque repas (sein ou biberon), en laissant l'enfant s'adapter à son propre rythme.

Quelle quantité donner ?

• Durant le premier mois :

– 1re sem. : J1 : 6 x 10-20 mL puis augmenter chaque jour de 10 mL chaque repas (6 x /j) jusqu'à J8 ;

– 2e sem. : 6 x 70-80 mL ;

– 3e sem. : 6 x 80-90 mL ;

– 4e sem. : 6 x 90-100 mL.

Répartition en général entre 6 ou 7 repas par jour.

• Durant le deuxième mois : 6 x 120 mL.

• Vers 3-4 mois : 5 x 150 mL.

• Quand l'enfant grandit, les besoins en fonction du poids diminuent (120 mL/kg/j à 6 mois, 100 mL/kg/j à 1 an, 80 mL/kg/j à 2 ans).

Ne pas oublier que ces quantités sont indicatives et que l'enfant régule sa soif.

On peut chez le petit nourrisson s'aider de la méthode de calcul suivante : diviser le poids (en g) par 10 + 200 mL, à diviser par le nombre de repas quotidiens.

Quel nombre de repas ?

De manière indicative :

– 6 ou 7 repas chez le nouveau-né eutrophique à terme, 7 ou 8 repas chez le nouveau-né hypotrophe ou prématuré ;

– 5 repas à partir de 2 mois ;

– 4 repas à partir de 4 mois.

► *Farines*

Adjointes au biberon, elles peuvent être utilisées à partir de 2 mois, en utilisant des farines sans gluten avant 6 mois. Elles ne sont pas indispensables avec les laits artificiels actuels.

LAITS ARTIFICIELS (1)

LAITS*	BLÉDINA	GALLIA	GUIGOZ	MEAD JOHNSON
Laits pour nourrisson (0-4 mois)	Blédilait 1	Gallia 1 Gallia Calisma 1	Guigoz 1	Enfamil 1 Enfamil Nutribaby 1
Laits de suite (5-12 mois)	Blédilait 2	Gallia 2 Gallia Calisma 2	Guigoz 2	Enfamil 2 Enfamil Nutribaby 2
Laits HA (atopie familiale)	Blédilait HA	Gallia HA	Guigoz HA 1 et 2	Enfamil HA
Laits très épaissis (RGO)		Gallia AR 1 et 2	Guigoz confort	Enfamil AR 1 et 2
Laits enrichis en ferments lactiques (coliques, constip.)		Gallia Lactobifidus 1 et 2	Guigoz transit 1 et 2	Enfalac
Laits épaissis et riches en ferments lactiques	Blédilait Premium 1 et 2	Gallia Premium 1 et 2		
Laits sans ou appauvris en lactose (intolérance lactose/diarrhée 3-12 mois)		Diargal	Diarigoz (HA + appauvri en lactose), utilisable entre 1 et 3 mois	O-lac
Laits sans PLV et sans lactose (IPLV/diarrhée <3mois/mucoviscidose)		Galliagène Progress		Pregestimil Nutramigen
Laits pour nv-né faible poids (jusqu'à 3 kg)	PréBlédilait	PréGallia	PréGuigoz AGPI-CL	
Lait de soja (intolérance au lactose/coliques-douleurs)		Gallia Soja	Guigoz soja 1 et 2	Prosobee soja 1 et 2
Lait de croissance (1-3 ans)	Blédilait Croissance	Gallia Croissance	Guigoz Croissance	
Solutés de réhydratation		Adiaril	Hydrigoz	Lytren

* Laits de régime disponibles à la Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH) pour les enfants présentant des allergies aux hydrolysats de protéines de lait de vache et/ou polyallergies alimentaires (NEOCATE) et pour ceux présentant une maladie métabolique nécessitant l'éviction de certains acides aminés (laboratoire SHS International).
HA : hypoallergénique ; AR : antirégurgitation ; PLV : protéine de lait de vache.

LAITS ARTIFICIELS (2)

LAITS*	MILUPA	NESTLÉ	NUTRICIA	SODILAC
Laits pour nourrisson (0-4 mois)	Aptamil 1 Milumel 1	Nidal 1 bifidus	Nutricia 1	Modilac 1 SMA Classic 1
Laits de suite (5-12 mois)	Aptamil 2 Milumel 2	Nidal 2 bifidus Nestlé Baby	Nutricia 2	Modilac 2 SMA Classic 2
Laits HA (atopie familiale)	Milumel HA	Nidal HA 1 et 2	Nutricia HA	Modilac HA
Laits épaissis (RGO)	Milumel AR 1 et 2	Nidal AR 1 et 2	Nutricia AR 1 et 2 Nutrilon AR 1 et 2	Modilac confort 1
Laits enrichis en ferments lactiques (coliques, constip.)		Pergalon 1 et 2		Modilac transit
Laits épaissis et riches en ferments lactiques		Nidal confort bifidus 1 et 2	Nutricia confort 1 et 2	
Laits sans ou appauvris en lactose (intolérance lactose/diarrhée 3-10 mois)	HN 25 (appauvri) à HN RL (sans)	AL-110		Modilac sans lactose
Laits sans PLV et sans lactose (IPLV/diarrhée avant l'âge de 3 mois/mucoviscidose)	Prégomine LactoPrégomine	Alfaré	Peptijunior	
Laits pour prématurés (jusqu'à 3 kg)	PréAptamil	PréNidal AGPI-CL		PréModilac PréModilac AGPI-CL
Laits de soja (intolérance lactose/coliques-douleurs)			Nutricia soja 1 et 2	Modilac soja 1 et 2
Laits de croissance (1-3 ans)	Milupa croissance	Nestlé croissance	Nutricia Croissance	
Solutés de réhydratation	GES 45	Alhydrate		

* Laits de régime disponibles à la Pharmacie centrahe des Hôpitaux (PCH) pour les enfants présentant des allergies aux hydrolysats de protéines de lait de vache et/ou polyallergies alimentaires (NEOCATE) et pour ceux présentant une maladie métabolique nécessitant l'éviction de certains acides aminés (laboratoire SHS International).
HA : hypoallergénique ; AR : antirégurgitation ; PLV : protéine de lait de vache.

ALIMENTATION DU NOURRISSON (2)

Diversification

Débuter celle-ci au 5e mois (soit 4 mois révolus). Introduire les nouveaux aliments un par un et par petites quantités au début pour familiariser l'enfant au goût du nouvel aliment.

L'alimentation à la cuillère peut débuter rapidement après le début de la diversification, en maintenant un apport de 500 mL minimum de lait par jour.

Le risque allergique d'une introduction précoce de protéines végétales ou animales chez des nourrissons à haut risque d'allergie (atopie familiale importante) est soulevé par de nombreux auteurs et justifie de repousser la diversification après 6 mois, et même après 9 mois pour le poisson et l'œuf, mais pas après un an car les dernières études montrent qu'une introduction trop tardive est aussi délétère qu'une introduction trop précoce (notion de « fenêtre » d'introduction idéale).

► *Fruits*

Jus de fruits (ampoules buvables vers 4 mois).

Introduction de fruits cuits vers 5 mois (petits pots, compote), de fruits frais vers 9 mois.

Éviter les fruits allergisants avant 1 an (fraises, kiwis, fruits exotiques).

► *Légumes*

Vers 5 mois, ils peuvent être au début mélangés au biberon, puis administrés à la cuillère sous forme de purée (légumes frais cuits ou surgelés en galets ou petits pots), en commençant par 2-3 càc.

► *Protéines animales*

– Initialement volailles puis bœuf puis jambon, elles sont introduites vers le 6e mois, bien cuites et hachées, en commençant par 10 g puis rapidement 30 g (au déjeuner). Porc (sauf jambon) et mouton vers 1 an.

– Puis sont introduits rapidement les poissons. Plus tard, introduction de l'œuf (le jaune vers 9 mois, puis le blanc vers 12 mois, max. x 2 /sem.).

– Introduction des petits-suisses, fromages blancs vers 5-6 mois en diminuant la ration lactée du biberon du repas correspondant. Introduction du fromage vers 9 mois.

– Introduction du gluten vers 6 mois sous forme de farines avec gluten ou biscuits pour nourrisson vers 8 mois.

À partir de 1 an, passage au lait de croissance (enrichi en fer) ou au lait de vache classique.

À partir de 1 an, l'alimentation est assez proche de celle de l'adulte.

ALIMENTATION DU NOURRISSON (3)

Supplémentations vitaminiques

Sont administrés systématiquement en 1 prise quotidienne :
– **vitamine D**, **ergocalciférol** (***UVESTÉROL*** : 1 dose/j, dose n°2 chez l'enfant noir ou ***ZYMAD*** : 4 gttes/j) ;
– **fluor**, **fluorure de sodium** (***ZYMAFLUOR*** : 4 gttes/j ou ***FLUOREX***) : 1 dose/j ;
– il existe aussi des formulations combinées (**vitamine D + fluor**) : ***FLUOSTÉROL*** 1 dose/j ou ***ZYMADUO*** 4 gttes/j ;
– **vitamine K** (si allaitement maternel exclusif) : 1 amp. (2 mg) x 1/sem., à arrêter dès le passage au lait artificiel.

Exemples de régimes (propositions à adapter aux besoins de l'enfant)

Avant 2 mois

Lait 1er âge ou lait de mère : 6 ou 7 x 100-120 mL.
Vitamine D, **fluor**.

De 2 à 4 mois

Lait 1er âge ou lait de mère : 5 x 120-150 mL (4 x 180 mL vers 4 mois).
Vitamine D, **fluor**.
Matinée : jus de fruits (10 mL puis 20 mL à 4 mois) : non indispensable.

De 5 à 6 mois

4 repas quotidiens (3 repas lactés + 1 repas diversifié).
• Matin : 210 mL lait 2e âge.
• Midi : quelques càc de légumes + 210 mL lait 2e âge au début ; puis 60 g de légumes + 120 mL lait 2e âge.
• Goûter : quelques càc de fruits (petit pot) + 210 mL lait 2e âge au début, puis 60 g de fruits (petit pot) + 120 mL lait 2e âge.
• Soir : 180 mL lait 2e âge avec ou sans quelques cuillères de légumes.
Vitamine D, **fluor**, jus de fruits 10 mL puis 20 mL.
Matinée : jus de fruits (50 mL).

De 6 à 9 mois

4 repas (2 repas lactés + 2 repas diversifiés).
• Matin : 240 mL lait 2e âge (farines avec gluten) sous forme de biberon ou bouillie épaisse.
• Midi : légumes (60 g puis 120 g) + 15 g de viande ou poisson + 60 g de fruits (petit pot).
• Goûter : quelques càc de fruits + 210 mL lait 2e âge ; puis 120 g de fruits + 150 mL lait 2e âge ou laitage (petit-suisse, yaourt).
• Soir : 200 mL de soupe de légumes + 60 g de fruit ou laitage (petit-suisse, yaourt).
Vitamine D, **fluor**.
Matinée : jus de fruits (50 mL).
Au goûter : petit gâteau vers 8 mois.

De 9 à 12 mois

4 repas (2 repas lactés + 2 repas diversifiés).
• Matin : 240 mL lait 2e âge (farines avec gluten) sous forme de biberon ou bouillie épaisse.
• Midi : légumes + 30 g de viande, poisson ou œuf.
• Goûter : 120 g de fruits + 200 mL lait 2e âge (ou équivalent de laitage).
• Soir : 200 mL de soupe ou purée de légumes + fromage râpé + 60 g de fruit (pot ou frais écrasé) ou laitage.
Vitamine D, **fluor**.
Matinée : jus de fruits (50-100 mL).

Entre 1 et 3 ans

500 mL de produits laitiers (250 mL de lait = 2 yaourts = 3 petits-suisses = 45 g fromage).
Privilégier les laits de croissance (riches en fer).
30 à 50 g/j de protéines non lactées (viande, poisson ou œuf).

ICTÈRE DU NOUVEAU-NÉ (1)

• Visible cliniquement si bilirubine > 70 µmol/L.
• Suspecter un ictère pathologique si l'ictère est précoce (< H24), prolongé plus de 10 j, associé à une anémie ou une hépatosplénomégalie, à des selles décolorées. L'ictère physiologique ne dépasse pas 280 µmol/L.

Étiologies

Ictères à bilirubine libre

► *Avec hémolyse*
• Iso-immunisation ABO ou Rh, plus rarement dans les autres groupes.
• Accident transfusionnel.
• Infections : bactéries, CMV, toxoplasmose, rubéole, herpès, etc.
• Hémolyses constitutionnelles : déficit en G6PD, en pyruvate kinase, sphérocytose, etc.

► *Sans hémolyse*
• Ictère physiologique (= immaturité de la glycuro-conjugaison), augmenté par prématurité, diabète maternel, polyglobulie, résorption d'hématomes, jeûne, etc.
• Ictère au lait de mère.
• Hypothyroïdie.
• Obstruction digestive (sténose du pylore, etc.).
• Maladie de Gilbert.
Résorption d'un céphalhématome.

Ictères à bilirubine mixte ou conjuguée

• Obstacles sur les voies biliaires : toujours évoquer et éliminer une atrésie des voies biliaires extra-hépatiques devant un ictère à bilirubine conjuguée car le pronostic dépend de l'âge de la prise en charge chirurgicale : bien meilleur avant 6 sem.
• Maladies génétiques et métaboliques : syndrome d'Alagille, mucoviscidose, défiit en alpha-1-antitrypsine.
• Hépatites infectieuses bactériennes ou virales (*E. coli*, CMV, toxoplasmose, etc.).
• Nutrition parentérale prolongée.

Bilan initial

► *Chez la mère*

Groupe sanguin, test de Coombs indirect.

► *Chez l'enfant*

– Bilirubine libre et conjuguée.
– Groupe sanguin, test de Coombs direct.
– NFS plaquettes, réticulocytes.
– Albuminémie.

+ éventuellement bilan orienté par le contexte.

ICTÈRE DU NOUVEAU-NÉ (2)

Traitement des ictères à bilirubine libre

Il vise à éviter l'ictère nucléaire (destruction des noyaux gris centraux par toxicité de la bilirubine non liée). Le traitement symptomatique intéresse donc les ictères à bilirubine libre.

Ictères peu sévères

Ils sont traités par photothérapie seule.

► *Critères pour débuter un traitement*

Poids	Chiffre max. de bilirubine en µmol/L		
	à H24	à H48	après H72
1 500 g	120	145	145
1 500 g à 2 000 g	120	180	196
2 000 g à 2 500 g	120	188	240
> 2 500 g	136	222	274

Schématiquement :
– dès que la bilirubine en µmol/L > 10 % du poids du corps ou > 280 µmol/L ;
– quasi systématique pour les ictères avant H24.

► *Modalités*

• Lampe UV 460 nm.
• Enfant nu, retourné régulièrement, yeux protégés, apports hydriques augmentés de 10 à 20 %.
• Initialement exposition continue puis discontinue lorsque l'ictère s'améliore.
• Arrêter lorsqu'apparaît de la bilirubine conjuguée (risque de syndrome du bébé bronze avec coloration cutanée verdâtre).

Ictères plus sévères

Dosage bilirubine non liée (BNL), qui reflète directement la fraction toxique de la bilirubine.

► *Si BNL > 0,8 mg/L*

Solutés de remplissage, albumine humaine à 20 % : 1 à 1,5 g/kg en 2 h (dilution courante : 1/2 albumine 20 % + 1/2 glucosé 5 %), à renouveler si besoin, surtout si albuminémie < 30 g/L.

► *Si BNL > 1,5 mg/L*

• Si bilirubine > 10 % du poids du corps (avant H24).
• Ou si bilirubine > 15 % du poids du corps (après H24).
• Ou si bilirubine > 350 mmol/L.

En plus du remplissage, discuter (avec un médecin spécialiste du centre de transfusion) une **exsanguino-transfusion** de 2 masses sanguines (160 mL/kg), sur cathéter veineux ombilical.
L'exsanguino-transfusion est le traitement de choix des hémolyses sévères.
La photothérapie peut être associée aux mesures précédentes.

Traitement étiologique

En cas d'étiologie ou de facteur favorisant curable, toujours associer un traitement de celui-ci.
Dans l'ictère au lait de mère, le traitement envisageable est le chauffage du lait (organisation pratique difficile). En pratique, on choisit souvent de négliger cet ictère, qui n'est jamais sévère, et de poursuivre l'allaitement maternel.

Évolution

L'ictère régresse en général en quelques jours, permettant d'arrêter la photothérapie. La guérison se fait sans séquelles. La prise en charge précoce et énergique des ictères sévères a en effet quasiment fait disparaître l'ictère nucléaire.

PHÉNYLCÉTONURIE

Dépistage néonatal

Il est systématique (couverture > 99 %).

C'est le **test de Guthrie** : quelques gouttes de sang prélevées au talon sont mises sur papier buvard pour dosage de la phénylalanine (Phe). Le prélèvement est réalisé entre J4 et J10, avant la prise du biberon. Il doit être décalé en cas d'antibiothérapie détruisant le bacille *Subtilis* utilisé pour le test (faux négatifs).

Si Phe > 4 mg/dL : régime normoprotidique (500 mg/j de Phe) puis bilan de confirmation :

- taux sanguins de Phe et tyrosine ;
- activité de la phénylalanine-hydroxylase ;
- dosages sanguin et urinaire des ptéridines (cofacteurs de la Phe-hydroxylase), leur déficit (< 1 % des phénylcétonuries) aboutit à une forme sévère résistante au régime de la maladie ;
- épreuve de charge en Phe en cas de doute.

Noter qu'il existe des hyperphénylalaninémies transitoires néonatales par immaturité enzymatique ; fréquentes chez le prématuré, elles disparaissent spontanément.

Traitement en milieu spécialisé

Objectif

Diminuer le taux sanguin de Phe jusqu'à un seuil non toxique tout en évitant la carence. Le régime est adapté aux dosages sanguins de la Phe (initialement x 2/sem., progressivement espacés à x 1/15 j ou/mois).

Objectif : 3 < Phe < 8 mg/dL

Régime élaboré avec une diététicienne

Contient en moyenne 300 mg/j de Phe la 1re année, avec de grosses variations au cours du temps et d'un individu à l'autre.

► *Initialement*

• Alimentation exclusive avec un hydrolysat pauvre en Phe (***LOFENALAC MEAD JOHNSON***) : 1 mes./60 mL d'eau (contient 12,5 mg de Phe/100 mL reconstitués).

• Quand le taux souhaité est obtenu, associer ***LOFENALAC MEAD JOHNSON*** et lait 1er âge standard (60 mg de Phe/100 mL) pour maintenir un taux équilibré.

► *Diversification*

• Aliments riches en Phe (interdits ou mesurés précisément) :
– lait (160 mg de Phe/100 mL) et tous ses dérivés ;
– viandes, œufs, poissons ;
– aliments à base de céréales, légumes secs, fruits secs ;
– chocolat, etc.

• Aliments moyennement riches en Phe (à mesurer) : fruits, légumes, etc.

• Aliments pauvres en Phe :
– huiles ;
– produits sucrés ;
– farines de maïs et de tapioca, etc.

► *Durée du régime*

Débuté le plus tôt possible, il doit être poursuivi de manière très stricte pendant le développement neurologique (jusque vers 6 à 10 ans). Il sera repris chez la femme adulte avant et pendant les grossesses.

Évolution

Évaluation régulière des développements staturo-pondéral, neurologique, psychomoteur.

Le développement risque d'être imparfait si le régime est débuté après 4 mois ou s'il existe déjà des signes neurologiques avant traitement. Dans les autres cas, il est conditionné par le strict respect du régime.

Penser qu'il existe un dépistage anténatal par biologie moléculaire pour les grossesses futures.

MORT SUBITE DU NOURRISSON

Définition

Le syndrome de la MSN est défini comme le décès soudain d'un enfant de moins de 1 an, inattendu de par son histoire ; il est dit inexpliqué en l'absence de cause retrouvée malgré les examens réalisés après la mort.

Recherche d'une étiologie

• Dans 60 % des cas : étiologie du décès trouvée :
– Infection.
– Malformation cardiaque, ORL, cérébrale, etc.
– RGO avec inhalation.
– Trouble ionique.
– Maladie métabolique.
– Intoxication (monoxyde de carbone, etc.).
– Occlusion digestive (invagination intestinale aiguë).
– Saignement intracrânien.
• Dans 20 % des cas : anomalies présentes mais insuffisantes pour expliquer le décès.
• Dans 20 % des cas : absence d'anomalie ; mort subite inexpliquée du nourrisson.

Conduite à tenir

• Amener l'enfant au centre hospitalier de référence pour prélèvements à visée diagnostique et autopsie.
• Déculpabiliser les parents et/ou la personne gardant l'enfant ; prendre en charge leur détresse.
• Hospitaliser un éventuel jumeau survivant.
• Savoir évoquer la possibilité d'un infanticide : rechercher un contexte de maltraitance. L'autopsie est rendue indispensable par cette éventualité. Le certificat de décès doit mentionner l'obstacle médico-légal en cas de forte présomption avec refus d'autopsie de la part de la famille, qu'il faut toujours chercher à convaincre pour éviter le traumatisme d'une enquête judiciaire inutile.

Bilan minimal

– Radio du thorax, radios du squelette.
– NFS plaquettes, réticulocytes, hémoculture.
– Bactériologie du pharynx, trachée, PL.
– Ponction péricardique et pleurale.
– Recueil de sang et d'urine pour étude métabolique.

Prévention

• Coucher les nourrissons sur le dos +++ (sauf en cas de RGO massif ou de malformation faciale).
• Ne pas trop les couvrir, ne pas trop chauffer la chambre, notamment lorsqu'ils sont fébriles.
• Proscrire les couettes, oreillers, etc. dans lesquels les nourrissons peuvent s'enfouir.

MALAISES DU NOURRISSON (1)

Les malaises du nourrisson sont définis comme la survenue inopinée et brutale d'un accès de pâleur, d'un épisode de cyanose, d'une apnée, d'un accès d'hypotonie ou d'hypertonie, voire d'une perte de connaissance. Ces malaises posent souvent un problème diagnostique, étiologique et pronostique.
Le risque de récidives à plus ou moins long terme impose un certain nombre d'investigations complémentaires à la recherche d'une étiologie.
L'interrogatoire précisera les circonstances précises de survenue et décrira le malaise, les antécédents, les traitements en cours, etc. Il évaluera également la fiabilité du récit et le contexte psycho-social.
L'examen clinique devra être complet (T °C, périmètre crânien, recherche de sévices, etc.).

Critères de gravité

- Âge < 3 mois.
- Mesures de secourisme ou de réanimation nécessaires.
- Troubles de conscience.
- Détresse respiratoire.
- Acidose métabolique à l'arrivée.

Étiologies

► *Digestives*
- Reflux gastro-œsophagien ++ (œsophagite).
- Fausses-routes (RGO, parfois vomissement isolé). Des anomalies neurologiques touchant la déglutition favorisent ce genre de malaises.
- Autres : invagination intestinale, volvulus, intolérance aux protéines du lait de vache.

► *Cardiovasculaires*
- Hyperréactivité vagale ++ (souvent liée à un RGO ++).
- Trouble du rythme ou de conduction cardiaque.
- Défaillance cardiaque aiguë (myocardite, myocardiopathie métabolique, cardiopathie malformative, etc.).
- État de choc.
- Poussée d'HTA.

► *Respiratoires*
- Apnée lors d'infections ORL et respiratoire (VRS ++, adénovirus, coqueluche, etc.).
- Apnée obstructive : malformative (principalement dans les dysfonctionnements néonatals du tronc cérébral), inflammatoire, etc. Une compression trachéale congénitale ou acquise peut provoquer ce type de malaises.
- Apnée centrale (intox. médicamenteuse, syndrome d'Ondine, etc.).
- Corps étranger dans les voies aériennes.
- Pneumothorax.

► *Infectieuses*
- Infections ORL, respiratoire (VRS ++, coqueluche).
- Septicémie (état de choc).

► *Neurologiques*
- Convulsion hyperthermique.
- Convulsion d'autre origine (métabolique, toxique, etc.).
- Hématome sous-dural ou intraparenchymateux, hémorragie méningée.
- Méningite, encéphalite.
- Hypertension intracrânienne (tumeur, hydrocéphalie).

► *Accidentelles*
- Asphyxie, inhalation de corps étranger.
- Intoxication (CO, médicaments).
- Sévices.

► *Métaboliques*
- Déshydratation.
- Hypoglycémie.
- Hypocalcémie.
- Maladie métabolique héréditaire.
- Acidocétose diabétique.

► *Autres*
Spasme du sanglot.

► *Étiologie non retrouvée dans certains cas*

MALAISES DU NOURRISSON (2)

Bilan

Il n'existe pas de « bilan type » de malaise. Les examens complémentaires seront guidés par l'interrogatoire et l'examen clinique, le bilan devant être large si l'étiologie ne semble pas évidente.

- NFS plaquettes, CRP.
- Ionogramme sanguin, glycémie, calcémie.
- Transaminases, lactacidémie, ammoniémie.
- Bilan métabolique (sang et urines).
- Radio de thorax.
- Recherche de RGO (pHmétrie, TOGD), d'œsophagite (fibroscopie).
- Neurologique : PL, EEG, scanner.
- Cardiaque : ECG, échographie, Holter.
- Recherche de toxiques (CO, médicaments).

Il faut rassurer les parents et hospitaliser l'enfant pour bilan et surveillance scopique.

Traitement

Traitement symptomatique

- Scope cardiorespiratoire.
- Assurer une oxygénation correcte (oxygénation, ventilation si besoin).
- Assurer une bonne hémodynamique (remplissage, inotropes si besoin).
- Correction d'une acidose sévère par bicarbonates à 4,2 % : 2 mL/kg IVL en 15 min si cette acidose ne régresse pas après stabilisation de l'oxygénation et de l'hémodynamique.
- Traitement des convulsions.

Traitement étiologique adapté

Malaise vagal

Il représente environ 1/4 des étiologies de malaises du nourrisson.

Bilan

- Enregistrement Holter cardiaque.
- Réflexe occulo-cardiaque.
- Recherche d'un RGO (clinique, pHmétrie, TOGD, etc.).

Traitement

► *Traitement étiologique +++ (RGO, etc.)*

► *Traitement vagolytique*

Vagolytique, **diphémanil méthylsulfate** (***PRANTAL***) : 5 à 10 mg/kg/j en 3 prises *per os*, d'installation progressive sur quelques jours en surveillant l'espace QT à l'ECG.

Indications (à discuter au cas par cas selon le type de malaise, ses circonstances de survenue et les résultats du Holter) :

- Avant 1 an : traitement chez le nourrisson ayant eu au moins un malaise sévère d'étiologie vagale présumée et dont le ROC (réflexe oculocardiaque) Holter est positif ou chez le nourrisson avec antécédent de mort subite dans la fratrie et ROC Holter positif.

Arrêt du traitement vers 10-12 mois avec contrôle du ROC Holter après arrêt.

- Après 1 an : traitement si malaises récidivants avec ROC Holter positif. Efficace dans seulement 50 à 70 % des cas avec nécessité la plupart du temps de maintenir le traitement 2 à 3 ans.

DÉVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT (1)

Le développement psychomoteur est lié à la maturation du système nerveux et à la stimulation affective. Il implique un parallélisme des progrès sur les plans neuromusculaire et psychologique. Un développement psychomoteur harmonieux nécessite une intelligence normale, des fonctions motrices et sensorielles efficaces, une stimulation et un niveau affectif suffisants.

Lors de tout examen pédiatrique (au calme, en dehors de période de faim ou sommeil), les éléments du développement psychomoteur à analyser sont :

– **Motricité** : active et passive, fine et grossière, tonus, gesticulation spontanée.
– **Adaptativité** : préhension, mobilité manuelle.
– **Langage** : mimique, voix, compréhension des ordres simples.
– **Vision, audition, contrôle sphinctérien**.
– **Adaptation sociale** : réactions spontanées ou provoquées.

Il est variable selon les enfants. En cas de prématurité, il est classique d'évaluer les performances en fonction de l'âge corrigé de l'enfant (ex. : chez un prématuré né à 33 SA : 6 mois d'âge réel = 4 mois d'âge corrigé ; calcul par rapport au terme de 41 SA).

Après l'âge de 1 an, il faut tenir compte des variations de la normale.

Il faut être très prudent et savoir réexaminer l'enfant à plusieurs semaines d'intervalle avant de parler de retard. Ce retard peut être global ou partiel selon les acquisitions et relève alors d'une évaluation pluridisciplinaire.

Nouveau-né (à terme)

• Tonus : hypertonie périphérique (quadriflexion) et hypotonie axiale.
• Gesticulation spontanée globale et symétrique.
• Réflexes archaïques présents (succion, *grasping*, marche automatique, Moro, points cardinaux, etc.).
• Orientation vers la lumière.
• Rythme sommeil 21 h/24 h.

Nourrisson (1 mois-2 ans) [1]

Tonus

Tenue de tête stable : 2-4 mois.
Redressement en ventral sur les avant-bras : 3-4 mois.
Retournement en position ventrale/dorsale : 6-7 mois.
Station assise avec appui : 5-7 mois.
Station assise sans appui : 8-9 mois.
Rampe, marche à 4 pattes : 9-10 mois.
Station debout avec appui : 9-10 mois.
Station debout sans appui : 11-12 mois.
Marche : 12-18 mois.
Court, monte avec aide les escaliers : 18 mois.

Préhension et gesticulation spontanée

Début préhension : 3 mois.
Tenue du biberon : 6 mois.
Joue avec ses mains : 3-4 mois.
Porte les objets à la bouche : 7-8 mois.
Passage d'objet d'une main à l'autre : 6 mois.
Préhension pouce-index : 9 mois.
Pointe les objets avec l'index : 9-10 mois.
Lâche volontairement les objets : 12 mois.
Empile 3 cubes : 15-18 mois.

Langage

Gazouillis, vocalises : 2-3 mois.
Dit « papa, maman » : 9 mois.
Jargon 3-5 mots : 9-15 mois.
10 à 20 mots : 18 mois.
50 mots, 1re phrases : 2 ans.

Vision/Oculomotricité

Poursuite oculaire brève possible dès la naissance.
Suit transitoirement des yeux : 1 mois.
Suivi oculaire 180° : 2-3 mois.

Rythme

• Sommeil : 18 h vers 2 mois ; 16-18 h vers 4 mois ; 14-15 h vers 9 mois ; 13-15 h vers 1 an.
• Repas : 6-7 repas à 1 mois ; 5 repas de 2-4 mois ; 4 repas après 4-5 mois.

Adaptation affective et sociale

1ers mois : satisfaction des besoins digestifs et importance des contacts physiques.
Sourire réponse : 2 mois.
Réagit à son nom : 7-8 mois.
Angoisse de la séparation maternelle, peur de l'étranger : 8-9 mois.
« Au revoir », « bravo » : 10-11 mois.
Répond aux ordres, identifie les objets : 18 mois.

DÉVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT (2)

Enfant de 2 à 6 ans [1]

Motricité

Monte et descend les escaliers, coup de pied dans un ballon : 24 mois.
Tricycle : 2-3 ans.
Saute sur un pied : 4 ans.
Saute à la corde : 5 ans.

Langage et compréhension

100 mots, phrases courtes, « non », opposition : 2 ans.
« je », 300 mots : 3 ans.

Graphisme

Traits vertical et horizontal : 24-30 mois.
Rond, croix, triangle : 24-30 mois.
Carré : 4 ans.

Propreté

Diurne : 18 mois-3 ans.
Nocturne : 2-5 ans.

Il faudra s'inquiéter et réévaluer l'enfant devant :
– asymétrie de gesticulation,
– absence de réaction au bruit précoce,
– absence de suivi oculaire à 1 mois,
– absence de tenue de la tête ou de redressement à 5 mois,
– absence de station assise seule à 10 mois,
– absence du réflexe de parachute à 10-12 mois,
– absence de marche autonome à 18 mois,
– enfant silencieux, stagnation du langage,
– enfant qui se met debout sans se mettre assis (hypertonie).

Enfant après 6 ans [1]

Â cet âge, il s'agit surtout de dépister les troubles pouvant gêner les apprentissages de la lecture ou de l'écriture (dyslexie, dyspraxie, déficit visuel ou auditif) et les troubles psychiatriques pouvant gêner l'insertion sociale (anxiété, hyperactivité, opposition, dépression).

CONSENSUS

[1] Dépistage individuel chez l'enfant de 28 jours à 6 ans, *HAS*, 2005, www.has-sante.fr

SÉVICES À ENFANTS

Différents types de sévices

Syndrome des enfants battus

Rechercher des ecchymoses, des fractures multiples d'âge différent, un hématome sous-dural, voire des plaies, des brûlures, etc.

Sévices sexuels

À évoquer notamment devant toute tentative de suicide.

Carences

Il peut s'agir d'une carence nutritionnelle (cassure staturo-pondérale), d'une carence affective, d'une carence de soins pouvant aboutir à des accidents (manque de surveillance).

Syndrome de Münchhausen par procuration

C'est le plus souvent la mère qui simule par des gestes iatrogènes volontaires une pathologie chez son enfant (saignement, injections d'insuline, etc.).

Conduite à tenir

En cas de danger immédiat

Hospitalisation impérative :
– soit avec l'accord des parents ;
– soit par l'intermédiaire du procureur de la République (dérogation légale au secret professionnel) qui peut faire une ordonnance de placement provisoire (OPP).

L'hospitalisation permet :
– de faire le bilan et le traitement des lésions ;
– de conforter le diagnostic par les entretiens avec les parents, par l'observation de l'enfant en l'absence et en présence de la famille ;
– d'évaluer le danger encouru par l'enfant ;
– la conjonction de ces divers éléments permet d'élaborer un projet thérapeutique, de décider d'un signalement adapté.

En l'absence de danger immédiat

L'hospitalisation est souvent utile pour préciser les divers éléments précités. Elle n'est toutefois pas toujours indispensable et le médecin de famille peut alerter les structures administratives en faisant un signalement à la PMI ou au médecin départemental de PMI.

Rôle des diverses structures

PMI

Elle effectue une enquête sociale, évalue le danger encouru par l'enfant, organise l'aide à la famille.

Médecin départemental de PMI et inspecteur de l'aide sociale à l'enfance

Ils décident des suites à donner au dossier : classement, assistance éducative en milieu ouvert (AEMO), saisie des structures judiciaires.

Procureur de la République

Il saisit la brigade des mineurs pour un complément d'enquête ; il décide de classer le dossier ou bien de saisir le juge des enfants, voire le juge d'instruction (mesures répressives en cas de délit grave).

Juge des enfants

Le jugement peut aboutir soit à une mesure éducative, soit au placement de l'enfant (souvent temporaire), au maximum à une déchéance de l'autorité parentale.

Évolution à long terme

- Possibilité de séquelles physiques.
- Grande fréquence des séquelles psychologiques (difficultés intellectuelles, troubles de la personnalité).
- Récidives.

BOITERIE DE L'ENFANT

Toute boiterie chez l'enfant doit faire éliminer en urgence une infection ostéoarticulaire (ostéoarthrite aiguë ou ostéomyélite aiguë) ou une fracture.
Distinction de 2 situations en pratique : boiterie récente ou boiterie ancienne (souvent depuis l'âge de la marche).

Interrogatoire

• Ancienneté et mode de révélation de la boiterie.
• Notion de traumatisme récent.
• Fièvre associée.
• Évolutivité de la douleur, réponse aux **antalgiques**.

Examen clinique

Rechercher :
– limitation de la mobilité articulaire, douleur provoquée ;
– esquive de l'appui à la marche ou refus de poser le pied au sol ;
– anomalie de la statique vertébrale, examen neurologique complet (dépistage maladie neurologique débutante) ;
– ongle incarné, écharde, ampoule, etc.

Examens complémentaires

• NFS, CRP, vitesse de sédimentation.
• Hémoculture (si fièvre), prélèvement bactériologique si infection loco-régionale.
• Radiographie (orientation par la clinique) : bassin face + hanche profil, membres inférieurs (comparatifs).
± échographie de hanche si absence de lésion osseuse.
± scintigraphie osseuse selon la clinique et l'évolution.
± ponction-lavage de la hanche si épanchement fébrile.

Étiologies

• 1re situation : boiterie d'installation récente :
– ostéomyélite aiguë ;
– ostéoarthrite aiguë ;
– rhume de hanche (synovite aiguë transitoire) entre 3 et 10 ans ;
– abcès de la fesse ;
– arthrite inflammatoire (réactionnelle, AC juvénile) ;
– fracture, fissure ;
– entorse, tendinite ;
– verrue plantaire, ongle incarné, chaussures inadaptées ;
– injection IM fessière récente ;
– ostéochondrite ;
– épiphisiolyse ;
– ostéome ostéoïde ;
– tumeur maligne osseuse, métastase osseuse.
• 2e situation : boiterie ancienne :
– dysplasie de hanche méconnue ;
– inégalité de longueur de membre ;
– maladie neuro-musculaire : encéphalopathie, pathologie médullaire (-), infirmité motrice cérébrale, myasthénie, myopathie (- -).

Traitement

• Traitement médicamenteux antalgique.
• Immobilisation et/ou mise en décharge (avis orthopédique).
• Antibiothérapie probabiliste IV antistaphylococcique si suspicion d'infection.
• Toujours penser au **contrôle radiologique** de la hanche **4 à 6 sem. plus tard** en cas de suspicion de rhume de hanche pour éliminer une ostéochondrite de hanche.

CALENDRIER VACCINAL (1)

Calendrier vaccinal [1]

À la naissance ou à 1 mois : BCG si enfant à risque (voir plus bas).
2e mois : 1er DTCaP * + *Haemophilus* + hépatite B + pneumocoque.
3e mois : 2e DTCaP + *Haemophilus* + pneumocoque.
4e mois : 3e DTCaP + *Haemophilus* + hépatite B + pneumocoque.
Dès 9 mois : ROR si collectivité.
À partir de 12 mois : ROR + rappel pneumocoque.
Vers 16/18 mois : 1er rappel DTCaP + *Haemophilus* + hépatite B.
À 24 mois : 2e ROR.
À 6 ans : 2e rappel DTP.
Avant 6 ans : BCG si non encore fait et enfant à risque.
Entre 11/13 ans : 3e rappel DTCaP ± rattrapage ROR ou hépatite B.
À 14 ans : HPV.
Entre 16/18 ans : 4e rappel dTP ± rattrapage rubéole (filles).
Puis dTP/10 ans à partir de 20 ans + 1 rappel Ca chez les futurs parents à l'occasion d'un rappel décennal + grippe tous les ans à partir de 65 ans.

L'augmentation du nombre de vaccins disponibles et l'introduction de nouveaux rappels pour des vaccins plus anciens a profondément modifié le calendrier vaccinal ces dernières années le rendant relativement complexe pour les parents mais aussi pour les professionnels de santé en l'absence de communication active sur le sujet.
En pratique le nombre de vaccins est surtout important pendant les 2 premières années avec pas moins de 14 injections pour les seuls vaccins recommandés. En l'absence de vaccins hexavalents (disponibles mais non remboursés) incluant l'hépatite B avec la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et l'*Haemophilus*, la vaccination contre l'hépatite B ne peut être débutée dès le 2e mois ; la vaccination contre le pneumocoque étant plus importante et la réalisation de plus de 2 vaccins le même jour semblant peu réaliste. Ceci, associé aux doutes non fondés sur la relation vaccin hépatite B/sclérose en plaques, explique le faible taux de couverture vaccinale contre l'hépatite B en France. Afin d'améliorer la tolérance des vaccins, les vaccins coqueluche à germe entier ont été remplacés par des vaccins acellulaires (Ca) et il faut faire à partir de 16 ans les rappels DTP avec un vaccin contenant une plus faible dose d'anatoxine diphtérique (dTP). L'avancement de la deuxième dose de ROR à 2 ans et le rattrapage des enfants et adolescents n'ayant pas été vaccinés ou n'ayant reçu qu'une dose de ROR devrait permettre l'éradication de la rougeole en France à l'horizon 2010 selon les prévisions de l'OMS.
En plus de ces recommandations pour toute la population, il existe des recommandations spécifiques pour certaines catégories de personnes, par exemple vaccination annuelle contre la grippe pour tous le personnel de santé [1].

Cas particuliers

- Prématurité : vacciner normalement dès le 2e mois de vie (sans tenir compte de l'âge corrigé) ; BCG à différer si absence de risque de contage majeur ; vaccin antigrippal > 6 mois si séquelles pulmonaires.
- Si retard vaccinal : ne pas tout recommencer mais reprendre le schéma vaccinal là où il a été interrompu, en complétant par le nombre d'injections requises en fonction de l'âge.
- Vaccins à différer en cas de : maladie en poussée, tuberculose, cardiopathie décompensée, poussée allergique.

Voie d'administration

Intramusculaire :
– < 18 à 24 mois : face antérieure ou antérolatérale de la cuisse à 45° ;
– > 18 à 24 mois : deltoïde.
Éviter le quadrant supéro-externe de la fesse car risque de lésion du sciatique.
Vaccins recommandés par voie IM = diphtérie, tétanos, coqueluche, *Haemophilus*, hépatite B.
ROR : SC ou IM.
BCG : intradermique.

* Ca : composants coquelucheux acellulaires

VACCINATION (1)

■ Vaccin antipneumococcique polyvalent

PREVENAR					
Prévention des infections à pneumocoques : Enf. 2-6 mois : 3 inj. à 1 mois d'intervalle et 4e dose entre 12 et 15 mois Enf. non vaccinés 7-11 mois : 2 inj. à 1 mois d'intervalle et 3e dose à 2 ans Enf. non vaccinés 12 mois - 5 ans : 2 inj. à 2 mois d'intervalle	1 susp. inj. 1 fl. de 0,5 mL + 1 ser. + 2 aig.	57,34	I	65 %	57,34

PROPRIÉTÉS

Vaccin préparé à partir d'antigènes purifiés de 7 sérotypes de pneumocoques.

INDICATIONS

Prévention des infections à *Streptococcus pneumoniae* (septicémie, méningite, pneumonie, bactériémie) causées par les sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19S, et 23F chez les nourrissons et les jeunes enfants de 2 mois à 2 ans et chez les enfants non vaccinés de 2 à 5 ans.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au vaccin pneumococcique.
Hypersensibilité à l'anatoxine diphtérique.
Maladie fébrile aiguë.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Conserver entre + 2 °C et + 8 °C.
Risque de réaction anaphylactique après administration du vaccin.
Injection intramusculaire contre-indiquée si thrombopénie ou trouble de la coagulation.

L'utilisation du ***PREVENAR*** ne se substitue pas à celle des vaccins polysaccharidiques 23-valents chez les enfants de plus de 24 mois avec un risque élevé d'infections à *Streptococcus pneumoniae* (immunodépression, drépanocytose).
Traitement antipyrétique prophylactique recommandé.

EFFETS SECONDAIRES

Réactions locales fréquentes : rougeur, douleur, induration au point d'injection (disparaît en 24-48 h).
Fièvre, convulsions fébriles.
Rash, urticaire, érythème polymorphe.
Réaction d'hypersensibilité, œdème facial, œdème de Quincke, dyspnée, bronchospasme, choc anaphylactique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le vaccin peut être effectué (à des sites d'injection différents) en même temps que d'autres vaccins pédiatriques.

CALENDRIER VACCINAL (2)

Vaccination BCG

• La levée de l'obligation vaccinale par le BCG a été annoncée le 11 juillet 2007 ; mais il reste fortement recommandé dès le premier mois de vie pour les enfants à risque, c'est-à-dire pour ceux provenant ou dont les parents sont originaires d'un pays de forte endémie et pour tous les enfants des régions à haut risque que sont l'Île-de-France et la Guyane.
• Il est possible dès la naissance. Il est nécessaire de contrôler la négativité de la réaction tuberculinique avant vaccination à partir de 3 mois.
• Modalités : intradermique strict : 0,05 mL < 1 an ou 0,1 mL > 1 an.
• Pas de contrôle tuberculinique systématique après le BCG.
• Contre-indications en cas de déficit de l'immunité cellulaire congénital ou acquis (sida).

Vaccination hépatite B

• Réalisable à tout âge. Utilisation avant 15 ans du ***VACCIN GenHevac B PASTEUR*** ou ***ENGERIX B ENFANT ET NOURRISSON***, injections à J0, puis 1 mois, puis 6 à 12 mois après. L'injection de rappel tous les 5 ans n'est plus nécessaire actuellement.
• Indications :
– nouveau-né de mère HBs+ : injection d'immunoglobulines anti-HBs avant H24 et début concomitant de la vaccination (site d'injection séparé) ;
– risque de contamination par l'entourage proche : vaccination dès que possible sans contre-indication ;
– pas de risque particulier : la vaccination peut être proposée chez le nourrisson et l'adolescent. La contre-indiquer en cas d'antécédents familiaux de sclérose en plaques.

VACCINATION (2)

Vaccin antirotavirus

ROTARIX					
Prévention des gastro-entérites aiguës à *Rotavirus* Schéma vaccinal en 2 doses orales : 1re dose à partir de 6 sem., 2e dose 4 sem. plus tard Début vaccination avant 16 sem., fin du schéma avant 24 sem.	1 fl. pdre + solv.	68,90	I	NR	68,90
ROTATEQ					
Prévention des gastro-entérites à *Rotavirus* Schéma en 3 doses orales : 1re dose à partir de 6 sem., au plus tard à 12 sem. Intervalle entre les doses : 4 sem. Fin du schéma avant 26 sem.	1 tube unidose 2 mL (sol. buv.)	53,83	I	NR	53,83

PROPRIÉTÉS

Vaccin vivant atténué (*Rotavirus* humain souche RIX 4414 pour le ***ROTARIX*** et sérotypes *Rotavirus* G1, G2, G3, G4, P1 pour le ***ROTATEQ***).

INDICATIONS

Prévention des gastro-entérites aiguës à *Rotavirus* chez les nourrissons à partir de 6 sem.
La vaccination systématique n'est pas recommandée en 2010. Cet avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France sera réévalué [1].

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **vaccin antirotavirus**.
Antécédent d'invagination intestinale aiguë ou maladie congénitale intestinale exposant à cette pathologie.
Immunodépression, infection asymptomatique par le VIH.
Maladie fébrile aiguë.
Vomissement, diarrhée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Injection intraveineuse contre-indiquée.

EFFETS SECONDAIRES

Infections respiratoires supérieures.
Fièvre, asthénie.
Irritabilité, somnolence.
Nausées, diarrhée, douleurs abdominales, régurgitations.
Dermatite, éruption cutanée.interactions médicamenteuses.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le vaccin peut être administré en même temps que d'autres vaccins pédiatriques.

CONSENSUS

[1] Avis du CSHPF relatif à la vaccination antirotavirus chez les nourrissons de moins de 6 mois, *CSHPF*, 2006, www.sante.gouv.fr

CALENDRIER VACCINAL (3)

Vaccinations obligatoires en France

• Diphtérie/tétanos/poliomyélite : seules les 3 premières doses et le premier rappel sont obligatoires.
• BCG : obligatoire avant 6 ans ou antérieurement si l'enfant est gardé en collectivité.

Contre-indications et tolérance

Il faut éviter d'effectuer tout vaccin en période d'infection et le décaler quelques semaines après.
Une réaction anaphylactique à un vaccin contre-indique la poursuite de ce dernier.
• *Diphtérie* : aucune contre-indication, réaction locale fréquente.
• *Tétanos* : aucune contre-indication, tolérance excellente.
• *Poliomyélite* : aucune contre-indication, tolérance excellente pour le vaccin polio injectable.
Le vaccin buvable n'est plus utilisé en France (exceptionnel risque de paralysie liée au virus vaccinal).
• *Coqueluche* : contre-indiqué en cas d'encéphalopathie évolutive, de convulsions, de réaction majeure lors d'une injection précédente (fièvre > 40 °C, choc, convulsion).
Réactions locales fréquentes, parfois générales (fièvre 24 h après l'injection, choc, convulsion fébrile).
• *Haemophilus* : aucune contre-indication, tolérance excellente.
• *BCG* : contre-indiqué si déficit de l'immunité cellulaire congénital ou acquis. Tolérance : assez fréquentes BCGites localisées ou rarement adénites satellites.
• *Rougeole* : contre-indications = déficit immunitaire du sujet ou de son entourage, grossesse, allergie à l'œuf, **immunoglobulines** 3 mois avant ou 15 j après l'injection, allergie à la **néomycine**.
Possibilité de réaction (fièvre, éruption) 5 à 12 j après l'injection.
• *Rubéole* : contre-indications identiques à celles de la rougeole.
Possibilité d'arthralgies 15 j après l'injection.
• *Oreillons* : contre-indications identiques à celles de la rougeole + allergie à l'œuf.
Possibilité de parotidite, rarement de méningite lymphocytaire 10 à 20 j après l'injection.
• *Hépatite B* : contre-indications = rapport bénéfice/risque à évaluer en cas de sclérose en plaques.
Possibilité de réaction locale, rarement générale (fièvre, arthralgies, éruption, vomissements, augmentation des transaminases) ; exceptionnellement, poussée de neuropathie inflammatoire, sans qu'aucun lien certain de causalité n'ait pu être établi. Aucun cas de sclérose en plaques n'a été décrit avant l'âge de 5 ans.
• Contre-indication :
– définitive : vaccins vivants et déficits immunitaires congénitaux ou acquis ;
– temporaire : vaccins vivants et chimiothérapie, pathologie maligne, grossesse, poussée d'atopie, vaccins tués ou anatoxines et corticothérapie.

CALENDRIER VACCINAL (4)

Nouveaux vaccins

Ces dernières années, plusieurs vaccins ont obtenu une AMM en France ; mais, en l'absence de recommandation du CSHPF, ils ne sont pas remboursés, et donc peu utilisés ; contrairement aux États-Unis et à d'autres pays européens où ils sont réalisés systématiquement :

– vaccin contre le méningocoque C (*cf.* Méningite purulente du nourrisson et de l'enfant) ;

– vaccin contre la varicelle : ***VARIVAX*** ou ***VARILRIX*** ;

– vaccin contre le rotavirus : ***ROTATEQ*** ou ***ROTARIX*** ;

– vaccin contre le HPV : ***GARDASIL*** ou ***CERVARIX***.

Le vaccin contre le HPV prévenant le cancer du col de l'utérus et ayant bénéficié de recommandations favorables des autorités devrait bientôt être remboursé. Le vaccin contre la varicelle devrait être associé dans la même seringue avec le ROR dès 2008, ce qui permettra de généraliser la vaccination sans injection supplémentaire. Même si les sociétés pédiatriques françaises et européennes se sont prononcées en faveur de la vaccination généralisée contre le *Rotavirus*, les autorités françaises ont demandé un délai de 2 ans avant de se prononcer. Enfin pour l'instant, la vaccination généralisée des enfants contre le méningocoque C n'est proposée que ponctuellement quand l'incidence de la maladie dépasse un seuil critique dans une région donnée comme le Sud-Ouest en 2002.

CONSENSUS

[1] Calendrier vaccinal 2007, *CSHPF*, 2007, www.sante.gouv.fr

Pneumologie

SOMMAIRE

MALADIES

Asthme (1) - chronique de l'adulte (1) .. 1681
Asthme (2) - chronique de l'adulte (2) .. 1684
Asthme (3) - chronique de l'adulte (3) .. 1686
Asthme (4) - chronique de l'adulte (4) .. 1688
Asthme (5) - chronique de l'adulte (5) .. 1690
Asthme (6) - chronique de l'adulte (6) .. 1692
Asthme (7) - aigu grave 1694
Bronchopathie chronique obstructive (1) 1698
Bronchopathie chronique obstructive (2) 1700
Bronchopathie chronique obstructive (3) 1702
Bronchopathie chronique obstructive (4) 1704
BPCO : exacerbations (1) 1706
BPCO : exacerbations (2) 1708
Bronchites aiguës infectieuses 1709

MÉDICAMENTS

Corticoïdes inhalés (1) 1683
Corticoïdes inhalés (2) 1685
Corticoïdes inhalés (3) - pharmacologie 1687
Associations de corticoïdes inhalés et de β2 de longue durée d'action 1689
Antileucotriènes 1689
Omalizumab 1691
Bronchodilatateurs (1) - théophylline et dérivés (1) 1693
Bronchodilatateurs (2) - théophylline et dérivés (2) - pharmacologie 1695
Bronchodilatateurs (3) - bêta-2-stimulants d'action brève (1) 1696
Bronchodilatateurs (4) - bêta-2-stimulants d'action brève (2) 1697
Bronchodilatateurs (5) - bêta-2-stimulants de longue durée d'action 1699
Bronchodilatateurs (6) - bêta-2-stimulants de longue durée d'action (1) - pharmacologie 1701
Bronchodilatateurs (7) - anticholinergiques 1703
Bronchodilatateurs (8) - anticholinergiques de longue durée d'action 1703
Bronchodilatateurs (9) - associations de bêta-2-stimulants et d'anticholinergiques 1705
Anti-inflammatoires bronchiques divers 1707

Pneumopathies aiguës communautaires (1) 1710
Pneumopathies aiguës communautaires (2) 1711
Pneumopathies aiguës communautaires (3) 1712
Tuberculose (1) 1714
Tuberculose (2) 1716
Tuberculose (3) 1718
Tuberculose (4) 1720
Tuberculose (5) 1722
Vaccin antipneumococcique 1713
Antituberculeux - antibiotiques (1) 1715
Antituberculeux - antibiotiques (2) 1717
Antituberculeux - antibiotiques (3) 1719
Antituberculeux - antibiotiques (4) 1721
Antituberculeux - antibiotiques (5) 1723
Antituberculeux (6) - associations d'antibiotiques 1724
Vaccin antituberculeux : BCG 1725

Pneumoconioses (1) 1726
Pneumoconioses (2) 1727
Maladies professionnelles liées à une exposition à l'amiante (1) 1728
Maladies professionnelles liées à une exposition à l'amiante (2) 1729
Pneumothorax (1) 1730
Pneumothorax (2) 1731
Épanchement pleural liquidien (1) 1732
Épanchement pleural liquidien (2) 1733
Épanchement pleural liquidien (3) 1734
Cancer bronchique primitif (1) 1735
Cancer bronchique primitif (2) - non à petites cellules (1) 1736
Cancer bronchique primitif (3) - non à petites cellules (2) 1737
Cancer bronchique primitif (4) - à petites cellules 1738
Cancer bronchique primitif (5) - chimiothérapie 1739
Hémoptysie 1740
Sarcoïdose (1) 1742
Sarcoïdose (2) 1743
Toux 1744
Antitussifs (1) - opiacés (1) 1745
Antitussifs (2) - opiacés (2) 1746
Antitussifs (3) - antihistaminiques 1747
Antitussifs (4) - non opiacés et non antihistaminiques 1748
Fluidifiants bronchiques (1) 1749
Fluidifiants bronchiques (2) 1750
Fluidifiants bronchiques (3) - pharmacologie 1751

Sevrage tabagique (1) 1752
Sevrage tabagique (2) 1754
Sevrage tabagique (3) 1756
Sevrage tabagique (4) 1758
Annexes (pneumologie) 1760
Substituts nicotiniques (1) 1753
Substituts nicotiniques (2) 1755
Bupropion 1757
Varénicline 1759

NOTES

ASTHME (1) - CHRONIQUE DE L'ADULTE (1)

Recommandations GINA (*Global Initiative for Asthma Revised*) 2006 [1]

Les recommandations GINA antérieures ont individualisé quatre niveaux de sévérité de l'asthme (intermittent, persistant léger, persistant modéré et persistant sévère) en fonction de l'importance des symptômes diurnes et nocturnes, la fonction respiratoire, et la consommation de **β2-mimétiques de courte durée d'action (CDA)**.

Cette classification (*cf.* encadré) était adaptée pour l'évaluation initiale d'un malade asthmatique non traité mais n'intégrait pas la réponse aux traitements. La classification de la sévérité ne permettait donc pas de guider le prescripteur dans l'adaptation du schéma thérapeutique. Elle reste utile pour l'évaluation initiale de la sévérité et la caractérisation des sujets asthmatiques dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Classification clinique de la sévérité de l'asthme avant traitement [1]

Asthme intermittent
- Symptômes < 1 fois/sem.
- Exacerbations de courte durée
- Symptômes nocturnes < 2 fois/mois
- VEMS ou DEP ≥ 80 % de la théorique
- Variabilité du VEMS ou du DEP < 20 %

Asthme persistant léger
- Symptômes > 1 fois/sem. mais < 1 fois/jour
- Exacerbations pouvant avoir un retentissement sur l'activité et le sommeil
- Symptômes nocturnes > 2 fois/mois
- VEMS ou DEP ≥ 80 % de la théorique
- Variabilité du VEMS ou du DEP entre 20 et 30 %

Asthme persistant modéré
- Symptômes quotidiens
- Exacerbations pouvant avoir un retentissement sur l'activité et le sommeil
- Symptômes nocturnes > 1 fois/sem.
- Utilisation quotidienne de **β2-mimétique de courte durée d'action**
- VEMS ou DEP entre 60 et 80 % de la théorique
- Variabilité du VEMS ou du DEP > 30 %

Asthme persistant sévère
- Symptômes quotidiens
- Exacerbations fréquentes
- Symptômes nocturnes fréquents
- Limitation de l'activité physique
- VEMS ou DEP < 60 % de la théorique
- Variabilité du VEMS ou du DEP > 30 %

Pour répondre à un besoin d'outil simple permettant de guider le prescripteur dans l'adaptation du schéma thérapeutique d'un patient asthmatique traité, une évaluation du contrôle de l'asthme a été proposée (tableau ci-dessous).

Objectif du traitement = contrôle de l'asthme

Le contrôle de l'asthme est évalué sur une semaine et permet de définir 3 groupes :
- contrôle satisfaisant ;
- contrôle insuffisant ;
- non contrôlé.

CONSENSUS

[1] Global strategy for asthma management and prevention, *GINA*, 2006, www.ginasthma.com

CORTICOÏDES INHALÉS (1)

■ Béclométasone

BÉCOTIDE					
Aérosol-doseur. Asthme, traitement de fond : 1 à 4 bouf. x 2/j (en fonction du stade de la maladie)	200 bouf. à 250 µg	30,12	I	65 %	0,15
BÉCLOJET					
Aérosol-doseur à mini-chambre. Asthme, traitement de fond : idem ***BÉCOTIDE***	200 bouf. à 250 µg	31,79	I	65 %	0,16
BECLOSPRAY					
Aérosol-doseur à mini-chambre Asthme, traitement de fond : idem ***BÉCOTIDE***	200 bouf. à 50 µg 200 bouf. à 250 µg	7,19 27,17	I I	65 % 65 %	0,04 0,14
ASMABEC CLICKHALER					
Asthme, traitement de fond : idem ***BÉCOTIDE***	100 bouf. à 250 µg	15,32	I	65 %	0,15
BECLONE					
Asthme, traitement de fond : idem ***BÉCOTIDE***	120 bouf. à 250 µg 200 bouf. à 250 µg	14,31 23,56	I I	65 % 65 %	0,12 0,12
BEMEDREX EASYHALER					
Asthme, traitement de fond : idem ***BÉCOTIDE***	200 bouf. à 200 µg	30,11	I	65 %	0,15
NEXXAIR					
Asthme, traitement de fond : idem ***BÉCOTIDE***	100 bouf. à 100 µg	14,68	I	65 %	0,15
QVAR AUTOHALER					
Asthme, traitement de fond : idem ***BÉCOTIDE***	200 doses à 100 µg	39,52	I	65 %	0,20
ECOBEC					
Asthme, traitement de fond : idem ***BÉCOTIDE***	200 bouf. à 200 µg (embout)	23,67	I	65 %	0,12
MIFLASONE					
pdre pour inhal. buccale. Asthme, traitement de fond : idem ***BÉCOTIDE***	60 gél. pdre. 200 µg 60 gél. pdre. 400 µg	7,49 14,42	I I	65 % 65 %	0,12 0,24

ASTHME (2) - CHRONIQUE DE L'ADULTE (2)

Évaluation du contrôle de l'asthme sur 1 sem. [1]

	Contrôle total *(tous les critères suivants)*	Contrôle partiel *(> 1 critère)*	Non contrôlé
Symptômes diurnes	Aucun (≤ 2/sem.)	> 2/sem.	3 critères ou plus du contrôle partiel lors d'une même sem.
Limitation des activités	Aucune	Présence	
Symptômes nocturnes/réveils	Aucun	Présence	
Utilisation de β2-mimétiques de courte durée d'action	Aucun (≤ 2/sem.)	> 2/sem.	
Fonction respiratoire (VEMS ou DEP)	Normale	< 80 % de la théorique ou de la meilleure valeur	
Exacerbations	Aucune	≥ 1/an*	1 exacerbation dans la semaine**

Prise en charge [1]

Les médicaments de l'asthme sont de deux types : les traitements de fond et les traitements bronchodilatateurs d'action rapide.

• Les traitements de fond sont pris quotidiennement et au long cours afin d'obtenir le contrôle de l'asthme principalement grâce à leurs effets anti-inflammatoires.

• Les traitements bronchodilatateurs d'action rapide sont utilisés à la demande afin de soulager rapidement les symptômes en entraînant une réversibilité de la bronchoconstriction.

La voie inhalée doit toujours être préférée aux autres voies d'administration dans l'asthme, du fait de sa plus grande efficacité et innocuité.

Doivent toujours être recherchés et traités : rhinite saisonnière ou non (présente dans près de 80 % des cas d'asthme) et reflux gastro-œsophagien. Leur traitement est nécessaire pour obtenir un bon contrôle de l'asthme.

* Toute exacerbation implique la réévaluation du traitement afin de s'assurer qu'il est bien adapté.
** Par définition, la présence d'une exacerbation dans la semaine d'évaluation correspond à un asthme non contrôlé

CORTICOÏDES INHALÉS (2)

■ Budésonide

PULMICORT TURBUHALER					
Inhalateur/pdre. Asthme, traitement de fond : 1 inhal./j à 4 inhal. à 200 µg x 2/j ou 1 à 3 inhal. à 400 µg x 2/j (en fonction du stade de la maladie)	200 bouf. à 100 µg 200 bouf. à 200 µg 100 bouf. à 400 µg	25,96 42,45 42,45	I I I	65 % 65 % 65 %	0,13 0,21 0,42
NOVOPULMON NOVOLIZER					
Aérosol-doseur. Asthme, traitement de fond :1 bouf./j à 4 bouf. x 2/j (en fonction du stade de la maladie)	200 bouf. à 200 µg 100 bouf. à 400 µg	31,10 31,10	I I	65 % 65 %	0,16 0,31

■ Fluticasone

FLIXOTIDE					
Aérosol-doseur. Asthme, traitement de fond :1 à 4 bouf. x 2/j (en fonction du stade de la maladie)	120 bouf. à 125 µg 120 bouf. à 250 µg	23,47 42,79	I I	65 % 65 %	0,20 0,36
FLIXOTIDE DISKUS					
Inhalateur/pdre. Asthme, traitement de fond : idem	60 doses à 100 µg	12,06	I	65 %	0,20
BÉCOTIDE					
Inhalateur/pdre. Asthme sévère : 1 à 2 inhal. x 2/j	60 doses à 250 µg 60 doses à 500 µg	22,57 42,79	I I	65 % 65 %	0,38 0,71

ASTHME (3) - CHRONIQUE DE L'ADULTE (3)

Traitement de fond [1]

► *Corticothérapie inhalée*

La corticothérapie inhalée, par son effet anti-inflammatoire, est le traitement de fond actuel le plus efficace dans le contrôle de l'asthme persistant.

Les équivalences de dose estimées de **corticoïdes inhalés** sont résumées dans le tableau ci-dessous [1].

Équivalences des doses quotidiennes de corticoïdes inhalés chez l'adulte* [1]

Molécule	Faible dose (µg)	Dose moyenne (µg)	Forte dose (µg)
Béclométasone dipropionate	200-500	> 500-1 000	> 1 000-2 000
Budésonide	200-400	> 400-800	> 800-1 600
Ciclésonide	80-160	> 160-320	> 320-1 280
Flunisolide	500-1 000	> 1 000-2 000	> 2 000
Fluticasone	100-250	> 250-500	> 500-1 000
Mométasone furoate	200-400	> 400-800	> 800-1 200
Triamcinolone acétonide	400-1 000	> 1 000-2 000	> 2 000

La plupart du bénéfice de la corticothérapie inhalée est obtenue pour de faibles doses, équivalente à 400 µg de **budésonide** par jour.

En cas de contrôle insuffisant de l'asthme avec des corticostéroïdes inhalés seuls, il est préférable d'y associer une autre classe thérapeutique plutôt que d'augmenter la corticothérapie inhalée.

► *β2-mimétiques de longue durée d'action*

Les **β2 de longue durée d'action (LDA)** : **formotérol** ou **salmétérol**, ne doivent pas être utilisés en monothérapie dans le traitement de fond de l'asthme.

Par rapport à la corticothérapie inhalée seule, l'**association de β2 de LDA à la corticothérapie inhalée** améliore les scores de symptômes, la fonction respiratoire, et réduit le recours aux **β2 de CDA**, le nombre d'exacerbations et la dose de corticothérapie nécessaire au contrôle de l'asthme.

La plus grande efficacité de l'**association de la corticothérapie inhalée et des β2 de LDA** a entraîné le développement de traitements combinés : **formotérol + budésonide** (***SYMBICORT***) ou **salmétérol + fluticasone** (***SERETIDE***).

Le **formotérol** est un **β2 de LDA** qui possède une action rapide lui permettant d'être utilisé en cas de crise en remplacement des **β2 de CDA**. L'association **formotérol et budésonide *SYMBICORT 200*** peut être utilisée en traitement de fond et de crise.

Cette nouvelle stratégie a montré qu'elle permettait de réduire le nombre d'exacerbations et qu'elle améliorait le contrôle de l'asthme pour des doses relativement faibles de traitement.

* Les comparaisons sont fondées sur les données d'efficacité des différents corticoïdes.

CORTICOÏDES INHALÉS (3) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Corticoïdes associant une action locale puissante (sur l'inflammation bronchique) à une très faible activité systémique (métabolisation hépatique en dérivés inactifs) pour des doses < 2 000 µg/j.

INDICATIONS

Traitement de fond de l'asthme.

Toux spasmodique, BPCO spastique.

MISES EN GARDE

Prudence et surveillance rapprochée en cas de tuberculose ou infection mycotique pulmonaire évolutive, ou ulcère digestif non traité.

Grossesse 1er trimestre et **allaitement** : n'utiliser qu'en cas de nécessité absolue.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Éducation : vérifier l'utilisation correcte du système d'inhalation ; éventuellement, s'aider d'une chambre d'inhalation pour les sprays. Prévenir le patient que ce n'est pas un traitement de la crise d'asthme ! L'effet des **corticoïdes inhalés** nécessite un délai de quelques jours et est maximal après quelques mois.

Prévention des candidoses : rincer la bouche, gargariser, puis avaler un verre d'eau après chaque prise. Préférer 2 prises/j.

EFFETS SECONDAIRES

Uniquement locaux, réversibles à l'arrêt : irritation pharyngée, raucité de la voix, candidose oropharyngée (5 à 10 % ; prévenue par des mesures d'hygiène buccale simples).

Rare : réaction paradoxale (toux, bronchospasme) liée aux excipients (gaz propulseur).

Mode d'emploi des aérosols-doseurs

- Retirer le capuchon, agiter l'aérosol-doseur.
- Puis inspirer lentement (4 s) et profondément en déclenchant la pulvérisation (au début de l'inspiration).
- Retenir la respiration pendant 5 à 10 s (poumons « remplis »), puis reprendre sa respiration normale.
- Attendre 30 à 60 s avant la bouffée suivante.

50 % des patients ne savent pas les utiliser.

Il y a 3 possibilités qui suppriment le problème de la coordination « mains-poumons », mais qui doivent être expliquées au patient :

– aérosol-doseur à autodéclenchement, type *Autohaler* (nécessité d'un débit inspiratoire minimal) ;

– système d'inhalation de poudre, type *Turbuhaler*, *Diskus* ou *Clickhaler* ;

– utilisation du spray avec une chambre d'inhalation, type *Nebuhaler*, *Aéroscopic*, *Volumatic*, *Aérochambre*. Dans ce cas, la bouffée est pulvérisée dedans, et l'inspiration profonde doit être faite dans les 5 s suivant le déclenchement.

ASTHME (4) - CHRONIQUE DE L'ADULTE (4)

► *Théophylline*

La **théophylline** peut améliorer le contrôle des sujets non contrôlés par une corticothérapie inhalée seule. Cependant, son efficacité est inférieure à celle des **β2 de LDA**.

Les limitations principales à l'utilisation de la **théophylline** sont liées à sa marge thérapeutique étroite et à la fréquence de ses effets secondaires.

► *Antileucotriènes*

Les **antileucotriènes** (**montélukast**, ***SINGULAIR***) sont moins efficaces que la corticothérapie inhalée sur le contrôle de l'asthme. En association avec la corticothérapie inhalée, ils sont moins efficaces que les **β2 de LDA**.

Les **antileucotriènes** sont très bien tolérés et les effets secondaires sont limités.

► *Anti-IgE*

Les **anti-IgE** (**omalizumab**, ***XOLAIR***) sont indiqués chez les patients présentant un asthme allergique persistant sévère avec élévation des IgE totales (entre 30 et 700 UI/mL) en cas de contrôle insuffisant de l'asthme malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un **β2 de LDA**.

► *Corticothérapie systémique*

La **corticothérapie orale** au long cours est parfois nécessaire chez des patients présentant un asthme sévère non contrôlé. Mais leur utilisation est limitée par le risque élevé d'effets secondaires systémiques (ostéoporose, hypertension artérielle, diabète, insuffisance surrénale, obésité, cataracte, glaucome, fragilité cutanée et myopathie cortisonique).

Traitement de la crise d'asthme

(patient à éduquer pour la conduite à tenir)

Les **β2 de courte durée d'action** sont le traitement de choix pour soulager les symptômes d'asthme et pour prévenir l'asthme induit par l'exercice.

• **En cas de gêne respiratoire :**

– prendre son spray de **salbutamol** (***VENTOLINE 100 µg***) : 2 bouffées à 1 min d'intervalle.

– à renouveler si besoin à 15 min, et à 30 min.

• Si non amélioré après ces 6 bouffées : **contacter en urgence un médecin** :

– recherche de signes de gravité (*cf.* Asthme aigu grave) ;

– injection sous-cutanée de **terbutaline** (***BRICANYL injectable***) : 1 amp. (0,5 mg), et/ou **salbutamol** (***VENTOLINE***), 6 bouffées dans une chambre d'inhalation, et **prednisolone** (***SOLUPRED***) : 60 mg.

• Si évolution favorable et pas de signe de gravité initiale : cure courte de corticoïdes oraux, **prednisolone** (***SOLUPRED***) : 0,5 à 1 mg/kg/j pendant 3 à 10 j (arrêt brutal en fin de traitement).

• Sinon (*cf.* Asthme aigu grave). Appeler le Samu pour transfert dans un service d'urgences ou de soins intensifs.

ASSOCIATIONS DE CORTICOÏDES INHALÉS ET DE β2 DE LONGUE DURÉE D'ACTION

■ Budésonide + formotérol

SYMBICORT TURBUHALER					
Asthme, traitement de fond : 1 à 4 inhal. x 2/j (en fonction du palier de sévérité)	120 doses : 100 µg de **budésonide** + 6 µg de **formotérol**	47,47	I	65 %	0,40
	120 doses : 200 µg de **budésonide** + 6 µg de **formotérol**	54,48	I	65 %	0,45
	120 doses : 400 µg de **budésonide** + 12 µg de **formotérol**	53,48	I	65 %	0,45
INNOVAIR					
Idem ***SYMBICORT TURBUHALER***	120 doses : 100 µg de **budésonide** + 6 µg de **formotérol**	45,32	I	65 %	0,38

Pour la pharmacologie de ces associations, se référer aux pharmacologies respectives des corticoïdes inhalés et des bronchodilatateurs de longue durée d'action.

■ Salmétérol + fluticasone

SERETIDE DISKUS					
Asthme, traitement de fond : 1 à 2 inhal. x 2/j (en fonction du palier de sévérité)	60 doses : 250 µg de **salmétérol** + 50 µg de **fluticasone**	48,74	I	65 %	0,81
	60 doses : 500 µg de **salmétérol** + 50 µg de **fluticasone**	64,80	I	65 %	1,08

Pour la pharmacologie de ces associations, se référer aux pharmacologies respectives des corticoïdes inhalés et des bronchodilatateurs de longue durée d'action.

ANTILEUCOTRIÈNES

■ Montélukast

SINGULAIR					
Asthme, traitement de fond : 1 cp./j (A. : 10 mg ; E. 6-14 ans : 5 mg) au coucher	28 cp. 5 mg	41,63	I	65 %	1,49
	28 cp. 10 mg	39,81	I	65 %	1,42

PROPRIÉTÉS

Antagoniste des récepteurs des leucotriènes (substances pro-inflammatoires bronchoconstrictrices) ; inhibition de la bronchoconstriction induite par l'effort. L'effet bronchodilatateur est observé 2 h après la prise orale.

INDICATIONS

Traitement de fond de l'asthme léger à modéré, *en adjonction* aux **corticoïdes inhalés** lorsque ceux-ci ne permettent qu'un contrôle insuffisant de l'asthme.

Traitement préventif de l'asthme d'effort.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants.

MISES EN GARDE

Prévenir le patient qu'*il ne s'agit pas d'un traitement de la crise d'asthme !*

Grossesse et **allaitement** : n'utiliser qu'en cas de nécessité absolue.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Enfant : prendre à distance du repas (2 h).

EFFETS SECONDAIRES

Bénins et rares : douleurs abdominales, céphalées.

ASTHME (5) - CHRONIQUE DE L'ADULTE (5)

Prise en charge pratique [1]

L'adaptation du traitement dépend du contrôle de l'asthme évalué par 6 items (*cf.* tableau supra) permettant de déterminer 3 situations : contrôle satisfaisant, contrôle insuffisant et asthme non contrôlé.

Les recommandations GINA 2006 proposent un choix thérapeutique présenté dans le tableau ci-dessous.

► *Initiation du traitement*

Il est nécessaire d'évaluer la sévérité de l'asthme selon la classification (*cf.* encadré « Classification clinique de la sévérité de l'asthme avant traitement ») :

– asthme intermittent = palier 1 ;
– asthme persistant léger ou modéré = palier 2 ;
– asthme persistant sévère = palier 3.

Proposition de prise en charge de l'asthme (GINA 2006) [1]

	Palier 1	Palier 2	Palier 3	Palier 4	Palier 5
	Éducation et contrôle de l'environnement et des facteurs de risque (tabac ++)				
Traitement de la crise	**β2-mimétiques de courte durée d'action**				
		Options de traitement de fond :			
		Sélectionner un traitement	*Sélectionner un traitement*	*Ajouter un ou plusieurs traitements*	*Ajouter un ou plusieurs traitements*
Traitement recommandé		**CSI* faible dose**	**CSI faible dose** + **β2 LDA**	**CSI dose moyenne ou élevée** + **β2 LDA**	**Corticostéroïdes *per os*** **Anti-IgE**
Alternative thérapeutique		**Antileucotriènes**	**CSI** faible dose + **antileucotriènes** ou **CSI** faible dose + **théophylline**	**Antileucotriènes** ou **théophylline**	

CSI : **budésonide** (***PULMICORT TURBUHALER***) 1 bouffée x 2 /j ou **fluticasone** (***FLIXOTIDE***) 1 bouffée x 2 /j.

Association **CSI + β2 LDA** : **budésonide + formotérol** (***SYMBICORT TURBUHALER***) 1 bouffée x 2 /j, ou **fluticasone + salmétérol** (***SERETIDE DISKUS***) 1 bouffée x 2 /j.

Antileucotriènes : **montélukast** (***SINGULAIR***) 1 cp. de 10 mg/j.

► *Adaptation du traitement de fond en fonction du contrôle de l'asthme* [1]

L'adaptation du traitement dépend du contrôle de l'asthme et du traitement en cours (*cf.* tableau supra).

• *Contrôle satisfaisant :*

– Maintien du traitement.
– Si l'asthme est parfaitement contrôlé pendant une période d'au moins 3 mois, il faut essayer de diminuer le traitement de fond afin de rechercher le traitement minimum permettant de maintenir un contrôle parfait.

• *Contrôle insuffisant :*

Il est possible :

– soit de majorer le traitement de fond d'un palier ;
– soit de le maintenir au même niveau en fonction de l'efficacité attendue des autres options thérapeutiques, du rapport bénéfice/risque et du retentissement du contrôle partiel sur la qualité de vie du patient.

• *Asthme non contrôlé :*

Si l'asthme n'est pas contrôlé, le traitement doit être augmenté d'un palier jusqu'à ce que le contrôle soit obtenu.

* Corticostéroïdes inhalés

OMALIZUMAB

■ Omalizumab

XOLAIR					
Asthme allergique persistant sévère non contrôlé : dose adaptée au poids et au dosage d'IgE totales	1 fl. 150 mg	430,99	I	65 %	430,99

PROPRIÉTÉS

L'**omalizumab** est un anticorps monoclonal humanisé qui se fixe de manière sélective aux immunoglobulines E (IgE) humaines. Il empêche la fixation des IgE aux récepteurs de haute affinité FcepsiRI, réduisant ainsi la quantité d'IgE circulantes pouvant déclencher la chaîne de réactions allergiques.

INDICATIONS

Traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans) atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un **corticoïde inhalé** à forte dose et un **bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action**, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS < 80 % de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

Le traitement par **omalizumab** ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE a été établie sur des critères probants.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dose et fréquence d'administration adaptées et déterminées en fonction du taux initial d'IgE (UI/mL), mesuré avant le début du traitement, et du poids corporel (kg).
Les injections SC seront faites dans la région deltoïde du bras. En cas d'impossibilité, elles pourront être réalisées dans la cuisse.

EFFETS SECONDAIRES

Lors des essais cliniques, les événements indésirables le plus fréquemment rapportés ont été des réactions au point d'injection, notamment une douleur, un gonflement, un érythème et un prurit au point d'injection, ainsi que des maux de tête. La plupart de ces réactions ont été d'intensité légère ou modérée.

ASTHME (6) - CHRONIQUE DE L'ADULTE (6)

► *Principes de la réduction de palier en cas de parfait contrôle de l'asthme [1]*

L'objectif est de trouver le traitement minimal permettant le contrôle de l'asthme.

Patients contrôlés par une corticothérapie inhalée à dose élevée : réduire les doses de 50 %/3 mois.

Patient contrôlé avec une association d'une corticothérapie inhalée et d'un **β2 de LDA** :

– réduire la dose de corticothérapie inhalée de 50 % et maintenir le **β2 de LDA** ;

– une fois atteinte une faible dose de corticothérapie inhalée : arrêt du **β2 de LDA** ou association d'une corticothérapie inhalée et d'un **β2 de LDA** en une prise par jour.

Conditions d'arrêt d'un traitement de fond : contrôle pendant 1 an avec la plus petite dose du traitement de fond.

Asthme et allergologie

1) Il n'y a pas lieu de répéter des tests d'hyperréactivité bronchique non spécifique dans l'asthme, hormis le cas particulier des asthmes professionnels.

2) Il n'y a pas lieu de pratiquer un bilan allergologique initial systématique dans l'asthme, sauf chez l'enfant.

3) Il n'y a pas lieu de pratiquer des tests microbiens ou utilisant des extraits non standardisés dans l'exploration de l'asthme à composante allergique.

4) Il n'y a pas lieu de pratiquer des tests cutanés à lecture semi-retardée ou retardée dans l'exploration de l'asthme à composante allergique.

5) Il n'y a pas lieu de pratiquer de manière systématique, devant des tests allergologiques positifs, une immunothérapie spécifique de désensibilisation dans l'asthme.

6) Il n'y a pas lieu d'utiliser l'immunothérapie spécifique, sauf chez une minorité de patients soigneusement sélectionnés, quand les conditions suivantes sont réunies :

– il existe un facteur allergique déclenchant confirmé par la confrontation de l'histoire clinique et des tests allergologiques ;

– l'éviction ou l'évitement de cet allergène s'avère impossible ;

– un traitement médicamenteux est en cours, au palier thérapeutique correspondant à la sévérité de la maladie (l'immunothérapie spécifique peut être associée mais ne doit pas être substituée à ce traitement) ;

– ce traitement adapté ne permet pas une maîtrise suffisante de la maladie.

7) Il n'y a pas lieu de pratiquer des tests allergologiques pour suivre l'efficacité d'une immunothérapie spécifique dans l'asthme.

8) Il n'y a pas lieu d'instituer une corticothérapie orale au long cours chez un asthmatique, sauf en cas d'échec de l'association de la corticothérapie inhalée à fortes doses et des **β_2-mimétiques de longue durée d'action** et à condition de l'associer à ceux-ci.

Critères de prise en charge à 100 % dans l'asthme

Les critères gazométriques (PaO_2 < 55 mmHg) et spirométriques (VEMS < 50 % des valeurs théoriques) utilisés pour les insuffisances respiratoires graves sont (heureusement !) rarement présents dans le cas de la maladie asthmatique.

Les critères sont donc :

1) cliniques : permanence de la dyspnée, répétition des crises dyspnéiques paroxystiques, et/ou

2) spirographiques : persistance d'un syndrome obstructif sous traitement, et/ou

3) thérapeutiques : nécessité de la prise prolongée pluri-quotidienne de médicaments bronchodilatateurs.

BRONCHODILATATEURS (1) - THÉOPHYLLINE ET DÉRIVÉS (1)

■ Théophylline

DILATRANE AP					
Asthme, traitement de fond (en association aux **corticoïdes inhalés**), BPCO spastiques : 8 à 12 mg/kg/j en 2 prises (car libération prolongée)	30 gél. à 50 mg 30 gél. à 100 mg 30 gél. à 200 mg 30 gél. à 300 mg	1,74 2,22 2,57 2,94		35 % 35 % 35 % 35 %	0,06 0,07 0,09 0,10
DILATRANE					
Idem ***DILATRANE AP*** : 1 sup. x 1 à 2/j Idem ***DILATRANE AP*** en 3 prises	10 sup. à 350 mg 40 c-mes. à 50 mg	6,41 3,50		NR 65 %	0,64 0,09
EUPHYLLINE					
Idem ***DILATRANE AP***	30 gél. à 50 mg 30 gél. à 100 mg 30 gél. à 200 mg 30 gél. à 300 mg 30 gél. à 400 mg	1,96 2,06 2,15 3,07 3,44		35 % 35 % 35 % 35 % 35 %	0,07 0,07 0,07 0,10 0,11
THÉOLAIR					
Idem ***DILATRANE AP***	30 cp. séc. à 125 mg				
THÉOSTAT					
Idem à ***DILATRANE AP***	30 cp. séc. à 100 mg 30 cp. séc. à 200 mg 30 cp. séc. à 300 mg	2,08 2,15 3,29		35 % 35 % 35 %	0,07 0,07 0,11
XANTHIUM					
Idem à ***DILATRANE AP***	30 gél. à 200 mg 30 gél. à 300 mg 30 gél. à 400 mg	2,15 2,81 3,33	II II II	35 % 35 % 35 %	0,07 0,09 0,11

■ Bamifylline

TRENTADIL					
Asthme, traitement de fond (en association aux **corticoïdes inhalés**), BPCO spastiques : 2 à 3 cp. x 2/j (ou 1 sup. x 2/j)	20 cp. à 300 mg	3,32	II	35 %	0,17

ASTHME (7) - AIGU GRAVE

Il est responsable de 1 500 à 2 000 décès par an en France.

Toute crise d'asthme doit jusqu'à preuve du contraire être considérée comme potentiellement grave.
Se méfier particulièrement en cas :
– d'antécédent d'asthme aigu grave,
– d'asthme instable dans les jours précédents.

Reconnaissance des signes cliniques de gravité (un seul suffit à alerter)

- DEP (*peak-flow*) < 150 L/min ++++.
- Dyspnée majeure avec parole impossible.
- Tirage inspiratoire.
- Fréquence respiratoire > 30/min.
- Pouls > 120/min.
- Sueurs profuses.
- Pouls paradoxal > 20 mmHg.
- Agitation.

Signes de menace vitale

- Cyanose.
- Silence auscultatoire.
- Pauses respiratoires, épuisement.
- Insuffisance cardiaque droite, état de choc, bradycardie.
- Confusion, torpeur ou coma.

Gazométrie artérielle systématique

- Normocapnie ($PaCO_2$ entre 38 et 42 mmHg) ou hypercapnie ($PaCO_2$ > 42 mmHg).
- Hypoxémie.
- pH acide.

Prise en charge thérapeutique

Hospitalisation systématique en unité de soins intensifs (surveillance rapprochée)

- Oxygène nasal : 3 à 4 L/min, quelle que soit la $PaCO_2$!
- Nébulisation (par masque nasal avec 6 à 8 L/min d'O_2) de **β_2-stimulants**, **terbutaline** (***BRICANYL 5 mg/2 mL***) : 2 dosettes (soit 10 mg), ou **salbutamol** (***VENTOLINE*** 5 mg/mL) : 1 mL (soit 5 mg) à diluer dans 4 mL de sérum physiologique. À répéter « autant que nécessaire » au cours de la première heure, puis toutes les 4 h après amélioration.
À noter : si le nébulisateur n'est pas disponible (ex. : à domicile), faire inhaler (à travers une chambre d'inhalation grand volume) 2 bouffées de ***VENTOLINE*** aérosol-doseur, renouvelées 10 à 20 fois !
- ± Mélangé avec atropinique, **ipratropium bromure** (***ATROVENT*** adulte solution pour inhalation) : 1 dosette (soit 0,5 mg), toutes les 8 h.
- **Corticoïdes** systématiques, **méthylprednisolone** (***SOLUMÉDROL***) : 60 mg IV x 2 à 4/j (puis en fonction de l'évolution, avec relais *per os* après 1 à 3 j, généralement).
- Hydratation intraveineuse : 3 à 4 L de G5 %/j, avec adjonction de **potassium**, 2 à 3 g/L.
- En cas de signes infectieux, antibiothérapie : **bêtalactamine**, type **amoxicilline** (en l'absence d'allergie) : 1 g x 2/j ou **macrolide**, **érythromycine** : 1 g x 2/j.
- Surveillance des constantes cliniques et du DEP ++++.

Dans un second temps : kinésithérapie respiratoire (drainage des sécrétions) et (ré)introduction du traitement de fond, avec éducation du patient.

Inutiles voire dangereux dans ce cadre :
– **théophylline**,
– sédatifs,
– solutés alcalinisants,
– utiliser des solutés injectables dans les aérosols.

Extrême recours = ventilation assistée

C'est une ventilation très « à risque », à envisager devant des signes de menace vitale, après échec du traitement médical (très fortes doses de **β_2-stimulants** en aérosol, parfois associées à la voie intraveineuse).

BRONCHODILATATEURS (2) - THÉOPHYLLINE ET DÉRIVÉS (2) PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Bronchodilatateur (par relaxation du muscle lisse bronchique) inhibiteur de la phosphodiestérase ; la bronchodilatation est inférieure à celle des **β_2-stimulants** (en partie en raison de la limitation des doses).
Action anti-inflammatoire à des doses inférieures aux doses « bronchodilatatrices ».
Action stimulante centrale (et analeptique respiratoire), sauf pour la **bamifylline**.
Absorption irrégulière par voie rectale ; métabolisation hépatique puis excrétion urinaire ; délai d'action > 1 h, demi-vie de 5 h (10 h pour formes LP).

INDICATIONS

Traitement symptomatique continu (utilisé « en 3e ligne ») de l'asthme (si **corticoïdes inhalés** seuls insuffisants, éventuellement associés à des **β_2-mimétiques inhalés de longue durée d'action**), et des BPCO spastiques.

Remarque : la **théophylline** n'a pas d'indication en 1re intention dans la crise d'asthme ! (c'est pourquoi les formes injectables n'ont pas été mentionnées ici).

CONTRE-INDICATIONS

Intolérance à la **théophylline**.
Surtout : interactions médicamenteuses.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La marge thérapeutique des théophyllines est étroite (taux efficace proche du taux toxique), imposant une posologie adaptée à chaque cas (terrain, survenue d'effets indésirables) et un **contrôle des taux sériques** : commencer à 8 à 10 mg/kg/j (poids idéal, chez l'obèse) ; diminuer de 50 % si insuffisance hépatique.

Théophyllinémie efficace : 10 à 15 mg/l.
Théophyllinémie toxique : 20 mg/l.

Utiliser avec prudence en cas de coronaropathie, insuffisance cardiaque, hyperthyroïdie, comitialité, fièvre, ulcère gastroduodénal, fin de grossesse, âge avancé.

Préférer les formes à libération prolongée.

EFFETS SECONDAIRES

Variables, aux doses thérapeutiques : nervosité, excitabilité, pesanteur gastrique, céphalées.
À plus forte dose : tachycardie, nausées, vomissements, diarrhée, insomnie, tremblements (peuvent révéler un surdosage !)

Surdosage : agitation, confusion mentale, convulsions, hyperthermie, troubles du rythme cardiaque, hypotension.
Prise en charge en réanimation !

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées : **énoxacine** et **troléandomycine** (risque de surdosage en **théophylline**).
Associations déconseillées : **érythromycine** et **viloxazine** (risque de surdosage en **théophylline**).
Associations augmentant la théophyllinémie : **allopurinol**, **cimétidine**, **fluoroquinolone**, **fluconazole**, **fluvoxamine**, **mexilétine**, **ticlopidine**, **clarithromycine**, **josamycine**, **roxithromycine**.
Les inducteurs enzymatiques (**phénobarbital**, **carbamazépine**, **phénytoïne**, **rifampicine**) diminuent la théophyllinémie.
Le tabagisme et l'alcool diminuent la demi-vie d'élimination de la **théophylline**.

BRONCHODILATATEURS (3)
BÊTA-2-STIMULANTS D'ACTION BRÈVE (1)

■ Salbutamol

VENTOLINE					
Crise d'asthme : 2 bouf. à répéter 15 min après si besoin Asthme d'effort : 2 bouf. 15 min avant l'effort	200 bouf. à 100 µg	5,08	I	65 %	0,03
Crise d'asthme résistant au « spray » à domicile : 1 amp. SC ou IM	6 amp. (mL) à 0,5 mg	2,49	I	65 %	0,42
Crise d'asthme sévère (ou décompensation de BPCO) : nébuliser 1 unidose avec un générateur d'aérosol ; répéter selon les besoins	20 unidoses de 2,5 mL à 1,25 mg	4,15	I	65 %	0,21
	60 unidoses de 2,5 mL à 2,5 mg	18,87	I	65 %	0,31
	60 unidoses de 2,5 mL à 5 mg	27,87	I	65 %	0,46
VENTILASTIN NOVOLIZER					
Idem ***VENTOLINE***	200 doses pdre pour inh. à 100 µg	10,40	I	65 %	0,05
ASMASAL CLICKHALER					
Idem ***VENTOLINE 100 µg***	200 doses à 90 µg	12,24	I	65 %	0,06
SALBUMOL FORT					
Asthme aigu grave : perfusion IV continue 0,5 à 1 mg/h en réanimation sous scope	10 amp. 5 mL (5 mg)		I		
AIROMIR AUTOHALER					
Idem ***VENTOLINE 100 µg***	200 bouf. à 100 µg	11,74	I	65 %	0,06

BRONCHODILATATEURS (4)
BÊTA-2-STIMULANTS D'ACTION BRÈVE (2)

■ Terbutaline

BRICANYL					
Asthme aigu grave (ou décompensation de BPCO) : nébuliser 1 unidose avec un générateur d'aérosol ; répéter selon les besoins	50 unidoses (2 mL) à 5 mg	21,04	I	65 %	0,42
Crise d'asthme résistant au « spray », à domicile : 1 amp. SC Asthme aigu grave : perfusion IV continue 0,5 à 1 mg/h en réanimation sous scope	8 amp. 1 mL (0,5 mg)	3,10	I	65 %	0,39
BRICANYL TURBUHALER					
Avec système d'inhal. *Turbuhaler* Crise d'asthme : 1 inhalation, à répéter 15 min après si besoin Asthme d'effort : 1 inhalation 15 min avant l'effort	200 doses à 500 µg	14,62	I	65 %	0,07

PROPRIÉTÉS

Agonistes spécifiques des récepteurs β_2-adrénergiques des muscles lisses, donc bronchodilatateurs ; très peu d'effet sur les récepteurs β_1-cardiaques.

Voie inhalée : action dès la première minute, maximale à 15 min, et persistant pendant 6 à 8 h. Passage systémique infime.

Voie SC : délai < 20 min, durée 6 h.

INDICATIONS

Voie inhalée : traitement de la crise d'asthme ; traitement de fond de l'asthme (si **corticoïdes inhalés** seuls insuffisants : 3 prises/j), des BPCO spastiques ; prévention de l'asthme d'effort.

Nébulisation : traitement de choix de la crise d'asthme sévère ; décompensation de BPCO.

Voie SC : crise d'asthme résistant au spray, à domicile.

Perfusion IV : asthme aigu grave (en réanimation !).

CONTRE-INDICATIONS

Aucune si indication formelle !

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Formes injectables : éviter en cas d'infarctus myocardique en phase aiguë, angor instable ; prudence en cas de cardiopathie obstructive, coronaropathie, hyperthyroïdie, HTA, diabètes.

Voie inhalée : consulter si plus de 10 à 15 bouffées par jour (= asthme instable) ; vérifier la prise correcte des sprays (mode d'emploi : *cf.* **corticoïdes inhalés**) ; traiter toute surinfection bronchique.

Sportifs : réaction positive au contrôle antidopage.

EFFETS SECONDAIRES

Exceptionnels par voie inhalée : tremblements, palpitations, tachycardie sinusale, nausées, nervosité, vertiges.

Voie parentérale : hyperglycémie, hypokaliémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Voie parentérale : ne pas associer avec l'**halothane** ; incompatibilité avec d'autres spécialités, ou solutés alcalins.

BRONCHOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE (1)

Définition [1]

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) se définit comme une maladie chronique et lentement progressive caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits aériens.
Sauf précision contraire, le terme de BPCO admet implicitement son origine tabagique.

Épidémiologie en France

En France, la prévalence est estimée entre 4 et 5 % (2 à 4 millions de sujets atteints de BPCO).
Augmentation importante du nombre de BPCO chez la femme ces dernières années (tabagisme).
La BPCO est une maladie longtemps silencieuse : 2/3 des BPCO non diagnostiquées.
L'évolution de la BPCO se fait vers le handicap : 20 000 patients en ALD pour une insuffisance respiratoire secondaire à une BPCO.
Le nombre de décès par BPCO est estimé à 15 000 à 20 000 par an.

Facteurs de risque

Facteur de risque principal = TABAC (90 % des cas de BPCO)

- Facteurs exogènes : tabac ++ (20 % des fumeurs vont développer une BPCO), polluants professionnels.
- Facteurs endogènes : déficit en α_1-antitrypsine, hyperréactivité bronchique, sexe féminin.

Évaluation minimale initiale

- **Interrogatoire et examen clinique** : symptômes de bronchite chronique, quantification de la dyspnée, mesure du DEP +++.
- **Épreuves fonctionnelles respiratoires** avec test de réversibilité aux **bronchodilatateurs** (si positif : évoque un asthme).

Le diagnostic de BPCO repose sur [1] :
– la mise en évidence d'un trouble ventilatoire obstructif : VEMS/CV < 70 % ;
– non ou partiellement réversible après bronchodilatateur.

- Gaz du sang artériel.
- **Radiographie de thorax** ± TDM thoracique.
- Devant toute manifestation respiratoire d'apparition récente chez un patient fumeur, il est nécessaire de réaliser une fibroscopie bronchique (recherche de cancer).

Classification de la BPCO en stades de sévérité*

Stade	Caractéristiques
0 : à risque	Symptômes chroniques : toux, expectoration VEMS/CV ≥ 70 %
I : BPCO peu sévère	VEMS/CV < 70 % VEMS ≥ 80 % de la valeur préditeavec ou sans symptômes chroniques (toux, expectoration)
II : BPCO moyennement sévère	VEMS/CV < 70 % 30 % ≤ VEMS < 80 % de la valeurprédite IIA : 50 % ≤ VEMS < 80 % de la valeur prédite IIB : 30 % ≤VEMS < 50 % de la valeur prédite avec ou sans symptômes chroniques (toux,expectoration, dyspnée)
III : BPCO sévère	VEMS/CV < 70 % VEMS < 30 % de la valeur préditeou VEMS < 50 % de la valeur prédite en présence d'insuffisance respiratoire chronique (PaO_2 < 60 mmHg [8 kPa]) ou de signes cliniques satellites d'unehypertension artérielle pulmonaire

* Référence : *RevMalResp* 2003; 20: 4S24.

BRONCHODILATATEURS (5)
BÊTA-2-STIMULANTS DE LONGUE DURÉE D'ACTION

■ Formotérol

FORADIL					
inhalateur + pdre. Asthme, traitement de fond (en association avec **corticoïdes inhalés**), BPCO spastiques : 1 gél. à inhaler x 2/j Prévention de l'asthme d'effort : 1 gél. à inhaler 30 min avant l'effort	30 gél. à 12 µg 60 gél. à 12 µg	16,17 30,29	I I	65 % 65 %	0,54 0,50
FORMOAIR					
fl. pressurisé. Asthme, traitement de fond (en association avec corticoïdes inhalés), BPCO spastiques : 1 bouf. x 2/j	100 doses à 12 µg	42,45	I	65 %	0,42
ASMELOR NOVOLIZER					
Idem ***FORMOAIR***	60 doses à 12 µg	25,68	I	65 %	0,43

■ Salmétérol

SEREVENT					
Asthme, traitement de fond (en association avec **corticoïdes inhalés**), BPCO spastiques : 2 à 4 bouf. (ou 1 à 2 doses à inhaler) x 2/j Prévention de l'asthme d'effort : 2 bouf. (ou 1 dose) 30 à 60 min avant l'effort	120 bouf. à 25 µg 60 doses à 50 µg (système *Diskus*/pdre.)	28,90 30,53	I I	65 % 65 %	0,24 0,51

■ Bambutérol

OXÉOL					
Idem ***FORADIL*** : 1 (à 2) cp./j en 1 prise le soir (max. 20 mg/j)	30 cp. à 10 mg (LP) 30 cp. à 20 mg (LP)	8,29 15,25	I I	65 % 65 %	0,28 0,51

■ Terbutaline

BRICANYL					
Idem ***FORADIL*** : 1 cp. x 2/j (repas)	30 cp. à 5 mg	4,07	I	35 %	0,14

BRONCHOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE (2)

Prise en charge thérapeutique

Trois objectifs du traitement

- Diminuer les symptômes respiratoires (dyspnée)
- Prévenir les complications
- Améliorer la qualité de vie

Jusqu'à présent aucun traitement n'a permis de diminuer le déclin de la fonction respiratoire (VEMS).

Prévention et réduction des facteurs de risque

(*cf.* sevrage tabagique)

Dans tous les cas, effet bénéfique de l'ARRÊT DU TABAC : conseils répétés, prise en charge spécialisée multidisciplinaire, substituts nicotiniques.

Limitation du tabagisme passif.
Mesures de protection individuelle et collective contre les polluants professionnels.

Bronchite chronique « simple » = Stade 0

Vaccination antigrippale tous les ans, et antipneumococcique (***PNEUMO 23***) tous les 5 ans.

BPCO = Stades I, II, III

► *Bronchodilatateurs*

Les bronchodilatateurs sont le principal traitement symptomatique de la BPCO, ils diminuent la dyspnée et améliorent la tolérance à l'effort et la qualité de vie. Au choix :

- **Anticholinergiques inhalés**, de courte durée d'action, **ipratropium bromure** (***ATROVENT***) : 2 bouffées x 3/j, ou de longue durée d'action, **tiotropium** (***SPIRIVA***) : 1 gél./j.
- **Bêta-2-stimulants** inhalés, **salbutamol** (***VENTOLINE***) : 2 bouffées x 3 à 4/j, surtout si symptômes discontinus.
- Association des deux (***BRONCHODUAL***) : 2 bouffées x 3 à 4/j.
- **Bêta-2-stimulants de longue durée d'action** inhalés, **formotérol** (***FORADIL***), 1 gél. x 2/j.

Recommandation de la SPLF [1]

Il n'existe pas de preuve de l'avantage d'une classe par rapport à l'autre, le choix de la classe dépend de la réponse individuelle sur les symptômes et les effets secondaires.

En cas d'efficacité insuffisante, il peut être justifié de changer de classe de bronchodilatateur ou d'associer les 2 classes de bronchodilatateurs.

► *Corticothérapie inhalée : non systématique*

L'intérêt des **corticostéroïdes inhalés (CSI)** est moins évident dans la BPCO que dans l'asthme.
Les **CSI** ne semblent pas ralentir l'évolution de la BPCO, mais permettent de diminuer le nombre d'exacerbations des sujets les plus sévères.

Les indications des **CSI** reconnues sont [1] :
– les patients atteints de BPCO sévère = stade III ;
– les patients présentant des exacerbations répétées malgré une prise en charge optimale.

Les **corticoïdes** par voie générale ne doivent pas être prescrits au long cours, en résonsde l'importance des effets secondaires.

► *Réhabilitation et kinésithérapie*

La kinésithérapie respiratoire de drainage et le maintien d'une activité physique régulière sont indispensables.
Les programmes de réhabilitation sont recommandés dans la prise en charge des malades atteints de BPCO, dyspnéiques et intolérants à l'effort [1].

► *Autres*

- Éradication des foyers infectieux susceptibles de favoriser les infections pulmonaires : recherche et traitement des foyers infections ORL et des foyers stomatologiques.
- Prise en charge psychosociale et nutritionnelle.

Vaccinations antigrippale tous les ans, et antipneumococcique (***PNEUMO 23***) tous les 5 ans.

Les **antitussifs** sont contre-indiqués car ils peuvent majorer l'encombrement.
Les **β-bloquants** doivent être utilisés avec prudence en particulier en cas d'hyperréactivité bronchique associée.
Éviter les **psychotropes**, surtout **benzodiazépines** et **barbituriques**.

BRONCHODILATATEURS (6) - BÊTA-2-STIMULANTS DE LONGUE DURÉE D'ACTION (1) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Agonistes spécifiques des récepteurs β_2-adrénergiques des muscles lisses, donc bronchodilatateurs ; très peu d'effet sur les récepteurs β_1-cardiaques.

Voie inhalée : action en 5 min (***FORADIL***) à 15 min (***SEREVENT***), persistant pendant au moins 12 h. Passage systémique très faible.

Voie orale : action en 1 à 3 h, persistant 12 h (**bambutérol** : 24 h).

INDICATIONS

Traitement symptomatique continu de l'asthme (en association avec **corticoïdes inhalés**) quand il nécessite des **β_2-stimulants** quotidiens, ou asthme nocturne. BPCO spastique. Prévention de l'asthme d'effort.

NE TRAITENT PAS LA CRISE D'ASTHME !

CONTRE-INDICATIONS

Aucune si indication formelle.

Grossesse et **allaitement** (**bambutérol**).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prudence si cardiopathie obstructive, coronaropathie, hyperthyroïdie, HTA, diabètes.

Voie inhalée : vérifier la prise correcte des sprays (*cf.* **corticoïdes inhalés** ; pour ***FORADIL*** : percer la gélule dans l'inhalateur puis inhaler) ; traiter toute surinfection bronchique.

Sportifs : réaction positive au contrôle antidopage.

EFFETS SECONDAIRES

Exceptionnels par voie inhalée (et rares par voie orale) : tremblements, palpitations, tachycardie sinusale, nausées, nervosité, vertiges, céphalées, hyperglycémie, hypokaliémie, crampes musculaires.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Halothane, **digitaliques** : troubles du rythme ventriculaire.

BRONCHOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE (3)

► *Indications de chirurgie = rare*
Dans de rares cas d'emphysème, une résection de bulle ou une réduction de volume pulmonaire peut être discutée afin d'améliorer la mécanique ventilatoire.
À un stade très avancé, peut se discuter la transplantation pulmonaire.

► *Surveillance*
Épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR), radio de thorax (RP), ± gaz du sang (GDS) tous les 6 mois à 2 ans, en fonction de la sévérité.

Algorithme de prise en charge de la BPCO [1]

<table>
<tr><td>Stade 0 :
à risque</td><td>Stade I :
BPCO peu sévère</td><td>Stade II :
BPCO modérée</td><td>Stade III :
BPCO sévère</td></tr>
<tr><td colspan="4">Éviter les facteurs de risque et notamment le tabac
Assurer l'éducation du patient
Vacciner contre la grippe et le pneumocoque
Entreprendre des programmes de réhabilitation à l'effort</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">Bronchodilatateur de courte durée d'action si besoin</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="2">Bronchodilatateurs de longue durée d'action</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>En cas d'exacerbations répétées : corticothérapie inhalée</td><td>Corticothérapie inhalée</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td><td>± OLD (> 15 h/24 h)
VNI à domicile</td></tr>
</table>

Prise en charge à 100 % de l'IRC

L'insuffisance respiratoire chronique grave donne lieu à l'exonération du ticket modérateur. Outre la gravité clinique, elle est définie par :
1) une hypoxémie à l'état stable, constatée à 2 mesures à 15 j d'intervalle : PaO_2 < 55 mmHg (ou < 60 mmHg si l'on constate une hypoxémie nocturne, ou une polyglobulie, ou une insuffisance cardiaque droite), ou,
2) un VEMS < 50 % des valeurs théoriques, (à 2 reprises espacées d'au moins 1 mois).

Insuffisance respiratoire chronique obstructive

La présence d'une hypoxémie < 60 mmHg en air ambiant à l'état stable définit l'insuffisance respiratoire chronique. La présence d'une hypercapnie ($PaCO_2$ > 45 mmHg) constitue un signe de gravité.

BRONCHODILATATEURS (7) - ANTICHOLINERGIQUES

■ Ipratropium bromure

ATROVENT					
Arérosol-doseur. Asthme, traitement de fond (en association à **corticoïdes inhalés**), BPCO : 2 bouf. x 3 à 4/j	200 doses à 20 µg (fl. press. + embout)	7,67	I	NR	0,04
ATROVENT UDV					
Asthme aigu grave, BPCO décompensée (associer **β_2-stimulants**) : nébuliser 1 unidose avec générateur d'aérosol x 3/j max.	10 unidoses (2 mL) à 0,5 mg 10 unidoses (2 mL) à 0,25 mg (enf.)	HOP HOP	I I		

PROPRIÉTÉS

Bronchospasmolytiques anticholinergiques agissant sur les récepteurs muscariniques bronchiques ; passage systémique infime.
Effet bronchodilatateur moindre que celui des **β_2-stimulants**, plus retardé (max. après 30 min), mais plus prolongé (6 à 10 h).

INDICATIONS

Traitement symptomatique continu de l'asthme (en association aux **corticoïdes inhalés**), des BPCO spastiques.
Crise d'asthme, en complément des β_2-mimétiques ou en cas de contre-indication de ceux-ci.

CONTRE-INDICATIONS

Nébulisation : glaucome à angle fermé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse 1er trimestre et **allaitement** : déconseillé.
Traiter toute surinfection bronchique.
Vérifier la prise correcte des sprays.

EFFETS SECONDAIRES

Rares : bouche sèche, irritation pharyngée (atténués par le rinçage de la bouche).

BRONCHODILATATEURS (8) - ANTICHOLINERGIQUES DE LONGUE DURÉE D'ACTION

■ Tiotropium bromure

SPIRIVA					
BPCO : 1 gél. à inhaler /j	30 gél. 18 µg	40,76	I	65 %	1,36

PROPRIÉTÉS

Antagoniste spécifique des récepteurs muscariniques (« anticholinergique ») de longue durée d'action.

INDICATIONS

Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive.

CONTRE-INDICATIONS

Antécédent d'hypersensibilité (allergie) au **bromure de tiotropium**, à l'**atropine** ou à ses dérivés (ipratropium ou oxitropium), ou au lactose (excipient).

EFFETS SECONDAIRES

Bouche sèche, irritation pharyngée (atténués par le rinçage de la bouche), constipation.
Rares : dysurie, rétention aiguë d'urine.

BRONCHOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE (4)

Oxygénothérapie de longue durée (OLD)

Objectifs

- Limiter les effets à long terme de l'hypoxémie chronique, en particulier l'HTAP et la polyglobulie.
- Augmenter la survie des patients atteints d'IRC (durée >15 h/j).
- Améliorer la tolérance à l'effort.

Indications

Les indications de l'OLD reposent sur la mesure de la PaO_2 à l'état stable, vérifiée sur 2 gaz du sang espacés d'au moins 3 sem. :
– $PaO_2 \leq 55$ mmHg;
– ou PaO_2 entre 55 et 60 mmHg s'il existe des antécédents d'insuffisance cardiaque droite, une HTAP, une polyglobulie ou des désaturations nocturnes.
Il n'existe pas d'indication de l'OLD si la PaO_2 est > 60 mmHg.
L'hypercapnie n'est ni une indication ni une contre-indication à l'OLD.

Modalités

- Au moins 15 h/jour (absence de bénéfice en cas de durée inférieure).
- Sources d'oxygène : oxygène liquide ou extracteur d'oxygène.
- Voie d'administration nasale le plus souvent (lunettes).
- Adaptation du débit d'O_2 :
– débit minimal permettant d'obtenir une PaO_2 entre 65 et 70 mmHg ;
– augmentation du débit d'O_2 à l'effort en cas de désaturation à l'effort.
- Nécessité d'un suivi à domicile (prestataire).

Le tabagisme actif contre-indique classiquement l'OLD (risque de combustion).

Ventilation mécanique à domicile

L'objectif est de limiter l'hypoventilation alvéolaire (et donc l'hypercapnie).
Il existe deux types principaux de ventilation mécanique (utilisation d'un ventilateur) différant par leur interface avec le malade :
– la ventilation non invasive (VNI) administrée à l'aide d'un masque facial ou nasal ;
– la ventilation invasive par trachéotomie.

Indications de la VNI [1]

En situation d'échec de l'OLD, la VNI peut être proposée en présence :
– de $PaCO_2 > 55$ mmHg;
– et d'instabilité clinique avec une fréquence élevée d'hospitalisations pour décompensations.
En cas de syndrome d'apnée obstructif du sommeil associé, la VNI est le traitement de référence.

CONSENSUS

[1] Actualisation des recommandations de la SPLF pour la prise en charge de la BPCO, *SPLF*, 2003, www.splf.org

BRONCHODILATATEURS (9) - ASSOCIATIONS DE BÊTA-2-STIMULANTS ET D'ANTICHOLINERGIQUES

■ Fénotérol + ipratropium bromure

BRONCHODUAL					
100 µg **salbutamol** + 40 µg **ipratropium** Asthme, traitement de fond (en association avec **corticoïdes inhalés**), ou BPCO : 2 bouf. (ou 1 à 2 gél.) x 3 à 4/j Crise d'asthme : 2 bouf. (ou 1 gél.)	30 gél. 30 gél. + inhalateur	6,58 8,28	I I	65 % 65 %	0,22 0,28

Pour la pharmacologie de ces associations, se référer aux pharmacologies respectives des bêta-2-stimulants d'action brève et des anticholinergiques.

BPCO : EXACERBATIONS (1)

Définition

L'exacerbation de BPCO est la majoration ou l'apparition d'un ou plusieurs symptômes de la maladie : toux, expectoration ou dyspnée.

Causes les plus fréquentes

- Surinfection bronchique +++ le plus souvent (virale, pneumocoque, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, etc.).
- Voire pneumopathie.
- Insuffisance cardiaque gauche.
- Embolie pulmonaire.
- Pneumothorax.
- Erreurs thérapeutiques (O_2 à haut débit, **sédatifs**, **β-bloquants**, **diurétiques**, etc.).
- Fracture de côtes.
- Anémie, troubles métaboliques, etc.

Le plus souvent, il n'est pas retrouvé de facteur déclenchant.

Recherche immédiate des critères de gravité

- Terrain : patient sous OLD, VEMS < 1 L ou 35 %, comorbidité (cardiopathie gauche, éthylisme chronique, diabète, alcoolisme, atteinte neurologique, etc.), isolement social ou mauvaise compliance
- Cliniquement :

– **respiratoire** : dyspnée de repos, cyanose, $SaO_2 < 90$ %, FR > 25/min, mise en jeu des muscles respiratoires accessoires, toux inefficace ;

– **cardiovasculaire** : FC > 110/min, troubles du rythme, hypotension, marbrures, œdème des membres inférieurs ;

– **neurologique** : agitation, confusion, obnubilation, coma, astérixis.

- Gaz du sang (à interpréter en fonction des gaz du sang de base) : $PaO_2 < 55$ mmHg, et/ou $PaCO_2 > 45$ mmHg.

ANTI-INFLAMMATOIRES BRONCHIQUES DIVERS

■ Fenspiride

PNEUMOREL					
Toux/expectoration liées à une bronchopneumopathie : 1 cp. x 2 à 3/j 1 à 2 càs x 3/j	100 cp. à 80 mg 100 cp. à 80 mg 10 càs à 30 mg (fl. 150 mL)	HOP HOP 5,49	II II II	NR	0,55

PROPRIÉTÉS

Antibronchoconstricteur et anti-inflammatoire (réduction de la production du mucus et de l'œdème) par plusieurs mécanismes (anti-H_1, spasmolytique, diminution de la production de facteurs pro-inflammatoires).
Demi-vie : 12 h.

INDICATIONS

Traitement des signes fonctionnels (toux, expectoration) au cours des bronchopneumopathies (aiguës ou chroniques).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement**.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs : nausées, épigastralgies.
Somnolence.
Rare : tachycardie (diminuer la dose).

Peu utilisé dans la BPCO, en partie en raison de ses effets sédatifs.

BPCO : EXACERBATIONS (2)

Prise en charge [1]

En l'absence de tous ces signes, la prise en charge d'une exacerbation peu sévère peut être assurée au domicile, avec une surveillance par le patient lui-même et son entourage (informé des signes d'alerte), et une *réévaluation médicale dans les 48 à 72 h*.

Principes généraux [1]

- Les bronchodilatateurs doivent être systématiquement prescrits au cours des exacerbations : **β2-stimulants** et **anticholinergiques** ont une efficacité équivalente.
- Les **corticoïdes systémiques** ne doivent pas être prescrits systématiquement et sont proposés en cas de réversibilité documentée.
- Les **antitussifs** et les **neurosédatifs** sont contre-indiqués.
- Kinésithérapie respiratoire.
- L'antibiothérapie n'est pas systématique et doit être réservée aux situations où il existe des signes évocateurs d'infection (purulence des expectorations ++) ou pour les malades les plus sévères.

Exacerbations sans critère de gravité

- **Bronchodilatateurs** inhalés : **β_2-stimulants** et/ou **anticholinergiques**, avec chambre d'inhalation type *Volumatic*, par ex. ***BRONCHODUAL***, 3 à 4 bouffées/j. Utiliser la forme d'inhalation à laquelle le patient est habitué (en augmentant les doses).
- **Antibiothérapie** non systématique. En 1re intention : **pénicillines du groupe A** ± **inhibiteur des β-lactamases**, **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***), 1 g x 3/j *per os*, 7 à 10 j.

Hospitalisation en cas de gravité initiale ou en l'absence d'amélioration à 48 h

- **Oxygénothérapie** débutée à **faible débit** (0,5 à 1 L/min), avec surveillance gazométrique ; objectif = SaO_2 entre 90 et 94 %.
- **Bronchodilatateurs en nébulisation** (par masque sous air, sous surveillance) : **terbutaline** (***BRICANYL***) 5 mg/2 mL, 1 dosette x 4 à 6/j et **ipratropium bromure** (***ATROVENT***, solution pour inhalation), 1 dosette x 2 à 3/j.
- Corticoïdes oraux : **prednisolone** (***SOLUPRED***), 0,5 à 1 mg/kg/j, 5 à 10 j.
- **Antibiothérapie** : (*cf.* supra) en cas de terrain particulièrement fragile et de forte probabilité d'infection, on peut proposer **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***), 1 g x 3/j *per os*.
- **Kinésithérapie respiratoire** biquotidienne.
- **Rééquilibration hydroélectrolytique** et hydratation par perfusion intraveineuse.
- Prévention de maladie thrombo-embolique : **énoxaparine** (***LOVENOX***) SC.
- Le cas échéant : traitement de la cause (drainage d'un pneumothorax, etc.).

CONSENSUS

[1] Actualisation des recommandations de la SPLF pour la prise en charge de la BPCO, *SPLF*, 2003, www.splf.org

BRONCHITES AIGUËS INFECTIEUSES

Rappel

• Prédominance hivernale.
• Il s'agit d'une inflammation aiguë des bronches le plus souvent d'origine virale.
• Toux sèche, rauque, faisant souvent suite à une infection rhinopharyngée, puis devenant grasse, productive.
Elle s'accompagne souvent d'une fébricule (38°C), de douleurs (rétrosternales liées à l'inflammation bronchique, voire pariétales, secondaires à la toux incessante).

Agents responsables

Viraux dans la plupart des cas

Myxovirus (*influenzae* ou *para-influenzae*), rhinovirus, VRS, adénovirus, etc.

Parfois bactériens

• *Mycoplasma pneumoniae*
• *Chlamydia pneumoniae*
• Plus rarement pyogènes, tels que *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*

Diagnostic = Clinique

Aucun examen paraclinique n'est nécessaire !
La radiographie de thorax, si elle est réalisée, est normale.

Évolution

Le plus souvent favorable en 10-15 j.
L'évolution peut se faire vers la surinfection bronchique (*Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* le plus souvent).

Conduite à tenir chez l'adulte sain

Aucun examen paraclinique n'est nécessaire !

Traitement symptomatique

• **Antalgiques** simples, type **paracétamol**.
• **Antitussifs** si toux sèche gênante.
• L'arrêt du tabac doit être proposé systématiquement.
• Les **fluidifiants bronchiques** n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

> Aucune antibiothérapie n'est justifiée chez le sujet sain.

En cas de surinfection bronchique, une antibiothérapie peut être proposée : **aminopénicilline** type **amoxicilline** (***CLAMOXYL***), 1 gél. (500 mg) x 3/j, ou **macrolide** type **azithromycine** (***ZITHROMAX 250***), 2 cp. le 1er j, puis 1 cp./j, pendant 4 j.
Chez le sujet BPCO, une antibiothérapie est à discuter en première intention en fonction de la sévérité de la pathologie respiratoire sous-jacente : **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***), 1g x 3/j.

PNEUMOPATHIES AIGUËS COMMUNAUTAIRES (1)

Ce sont les pneumonies acquises en dehors de l'hôpital.
Elles constituent la première cause de décès par maladie infectieuse en France (30/100 000 habitants).

Diagnostic

Le diagnostic repose sur trois éléments :
– signes fonctionnels respiratoires;
– fièvre;
– image radiologique.

Microbiologie

90 % sont liées à un des 6 agents infectieux suivants (parfois associés !) :
- *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque),
- *Haemophilus influenzae*,
- *Mycoplasma pneumoniae*,
- *Chlamydia pneumoniae*,
- *Legionnella pneumophila*, et
- *Myxovirus influenza A* (grippe).

D'autres germes sont fréquents sur des terrains particuliers
- Vieillards, personnes en institution, tare majeure, diabète : *Staphylococcus aureus*, entérobactéries.
- Éthyliques : *Klebsiella pneumoniae*, anaérobies.

Problème grandissant des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,1 mg/L)
- Nécessité d'antibiogramme systématique pour tout pneumocoque retrouvé.
- Facteurs de risque : hospitalisation ou prise de **β-lactamines** dans les 3 derniers mois, pneumonie dans l'année passée.

Ni les éléments cliniques, ni les éléments radiologiques, ne permettent de prédire avec suffisamment de pertinence l'agent infectieux responsable.
Le traitement antibiotique est donc instauré de façon empirique, fondé sur les probabilités liées à l'épidémiologie et au terrain.

Signes de gravité [1]

Signes cliniques
Détresse vitale
- Fréquence respiratoire > 30/min.
- Tirage, cyanose.
- Pouls > 125/min.
- Pression artérielle systolique < 90 mmHg.
- Température < 35°C ou > 40°C.
- Autres signes de choc (marbrures, anurie, etc.).
- Troubles de conscience (coma ou agitation).

Diffusion de l'infection
Méningite, arthrite, purpura, etc.

Signes biologiques
- Hypoxémie (PaO_2) < 60 mmHg.
- Hypercapnie ($PaCO_2$) > 50 mmHg.
- Leucocytes < 4 000/mm³ ou > 30 000/mm³
- Hyponatrémie < 130 mmol/L.
- Hématocrite < 30 %.
- Urée > 7 mmol/L, créatinine > 130 µmol/L.
- CIVD.

Signes radiologiques
- Atteinte 2 lobes, *a fortiori* bilatérale.
- Extension rapide.
- Complications : pleurésie, abcès.

Facteurs de risque de mortalité [1]

Âge > 65 ans.
Patient en institution.
Hospitalisation dans l'année, ATCD de pneumonie.
Immunodépression :
– infection à VIH < 200/mm³ ;
– splénectomie;
– corticothérapie au long cours, immunosuppresseurs, chimiothérapie.
Pathologies chroniques :
– insuffisance cardiaque, hépatique, rénale ou respiratoire;
– maladie cérébrovasculaire (AVC);
– diabète mal équilibré.
Conditions de prise en charge difficile :
– observance incertaine ou impossible (vomissements) ;
– conditions socioéconomiques défavorables (SDF), isolement.

PNEUMOPATHIES AIGUËS COMMUNAUTAIRES (2)

Bilan paraclinique

Pneumonie sans critère de gravité

• Radio de thorax (face + profil) systématique.

Pneumonie avec critère de gravité

• Radio de thorax (face + profil) ± TDM thoracique.
• Gazométrie artérielle.
• Bactériologie : hémocultures, antigénurie légionnelle et pneumocoque ± ECBC.
• Numération + formule sanguine + plaquettes, hémostase.
• Ionogramme sanguin, urée, créatinine, glycémie, CRP.
• En cas d'épanchement pleural : ponction pleurale.
• Devant des troubles de conscience : ponction lombaire (méningite à pneumocoque).
• En cas de suspicion d'un germe atypique : sérologies (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* ou *psitacci*, *Legionnella pneumophila*) à répéter 3 sem. plus tard = diagnostic rétrospectif.

Stratégie thérapeutique [1]

Indications à l'hospitalisation [2]

Pneumonie grave = hospitalisation en réanimation ou en soins intensifs pneumologiques.
Pneumonie sans critères de gravité : la prise en charge des pneumopathies aiguës sans critère de gravité peut être ambulatoire ou nécessiter l'hospitalisation selon ses facteurs de risque.
Un algorithme de prise en charge a été proposé :

Âge	Facteurs de risque de mortalité		
	0	1	2
< 65 ans	Ambulatoire	Ambulatoire possible	Hospitalisation
≥ 65 ans	Ambulatoire	Hospitalisation	Hospitalisation

Prise en charge

► *Principes*
Aucun examen ne doit retarder la prise en charge thérapeutique et l'antibiothérapie.
Traitement antibiotique probabiliste, adapté secondairement à l'antibiogramme.
Réévaluation systématique de l'efficacité à 48-72 h.

► *Adulte présumé sain, sans signe de gravité, sans comorbidité*
Monothérapie par voie orale, traitement ambulatoire.

Âge	Antibiothérapie de 1re intention	Absence d'amélioration à 48-72 h
≥ 40 ans	**Amoxicilline** (***CLAMOXYL***), 1g x 3/j pendant10j	**Macrolide** (substitution ou association) ou **quinolone** àvisée antipneumococcique
< 40 ans et pneumopathie d'allure atypique	**Macrolide**, **josamycine** (***JOSACINE***),1g x 2 à 3/j, pendant 14 j	**Amoxicilline** (substitution ou association) ou **quinolone** à visée antipneumococcique

CONSENSUS

[1] Prise en charge des infections respiratoires basses – Révision de la Ve conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse – Med Mal Infect 2000; 30: 566-80, *SPLF*, 2000, www.splf.org
[2] Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant, *Afssaps*, 2005, www.agmed.sante.gouv.fr

PNEUMOPATHIES AIGUËS COMMUNAUTAIRES (3)

► *Sujets à risque et absence de critère de sévérité*
Hospitalisation en fonction de l'âge et des facteurs de risque.
Monothérapie par voie orale ou intraveineuse jusqu'à obtention de l'apyrexie.
Chez le sujet asthmatique ou BPCO : **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***), 1g x 3/j pendant 10 j.
En cas de suspicion de pneumopathie atypique ou de légionnellose : bi-antibiothérapie **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***), 1g x 3/j et **macrolides** : **josamycine** (***JOSACINE***), 1g x 2 à 3/j, pendant 14 j.
En cas de suspicion de pneumopathie d'inhalation : **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***), 1g x 3/j pdt 10 j (alternative : **ceftriaxone**, ***ROCÉPHINE***, et **métronidazole**, ***FLAGYL***).

► *Pneumopathie avec critères de sévérité*
Hospitalisation en réanimation.
Bithérapie intraveineuse avec relais *per os* précoce:
– **amoxicilline + acide clavulanique** (***AUGMENTIN***), 1g x 3/j pendant 10 j (***CLAMOXYL*** si sujet sain) IV ou **céphalosporine de 3e génération** (**ceftriaxone**, ***ROCÉPHINE***) IV : 2g en 1 injection;
– **ET macrolides** IV ou **fluoroquinolones** IV (**ofloxacine** : ***OFLOCET*** 200 à 400 mg x 2/j, **ciprofloxacine** : ***CIFLOX*** 200 à 400 mg x 2/j).

Remarques

• Pneumocoque : 30 % de résistance aux **macrolides**, résistance naturelle aux **fluoroquinolones** (sauf 3e génération) et aux **aminosides** ! Action inconstante des **céphalosporines de 3e génération** orales.
• Pneumocoque de sensibilité diminuée : **amoxicilline** augmentée à 150 mg/kg/j, ou **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***), 2 g/j.
• Si allergie aux **β-lactamines** (et en l'absence de signe de gravité) : **pristinamycine** (***PYOSTACINE***), 1 g x 2 à 3/j, actif sur le pneumocoque et les « atypiques ».

Cas particuliers

• Abcès du poumon : hospitaliser, recherches de BK, ***AUGMENTIN*** intraveineux initialement, traitement de 6 sem. au total.
• Pleurésie : hospitaliser pour ponction ; si purulent : drainage puis kinésithérapie (*cf.* Pleurésie).
• Patient VIH+ ou immunodéprimé : hospitaliser pour fibroscopie avec lavage bronchiolo-alvéolaire (examen bactériologique standard, BK, mycologique et parasitologique) pour éliminer une infection opportuniste.
• Si suspicion de pneumocystose grave, débuter en urgence ***BACTRIM***, 3 amp. (perf.) x 4/j.
• Devant toute pneumopathie traînante et/ou excavée, penser à la tuberculose : recherches de BK + isolement.

Mesures associées

• Kinésithérapie respiratoire.
• **Antalgiques** si besoin ; éviter les **antipyrétiques** dans les 48 premières h (efficacité jugée sur l'apyrexie !).
• Oxygène si hypoxémie (objectif : $SpO_2 > 92$ %).
• Réhydratation (boire > 2 L/j), intraveineuse dans les formes graves.
• **Antitussifs** contre-indiqués (risque d'encombrement).
• Arrêt du tabac.

Prévention

Vaccination antipneumococcique (***PNEUMO 23***) des sujets à risque, tous les 5 ans.
Vaccination grippale annuelle des sujets à risque.

VACCIN ANTIPNEUMOCOCCIQUE

■ Vaccin pneumococcique polyvalent

PNEUMO 23					
Prévention des infections à pneumocoques : 1 inj. SC ou IM tous les 5 ans	1 ser. 0,5 mL	13,87		65 %	13,87

PROPRIÉTÉS

Vaccin préparé à partir d'antigènes purifiés des 23 sérotypes (principaux en pathologie humaine) de pneumocoques.
L'immunité acquise vis-à-vis de ces sérotypes apparaît dès le 10e-15e j après l'injection, et dure 5 ans.

INDICATIONS

Prévention des infections à pneumocoques, en particulier respiratoires, chez les sujets « à risque » (après l'âge de 2 ans), notamment les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive ou d'insuffisance respiratoire chronique, splénectomisés ou aspléniques (ou patients devant subir une splénectomie), drépanocytaires, etc.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse.
Forte réaction après une injection antérieure.
Injection antérieure ou infection à pneumocoque datant de moins de 5 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Conserver entre + 2°C et + 8°C.
Respecter le délai de 5 ans avant de revacciner (risque de réactions sévères, type « phénomène d'Arthus », en cas de revaccination précoce).

EFFETS SECONDAIRES

Possibilités de réactions d'hypersensibilité.
Réactions locales fréquentes : rougeur, douleur, induration au point d'injection (disparaît en 24-48 h) ; plus rarement associées à une fièvre à 38°C (voire myalgies, asthénie, frissons, céphalées) pendant 24 h.
Réactions majorées en cas de revaccination trop précoce.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les traitements immunosuppresseurs peuvent diminuer ou même annuler la réponse immunitaire.
Le vaccin peut être effectué (à des sites d'injection différents) en même temps que le vaccin antigrippal.

TUBERCULOSE (1)

Principes du traitement

La notion de traitement correctement conduit et suivi est, avec la négativation durable des examens bactériologiques, le critère de guérison essentiel (quasi 100 % des cas dans ces conditions).

Le traitement ne peut être institué qu'après les **recherches bactériologiques répétées**, comprenant systématiquement, quel que soit le prélèvement (crachats, tubages gastriques, LCR, urines, etc.), un **examen direct** (recherche de BAAR), une **mise en culture** (milieu de Lowenstein ± autre milieu de culture plus rapide), et un **antibiogramme**.

Le traitement doit toujours associer plusieurs **antituberculeux** : 3 ou 4 initialement (et au moins pendant les 2 premiers mois), jusqu'aux résultats de l'antibiogramme, pour tenir compte d'une éventuelle résistance primaire ; 2 ensuite pour éviter l'apparition d'une résistance secondaire.

Utiliser les **antituberculeux** les plus actifs (bactéricides) sur les trois populations de BK à éliminer (intramacrophagiques, intracaséeuses, et dans les cavernes).

Administrer le traitement :
– en **1 seule prise quotidienne à jeun le matin**,
– **sans discontinuer**,
– pendant un minimum de **6 mois**.

Tuberculose pulmonaire commune

Bilan pré-thérapeutique

- Bilan hépatique complet (± sérologies des hépatites B et C), NFS, VS.
- Bilan rénal (urée, créatinine), uricémie.
- Si utilisation de l'**éthambutol** : examen ophtalmologique (champ visuel, vision des couleurs).
- Sérologie VIH (avec l'accord du patient).

Traitement médicamenteux

Le schéma thérapeutique recommandé actuellement est une **quadrithérapie** de 6 mois [1] :

- **Isoniazide** (***RIMIFON***) 3 à 5 mg/kg/j pendant 6 mois.
- **Rifampicine** (***RIFADINE***) 10 mg/kg/j pendant 6 mois.
- **Pyrazinamide** (***PIRILÈNE***) 20 à 30 mg/kg/j pendant 2 mois.
- **Éthambutol** (***MYAMBUTOL*** ou ***DEXAMBUTOL***) 15 à 20 mg/kg/j pendant 2 mois.

Le schéma classique de 9 mois (**isoniazide** + **rifampicine** pendant 9 mois, avec **éthambutol** pendant 3 mois) est de moins en moins employé car : 1) il n'utilise pas le ***PIRILÈNE*** (anti-BK bactéricide majeur) et 2) il présente un risque accru d'inobservance lié à la durée plus longue du traitement. Reste utile dans certains cas (grossesse ou insuffisance hépatique) (*cf.* schéma d'adaptation des doses).

Mesures associées

- Déclaration obligatoire à la DDASS.
- Demande de prise en charge à 100 %.
- Si patient bacillifère (BAAR+ à l'examen direct) : isolement (chambre seule, port de masque pour les visites et les soignants) pendant la phase de contagiosité (15 j).
- Arrêt de travail, en fonction de l'état clinique (en moyenne 2 mois).
- Recherche des sujets-contacts, qui doivent être examinés, avoir une IDR à la tuberculine, et une radiographie de thorax (éventuellement répétée après 3 mois).
- Risque d'inefficacité de la contraception orale, conseiller une contraception mécanique.
- En cas de corticothérapie au long cours, il est recommandé d'augmenter les doses de corticoïdes de 30 à 50 % du fait de l'induction enzymatique [1].

Informations/conseils au patient

- Prise du traitement tous les jours, le matin à jeun, 30 min avant le petit-déjeuner.
- Pas d'autre prise médicamenteuse sans avis médical ; ne pas boire d'alcool.
- Couleur orangée des urines, des larmes.
- Consulter en cas de signes digestifs, ictère, éruption cutanée, paresthésies, etc.

ANTITUBERCULEUX - ANTIBIOTIQUES (1)

■ Isoniazide

RIMIFON LAPHAL					
Tuberculose chez l'adulte : 4-5 mg/kg/j en 1 prise le matin à jeun (en général : 2 cp./j) ou perf. IV ou IM (enfant : 10 mg/kg/j)	200 cp. à 50 mg 100 cp. à 150 mg 6 amp. à 500 mg (5 mL)	43,72 50,23 HOP	I I I	65 % 65 %	0,22 0,50

PROPRIÉTÉS

Antituberculeux majeur, bactéricide, avec très bonne diffusion tissulaire, pénétration intracellulaire ; catabolisation hépatique par N-acétylation (génétiquement déterminée) ; dose idéale = 3 mg/kg chez acétyleurs lents (le plus fréquent en Europe), 6 mg/kg chez acétyleurs rapides ; taux sérique efficace : 1 à 2 µg/mL à la 3e h.

INDICATIONS

Tuberculose (en association avec d'autres **antituberculeux**) ; chimioprophylaxie primaire ou secondaire de la tuberculose ; traitement des infections à mycobactéries atypiques sensibles (*M. kansasii*).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à l'**isoniazide** (rare).

Insuffisance hépatique sévère.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : éviter au 1er trimestre (sauf nécessité) ; adjoindre de la **pyridoxine** (***VITAMINE B6 RICHARD***).

Allaitement : éviter (passage important dans le lait maternel).

Prise unique quotidienne le matin, à jeun (attendre 30 min pour déjeuner).

Insuffisance rénale : réduire les doses initiales de moitié (adapter à l'isoniazidémie).

Surveillance régulière (x 1/sem. le 1er mois, puis x 1/mois) des transaminases : si > 3N, diminuer de moitié la dose ; si > 6N, arrêt.

Prudence en cas d'antécédents convulsifs ou psychiatriques.

Ne pas boire d'alcool.

Chez l'éthylique, adjoindre : **pyridoxine** (***VITAMINE B6 RICHARD***, 50 mg/j) en prévention des neuropathies.

EFFETS SECONDAIRES

Nausées, vomissements, épigastralgies.

Hépatotoxicité : élévation fréquente des transaminases ; hépatite cytolytique plus rare, généralement aiguë (avec ou sans ictère, réversible à l'arrêt), pouvant être sévère ; favorisée par la **rifampicine** (inducteur enzymatique), le **pyrazinamide**, l'alcoolisme.

Neuropathies (par carence en vit. B6) périphériques, annoncées par des paresthésies distales, favorisées par la dénutrition, l'alcoolisme (et acétyleurs lents) ; troubles psychiques (insomnie, euphorie, excitation, accès maniaques, délires aigus, surtout en association avec le **disulfirame**, l'**éthionamide**, ou le **niridazole**) ; plus rarement, convulsions, névrite optique.

Réactions d'hypersensibilité (très rares) : fièvre, éruption cutanée, acné, éosinophilie.

Exceptionnels : algodystrophie (syndrome épaule-main), syndrome lupique, myalgies, arthralgies, anorexie.

Surdosage : vomissements, vertiges, hallucinations, troubles visuels, voire coma convulsif, hyperglycémie avec acidocétose. Nécessite réanimation, traitement symptomatique, **pyridoxine** à fortes doses.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Contre-indiqué : **niridazole**.

Déconseillé : **phénytoïne** et **carbamazépine**, dont les taux sériques sont augmentés (adapter la posologie) ; disulfirame ; **anesthésiques** volatils halogénés (augmentent l'hépatotoxicité de l'**isoniazide**).

Utiliser avec précaution : corticoïdes (augmentation de leur efficacité, et diminution des taux sériques d'**isoniazide**) ; **kétoconazole** (dont le taux plasmatique est diminué) ; **griséofulvine**, **rifampicine**, **pyrazinamide**, et tout médicament hépatotoxique ou inducteur enzymatique (**barbiturique**).

Topiques gastro-intestinaux : intervalle de 2 h entre les prises.

TUBERCULOSE (2)

Surveillance

• Clinique et radiologique : consultation à J15, J30, M2, M3, M6 (puis après traitement : M9, M12).
• Transaminases : J4 et J8 (surtout si facteurs de risque hépatiques), J15, J30, puis 1 fois/mois ; et en urgence si signes digestifs ou ictère.
• Uricémie : si suspicion de goutte (constamment élevée, elle peut aider à surveiller l'observance).
• Radiographie de thorax : J15, J30, M2, M4, M6 (puis après traitement : M9, M12).
• Examen ophtalmologique si **éthambutol** (*cf.* Traitement médicamenteux) : J15, J30, M2.
• Dosages sériques des **antibiotiques** : uniquement en cas d'adaptation à une insuffisance (rénale ou hépatique), ou si l'on suspecte une inobservance, une malabsorption digestive, ou une interaction médicamenteuse.

Adaptation du schéma thérapeutique [1]

Chez l'éthylique

• Adjoindre de la **pyridoxine** (***VITAMINE B6 RICHARD***, 50 mg/j) en prévention des neuropathies.

Chez l'insuffisant hépatique

• **Pyrazinamide** contre-indiqué.
• Schéma de 9 mois (en débutant l'**isoniazide** à 3 mg/kg/j et la **rifampicine** à 5 mg/kg/j, à adapter aux taux sériques) ou de 6 mois en remplaçant la **pyrazinamide** par de la **streptomycine**.

Chez l'insuffisant rénal

• Adapter la dose d'**isoniazide** et de **pyrazinamide** aux taux sériques et à la clairance de la créatinine.
• Si clairance créatinine < 30 mL/min : espacer les prises de **rifampicine**.
• Et surtout, diminuer les doses d'**éthambutol** : si clairance créatinine < 100 mL/min, donner 15 mg/kg/j ; si clairance créatinine < 70 mL/min, donner 10 mg/kg/j (+ dosages sériques).

Chez la femme enceinte

• **Pyrazinamide** (et **streptomycine**, **fluoroquinolone**) contre-indiquée. Schéma de 9 mois sans **pyrazinamide** : **isoniazide** + **rifampicine** pendant 9 mois, et **éthambutol** pendant les 3 premiers mois ; ***VITAMINE B6*** 15 à 50 mg/j.
• En fin de grossesse : injection de ***VITAMINE K1*** (ainsi qu'au nouveau-né).

Chez le sujet VIH+

• Traitement standard (quadrithérapie : **isoniazide** + **rifampicine** + **pyrazinamide** + **éthambutol**), avec la même durée de traitement (6 mois).
• Risque accru de résistance aux **antituberculeux** et d'allergies médicamenteuses.

En cas de BK résistant

• Au moins 3 médicaments actifs en début de traitement, traitement d'au moins 12 mois après négativation des cultures.
• Prise en charge en milieu spécialisé, isolement (suspicion de résistance secondaire) ; le traitement est souvent prolongé, et peut faire appel à des **antituberculeux** de 2e ligne (**amikacine**, **ofloxacine**, **clofazimine**, **éthionamide**, **moxifloxacine**, **acide para-aminosalicylique**, **cyclosérine**, **capréomycine**, etc.).
• Le choix des antibiotiques sera adapté à l'antibiogramme.

Pleurésie tuberculeuse

• Même traitement médicamenteux.
• Évacuation de l'épanchement (après biopsie pleurale, permettant de faire le diagnostic).
• Kinésithérapie pleurale prolongée (3 à 6 mois).

Tuberculose sous anti-TNF

Traitement standard et arrêt de l'**anti-TNF**.

Chez l'enfant

Schéma de 9 mois : **isoniazide** + **rifampicine** 9 mois et **pyrazinamide** 3 mois sans **éthambutol**.

ANTITUBERCULEUX - ANTIBIOTIQUES (2)

■ Rifampicine

RIFADINE					
Tuberculose chez l'adulte : 10 mg/kg/j en une prise le matin à jeun (en général 2 gél./j) ou perf. IV lente (1 h 30) dans 250 mL G5 %	30 gél. à 300 mg 24 c-mes. à 100 mg (susp. buv. 120 mL) 1 amp. à 600 mg	17,49 7,04 HOP	I I I	65 % 65 %	0,58 0,29
RIMACTAN					
Idem ***RIFADINE***	8 gél. à 300 mg 30 gél. à 300 mg	5,07 15,08	I I	65 % 65 %	0,63 0,50

PROPRIÉTÉS

Antituberculeux majeur (< 1 % de résistance primaire), activité bactéricide intra- et extracellulaire (également antilépreux, antimycobactéries atypiques, et bactéricide sur cocci Gram+ et cocci Gram-, *Listeria monocytogenes, Brucella, Legionnella pneumophila, Chlamydia trachomatis*, entre autres) ; excellente diffusion tissulaire (surtout poumons, foie, reins) ; désacétylation hépatique, auto-induction enzymatique.

INDICATIONS

Tuberculose (en association avec d'autres **antituberculeux**) ; chimioprophylaxie antituberculeuse (+ **isoniazide**) ; autres infections à mycobactéries atypiques sensibles ; lèpre (polythérapie) ; brucellose ; infections sévères (polythérapie) à bactéries sensibles (dont légionellose) ; prophylaxie des méningites à méningocoque.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la **rifamycine** ; porphyrie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse (dernières semaines) : ***VITAMINE K1*** chez la mère en fin de grossesse et l'enfant à la naissance (prévention de syndrome hémorragique) ; **allaitement** : éviter.

Pas de prise discontinue (risque d'hypersensibilité).

Insuffisance hépatique : débuter à 5 mg/kg/j (max. 900 mg/j), avec rifampicinémie.

Insuffisance rénale avec clairance < 30 mL/min : espacer les prises.

Surveiller : bilan hépatique et NFS-plaquettes (à J8, J30, puis x 1/mois).

La forme buvable contient du sucre (2 g/c-mes.) et des sulfites (risque d'allergie).

EFFETS SECONDAIRES

Coloration rouge des urines (= observance !), crachats, larmes, lentilles de contact.

Nausées, vomissements, troubles gastro-intestinaux ; perturbation du cycle menstruel.

Manifestations allergiques (surtout si prise discontinue) : fièvre, prurit, urticaire, syndrome grippal, dyspnée asthmatiforme, collapsus, thrombopénie (rares cas de purpura : arrêt du traitement), éosinophilie, leucopénie, anémie hémolytique.

Hépatotoxicité faible en monothérapie, mais augmentation de l'hépatotoxicité de l'**isoniazide**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

C'est un inducteur enzymatique !

Contre-indiqué : **didanosine**.

Déconseillée : contraception orale (diminution de son efficacité).

Associer avec précaution (en raison de l'induction enzymatique, diminuant l'efficacité) : **anticoagulants** oraux, **inhibiteurs calciques**, **quinidiniques** et **disopyramide**, **digitoxine**, **ciclosporine**, **gluco-** et **minéralocorticoïdes**, **fluconazole**, **itraconazole**, **kétoconazole**, hormones thyroïdiennes, **méthadone**, **phénytoïne**, **terbinafine**, **théophylline**, **tolbutamide** (**sulfamides hypoglycémiants**), **bêta-bloquants** à biotransformation hépatique principale (**alprénolol**, **métoprolol**, **propranolol**).

Augmentation de l'hépatatoxicité de l'**isoniazide** : surveillance clinico-biologique.

TUBERCULOSE (3)

Traitement des atteintes extrapulmonaires [1]

• En cas d'atteinte pleurale, péricardique, ganglionnaire ou osseuse : traitement standard de 6 mois.

• En cas d'atteinte méningée : traitement standard pour une durée prolongée de 9 à 12 mois.

• En cas de péricardite, d'atteinte neuro-méningée, de miliaire hypoxémiante et de tuberculome cérébral : une corticothérapie associée au traitement antituberculeux est recommandée.

Traitements de la primo-infection tuberculeuse (PIT) : chimioprophylaxie secondaire

PIT latente :
– **isoniazide** (5 mg/kg/j) pendant 6 à 9 mois ;
– ou **isoniazide** (5 mg/kg/j) et **rifampicine** (10 mg/kg/j) pendant 3 mois.
PIT patente : traitement identique à celui de la tuberculose maladie.

Traitement préventif des sujets contacts : chimioprophylaxie primaire

Indications : traitement préventif des sujets fragiles en contact avec un sujet tuberculeux bacillifère (nourrissons, jeunes enfants, immunodéprimés).
Schéma : **isoniazide** 3 à 5 mg/kg/jour pendant 6 mois.

ANTITUBERCULEUX - ANTIBIOTIQUES (3)

■ Rifabutine

ANSATIPINE					
Tuberculose multirésistante : 3 à 4 gél. x 1/j Prévention des infections à *Mycobacterium avium complex* (MAC) chez les patients VIH+ (CD4 < 100/mm³) : 2 gél. x 1/j	30 gél. à 150 mg	104,39	I	65 %	3,48

PROPRIÉTÉS

Antimycobactérien bactériostatique, actif sur le BK même multirésistant (1/3 des souches résistant à la **rifampicine** sont sensibles à la **rifabutine**) et les mycobactéries atypiques (*M. fortuitum, M. xenopi, M. kansasii, M. avium intracellulare*) ; diffusion ubiquitaire (sauf cerveau) ; pénétration intracellulaire ; élimination principalement urinaire ; demi-vie = 40 h.

INDICATIONS

Tuberculose multirésistante, en particulier à la **rifampicine** (en association avec d'autres **antituberculeux**) ; prévention des infections à *Mycobacterium avium complex* (MAC) chez les patients VIH+ avec CD4 < 100/mm³.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la **rifamycine**.
Insuffisance rénale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement** : éviter par précaution (médicament nouveau).
Avant d'instituer un traitement préventif des infections à MAC chez le patient VIH+, éliminer une infection à mycobactérie évolutive.
Insuffisance hépatique sévère : réduire la dose.
Surveillance régulière : NFS-plaquettes, bilan hépatique.
Si association à la **clarithromycine** (ou autres **macrolides**) ou au **fluconazole** : réduire la dose à 300 mg/j, et surveiller l'apparition éventuelle d'uvéite.

EFFETS SECONDAIRES

Coloration rouge des urines (= observance), crachats, larmes, lentilles de contact.
Myalgies, arthralgies, rash cutané, fièvre.
Modification du goût (3 %).
Neutropénie (2 %) nécessitant l'arrêt ; thrombopénie, anémie.
Surtout en association avec d'autres **antituberculeux** : troubles digestifs (nausées, vomissements, dyspepsie) ; troubles hépatiques (augmentation des transaminases, ictère).
Exceptionnel : uvéite réversible, parfois sévère, lors d'utilisation de fortes doses, en association avec la **clarithromycine** (ou autres **macrolides**) ± **fluconazole**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

C'est un inducteur enzymatique (cependant beaucoup plus faiblement que la **rifampicine**) : donc il accélère le métabolisme des médicaments par le foie.
Déconseillée : contraception orale (envisager une autre méthode de contraception).
Associer avec précaution : **anticoagulants** oraux, **ciclosporine**, **digitoxine**, **corticoïdes** ; le **fluconazole** et la **clarithromycine** (ils augmentent les taux sériques de **rifabutine**).

TUBERCULOSE (4)

Conduite à tenir en cas d'élévation des transaminases sous traitement [1]

• *Transaminases < 3N* : absence de modifications, surveillance rapprochée.
• *Transaminases entre 3 et 6N* : arrêt définitif du **pyrazinamide** et prolongation du traitement de 3 mois pour obtenir un schéma de 9 mois (**isoniazide**, **rifampicine**, **éthambutol**).
• *Transaminases > 6N* :
– arrêt du traitement antituberculeux > 48 h ;
– arrêt définitif du **pyrazinamide**, reprise à demi-dose de l'**isoniazide** après correction des transaminases ;
– surveillance ++.

• *Hépatite ou insuffisance hépato-cellulaire sévère* :
– arrêt d'**isoniazide**, **rifampicine** et **pyrazinamide** ;
– reprise progressive de l'**isoniazide** et de la **rifampicine** ;
– contre-indication définitive au **pyrazinamide**.

Intradermoréaction à la tuberculine – Circulaire du 11/10/2004 [2]

« Seul test tuberculinique mesurable validé ».

Technique

Réalisée par un médecin.
Injection intradermique stricte (peau d'orange).
Face antérieure de l'avant-bras.
5 U de tuberculine, soit 0,1 mL (l'IDR à 10 U n'est plus recommandée).
Mesure de l'induration palpable (en mm) entre la 48e et la 72e h.

Interprétations (> 15 ans) en tenant compte du statut vaccinal du sujet

– IDR < 5 mm : négative ;
– IDR entre 5 et 9 mm : positive. « Réaction due au BCG ou à une tuberculose mais non en faveur d'une infection récente.» ;
– IDR entre 10 et 14 mm : positive. « Tuberculose probable. Le contexte aide à définir l'ancienneté.» ;
– IDR ≥ 15 mm : positive. « Tuberculose probablement récente.»

Remarques

De manière générale chez l'adulte, la primo-vaccination par le BCG est suffisamment ancienne pour ne pas interférer dans l'interprétation de l'IDR.
Plus l'IDR est positive, plus elle est en faveur d'une infection récente.

Faux négatifs

Phase « ante-allergique » dans les 12 sem. suivant le contact.
Infections virales ou bactériennes concomitantes.
Miliaire tuberculeuse.
Anergie (diminution de la réaction d'hypersensibilité retardée) : sarcoïdose, hémopathies malignes, cancer, dénutrition, chimiothérapie, corticothérapie au long cours.

Faux positifs

Erreur technique.
IDR rapprochée dans le temps.

ANTITUBERCULEUX - ANTIBIOTIQUES (4)

■ Pyrazinamide

PIRILÈNE					
Tuberculose chez l'adulte : 30 mg/kg/j en 1 prise le matin à jeun (max; 2 g/j) soit en général 3 à 4 cp./j	60 cp. séc. à 500 mg	13,35	I	65 %	0,22

PROPRIÉTÉS

Antituberculeux bactéricide, surtout sur les BK intracellulaires (car milieu acide : macrophages), inactif sur les mycobactéries atypiques et *M. bovis* ; bonne diffusion tissulaire (et LCR) et pénétration intracellulaire ; métabolisation hépatique en dérivé actif, élimination urinaire ; demi-vie = 9 h.

INDICATIONS

Tuberculose sous toutes ses formes (en association avec d'autres **antituberculeux**).

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement** (aucune donnée !)
Insuffisance hépatique.
Hyperuricémie non contrôlée.
Insuffisance rénale.
Porphyrie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bilan préthérapeutique minimal : bilan hépatique, uricémie, bilan rénal.
Surveillance des transaminases (surtout si éthylisme ou antécédent d'hépatite) à J8, J15, J21, J30, J45, J60 et si apparition de troubles digestifs ou subictère ; si transaminases > 3N, arrêt immédiat du ***PIRILÈNE***.
Surveillance mensuelle de la fonction rénale.
Ne pas dépasser 2 mois de traitement.

EFFETS SECONDAIRES

Hépatite cytolytique : élévation des transaminases fréquente ; rares cas d'hépatites sévères voire fulminantes (surtout en association avec l'**isoniazide**) ; l'apparition de signes digestifs (anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales), d'asthénie marquée, de fièvre, ou *a fortiori* de subictère, doit alerter : faire en urgence bilan hépatique avec TP.
Hyperuricémie très fréquente (> 50 % des cas, attestant de l'observance) [voir aussi : précautions d'emploi] ; arthralgies dans 1 % des cas, répondant à un traitement symptomatique (**aspirine**) ; si arthralgie persistante ou goutteuse malgré uricosurique : arrêt du ***PIRILÈNE***.
Rare : rash, érythème, photosensibilisation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associer avec précaution : **isoniazide** (addition de la toxicité hépatique), ainsi que tout autre médicament hépatotoxique, **éthionamide**.

TUBERCULOSE (5)

Recommandations concernant le BCG : avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (2007) [3]

Suspension, chez l'enfant et l'adolescent, de l'obligation vaccinale par le vaccin BCG.
Vaccination BCG fortement recommandée chez les enfants à risque élevé de tuberculose, qui répondent au moins à l'un des critères suivants :
– enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse* ;
– enfant dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ;
– enfant devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays ;
– enfant ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs) ;
– enfant résidant en Île-de-France ou en Guyane ;
– enfant dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux notamment enfants vivant dans des conditions de logement défavorables (habitat précaire ou surpeuplé) ou socio-économiques défavorables ou précaires (en particulier parmi les bénéficiaires de la CMU, CMUc, AME, etc.) ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie.

Tout enfant dont les parents demandent la vaccination doit être vacciné sauf contre-indication.
Cette vaccination est réalisée par un(e) médecin, un(e) sage-femme ou par un(e) infirmièr(e) sur prescription médicale.
Réalisation de la vaccination :
– chez les enfants à risque élevé de tuberculose (définis ci-dessus), la vaccination BCG doit être réalisée au plus tôt, si possible à la naissance ou au cours du premier mois de vie, sans nécessité d'IDR à la tuberculine préalable ;
– chez des enfants appartenant à l'une des catégories à risque élevée définies ci-dessus et non vaccinés, la vaccination doit être réalisée jusqu'à l'âge de 15 ans ;
– l'IDR à la tuberculine préalable à la vaccination doit être réalisée à partir de l'âge de 3 mois afin de rechercher une infection liée à une contamination après la naissance ;
– le BCG est contre-indiqué en cas de déficit immunitaire [2]. Chez les enfants nés de mère infectée par le VIH, la vaccination doit être reportée jusqu'à obtention de la preuve de l'absence d'infection de l'enfant par le VIH ;
– en dehors des professionnels soumis à l'obligation vaccinale, la vaccination BCG n'est pas recommandée après l'âge de 15 ans.

CONSENSUS

[1] Prise en charge de la tuberculose, *SPLF*, 2004, www.splf.org
[2] Circulaire DGS/SD5C n° 2004-373 du 11/10/2004 relative à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et à la pratique des tests tuberculiniques, *DGS*, 2004, www.sante.gouv.fr
[3] Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la suspension de l'obligation de vaccination par le vaccin BCG chez les enfants et les adolescents, *Direction générale de la santé*, 2007

* Continent africain dans son ensemble, continent asiatique dans son ensemble, y compris les pays du Proche et Moyen-Orient, pays d'Amérique centrale et du Sud, pays d'Europe centrale et de l'Est y compris les pays de l'ex-URSS, Union Européenne : Bulgarie, Estonie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Portugal, Roumanie.

ANTITUBERCULEUX - ANTIBIOTIQUES (5)

■ Éthambutol

DEXAMBUTOL					
Tuberculose chez l'adulte : 20 mg/kg/j en 1 prise le matin à jeun (max. 2 g/j) soit en général 2 à 3 cp. x 1/j	50 cp. à 500 mg	5,43	I	65 %	0,11
MYAMBUTOL					
Idem ; si voie orale impossible : 20 mg/kg/j en 1 inj./j IM ou perf. IV dans 250 mL G5 %	50 cp. à 400 mg 50 amp. à 1 g	4,44 HOP	I I	65 %	0,09

PROPRIÉTÉS

Antituberculeux majeur, bactériostatique, actif aussi sur *M. kansasii, M. avium* ; excellente diffusion tissulaire et pénétration intracellulaire ; demi-vie = 4 h, élimination urinaire ; pas de passage dans le lait maternel.

INDICATIONS

Tuberculose sous toutes ses formes (en association avec d'autres **antituberculeux**) ; infections à mycobactéries atypiques sensibles ; la posologie peut être portée à 25 mg/kg/j (durée max. : 2 mois) en cas de rechute ou de résistance du BK aux autres **antituberculeux**.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à l'**éthambutol**.
Névrite optique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance rénale : diminuer les doses, à 15 mg/kg/j si clairance créatinine < 100 mL/min, et 10 mg/kg/j si clairance créatinine < 70 mL/min ; si dialyse : 5 mg/kg/j (et 7 mg/kg/j les jours de dialyse) ; surveiller les taux sériques.
Donc : bilan rénal avant traitement !

Examen ophtalmologique initial, puis à J15, J30, puis tous les mois (surtout si alcoolisme, tabagisme, diabètes, lésions oculaires antérieures, traitement conjoint par l'**isoniazide**, le **disulfirame**, les **anti-inflammatoires**, les **antipaludéens** de synthèse) : acuité visuelle, champ visuel, vision des couleurs, fond d'œil ; arrêt immédiat de l'**éthambutol** au moindre signe de névrite optique (les troubles régressent généralement en quelques mois) ; cette toxicité est favorisée par le surdosage et l'insuffisance rénale.
Grossesse et **allaitement** : utilisation possible.

EFFETS SECONDAIRES

Rares : troubles oculaires à type de névrite optique rétrobulbaire (souvent axiale), avec baisse de l'acuité visuelle, scotome central, rétrécissement du champ visuel, et dyschromatopsie rouge/vert.
Exceptionnels : nausées, vomissements, rash cutané allergique, vertiges, confusion, hyperuricémie, leucopénie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Topiques gastro-intestinaux : espacer la prise de 2 h au moins.

ANTITUBERCULEUX (6) - ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES

■ Isoniazide + rifampicine + pyrazinamide

RIFATER					
Tuberculose chez l'adulte : 1 cp./10 à 12 kg de poids corporel en 1 prise/j le matin, pendant les 2 premiers mois de traitement (en général : 5 cp./j)	60 cp. à : 50 mg **isoniazide** + 300 mg **pyrazinamide** + 120 mg **rifampicine**	25,24	I	65 %	0,42

■ Isoniazide + rifampicine

RIFINAH					
Tuberculose chez l'adulte : 1 cp./30 kg de poids corporel en 1 prise/j le matin, pendant les 4 derniers mois de traitement (en général : 2 cp./j)	30 cp. à 150 mg **isoniazide** + 300 mg **rifampicine**	22,01	I	65 %	0,73

PROPRIÉTÉS
Voir pour chaque DCI.

INDICATIONS
Voir pour chaque DCI.

CONTRE-INDICATIONS
Voir pour chaque DCI.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Voir pour chaque DCI.

EFFETS SECONDAIRES
Voir pour chaque DCI.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Voir pour chaque DCI.
L'hépatotoxicité de leurs composants s'accumule, donc surveillance clinico-biologique rapprochée !
D'autres **antituberculeux** (tels l'**éthambutol**, la **streptomycine**) peuvent être associés.

Ces formes combinées permettent une administration simplifiée, et *a priori* une meilleure observance ; par ailleurs, en cas de mauvaise observance, elles évitent la sélection d'un mutant résistant.

VACCIN ANTITUBERCULEUX : BCG

■ BCG

VACCIN BCG SSI					
Prévention de la tuberculose : inj. intradermique de 0,05 mL (enfant < 1 an) à 0,1 mL (enfant > 1 an, adulte)	1 fl. pdre + solv. + nécess. inj. (1 mL) 5 fl. pdre + solv. + nécess. inj. (1 mL)	11,10 HOP		65 %	11,10

PROPRIÉTÉS

Vaccin préparé à partir de bacilles vivants atténués (souche de Calmette et Guérin) ; efficacité estimée à 50 % pour les formes pulmonaires et à 80 % pour les formes disséminées, surtout chez l'enfant.

INDICATIONS

Prévention de la tuberculose de primo-infection (cf. Propriétés) ; obligatoire avant l'entrée en collectivité (décret nº 96-775 du 05/09/96) et avant 6 ans.

CONTRE-INDICATIONS

Déficit de l'immunité cellulaire, comme le sida (enfants de mère VIH+ : attendre quelques mois pour connaître le statut VIH de l'enfant ; vacciner si séronégatif).
Contre-indication temporaire : dermatose évolutive.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : à éviter (vaccin vivant).
Vérifier (sauf chez le nouveau-né) la négativité des réactions tuberculiniques.
Conserver à l'obscurité et au froid (+ 4 à + 8°C) ; ne pas conserver > 4 h après reconstitution.
Technique : injection intradermique stricte (donnant une papule « en peau d'orange ») de 0,1 mL de vaccin reconstitué (demi-dose = 0,05 mL chez l'enfant < 1 an), à la face externe du tiers moyen du bras gauche.
Contrôler les tests tuberculiniques 3 à 12 mois plus tard ; si positifs, recontrôler à 11 ans ; si négatifs (5-10 % des cas) : revacciner une fois par voie intradermique.

EFFETS SECONDAIRES

Suites normales : un nodule apparaît après 2 à 4 sem., pouvant s'ulcérer (puis il s'assèche, laissant une cicatrice indélébile, dans 90 % des cas) : pansements secs.
Dans 10 % des cas : adénite (disparaît en 1 mois ; ne pas ponctionner), rarement suppurée.
Très rare : ostéite.
Exceptionnel : BCGite généralisée (terrain : immunodépression majeure) → traitement anti-BK.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Cette vaccination peut être associée à toute autre vaccination.

Le dépistage et le traitement efficace, bien suivi, des patients contagieux atteints de tuberculose-maladie constituent l'arme majeure contre la dissémination de la maladie.

PNEUMOCONIOSES (1)

Ce sont des maladies respiratoires en rapport avec l'accumulation dans le parenchyme pulmonaire de particules inhalées (< 5 µm), souvent fibrogènes.
Il s'agit surtout de silice, amiante, fer, souvent mixte.

Généralités

Pas de traitement curatif spécifique !

Le traitement est uniquement symptomatique : oxygénothérapie en cas d'insuffisance respiratoire, prévention des complications (arrêt du tabac, vaccinations antigrippale et antipneumococcique, traitement précoce des surinfections, etc.).

Intérêt de la PRÉVENTION +++ :
– collective : contrôle de l'air (< 1 fibre/cm³), interdiction de flocage, protection des zones contaminées, réglementation des déchets ;
– individuelle : port d'un masque protecteur, etc.

Signes cliniques tardifs

Intérêt du DÉPISTAGE radiologique annuel (± EFR) chez les sujets exposés.

Remarques

La recherche par un laboratoire spécialisé (« LEPI ») de particules dans le lavage bronchiolo-alvéolaire est utile au diagnostic, mais non nécessaire pour la reconnaissance (et réparation) de la maladie si l'exposition est évidente.
Le diagnostic est radiologique chez un sujet exposé ; les épreuves fonctionnelles respiratoires servent à évaluer le handicap.
Le développement de ces pneumoconioses est souvent très lent, et peut survenir des années après l'exposition ; les tableaux de maladies professionnelles fixent cependant des « délais de prise en charge » théoriques (délai au-delà duquel la maladie ne serait plus considérée, *a priori*, comme liée à l'exposition, jugée trop ancienne) ; il est de 15 ans pour la silicose, 20 ans pour l'asbestose et 40 ans pour le mésothéliome.

Silicose

Elle est liée à l'inhalation de dioxyde de silice.
C'est la plus fréquente des pneumoconioses en France.
Exposition à la silice chez les mineurs, dans les entreprises de sablage, chez les prothésistes dentaires.

Complications :
– tuberculose*,
– mycobactérie atypique (*M. kansasii*),
– greffe aspergillaire,
– pneumothorax,
– nécrose aseptique d'une masse pseudotumorale,
– suppuration bronchique chronique,
– BPCO,
– hémoptysie,
– association à une sclérodermie (syndrome d'Erasmus),
– association à une polyathrite rhumatoïde (syndrome de Caplan-Collinet),
– insuffisance respiratoire chronique .

Asbestose

C'est une fibrose pulmonaire liée à l'inhalation de fibres d'amiante.
Métiers où l'exposition est la plus forte : construction navale, calorifugeage (électriciens et plombiers), plaquettes de frein, produits du ciment, industrie du textile.
D'autres pathologies sont liées à cette exposition (*cf.* tableau : Cancer bronchopulmonaire provoqué par l'inhalation de poussières d'amiante) :
– plaques pleurales calcifiées ou non ;
– pleurésie exsudative bénigne (faire une thoracoscopie avec biopsies pour éliminer un mésothéliome !) ;
– mésothéliome malin ;
– cancer bronchopulmonaire (ouvrant droit à réparation même si tabagisme associé).

L'amiante est un puissant cofacteur cancinogène du tabac, responsable de cancers bronchopulmonaires.

* Complications ouvrant droit à réparation

PNEUMOCONIOSES (2)

Bérylliose

• C'est une granulomatose due à l'exposition au béryllium, reconnue comme maladie professionnelle.
• Le tableau, dans sa forme chronique, est proche de celui de la sarcoïdose.
• Elle est retrouvée chez les prothésistes dentaires et dans l'industrie de l'électronique et des céramiques.

Réparation

Les pneumoconioses sont des maladies professionnelles indemnisables, c'est-à-dire ouvrant droit à réparation.

Principe

Il y a présomption d'origine (surtout si les délais maximaux de prise en charge sont respectés).

En cas de maladie bien caractérisée, elle peut être reconnue même si les « délais de prise en charge » sont dépassés (et idem pour la durée minimale d'exposition !).
Seuls les salariés sont indemnisés.

Types d'indemnisation

• Indemnité de changement d'emploi (si anomalie radiologique isolée).
• Soins gratuits (si en rapport avec l'affection).
• Rente, dont le taux est fixé en fonction de l'IPP (incapacité partielle permanente), si atteinte fonctionnelle.
• ITT (incapacité temporaire totale) lors des complications reconnues dans les tableaux.

En pratique

1) Le médecin qui diagnostique la pneumoconiose doit faire un certificat médical descriptif en 3 exemplaires.
2) C'est au patient de faire la déclaration (accompagnée du certificat médical) auprès de son centre de Sécurité sociale, en détaillant l'exposition professionnelle.
3) Le médecin-conseil de ce centre constituera un dossier, pourra prendre l'avis d'un « médecin agréé en matière de pneumoconiose » ou transmettre le dossier au CRRMP (Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles) qui imposera son avis pour les cas les plus litigieux.
4) À l'issue de cette expertise, la maladie est reconnue et un taux d'IPP est proposé.
À noter qu'une enquête administrative est également menée pour retrouver l'employeur et confirmer l'exposition.
Une collaboration étroite avec le médecin du travail est nécessaire dans l'intérêt du patient (établissement du calendrier professionnel, aménagement du poste ou reclassement professionnel).

MALADIES PROFESSIONNELLES LIÉES À UNE EXPOSITION À L'AMIANTE (1)

Stratégie de surveillance médicale des personnes exposées ou ayant été exposées à l'amiante (extrait de la conférence de consensus de janvier 1999) [1]

Expositions fortes

Il est recommandé que l'organisation des bilans périodiques débute 10 ans après le début de l'exposition.
Le premier de ces bilans comporte :
– un examen clinique ;
– un scanner thoracique ;
– des EFR comportant une spirométrie et une courbe débit-volume.
Ces bilans doivent être répétés tous les 6 ans.
Dans l'intervalle doivent être organisés tous les 2 ans des bilans comportant :
– un examen clinique ;
– une radiographie thoracique.

Expositions intermédiaires

Il est recommandé que l'organisation des bilans périodiques débute 20 ans après le début de l'exposition.
Le premier de ces bilans comporte :
– un examen clinique ;
– une radiographie thoracique, suivie, en cas d'anomalies et si nécessaire, d'un scanner thoracique ;
– des EFR comportant une spirométrie et une courbe débit-volume.
Puis tous les 2 ans et à 4 reprises, doit être entrepris un bilan comportant :
– un examen clinique ;
– une radiographie thoracique.
30 ans après le début de l'exposition, doit être entrepris un bilan comportant :
– un examen clinique ;
– un scanner thoracique ;
– des EFR comportant une spirométrie et une courbe débit-volume.
Ce bilan sera répété tous les 10 ans et, dans l'intervalle, doivent être réalisés tous les 2 ans des bilans comportant :
– un examen clinique ;
– une radiographie thoracique.

Cancer bronchopulmonaire provoqué par l'inhalation de poussières d'amiante

Désignation de la maladie	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Cancer bronchopulmonaire primitif	40 ans (sous réserve d'une exposition de 10 ans).	– Travaux directement associés à la production des matériaux contenantde l'amiante. – Travaux nécessitant l'utilisation d'amiante en vrac. – Travaux d'isolation utilisant des matériaux contenant de l'amiante. – Travaux de retrait d'amiante. – Travaux de pose et de dépose de matériaux isolants contenantde l'amiante. – Travaux de construction et de réparation navale. – Travaux d'usinage, de découpe et de ponçage de matériaux contenantde l'amiante. – Fabrication de matériels de friction. – Travaux d'entretien ou de maintenance effectués sur des équipementscontenant des matériaux à base d'amiante.

CONSENSUS

[1] Élaboration d'une stratégie de surveillance médicale clinique des personnes exposées à l'amiante, *Ministère du Travail*, 1999

MALADIES PROFESSIONNELLES LIÉES À UNE EXPOSITION À L'AMIANTE (2)

Affections professionnelles consécutives à l'inhalation de poussières d'amiante.*

Désignation des maladies	**Délai de prise en charge**	**Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies** *(Cette liste est commune à l'ensemble des affections désignées aux paragraphes A, B, C, D et E)*
A - Asbestose : fibrose pulmonaire diagnostiquée sur des signes radiologiques spécifiques, qu'il y ait ou non des modifications des explorations fonctionnelles respiratoires. Complications : insuffisance respiratoire aiguë, insuffisance ventriculaire droite.	35 ans (Sous réserve d'une durée d'exposition de 2 ans)	Travaux exposant à l'inhalation de poussières d'amiante notamment : • extraction, manipulation et traitement de minerais et roches amiantifères. Manipulation et utilisation de l'amiante brut dans les opérations de fabrications suivantes : • amiante-ciment ; amiante-plastique ; amiante textile ; amiante-caoutchouc ; carton, papier et feutre d'amiante enduit ; feuilles et joints en amiante ; garnitures de friction ; produits moulés ou en matériaux à base d'amiante et isolants. Travaux de cardage, filage, tissage d'amiante et confection de produits contenant de l'amiante. Application, destruction et élimination de produits à base d'amiante : • amiante projeté ; calorifugeage au moyen de produits contenant de l'amiante ; démolition d'appareils et de matériaux contenant de l'amiante ; déflocage. Travaux de pose et de dépose de calorifugeage contenant de l'amiante. Travaux d'équipement, d'entretien ou de maintenance effectués sur des matériels ou dans des locaux et annexes revêtus ou contenant des matériaux à base d'amiante.
B - Lésions pleurales bénignes avec ou sans modifications des explorations fonctionnelles respiratoires :		
• Pleurésie exsudative	35 ans (Sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	
• Plaques calcifiées ou non, péricardiques ou pleurales, unilatérales ou bilatérales, lorsqu'elles sont confirmées par un examen tomodensitométrique	40 ans	
• Épaississement de la plèvre viscérale, soit diffus, soit localisé lorsqu'il est associé à des bandes parenchymateuses ou à une atélectasie par enroulement. Ces anomalies constatées en l'absence d'antécédents de pleurésie de topographie concordante de cause non asbestosique devront être confirmées par un examen tomodensitométrique	35 ans (Sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	
C –Dégénérescence maligne bronchopulmonaire compliquant les lésions parenchymateuses et pleurales bénignes ci-dessus mentionnées.	35 ans (Sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	
D –Mésothéliome malin primitif dela plèvre, du péritoine,du péricarde.	40 ans	
E –Autres tumeurs pleurales primitives.	40 ans (Sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	

* Le délai de prise en charge est le délai maximal entre la cessation de l'exposition à l'amiante et la première constatation médicale de la maladie (cependant, même s'il n'est pas respecté, il faut faire une déclaration). La liste des travaux (colonne de droite) est indicative et reste donc ouverte (une déclaration doit être faite même si l'exposition à l'amiante s'est produite lors d'un travail ou d'un métier non mentionné ici).

PNEUMOTHORAX (1)

Le diagnostic est clinico-radiologique, sur un cliché de thorax en inspiration.

La radio de thorax en expiration forcée peut être dangereuse (aggravation de la compression médiastinale, risque de rupture de bride) et ne doit donc être demandée que dans un 2e temps, si le pneumothorax n'est pas visible en inspiration. Son intérêt est limité.

Circonstances de survenue

Pneumothorax spontané

• « Idiopathique bénin » : sujet jeune, longiligne ; souvent bien toléré.
• Ou sur poumon pathologique (tuberculose, pneumocystose, BPCO-emphysème, asthme aigu grave, histiocytose X, etc.) : drainage obligatoire.

Le tabac est un facteur de risque majeur (x 20) de survenue de pneumothorax.

Pneumotorax provoqué

• Traumatique : plaie du thorax, fracture de côte.
• Iatrogène : ponction pleurale (pneumothorax bénin le plus souvent), biopsie pleurale, biopsie pulmonaire trans-bronchique ou sous scanner, cathéter sous-clavier, ventilation assistée (surtout si PEEP : drainer en urgence !).

Recherche des signes de gravité

Signes cliniques = tamponnade gazeuse

1) Détresse respiratoire : fréquence respiratoire > 25/min, dyspnée intense, cyanose, impossibilité de parler.
2) Signes cardiovasculaires : turgescence jugulaire, pouls paradoxal, fréquence cardiaque > 120/min, hypotension artérielle (PAS < 90 mmHg).
3) Signes neurologiques : troubles de la vigilance.

Signes radiologiques

• Pneumothorax compressif avec déviation médiastinale.
• Bride (risque d'hémorragie) ou hémopneumothorax.
• Pneumothorax bilatéral.
• Poumon pathologique sous-jacent ou pneumothorax sur poumon unique.

L'existence d'un hémothorax associé est toujours un signe de gravité (risque de choc hémorragique).

Conduite à tenir

Plusieurs situations se présentent.

Pneumothorax « suffocant »

Avec signes de compression (phénomène de soupape).
• « Décompression » à l'aiguille (IM) en extrême urgence : ponction 2e espace intercostal, ligne médioclaviculaire ; on laisse l'aiguille en place, faisant communiquer la cavité pleurale avec l'air ambiant (but : ramener la surpression pleurale à la pression atmosphérique) jusqu'à la mise en place d'un drain.
• Oxygène 6-8 L/min, avec contrôle des gaz du sang.
• Perfusion « garde-veine » et éventuel remplissage vasculaire (surtout si hémothorax associé).

Pneumothorax complet, ≥ 3 cm de la paroi, et/ou mal toléré, et/ou sur poumon pathologique

• La pose d'un drain est indiquée.
• O_2 en fonction de la tolérance.
• Voie d'abord veineuse.

Pneumothorax idiopathique récent (< 48 h), complet bien toléré, < 3 cm de la paroi (< 20 % du volume hémithoracique), sur poumon sain, sans signe de gravité clinique ou radiologique

Plusieurs possibilités :
• Surveillance simple sans drainage le plus souvent :
– repos strict,
– arrêt du tabac,
– **antitussif** type **codéine** (***NÉO-CODION***) : 1 càs x 3-4/j,
– **antalgiques** type **paracétamol** (***DOLIPRANE***), jusqu'à 6 cp./j,
– surveillance radiologique quotidienne (le poumon revient à la paroi en quelques jours).
• Drainage par drain classique ou *Pleurocath* (drain de 2-3 mm de calibre, à poser dans le 2e espace intercostal, ligne médioclaviculaire).
• Exsufflation à l'aiguille (peu utilisée en France).

PNEUMOTHORAX (2)

Dans certains cas

Si le patient est bien inséré socialement, entouré, et a un premier pneumothorax minime, parfaitement bien toléré, la mise au repos est possible à domicile :
– bien informer le patient du risque d'aggravation : rappeler un médecin d'urgence en cas de dyspnée ou de nouvelle douleur ;
– le revoir avec un cliché de thorax à 24 h, 72 h, puis en fonction de l'évolution (ex. : J5, J10).
Dans tous les autres cas, une hospitalisation est nécessaire.

En l'absence d'anomalie radiologique parenchymateuse, chez un sujet jeune, aucun bilan n'est nécessaire après un 1er pneumothorax.
En cas de récidive, on pourra réaliser un scanner thoracique en coupes fines (recherche d'emphysème) et des EFR.

Indications chirurgicales = symphyse pleurale

La symphyse pleurale (accolement des 2 feuillets) est le plus souvent réalisée par abrasion pleurale sous vidéothoracoscopie (efficacité > 95 %). Elle peut être réalisée d'emblée ou après drainage en fonction de la tolérance et de la facilité d'accès à une prise en charge chirurgicale.

Indications indiscutables :
– récidive controlatérale d'un pneumothorax spontané,
– 3e épisode homolatéral (2e récidive),
– persistance d'un bullage > 5 j.
Indications à discuter :
– après le 2e épisode homolatéral (1re récidive),
– profession ou activité à risque.

Mesures associées

Informer le patient

Risque de récidive dans 1/3 des cas, homolatéral (le plus souvent) ou controlatéral, surtout dans les 2 ans qui suivent. Augmentation du risque en cas de tabagisme actif.

Conseils

- Arrêt définitif du tabac : consultation antitabac, **substituts nicotiniques**.
- Éviter : instruments à vent, et autres efforts à glotte fermée.
- Voyages en avion déconseillés le 1er mois.
- « Contre-indication » des activités où la survenue d'un pneumothorax aurait des conséquences dramatiques : plongée sous-marine avec bouteilles, très haute montagne, parachutisme.

Drainage d'un pneumothorax

Prélever en urgence : NFS-plaquettes, groupage sanguin, hémostase.
Conditions d'asepsie, anesthésie locale à la ***XYLOCAÏNE*** 1 % (longer le bord supérieur de la côte inférieure).
Mise en place d'un drain dans le 5e espace intercostal sur la ligne axillaire antérieure (ou 2e espace intercostal sur la ligne médioclaviculaire), dirigé vers le haut.
À relier au système d'aspiration (–20 à –30 cm d'eau) → douleur pleurale (épaule) et quintes de toux fréquentes ; surveiller le bullage, traire le drain toutes les 8 h (pour s'assurer qu'il n'est pas bouché).
Radio de thorax de contrôle (immédiatement puis au moins 1/j).
La fin du bullage (le plus souvent en quelques minutes) traduit le retour du poumon à la paroi (à confirmer par la radio).
24 h après l'arrêt du bullage, clamper le drain.
Puis attendre encore 12 à 24 h : si le poumon ne s'est pas redécollé, retirer le drain (si récidive après clampage, remettre en aspiration, etc.).
Rarement, le bullage persiste plusieurs jours (= persistance d'une brèche) : envisager la chirurgie après 5 j de bullage persistant.

ÉPANCHEMENT PLEURAL LIQUIDIEN (1)

Rappel

L'épanchement pleural liquidien est défini par la présence de liquide dans la grande cavité pleurale.

La présence d'un épanchement pleural est toujours pathologique.

Le diagnostic repose sur l'analyse des caractéristiques macroscopiques et microscopiques du liquide pleural.

Diagnostic clinique = « trépied pleurétique » :
– auscultation : diminution ou abolition du murmure vésiculaire;
– percussion : matité liquidienne, déclive;
– palpation : diminution ou abolition des vibrations vocales.

Examens complémentaires

Radiographie de thorax face + profil :
– opacité liquidienne, dense, homogène, déclive ;
– disparition du cul-de-sac pleural, ligne de Damoiseau.

Une ponction pleurale exploratrice doit être réalisée devant tout épanchement (lorsque la quantité de liquide le permet).

• *Analyse macroscopique :*
– purulent : pleurésie purulente ;
– sang : hémothorax;
– clair, jaune citrin : exsudat ou transsudat ;
– séro-hématique : exsudat le plus souvent ;
– aspect blanc lactescent : chylothorax (TG > 5g/L).

• *Biochimie :* Protides, LDH, glucose, pH.

• *Cytologie :* Numération et formule, recherche de cellules anormales.

• *Bactériologie standard.*

• *Recherche de BK :* examen direct et mise en culture.

Autres examens selon le contexte :
– biologie : NFS, ionogramme, urée, créatinine, LDH, protides, VS, CRP, hémocultures si fièvre ;
– TDM thoracique / fibroscopie bronchique selon les étiologies ;
– biopsie pleurale : à l'aiguille au lit du malade ou vidéothoracoscopie ;
– IDR à la tuberculine ;
– bilan immunologique : anticorps antinucléaires, facteur rhumatoïde.

Pleurésies à liquide clair

En cas de pleurésie à liquide clair ou séro-hématique, il est nécessaire de déterminer s'il s'agit d'un exsudat ou d'un transsudat.

Critères de Light (1972) : la présence d'au moins un seul critère définit un exsudat

Critère	EXSUDAT	TRANSSUDAT
Protides pleural/sérique	> 0,5	≤ 0,5
LDH pleural/sérique	> 0,6	≤ 0,6
LDH (UI/L)	> 200	≤ 200

Diagnostic étiologique

► *Transsudats*
• Insuffisance cardiaque gauche.
• Syndrome néphrotique.
• Insuffisance hépatocellulaire.
• Syndrome de Demons-Meigs secondaire à une tumeur bénigne de l'ovaire.
• Autres : péricardite chronique constrictive, myxœdème.

► *Exsudats*
• Pleurésie tuberculeuse : à prédominance lymphocytaire, glycopleurie basse.
• Pleurésies parapneumoniques : liquide stérile, riche en PNN altérés. Risque d'évolution défavorable : pH < 7,2, LDH > 1 000 UI/L, glycopleurie basse.
• Pleurésies néoplasiques : pleurésies métastatiques, mésothéliome pleural, hémopathies malignes.
• Pleurésie bénigne liée à l'amiante.
• Embolie pulmonaire : épanchement de faible abondance, séro-hématique.
• Collagénoses : polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé.
• Causes digestives : pancréatite, épanchement réactionnel en regard d'un foyer sous-phrénique, rupture œsophagienne.
• Syndrome de Dressler.
• Iatrogènes : lupus induit, radiothérapie.
• Pleurésie virale : diagnostic d'exclusion.

En cas d'exsudat, l'examen clé est alors la **biopsie pleurale** (à l'aveugle), à la recherche principalement d'une tuberculose ou d'une néoplasie (surtout après 45 ans) ; en cas de négativité, on pourra alors discuter une **vidéothoracoscopie** avec biopsies multiples dirigées.

ÉPANCHEMENT PLEURAL LIQUIDIEN (2)

Pleurésies purulentes

Elles sont le plus souvent la complication d'une pneumopathie bactérienne, sur un terrain particulier (éthylisme, mauvais état bucco-dentaire, diabète, cancer, etc.).
En plus du syndrome d'épanchement liquidien, il existe un syndrome infectieux (T° > 39° C, frissons, altération franche de l'état général) associé à une douleur basi-thoracique et à de la toux.
La ponction pleurale ramène un liquide purulent, parfois un liquide louche exsudatif avec polynucléaires neutrophiles altérés.

> Une fibroscopie bronchique et un scanner thoracique doivent être réalisés afin d'éliminer une pathologie pulmonaire sous-jacente, en particulier un cancer bronchique.

Chylothorax

Il s'agit d'une pleurésie contenant des chylomicrons. Le chylothorax est le plus souvent secondaire à un obstacle ou une lésion des voies lymphatiques (tumeur médiastinale, plaie du canal thoracique, lymphangioléiomyomatose).
La ponction pleurale retrouve un liquide d'aspect laiteux avec des triglycérides > 5g/L.

Principes du traitement

En cas de mauvaise tolérance : oxygénothérapie, remplissage vasculaire, évacuation en urgence (ponction puis drainage).

Exsudats

Traitement étiologique : le traitement est en premier lieu celui de la pathologie responsable.
Traitement spécifique :
– évacuation la plus complète possible de l'épanchement pleural (ponction, drainage) ;
– kinésithérapie pleurale prolongée.
En cas d'épanchement récidivant, en particulier d'origine néoplasique, il est possible de réaliser une symphyse pleurale :
– talcage sous vidéo-thoracoscopie;
– talcage par l'orifice du drain au lit du malade (efficacité inconstante).

Transsudats

Le traitement est principalement étiologique. Il est parfois nécessaire de réaliser des ponctions pleurales évacuatrices itératives en cas de mauvaise tolérance respiratoire. Il n'y a pas en général d'indication au drainage thoracique.

Pleurésie purulente

Il s'agit d'une urgence thérapeutique.
Traitement antibiotique probabiliste, efficace sur les germes anaérobies, secondairement adapté à l'antibiogramme : **amoxicilline + acide clavulanique**, ***AUGMENTIN*** 1g x 3/j pour une durée de 4 à 6 sem.
Drainage thoracique parfois associé à des lavages de la cavité pleurale (sérum physiologique + ***BÉTADINE***) ou à une fibrinolyse intrapleurale en de pleurésie enkystée (**urokinase**).
Kinésithérapie pleurale prolongée, elle vise à réduire les séquelles fibreuses pleurales.
Rechercher des foyers infectieux (dents ++) et les éradiquer.

Chylothorax

Ponctions pleurales répétées.
Régime pauvre en graisse ne contenant que des triglycérides à chaîne moyenne, voire nutrition parentérale.
Parfois traitement chirurgical : ligature ou suture du canal thoracique.

ÉPANCHEMENT PLEURAL LIQUIDIEN (3)

Ponction pleurale

• Prémédication éventuelle (en l'absence de contre-indication) par ***ATROPINE*** 0,5 mg IM (± ***VALIUM*** 1/2 amp. en sublingual).
• Malade assis (dos vertical) au bord du lit, les bras appuyés en avant sur sa tablette de lit, haut située ; on se place dans son dos.
• Désinfection ; gants stériles.
• Anesthésie locale si l'on souhaite faire une évacuation du liquide, ou si l'on doit ponctionner avec un gros trocart : ***XYLOCAÏNE*** 1 % à injecter tout le long du trajet de la ponction.
• Ponction avec seringue de 20 mL adaptée à une aiguille **IM longue** ; en **pleine matité** (percussion !), souvent 1 espace sous la pointe de l'omoplate, **perpendiculairement** à la paroi, au ras du **bord supérieur de la côte inférieure** de l'espace intercostal :
– en maintenant constamment une **dépression** dans la seringue (tirer sur le piston juste après le passage de la peau), on arrête de progresser dès que le liquide afflue dans la seringue (= on a franchi la plèvre pariétale) ;
– on aspire alors dans la seringue 20 mL de liquide (ponction exploratrice), puis on retire l'ensemble seringue-aiguille d'un geste sec, et on « noie » les plans de la paroi en la « massant » ; puis pansement simple.
• **Ponction évacuatrice** : on adapte, entre l'aiguille et la seringue, un robinet à 3 voies relié à une tubulure, branchée elle-même à un bocal d'aspiration ; celle-ci doit être douce (–20 à –30 cm d'eau).
Ne pas retirer plus de 1 à 1,5 L à chaque ponction ; arrêter en cas de douleur vive, de dyspnée, de quinte de toux, de malaise.
• Faire TOUJOURS une **radio de thorax** de contrôle après la ponction !

CANCER BRONCHIQUE PRIMITIF (1)

Rappel épidémiologique

2e cause de cancer chez l'homme et 4e chez la femme en France.
Augmentation avec l'âge (âge médian 60-65 ans) avec prédominance masculine (sex ratio 6/1), mais augmentation nette de l'incidence chez la femme.
1re cause de mortalité par cancer en France (27 000/an) et dans le monde, incidence proche de la mortalité (28 000 nouveaux cas par an en France).
Survie à 5 ans tous stades confondus : 10 %.

Facteurs de risque

Tabac = facteur de risque principal

Carcinogène puissant (> 40 substances cancérigènes) et facteur potentialisant les autres carcinogènes (association tabac-amiante ++).
Risque majeur en cas de tabagisme actif (risque multiplié par 5 à 100 en fonction de la consommation) et en cas de tabagisme passif (x 1,3).

> 90 % des cas sont des fumeurs.
> La durée du tabagisme augmente plus le risque relatif que le nombre de cigarettes/j ; il n'y a pas de seuil en dessous duquel fumer n'augmenterait pas le risque de cancer bronchique (risque augmenté même par le tabagisme passif) ; après sevrage, le risque diminue au bout de 5 ans, sans rejoindre celui des non-fumeurs !
> Tous les types histologiques de cancer bronchique sont concernés.

Autres facteurs de risque (exposition professionnelle ++)

- Amiante : risque relatif x 10 ; synergie avec le tabac : risque relatif 100 (*cf.* pneumoconioses).
- Autre exposition professionnelle : radiations ionisantes (minerais radioactifs), fer, chrome, arsenic, bischlorométhyléther, nickel, etc.

Éléments intervenant dans la décision thérapeutique

2 types histologiques

- Cancer bronchique non à petites cellules : 80 % (CBNPC) :
  – épidermoïde (30-40 %),
  – adénocarcinome (30-40 %) : en augmentation, surtout chez les femmes,
  – grandes cellules/indifférencié (5-10 %).
- Cancer bronchique à petites cellules : 20 % (CBPC).

Stade de la maladie

- Extension métastatique.
- Classification TNM (pour les « non à petites cellules »).

État général

Échelle de performance, comorbidités.
Score OMS (PS : *Performance Status*) :
– 0 : activité normale;
– 1 : patient ambulatoire;
– 2 : alitement < 50 % du temps;
– 3 : alitement > 50 % du temps;
– 4 : patient confiné au lit.

Examens complémentaires

Diagnostic histologique

- Fibroscopie bronchique avec biopsies bronchiques (une fibroscopie bronchique normale n'élimine pas le diagnostic de cancer bronchique).
- En cas de négativité : ponction-biopsie transpariétale sous TDM, biopsie d'une lésion à distance, médiastinoscopie ou vidéothoracoscopie.

Bilan d'extension

- TDM abdominale et surrénales ± échographie abdominale.
- TDM cérébrale parfois ± IRM cérébrale.
- Scintigraphie osseuse si douleurs osseuses.
- Tomographie par émission de positons (TEP).
- Biospsie ostéo-médullaire en cas de CBPC localisé au thorax.

CANCER BRONCHIQUE PRIMITIF (2) NON À PETITES CELLULES (1)

Rappel

Ce cancer est très peu chimiosensible.
Le seul traitement curatif est la **résection chirurgicale** ; mais seuls 15 % des cas sont opérables (sur le plan fonctionnel et carcinologique).

Stades TNM

Tumeur primitive (T)

• Tx : Tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions bronchiques, non visible en imagerie et en fibroscopie.
• T0 : Absence de tumeur.
• Tis : Carcinome *in situ*.
• T1 : Tumeur < 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale qu'une bronche lobaire à la fibroscopie bronchique.
• T2 : Tumeur avec l'un des critères suivants :
– > 3 cm dans sa plus grande dimension ;
– envahissement de la bronche souche à plus de 2 cm de la carène ;
– envahissement de la plèvre viscérale ;
– atélectasie ou pneumopathie obstructive étendue à la région hilaire, ne concernant pas la totalité du poumon.
• T3 : Tumeur quelle que soit sa taille avec l'un des critères suivants :
– extension à la paroi thoracique (incluant les tumeurs de l'apex);
– extension au diaphragme, à la plèvre médiastinale ou au feuillet pariétal du péricarde ;
– envahissement de la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ;
– atélectasie ou pneumopathie obstructive du poumon entier.
• T4 : Tumeur quelle que soit sa taille envahissant :
– médiastin, cœur, gros vaisseaux;
– trachée, carène, œsophage;
– corps vertébraux;
– épanchement péricardique ou pleural malin;
– nodules tumoraux satellites dans le même lobe.

Ganglions (N)

• Nx : Ganglions régionaux non évaluables.
• N0 : Absence de ganglions métastatiques régionaux.
• N1 : Métastases aux ganglions péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux, ou aux ganglions intrapulmonaires par extension directe.
• N2 : Métastases aux ganglions médiastinaux homolatéraux et aux ganglions sous-carénaires.
• N3 : Métastases aux ganglions médiastinaux controlatéraux, aux ganglions hilaires controlatéraux, aux ganglions scalènes ou sus-claviculaires.

Métastases (M)

• Mx : La présence de métastase ne peut être établie.
• M0 : Absence de métastases à distance.
• M1 : Présence de métastases à distance.

Stades

À partir des sous-groupes TNM, sont définis des stades permettant d'orienter la prise en charge des CBNPC :

STADE	TNM
0	Tis
IA IB	T1 N0 M0 T2 N0 M0
IIA IIB	T1 N1 M0 T2 N1 M0 T3 N0 M0
IIIA IIIB	T3 N1 M0 T1-3 N2 M0 T4 N0-2 M0 T1-4 N3 M0
IV	Quels que soient T et N, M1

CANCER BRONCHIQUE PRIMITIF (3) NON À PETITES CELLULES (2)

Pronostic (sous traitement)

La survie moyenne à 5 ans dépend du stade :
– 65 % pour stade IA;
– 55 % pour IB et IIA;
– 40 % pour IIB;
– 25 % pour IIIA;
– < 5 % pour IIIB et IV.

Bilan d'opérabilité

Sur le plan carcinologique

Le bilan d'extension de la maladie (*cf.* page précédente) permet la classification TNM ou en stades I à IV.

Sur le plan respiratoire

Principe : il faut que le VEMS postopératoire « prévisible » soit > 1 L ou 30 % de la valeur théorique.
On réalise donc des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) préopératoires, (avec scintigraphie pulmonaire et quantification de la vascularisation droite/gauche, gazométrie artérielle).
Lorsque la fonction respiratoire est limite, il est proposé de réévaluer le patient après une prise en charge pneumologique complète (arrêt du tabac, réadaptation à l'effort, kinésithérapie, prise en charge de la dénutrition).

Sur le plan cardiovasculaire

En fonction des antécédents et de l'examen clinique : ECG (d'effort), échographie cardiaque, Doppler des vaisseaux du cou, etc.

Formes opérables

• Stade IA : exérèse chirurgicale seule.
• Stades IB et II : chirurgie et chimiothérapie adjuvante.
• Stade IIIa opérable : chimiothérapie néo-adjuvante + chirurgie + chimiothérapie adjuvante.

Formes inopérables

Elles concernent la plupart des cas !

Stades IIIA non opérable et IIIB (localisé au thorax mais inopérable)

Association radiothérapie (65 grays) + polychimiothérapie à base de **cisplatine**.

Stade IV (métastatique)

(métastatique)
• Chimiothérapie avec évaluation après 3 cycles (améliore la survie de quelques semaines et la qualité de vie).
• Soins palliatifs si mauvais *performance status* (OMS 4).
• Une irradiation « palliative » est à envisager dans certains cas : irradiation encéphalique devant des métastases cérébrales, irradiation à visée antalgique devant des localisations osseuses symptomatiques.

Mesures associées

Arrêt du tabac : réduit les risques d'un 2e cancer et diminue la morbidité de l'intervention chirurgicale.

CANCER BRONCHIQUE PRIMITIF (4) - À PETITES CELLULES

Rappel

• Cancer très « agressif », à temps de doublement rapide ; **survie spontanée < 3 mois !**
• Fréquence des syndromes paranéoplasiques, surtout biologiques (syndrome de Schwartz-Bartter entraînant une hyponatrémie) et neurologiques (neuropathie sensitive de Denny-Brown, pseudo-myasthénie de Lambert-Eaton).
• Le traitement de référence des CBPC est la chimiothérapie. Sauf exception, il n'existe pas d'indication à un traitement chirurgical.

Bilan d'extension

(*cf.* pages précédentes)
Le but est de différencier les formes « apparemment » localisées au thorax (incluables dans un même champ d'irradiation) et les formes métastatiques ; la classification TNM n'est pas adaptée à ce type de cancer bronchique.
La biopsie ostéo-médullaire ne sera faite que si l'on n'a pas déjà mis en évidence de métastase avec le reste du bilan.

Stades

La classification des CBPC ne comprend que 2 stades correspondant à 2 prises en charge distinctes :
– stade localisé au thorax : tumeur limitée à un hémithorax pouvant être associée à une atteinte du médiastin ou des ganglions sus-claviculaires (homo ou controlatéraux) ;
– stade disséminé : dans tous les autres cas (atteinte métastatique, adénopathie extrathoracique à l'exclusion des aires ganglionnaires sus-claviculaires, lymphangite carcinomateuse, atteinte bilatérale).

Prise en charge

• **Stade localisé au thorax :**
– chimiothérapie;
– associée à la radiothérapie sur le lit tumoral et le médiastin : diminution de 25 % du risque de rechute locale.
• **Stade disséminé :** chimiothérapie seule.
En cas de rémission complète, une radiothérapie cérébrale prophylactique est réalisée permettant de diminuer le risque de métastases cérébrales.

Produits souvent utilisés en chimiothérapie du cancer à petites cellules :
Cisplatine (***CISPLATYL***)
Cyclophosphamide (***ENDOXAN***)
Doxorubicine (***ADRIBLASTINE***)
Étoposide (***VÉPÉSIDE***)

• **En cas de rechutes**
– si survient > 3 mois après l'arrêt du traitement initial : reprendre même chimiothérapie ;
– si survient ≤ 3 mois après l'arrêt du traitement initial : changer la chimiothérapie (**vinorelbine**, **gemcitabine**).

Pronostic sous traitement

• Pronostic beaucoup plus péjoratif que celui du CBNPC, à cause de rechutes quasi inéluctables même après rémission complète.
• Apparition d'une chimiorésistance.
• Forme localisée au thorax :
– réponse complète fréquente : 70 %;
– survie moyenne à 5 ans : 15 % (médiane de survie 18 mois).
• Forme disséminée :
– réponse complète plus rare : 30 % ;
– survie moyenne à 5 ans : < 5 % (médiane de survie 9 mois).

CANCER BRONCHIQUE PRIMITIF (5) - CHIMIOTHÉRAPIE

Chimiothérapie

Ces protocoles classiques ne sont donnés qu'à titre d'exemple ; d'autres protocoles sont aussi utilisés.
La dose est modulée en fonction de la surface corporelle (en m^2), calculée à partir du poids et de la taille.
Ces produits cytotoxiques doivent être perfusés par le biais d'un cathéter central (le plus souvent, veine jugulaire interne ou sous-clavière).

Cancer non à petites cellules

• À J1 :
– **mitomycine C** (***AMÉTYCINE***), 6 mg/m^2 ;
– **vinorelbine** (***NAVELBINE***), 25 mg/m^2 ;
– **cisplatine** (***CISPLATYL***), 80 mg/m^2 ;
– sous couverture antiémétique par ***SOLUMÉDROL*** 120 mg matin et soir, et ***ZOPHREN*** ou ***KYTRIL***, 1 amp. en perfusion avant le **cisplatine** ;
– une hyperhydratation intraveineuse (3 L/24 h) est débutée la veille du J1 et poursuivie jusqu'au lendemain matin (donc hospitalisation durant 2 nuits).
• À J15 :
Vinorelbine (***NAVELBINE***), 25 mg/m^2
(en perfusion sur 1 h en hospitalisation de jour).

Cancer à petites cellules

• À J1 :
– **cisplatine** (***CISPLATYL***), 100 mg/m^2 ;
– **cyclophosphamide** (***ENDOXAN***), 1 000 mg/m^2 ;
– **doxorubicine** (***ADRIBLASTINE***), 45 mg/m^2 ;
– **étoposide** (***VÉPÉSIDE SANDOZ***), 150 mg/m^2 ;
– sous couverture antiémétique par ***SOLUMÉDROL*** 120 mg matin et soir (J1 et J2), et ***ZOPHREN*** ou ***KYTRIL***, 1 amp. en perfusion avant le **cisplatine** ;
– une hyperhydratation intraveineuse (4 L/24 h) est débutée la veille du J1 et poursuivie jusqu'au lendemain matin du J2 (donc hospitalisation durant 3 nuits).
• À J2 :
étoposide (***VÉPÉSIDE SANDOZ***), 150 mg/m^2.

SUIVI EN VILLE DANS L'INTERCURE

Toxicité hématologique

• Prélever une NFS : à J10 (« nadir » = jour où la toxicité hématologique est maximale), ou en urgence en cas de fièvre (38,5°C ou 38°C à 2 reprises en quelques heures).
• Si polynucléaires neutrophiles < 500/mm^3 : hospitaliser pour isolement et traitement antibiotique parentéral.
• Si thrombopénie avec signes hémorragiques : hospitaliser pour transfusion de plaquettes.
• Si anémie < 7 g/dL : hospitaliser pour transfusion érythrocytaire.
• Prélever une NFS la veille de chaque cure (à reporter si neutrophiles < 500/mm^3).

Toxicité digestive

• En prévention : prescription systématique, à la sortie de l'hôpital, d'**antiémétiques**, type ***PRIMPÉRAN*** 1 cp. x 3/j, ou antagonistes de la sérotonine type ***ZOPHREN*** 8 mg, 1 cp. x 2/j, pendant 2 à 5 j.
• Autres toxicités à surveiller (**cisplatine**) :
– rénale : taux de créatinine avant chaque cure,
– neurologique : paresthésies,
– alopécie : le patient doit en être averti !

HÉMOPTYSIE

Définition

C'est le rejet de sang par la bouche, provenant des voies aériennes sous-glottiques (donc après un effort de toux +++).

Étiologie

Causes fréquentes (sang rouge)
- Dilatation des bronches (DDB) diffuse ou localisée (surinfectée, le plus souvent).
- Tuberculose active.
- Cancer bronchopulmonaire.

Causes cardiovasculaires
- Embolie pulmonaire (sang noirâtre).
- Rétrécissement mitral (ou insuffisance cardiaque gauche).

Chez un ancien tuberculeux, évoquer
- Rechute tuberculeuse ; dilatation des bronches séquellaire ; greffe aspergillaire dans une cavité résiduelle (aspergillome) ; broncholithiase ; cancer sur cicatrice.

Causes rares
- Tumeurs bronchiques bénignes ; malformations vasculaires (angiomes, séquestration pulmonaire) ; hémorragie intra-alvéolaire (vascularites).

Diagnostic « d'élimination » (après contrôle fibroscopique)
- Bronchite aiguë, pneumopathie aiguë.

Évaluation rapide de la gravité

Abondance du saignement

- Faible = stries sanglantes (crachats hémoptoïques).
- Moyenne = 1/2 à 1 verre (100 mL).
- Grande ≥ 200 mL (ou > 500 mL/24 h).

Signes de détresse respiratoire

Dyspnée, FR > 30/min, cyanose, tirage.

Signes de déglobulisation (rares !)

Pouls > 110/min, collapsus, pâleur.

Le réel risque vital est l'asphyxie par inondation alvéolaire, plutôt que la spoliation sanguine.

Hospitalisation (surveillance +++ car risque de récidive massive)

Examens à faire en urgence

- NFS-plaquettes, hémostase, groupe sanguin et RAI.
- Gazométrie artérielle, ECG.
- Radio de thorax ± TDM thoracique (voire angioTDM en cas de doute sur une embolie pulmonaire).
- Fibroscopie bronchique permettant de localiser l'origine du saignement et d'orienter le diagnostic.

Traitement symptomatique (hémoptysie massive ou récidivante)

- Aspiration pharyngo-trachéale répétée.
- Oxygène par sonde de gros calibre, 4-6 L/min, avec surveillance SaO_2 (saturomètre).
- Voie d'abord veineux (bon calibre, pour éventuel remplissage vasculaire par macromolécules, voire transfusion) avec perfusion de G5 % « garde-veine ».
- **Vasoconstricteurs** type ***GLYPRESSINE*** 1 mg IV/4 h ; prudence chez le coronarien, surveillance TA++.
- Surveillance : hémoptysie (crachoir), pouls, TA, diurèse, fréquence respiratoire, examen clinique ; gazométrie, radiographie, ionogramme.
- La fibroscopie bronchique en période hémorragique (avec chariot d'urgence à proximité !) a plusieurs intérêts : 1) localisation du saignement (permet de guider l'artériographie ou, en cas de besoin, une intubation sélective du côté sain) ; 2) désobstruction/aspiration ; 3) visualisation éventuelle de la cause (tumeur, etc.) ; 4) aide à l'hémostase (injection locale de **vasoconstricteurs** : **adrénaline** diluée) ; 5) recherche BK et cytologique dans le produit d'aspiration bronchique.
- En cas d'asphyxie : intubation sélective (guidée par fibroscopie) du côté sain, ou sonde de Carlens (double lumière) par anesthésiste entraîné.
- Artériographie bronchique avec embolisation de l'artère responsable du saignement (dans un centre spécialisé).
- En cas d'hémoptysie non contrôlée, il est nécessaire de réaliser une thoracotomie d'hémostase.

Traitement étiologique

Antibiothérapie d'une surinfection de DDB, d'une tuberculose ; chirurgie d'un cancer.

NOTES

SARCOÏDOSE (1)

C'est une granulomatose systémique d'étiologie inconnue, comportant une atteinte médiastino-pulmonaire dans 90 % des cas.
Le diagnostic repose sur l'histologie (**granulome tuberculoïde** sans nécrose caséeuse) et l'élimination des autres causes de granulome (en particulier BK !) ; les biopsies bronchiques sont positives dans 70 % des cas.
Deux tiers des cas sont asymptomatiques (surtout type I), découverts sur une radiographie systématique.
Incidence 10 à 20 pour 100 000 avec un sex ratio à 1, la sarcoïdose est plus fréquente chez les patients de race noire, avec des formes plus sévères.

Types radiologiques

• Type 0 (10 % des cas) : radiographie normale.
• Type I (50 % des cas) : adénopathies hilaires et/ou médiastinales isolées (souvent « BBS » = Basses, Bilatérales, Symétriques).
• Type II (25 % des cas) : infiltration parenchymateuse associée aux adénopathies.
• Type III (10 % des cas) : infiltration parenchymateuse sans adénopathie ni fibrose.
• Type IV (10 % des cas) : signes radiologiques de fibrose.

Pronostic

La plupart des cas guérissent spontanément dans les 2 ans, sans séquelle.
Le tableau clinique s'étend de la forme asymptomatique (surveillance) aux formes graves (urgence thérapeutique) voire mortelles.
• Type I : 80 % de guérison spontanée (et 100 % pour les syndromes de Löfgren) ; 10 % évoluent vers un type II.
• Type II : 60 % de guérison spontanée ; 10 % évoluent vers un type IV.
• Type III : 30 % de guérison spontanée ; 10 % évoluent vers un type IV.
• Type IV : pas de guérison, par définition ; peut se compliquer d'**insuffisance respiratoire chronique** ; des cavités apicales peuvent être le siège d'une greffe aspergillaire (**aspergillome**).
Le pronostic de la sarcoïdose est souvent lié aux formes extrapulmonaires (cardiaque, rénale, système nerveux central, ophtalmologique).

Bilan

Diagnostic :
– radio de thorax, TDM thoracique ;
– fibroscopie bronchique avec lavage bronchiolo-alvéolaire et biopsies bronchiques ;
– ± biopsie des glandes salivaires accessoires.
Déterminer la sévérité :
– EFR (DLCO), gaz du sang artériel, ECG
– biologie : NFS, bilan hépatique, fonction rénale, calcémie et calciurie des 24 h ;
– examen neurologique complet;
– examen ophtalmologique complet.
Exclusion des diagnostics alternatifs : IDR (tuberculose) et exposition professionnelle (béryliose).

SARCOÏDOSE (2)

Indications thérapeutiques

Il n'y a pas de consensus dans l'attitude thérapeutique.

Les formes à traiter sont les formes avec mauvais pronostic spontané ou associées à des atteintes extra-pulmonaires mettant en jeu le pronostic fonctionnel d'un organe ou entraînant un risque vital.

Aucun traitement ne doit être instauré sans une preuve histologique.

Le traitement est basé sur la corticothérapie dont les indications reconnues sont :

– en cas de localisation grave : neurologique centrale, myocardique, ophtalmologique, néphrite interstitielle cutanée mutilante ;

– en cas d'hypercalcémie menaçante ;

– en cas de signes généraux marqués (fièvre, amaigrissement) ;

– en cas d'atteinte pulmonaire avec retentissement fonctionnel (DLCO < 70 %, syndrome obstructif, effet shunt aux gaz du sang).

Dans tous les autres cas, il s'agit d'une abstention thérapeutique avec une surveillance étroite.

Modalités de la corticothérapie

• **Prednisone** (***CORTANCYL***), 0,5 mg/kg/j en dose d'attaque pendant 3 mois, puis **décroissance progressive** tous les 3 mois, jusqu'à une dose minimale effective, à poursuivre pour une durée totale de traitement de **18 mois** au moins.

• En cas de rechute lors de la dégression, reprendre la posologie antérieure ; la guérison définitive n'est affirmée qu'au bout d'un an de suivi après la fin du traitement.

• **Mesures associées** : pas d'exposition au soleil ; régime pauvre en calcium ; **biphosphonates** ; contre-indication de la vitamine D ; prophylaxie antituberculeuse si IDR + chez un sujet non vacciné (Africains ++).

• Alternatives thérapeutiques aux **corticoïdes** :

– **immunosuppresseurs** : **méthotrexate** (5 à 10 mg/sem. en IM), **azathioprine** (***IMUREL***), **cyclophosphamide** (***ENDOXAN ASTA***) ;

– autres : **anti-TNF**, **thalidomide**, ou **antipaludéens de synthèse** (***PLAQUENIL***), 400 mg/j *per os* en moyenne.

TOUX

La toux est un **phénomène de défense** réflexe, répondant à la stimulation de récepteurs périphériques (situés sur les muqueuses des voies respiratoires, du nez aux bronchioles, mais également sur la plèvre, le péricarde ou même le conduit auditif externe). Elle est destinée, avant tout, à **libérer les voies aériennes** (d'une agression extrinsèque, tel qu'un corps étranger, ou de sécrétions endogènes).

La toux doit être respectée dans la plupart des cas !

Démarche diagnostique

Il faut préciser : l'ancienneté, l'horaire (surtout diurne/nocturne), les circonstances déclenchantes (position, exposition à un allergène, effort, etc.), les signes d'accompagnement (pyrosis, etc.), et surtout son caractère productif (et dans ce cas, le type d'expectoration) ou non (toux sèche).
Une toux chronique est définie par une toux persistant plus de 3 sem.
Critères de gravité devant une toux aiguë : dyspnée, douleur thoracique, hémoptysie, immunodéprimé, insuffisant respiratoire sévère. La présence d'un critère de gravité impose des explorations complémentaires en urgence en milieu hospitalier.
Dans la plupart des cas, la toux peut être facilement rattachée à un **contexte pathologique**, aigu (trachéo-bronchite) ou chronique connu (bronchite chronique).
Dans tous les autres cas, l'examen clé (en plus de l'examen clinique) est la **radiographie de thorax**.
Si celle-ci est normale, et en l'absence de contexte devant orienter les investigations (pyrosis : reflux gastro-œsophagien, à confirmer par pHmétrie ; tabac : bronchite chronique, mais ne pas oublier le cancer, justifiant une fibroscopie bronchique ; expectoration mousseuse, survenue à l'effort : insuffisance cardiaque ; toux médicamenteuse : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, etc.), celles-ci devront s'orienter dans deux directions principales :
– une **cause ORL** : radiographie des sinus et examen ORL (sinusite, rhinite) ;
– l'**asthme** (toux « équivalent-asthmatique ») : faire une spirométrie ; le plus souvent normale, justifiant un test de provocation bronchique non spécifique (métacholine).

Traitement

Celui-ci sera avant tout **étiologique** +++, par exemple : **antibiotiques** en cas d'infection ; traitement d'une insuffisance cardiaque ; traitement antireflux ; traitement anti-inflammatoire inhalé pour un asthme ou dans le cadre d'une hyperréactivité bronchique post-infectieuse ; par exemple : **budésonide** (***PULMICORT TURBUHALER*** 200 µg) : 2 bouffées x 2/j.
En cas de toux productive, la kinésithérapie respiratoire est un élément essentiel du traitement.
Les **antitussifs** ne doivent être prescrits qu'en cas de toux **sèche**, **non productive**, invalidante, et de toute façon « en appoint » pour une **courte durée**.

Les **antitussifs** sont contre-indiqués en cas de toux productive, et chez les personnes âgées et les insuffisants respiratoires chroniques.

Encombrement respiratoire

Il est lié à l'incapacité par le malade d'avoir une toux efficace, c'est-à-dire permettant l'expectoration. Certaines circonstances favorisent sa survenue : personnes âgées, maladie neuromusculaire, période postopératoire, prise de sédatifs, décubitus prolongé, etc.
Les **antitussifs** sont donc formellement contre-indiqués, de même que les mucomodificateurs, les deux risquant d'aggraver l'encombrement respiratoire !
Le traitement consiste donc en une **kinésithérapie** respiratoire.

ANTITUSSIFS (1) - OPIACÉS (1)

Codéine

NÉO-CODION					
Toux sèche : 1 cp. ou 1 càs x 2 à 4/j	20 cp. à 15 mg 12 càs à 15 mg	4,00 2,67		NR 35 %	0,20 0,22
PECTORAL ÉDULCOR					
Sans sucre. 1 càs x 3 à 4/j	13 càs à 15 mg				
EUPHON					
Toux sèche : 1 càs ou mes. graduée (godet) x 2 à 4/j	10 càs à 15 mg	2,43		35 %	0,24

Codéthyline (ou éthylmorphine)

ÉPHYDION					
2 cp. à renouveler au bout de 6 h en cas de besoin, sans dépasser 8 cp./j	30 cp. à 8 mg 40 càc	4,68 4,58		NR NR	0,16 0,11
TUSSIPAX					
Adulte et enfant > 15 ans : 1 cp. x 3/j	15 cp. à 10 mg + 10 mg de **codéine**	2,37		35 %	0,16
PECTOSAN TOUX SECHE					
A. 1 à 2 càs max 8/j	10 càs à 15 mg			NR	

Dextrométhorphane

ATUXANE					
2 à 3 c-mes. x 2 à 4/j	25 c-mes. à 10 mg	5,98		NR	0,24
DEXIR					
1 à 2 càc x 3 à 4/j	25 càc à 15 mg	5,83		NR	0,23
DRILL					
Existe sans sucre : 2 c-mes. x 3 à 4/j	30 c-mes. à 15 mg	5,64		NR	0,19
TUXIUM					
1 caps. x 2 à 4/j	12 caps. à 30 mg	2,32		35 %	0,19
CAPSYL					
1 à 2 caps. x 2 à 4/j	12 caps. à 15 mg	5,88		NR	0,49
TUSSIDANE					
3 à 4 c-mes./j espacées d'au moins 4 h	25 c-mes. à 1,5 mg/mL 50 c-mes. à 1,5 mg/mL	2,35 2,93		35 % 35 %	0,09 0,06
NODEX					
1 dose toutes les 4 h, max. 4/j	10 unidoses de 10 mL	6,74		NR	0,67
DEXTROCIDINE					
1 c-mes. toutes les 4 h, max. 6/j	30 c-mes. 15 mg	2,54		35 %	0,08

ANTITUSSIFS (2) - OPIACÉS (2)

■ Pholcodine

RESPILÈNE					
1 à 2 càc x 3 à 6/j, max. 90 mg/j	40 càc à 6 mg	3,39		35 %	0,08
PHARMAKOD					
5 à 10 mL toutes les 4 à 6 h	40 càc 0,12 %	3,02		NR	0,08
DIMETANE					
1 à 2 c-mes. 5 mL toutes les 4 h, max. 12 c-mes./j	40 c-mes. 5 mL à 6,6 mg	2,93		35 %	0,07

PROPRIÉTÉS

Antitussifs opiacés (action dépressive sur les centres respiratoires et de la toux). Demi-vie d'environ 3 h.
Le **dextrométhorphane** est moins puissant que la **codéine**, la **codéthyline**, et la **pholcodine** : non dépresseur respiratoire à dose thérapeutique (60 à 120 mg/j, en espaçant les prises d'au moins 4 h), moindre risque de somnolence.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des toux sèches non productives gênantes.

CONTRE-INDICATIONS

Allaitement : risque d'hypotonie ou de pause respiratoire pour l'enfant.
Grossesse : éviter, surtout en fin de grossesse (risque de dépression respiratoire ou syndrome de sevrage chez le nouveau-né).
Insuffisance respiratoire.
Toux de l'asthmatique ou toux productive.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant de prescrire un **antitussif**, rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.
Respecter les toux productives.
Pas de traitement prolongé au-delà de quelques jours (risque de dépendance, surtout à forte dose).
Ne pas boire d'alcool.
Prudence chez les conducteurs et utilisateurs de machines (somnolence) ou en cas d'hypertension intracrânienne (pourrait être majorée).
Diabète : préférer les spécialités sans sucre.
Sujets âgés ou insuffisance hépatique : réduire la posologie initiale de moitié.
Réaction positive au contrôle antidopage.

EFFETS SECONDAIRES

Constipation, somnolence, vertiges, nausées, vomissements.
Rares : risque de bronchospasme, réactions cutanées allergiques, dépression respiratoire.
À doses supra-thérapeutiques : risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt.
Surdosage (intoxication opioïde) : myosis, bradypnée (risque d'arrêt respiratoire), cyanose, somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie → assistance respiratoire, **naloxone**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

IMAO : association contre-indiquée avec le **dextrométhorphane**.
Déconseillé : alcool (majoration de l'effet sédatif).
Prendre en compte (majoration de la dépression centrale) : **analgésiques morphiniques** ou autres dépresseurs du SNC.

NOTE : Les spécialités associant un ou plusieurs autres principes actifs n'ont pas été citées ici. Seules les formes adultes ont été citées (ne pas donner aux enfants < 15 ans).

ANTITUSSIFS (3) - ANTIHISTAMINIQUES

Alimémazine

THÉRALÈNE					
Toux sèche : 1 à 2 cp. x 1 à 4/j	50 cp. séc. 5 mg	1,78	II	35 %	0,04
ou 5 à 10 gttes x 1 à 4/j	1200 gttes à 1 mL (fl. 30 mL)	2,00	II	35 %	0,01
ou 1 càs x 1 à 6/j					
Enfant : 0,5 à 1 mg/kg/j en 2 à 4 prises	30 càc à 2,5 mg	5,62		NR	0,19

Oxomémazine

TOPLEXIL					
Toux sèche : A. : 10 mL x 1 à 4/j E. : 1 mL/kg de poids	150 mL (fl. à 0,33 mg/mL)	3,21		35 %	0,02
TOPLEXIL SANS SUCRE					
	150 mL (fl. à 0,33 mg/mL)	3,21		35 %	0,02

PROPRIÉTÉS

Antihistaminique H_1 (récepteurs centraux et périphériques), ayant une action antitussive, antisérotoninergique, sédative, et faiblement anticholinergique. Demi-vie = 4 h.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des toux sèches gênantes non productives, en particulier nocturnes ou allergiques/irritatives.

CONTRE-INDICATIONS

Liées à l'effet anticholinergique : risque de glaucome par fermeture de l'angle, ou de rétention aiguë d'urine (troubles urétro-prostatiques).
Insuffisance respiratoire.
Toux productive.
Grossesse (1er et 3e trimestres) et **allaitement** : à éviter.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant de prescrire un **antitussif**, rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.
Respecter les toux productives.
Pas de traitement prolongé au-delà de quelques jours (réexaminer la situation clinique).
Ne pas boire d'alcool.
Prudence chez les conducteurs et utilisateurs de machine (somnolence).
Diabète : tenir compte de la présence de saccharose dans la solution buvable et le sirop.
Sujets âgés : réduire la posologie initiale de moitié.

EFFETS SECONDAIRES

Somnolence diurne.
Effets atropiniques : augmentation de la viscosité des sécrétions bronchiques, sécheresse buccale, troubles de l'accommodation (risque de glaucome aigu), constipation, rétention urinaire, confusion mentale ou excitation chez le sujet âgé.
Rares : allergies cutanées, photosensibilisation, leucopénie.
Rarement, après administration prolongée de fortes doses : syndromes parkinsoniens.
Exceptionnel : agranulocytose.
Surdosage : coma ou excitation, convulsions, mydriase, parfois rougeur des téguments (face), hyperthermie, → **anticonvulsivants**, assistance respiratoire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Déconseillé : alcool (majoration de l'effet sédatif).
Prendre en compte (majoration de la dépression centrale) : **analgésiques morphiniques**, ou autres dépresseurs du SNC, **hypnotiques**.
Prendre en compte (addition des effets atropiniques) : autres **anticholinergiques**.

NOTE : Les spécialités associant un ou plusieurs autres principes actifs ne sont pas citées ici. Seules les formes adultes sont citées.

ANTITUSSIFS (4) - NON OPIACÉS ET NON ANTIHISTAMINIQUES

■ Oxéladine

PAXÉLADINE					
Toux sèche : 1 gél. x 2 à 3/j	15 gél. LP à 40 mg	2,78		35 %	0,19

PROPRIÉTÉS

Antitussifs d'action centrale, non opiacés non antihistaminiques, non dépresseurs respiratoires à doses thérapeutiques.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des toux sèches non productives gênantes.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : 1er trimestre.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ces **antitussifs** peuvent être utilisés en cas d'insuffisance respiratoire.
Avant de prescrire un **antitussif**, rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.
Respecter les toux productives.

NOTE : Les spécialités associant un ou plusieurs autres principes actifs ne sont pas citées ici. Seules les formes adultes sont citées.

FLUIDIFIANTS BRONCHIQUES (1)

■ Acétylcystéine

MUCOMYST					
Traitement d'appoint des troubles de la sécrétion bronchique : 1 cp. ou 1 c-mes. ou 1 sach. x 3/j	30 cp. efferv. 200 mg 24 c-mes. à 200 mg 18 sach. à 200 mg	4,40 4,61 4,00		NR NR NR	0,15 0,19 0,22
FLUIMUCIL					
Idem ***MUCOMYST***	20 cp. efferv. 200 mg 20 gob. doseur 5 mL 30 sach. à 200 mg	5,94 4,35 6,16		NR NR NR	0,30 0,22 0,21
SOLMUCOL					
Idem ***MUCOMYST***	20 cp. à sucer 100 mg 60 c-mes. 8 mL 20 sach. à 200 mg 10 sach. à 400 mg	5,60 7,50 4,30 5,90		NR NR NR NR	0,28 0,13 0,22 0,59
EXOMUC					
Idem ***MUCOMYST***	24 sach. à 200 mg	4,96		NR	0,21
MUCOMYSTENDO					
Prévention ou traitement de l'encombrement bronchique : 1/2 amp. x 1 à 4/j en aérosol (ou instillation trachéale de 1 à 2 mL/1 à 4 h)	6 amp. (5 mL) à 1 g	4,39	II	35 %	0,73

■ Carbocistéine (ou carbocystéine)

RHINATHIOL					
Traitement d'appoint des troubles de la sécrétion bronchique : 15 mL x 3/j	8 càs à 750 mg 13 càs à 750 mg 20 càs à 750 mg	4,29 5,54 6,01		NR NR NR	0,54 0,43 0,30
PECTOSAN EXPECTORANT					
Idem ***RHINATHIOL*** 3 càs x 3/j max. 5 j 1 càc x 3/j	16 càs à 5 % (fl. sirop 250 mL) 1 fl. sirop E. 150 mL à 2%	5,51 4,95		NR NR	0,34 4,95

■ Diacétylcystéine

MUCOTHIOL					
1 cp. x 3/j ou 1 sach. x 4/j	30 cp. à 200 mg 20 sach. à 150 mg	5,13 4,20		NR NR	0,17 0,21

FLUIDIFIANTS BRONCHIQUES (2)

Erdostéine

VECTRINE					
Idem ***MUCOMYST*** : 1 gél. ou 1 sach. x 2/j	20 sach. à 300 mg 20 sach. à 300 mg	6,61 6,61		NR NR	0,33 0,33

Guaiétoline

GUÉTHURAL					
Idem ***MUCOMYST*** : 1 cp. x 2 à 3/j	40 cp. à 300 mg	3,90		NR	0,10

Mesna

MUCOFLUID					
Prévention ou traitement de l'encombrement bronchique : 1 à 4 amp./j (nébulisation ou instillation trachéale)	30 amp. à 600 mg	HOP	II		

FLUIDIFIANTS BRONCHIQUES (3) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Action mucorégulatrice ou mucolytique : rupture des liaisons entre glycoprotéines. Diminuent la viscosité du mucus, favorisant l'expectoration des sécrétions bronchiques.

INDICATIONS

Traitement d'appoint des troubles de la sécrétion bronchique au cours d'affections bronchiques (surtout aiguës).

CONTRE-INDICATIONS

Ulcère gastroduodénal évolutif (**acétylcystéine**, **carbocistéine**).
Voies inhalée ou intratrachéale contre-indiquées en cas de bronchospasme.
Erdostéine : insuffisance rénale ou hépatique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement** : à éviter.
Diabète : utiliser les formes « sans sucre ».
Formes locales : à diluer dans du sérum physiologique.
S'assurer d'un drainage bronchique efficace par la toux et/ou la kinésithérapie.
Ne pas associer avec des **antitussifs** ni avec des substances asséchant les sécrétions (**atropiniques**).

EFFETS SECONDAIRES

Gastralgies, nausées/vomissements, diarrhée : réduire la dose.
Risque d'inondation bronchique chez le malade incapable d'expectorer, indiquant une aspiration bronchique en urgence.
Exceptionnels : céphalées, vertiges, somnolence, réactions allergiques.
Voie locale : toux, bronchospasme.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aérosols : ne pas mélanger avec d'autres produits (sauf β_2**-stimulants**).

SEVRAGE TABAGIQUE (1)

Épidémiologie

En France, la consommation régulière de tabac concerne un tiers de la population adulte. Elle est en cause dans la survenue d'un cas de cancer sur trois et son poids dans la morbidité pulmonaire, cardiaque et vasculaire est considérable. Sa diminution dans la population constitue de loin le plus important de tous les facteurs susceptibles d'agir favorablement sur la morbidité et la mortalité prématurée. Le tabac est actuellement responsable en France de 60 000 décès prématurés par an, tuant un fumeur sur deux. Les projections tenant compte de l'évolution de la consommation ces dernières années, notamment dans la population féminine, prévoient 165 000 décès prématurés directement imputables au tabac en 2025 (450 morts par jour). L'arrêt de la consommation de tabac constitue donc dans notre pays un problème de santé publique prioritaire.

Dépendance à la nicotine (évaluation)

L'arrêt de l'intoxication tabagique est bénéfique à tout âge et ce bénéfice augmente avec la durée de l'abstinence. Toutefois, si un fumeur sur trois a essayé d'arrêter de fumer pendant l'année écoulée, rares sont ceux qui réussissent à maintenir une abstinence durable. L'un des obstacles majeurs à cet arrêt durable est le développement d'une dépendance à la nicotine.

Critères de dépendance à une substance

- Tolérance : augmentation de la consommation pour maintenir un effet constant (ou effet diminué en cas de consommation stable).
- Sevrage en cas d'arrêt de la consommation (dépendance qualifiée de « physique »).
- Consommation souvent plus importante ou plus prolongée que prévue.
- Désir ou efforts infructueux pour contrôler la consommation.
- Importance du temps consacré à rechercher, à consommer et à récupérer des effets de la substance.
- Réduction des activités sociales à cause de la consommation.
- Poursuite de la consommation en dépit de la conscience de ses conséquences néfastes.
- Cette définition s'applique à la nicotine pour définir la dépendance nicotinique.
- Le tabagisme peut être défini comme un comportement renforcé par une dépendance pharmacologique dont la nicotine est responsable.

> Le questionnaire de dépendance de Fagerström est l'outil le plus utilisé pour mesurer l'intensité de la dépendance à la nicotine. Il est confirmé, en centre spécialisé, par le dosage du CO expiré, de la cotinine urinaire.

Évaluation de la part des dépendances

- Dépendance physique ou pharmacologique, liée à la nicotine (test de Fagerström).
- Dépendance psychique (caractère plaisant, stimulant ou anxiolytique du tabac).
- Dépendance comportementale (rite, réflexes, habitude : dépendance gestuelle).

Le but est d'apporter une aide appropriée à chaque cas.

SUBSTITUTS NICOTINIQUES (1)

■ Nicotine

NICOPATCH					
Traitement de la dépendance nicotinique au cours du sevrage tabagique : application d'un dispositif adhésif transdermique (= patch ou pch.) chaque matin, à doses décroissantes (*cf.* Précautions d'emploi)	7 pch. 7 mg (10 cm²)	26,50		NR	3,79
	28 pch. 7 mg (10 cm²)	89,61		NR	3,20
	7 pch. 14 mg (20 cm²)	26,50		NR	3,79
	28 pch. 14 mg (20 cm²)	89,61		NR	3,20
	7 pch. 21 mg (30 cm²)	26,50		NR	3,79
	28 pch. 7 mg (10 cm²)	89,61		NR	3,20
NICORETTE					
Idem ***NICOPATCH*** (retirer au coucher)	7 pch. 5 mg (10 cm²)	24,57		NR	3,51
	7 pch. 10 mg (20 cm²)	24,57		NR	3,51
	7 pch. 15 mg (30 cm²)	24,57		NR	3,51
Gommes sans sucre	30 gom. à 2 mg	9,13		NR	0,30
Traitement de la dépendance nicotinique au cours du sevrage tabagique : mâcher une gomme chaque fois qu'est ressenti le besoin de fumer	105 gom. à 2 mg	28,39		NR	0,27
	210 gom. à 2 mg	51,13		NR	0,24
	30 gom. menthe cannelle à 2 mg			NR	
8 à 12/j sans dépasser 30/j pour les gommes à 2 mg et 15/j pour celles à 4 mg	105 gom. menthe cannelle à 2 mg			NR	
	105 gom. menthe à 2 mg	31,04		NR	0,30
	210 gom. menthe à 2 mg	51,13		NR	0,24
	30 gom. menthe à 4 mg	9,79		NR	0,33
	105 gom. menthe à 4 mg	31,04		NR	0,30
NICOTINELL TTS					
Traitement de la dépendance nicotinique au cours du sevrage tabagique : application d'un dispositif adhésif transdermique (= patch ou pch.) chaque matin, à doses décroissantes (*cf.* Précautions d'emploi)	7 pch. 7 mg (10 cm²)	26,18		NR	3,74
	28 pch. 7 mg (10 cm²)	91,38		NR	3,26
	7 pch. 14 mg (20 cm²)	26,18		NR	3,74
	28 pch. 14 mg (20 cm²)	91,38		NR	3,26
	7 pch. 21 mg (30 cm²)	26,18		NR	3,74
	28 pch. 21 mg (30 cm²)	91,38		NR	3,26
NICOGUM					
Gommes sans sucre Idem ***NICORETTE SANS SUCRE***	12 gom. réglisse menthe à 2 mg	4,07		NR	0,34
	36 gom. réglisse menthe à 2 mg	10,79		NR	0,30
	96 gom. réglisse menthe à 2 mg	24,40		NR	0,25

SEVRAGE TABAGIQUE (2)

Conduite du traitement général

Deux tiers des fumeurs cherchent à arrêter.
La plupart réussissent sans recourir au système de soins. Pour les autres, il n'existe aucune « méthode miracle ».

La prise en charge doit être globale en tenant compte de la part des diverses dépendances commençant par une aide à la maturation de la décision d'arrêt.

Conseil minimal d'aide à l'arrêt du tabac

Il consiste à demander systématiquement à chaque patient s'il est fumeur et s'il a envisagé d'arrêter de fumer. Les résultats des études contrôlées en médecine générale ont montré que poser deux questions : « Est-ce que vous fumez ? » puis « Voulez-vous arrêter de fumer ? » et offrir une brochure à ceux qui répondaient « oui » à la seconde question doublait le taux de succès de l'arrêt à long terme par rapport à l'arrêt spontané dans le groupe témoin.

Arrêt brutal, total et définitif

Choix du jour J.
À un moment propice (départ en vacances p. ex.)

► *Soutien psycho-comportemental*

► *Conseils divers*

• Prévenir l'entourage, éviter au début les tentations (contacts avec les fumeurs) ; si conjoint fumeur : arrêter ensemble.
• Jeter cigarettes-briquets-cendriers.
• Activités physiques quotidiennes.
• Éviter les excitants (café, thé, alcool), boire beaucoup d'eau.
• « Petits moyens » : à chaque envie de fumer, boire un grand verre d'eau, se détendre, exercices respiratoires.

► *Soutien psychologique*

• Par le médecin (être disponible), la famille.
• Traitement des états anxio-dépressifs.

Conseils diététiques

En association avec le sport, la marche, ils vont limiter la prise de poids (3 kg en moyenne) : éviter les sucreries, le grignotage, privilégier les fruits et légumes.

Traitements médicamenteux

Substituts nicotiniques s'il existe une dépendance pharmacologique

• Si > 10 cigarettes/j et/ou critères de dépendance (Fagerström ≥ 5 ; ou 1re cigarette fumée < 30 min après le lever).
• Ils ont fait la preuve de leur efficacité (doublent le taux de sevrage) et leur sécurité d'emploi est admise dans les conditions normales d'utilisation, c'est-à-dire en cas de sevrage tabagique réel. Les risques cardiovasculaires attachés à leur utilisation semblent faibles, en particulier en comparaison avec les bénéfices attendus d'un sevrage.
• Il existe plusieurs modes d'administration : nicotine perlinguale (cp., gomme à mâcher), percutanée (dispositif transdermique qui assure une meilleure compliance) ou en inhalation. En cas de dépendance forte, il faut recourir soit à la gomme 4 mg, soit à la voie percutanée.
Une stratégie associant un traitement à libération prolongée (patchs adaptés à la dépendance) et des traitements permettant une délivrance rapide de nicotine (gommes, cp., inhaleur) semble plus proche des fluctuations de nicotinémie du fumeur (délivrance de nicotine en continue dans la journée avec pics de nicotinémie se rapprochant de ce qui se passe en cas de consommation de tabac).
Ex. ***NICORETTE*** gommes 4 mg : 6 à 10 gommes par jour.

SUBSTITUTS NICOTINIQUES (2)

■ Nicotine

NICORETTE INHALEUR					
Traitement de la dépendance nicotinique au cours du sevrage tabagique : inhaler une cartouche à la façon d'une cigarette, 20 min. chaque fois qu'est ressenti le besoin de fumer	6 cart. + inhal. buccale 18 cart. + inhal. buccale	12,69 24,75		NR NR	2,12 1,38
NICOTINELL					
Gommes (fruit ou menthe) sans sucre ou comprimés à sucer Idem ***NICORETTE SANS SUCRE***	96 gom. à 2 mg 96 gom. menthe à 4 mg 36 cp. à sucer à 1 mg	27,54 29,23 14,45		NR NR NR	0,29 0,30 0,40
NIQUITIN					
Phase initiale de traitement : 1 cp. à sucer toutes les 1 à 2 h Suivi : 1 cp. à sucer toutes les 2 à 4 h Sevrage : 1 cp. à sucer toutes les 4 à 8 h	72 cp. sans sucre 2 mg 72 cp. sans sucre 4 mg	29,98 29,98		NR NR	0,42 0,42

PROPRIÉTÉS

Délivrance de nicotine visant à éviter les symptômes de « manque » lors du sevrage tabagique (irritabilité, agressivité, difficultés de concentration). Patch : absorption systémique transcutanée, débutant 1 h après l'application, atteignant un plateau après 8-10 h. gomme, cp. ou inhaleur : absorption immédiate par la muqueuse buccale.

INDICATIONS

Traitement de la dépendance nicotinique (évaluée par exemple par le test de Fagerström - *cf.* sevrage tabagique (3)), lors du sevrage tabagique.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement** ; enfants.
Infarctus du myocarde en phase aiguë, angor instable, AVC récent, arythmie sévère.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Doit s'insérer dans une stratégie globale d'arrêt du tabac.

Arrêt complet du tabac !
Prudence si maladie cardiovasculaire.
Patch : appliquer le matin sur peau glabre (bras, tronc), laisser 16 à 24 h ; patch à 30 cm² si fume > 20 cigarettes/j (ou 20 cm² si < 20 cigarettes/j) pendant 1 mois, puis diminuer de 10 cm² tous les mois (durée totale = 3 mois).
Gommes, cp. ou inhaleur : respectivement mâcher lentement (30 min), sucer ou inhaler « à la manière d'une cigarette » chaque fois qu'est ressenti le besoin de fumer (en moyenne 10/j ; maximum 30/j, ou 15/j à 4 mg ou 12/j pour la forme inhaleur), puis diminution progressive.

EFFETS SECONDAIRES

Céphalées, insomnie (dans ce cas : retirer le patch au coucher), irritabilité, anxiété, vertiges, nausées, douleurs abdominales, troubles du transit ; gommes : irritation pharyngée ; patchs : prurit, érythème léger (changer le site d'application chaque jour) ; plus rares : rash cutané localisé (retirer le patch), somnolence.

SEVRAGE TABAGIQUE (3)

Inhibiteur sélectif de la recapture neuronale des catécholamines (noradrénaline et dopamine)

Le **bupropion** (***ZYBAN LP***) est un antidépresseur approuvé par la FDA mais ne possède pas d'AMM en France pour le traitement de la dépression. Son mécanisme d'action présente des analogies avec celui des dérivés amphétaminiques, ce dont témoignait sa DCI initiale : **amfébutamone**. Il agirait aussi sur la dépendance psychique. Son efficacité ne semble pas supérieure à celle des **substituts nicotiniques** et son rapport bénéfice/risque paraît moins favorable. On attirera notamment l'attention du prescripteur sur le risque de crise convulsive dont l'incidence est de 0,1 %.

Ce traitement peut être associé à des **substituts nicotiniques**.

Ex. ***ZYBAN LP*** cp. 150 mg : 1 cp. par jour une semaine avant le début du sevrage, puis 2 cp./j à partir du 7e j, en 2 prises quotidiennes espacées d'au moins 8 h. Traitement à maintenir pour une durée totale de 7 à 9 sem.

La **varénicline** (***CHAMPIX***) est un traitement oral du sevrage tabagique qui doit être débuter 1 à 2 sem. avant le sevrage tabagique. L'association de ***CHAMPIX*** avec des substituts nicotiniques est déconseillée.

Ex : ***CHAMPIX*** de J1 à J3, 0,5 mg une fois par jour puis de J4 à J7, 0,5 mg 2 fois par jour et de J8 à la fin du traitement, 1 mg 2 fois par jour pour un total de 12 sem. (pour les patients qui ont réussi à arrêter de fumer à la fin des 12 sem., une cure supplémentaire de 12 sem. à 1 mg x 2/jour peut être proposée).

Autres approches thérapeutiques

Elles sont complémentaires des mesures générales (éducation du patient, soutien psychologique) et d'un éventuel traitement médicamenteux.

- Les thérapies comportementales ont démontré une certaine efficacité dans quelques études contrôlées, mais sont encore trop difficiles d'accès.
- Les autres méthodes (acupuncture, homéopathie, etc.) ne sont pas correctement évaluées mais l'acupuncture semble peu ou pas efficace.

Suivi régulier et prolongé

- Accompagnement par le biais de consultations successives (J8, J15, J30 puis 1/mois).
- Un échec (reprise du tabac) n'est pas de mauvais pronostic pour l'avenir : la motivation sera renforcée à la prochaine tentative.
- Succès définitif probable si sevrage > 1 an.
- Cas difficiles : orienter vers un Centre d'aide au sevrage tabagique.

Consultations d'aide au sevrage tabagique (AP-HP Paris-banlieue)

La liste la plus à jour est disponible à : http://www.splf.org/gp/dossier-les-bonnesadresses/consult-antitabac.html.

BUPROPION

■ Bupropion

ZYBAN LP					
Sevrage tabagique : 1 cp./j pendant 6 j, puis 1 cp x 2/j pendant 6 à 8 sem.	60 cp. à 150 mg	101,19	I	NR	1,69

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur sélectif de la recapture neuronale des cathécolamines (noradrénaline et dopamine), classé comme **antidépresseur**. [La dépendance psychique au tabac serait médiée par la voie dopaminergique, et la dépendance physique (responsable des symptômes de manque) impliquerait le système noradrénergique.]
Demi-vie 20 h, état d'équilibre en 5 à 8 j, métabolisation hépatique, élimination urinaire (métabolites).

INDICATIONS

Aide au sevrage tabagique, accompagné d'un soutien de la motivation, chez les patients présentant une dépendance à la nicotine.
Débuter le traitement avant l'arrêt effectif du tabac, et décider d'une date précise d'arrêt au cours de la 2e sem. ; la posologie initiale est de 150 mg/j pendant les 6 premiers jours, puis de 300 mg/j en 2 prises quotidiennes espacées d'au moins 8 h.
Le soutien psychologique et l'accompagnement du fumeur vers l'arrêt font partie intégrante de la prise en charge médicale. Il existe de plus des livrets d'information destinés au patient.
Peut être utilisé en association avec des **substituts nicotiniques** (ce qui augmente le taux de succès), sous surveillance (TA).

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue au bupropion ou un des excipients.
- Trouble convulsif évolutif ou antécédent convulsif ; ou tumeur du SNC connue.
- Sevrage alcoolique ou des **benzodiazépines** en cours.
- Boulimie, anorexie mentale (ou antécédent) ou trouble bipolaire.
- Insuffisance hépatique sévère.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement** : déconseillé.
Sujets < 18 ans : déconseillé.
Utilisation de **psychostimulants** ou **anorexigènes** : déconseillé.
- Ne pas boire d'alcool.
- Prudence en cas de facteurs de risque abaissant le seuil épileptogène (antécédent de traumatisme crânien, diabète traité), et chez les conducteurs et utilisateurs de machines.
- Sujet âgé, insuffisance rénale, insuffisance hépatique légère à modérée : réduire la posologie à 1 cp./j.
- Ne pas poursuivre si inefficace après 7 sem.

EFFETS SECONDAIRES

Nausées, vomissements, sécheresse buccale, trouble du goût, douleur abdominale, constipation ; fièvre, sueurs.
Insomnie, tremblements, troubles de la concentration, céphalées, vertiges, dépression, agitation, anxiété, confusion.
Tachycardie, élévation de la TA (parfois sévère)
Convulsions (incidence 1/1 000) : arrêter le traitement.
Réactions d'hypersensibilité (éruption cutanée, prurit, dyspnée, douleur thoracique, etc.) : arrêter le traitement.
Surdosage: hallucinations, somnolence, voire coma : réanimation, traitement symptomatique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Contre-indiqués : **IMAO**.
Déconseillés : **psychostimulants** ou **anorexigènes**.
À utiliser avec précaution: médicaments abaissant le seuil épileptogène (**corticoïdes**, **antipsychotiques**, **antidépresseurs**, **antipaludéens**, **tramadol**, **théophylline**, **quinolones**, **antihistaminiques**, **sédatifs**), inducteurs enzymatiques (**barbituriques**, **carbamazépine**, **phénytoïne**) ou inhibiteurs enzymatiques (**valproate**), **lévodopa**, **insuline** et **hypoglycémiants**, **bêtabloquants**, **propafénone**, **flécaïnide**.

SEVRAGE TABAGIQUE (4)

Évaluation de la motivation

1. Je viens à la consultation spontanément, par décision personnelle 2
   Je viens à la consultation sur avis médical 1
   Je viens à la consultation sur avis de ma famille 1
2. J'ai déjà arrêté de fumer pendant plus d'une semaine 1
3. Actuellement, mon activité professionnelle est sans problème 1
4. Actuellement, tout va bien sur le plan familial 1
5. Je veux me libérer de cet esclavage .. 2
6. Je fais du sport ou j'ai l'intention d'en faire 1
7. Je veux être en meilleure forme physique 1
8. Je veux préserver mon aspect physique 1
9. Je suis enceinte ou ma conjointe est enceinte 1
10. J'ai des enfants en bas âge 2
11. J'ai bon moral actuellement 2
12. J'ai l'habitude de réussir ce que j'entreprends 1
13. Je suis plutôt d'un tempérament calme, détendu 1
14. Mon poids est habituellement stable 1
15. Je veux accéder à une qualité de vie meilleure 2

Note sur 20

16 points et +	Très grandes chances
12 à 16	Grandes chances
6 à 12	Chances réelles, mais des difficultés à prévoir
6 et –	Est-ce le moment ?

Test de Fagerström

Quelle est votre dépendance par rapport à la nicotine ?

Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?
– moins de 15 ..... = 0
– de 16 à 25 ..... = 1
– plus de 25 ..... = 2

Quel taux de nicotine y a-t-il dans vos cigarettes ?
– moins de 0,6 mg ..... = 0
– de 0,6 à 1 mg ..... = 1
– plus de 1 mg ..... = 2

Inhalez-vous la fumée ?
– jamais ..... = 0
– parfois ..... = 1
– toujours ..... = 2

Fumez-vous plus le matin que l'après-midi ?
– oui ..... = 1
– non ..... = 0

A quel moment fumez-vous votre première cigarette ?
– immédiatement au lever ..... = 2
– après le petit-déjeuner ..... = 1
– plus tard ..... = 0

Quelle cigarette trouvez-vous la meilleure ? (la plus indispensable ?)
– la première ..... = 1
– une autre ..... = 0

Trouvez-vous difficile de ne pas fumer dans les endroits interdits ?
– oui ..... = 1
– non ..... = 0

Fumez-vous, même si une maladie vous oblige à rester au lit ?
– oui ..... = 1
– non ..... = 0

Total :

0 à 3 points ..... Peu ou pas dépendant
4 à 6 points ..... Dépendant
7 à 9 points ..... Fortement dépendant
Plus de 10 points . Très fortement dépendant

Évolution du profil du tabagique

Situez-vous sur l'échelle en faisant une croix.

Besoin du geste — Score (0-10)
Pas de besoin _____ Besoin impérieux permanent
Fumer est un plaisir
Minimum _____ Maximum
Fumer vous aide
Minimum _____ Maximum
Fumer est un réflexe
Minimum _____ Maximum

VARÉNICLINE

■ Varénicline tartrate

CHAMPIX					
Sevrage tabagique : 0,5 mg/j de J1 à J3, 0,5 mg x 2/j de J4 à J7, 1 mg x 2/j de J8 à la fin du traitement	56 cp. à 0,5 mg	124,25	I	NR	2,22
	28 cp. à 1 mg	62,12	I	NR	2,22
	56 cp. à 1 mg	124,25	I	NR	2,22

PROPRIÉTÉS

L'efficacité de ***CHAMPIX*** dans le sevrage tabagique est le résultat d'une activité agoniste partielle de la **varénicline** au niveau du récepteur nicotinique alpha4ß2 où sa liaison produit un effet suffisant pour soulager les symptômes de besoin impérieux et de manque (activité agoniste), tout en entraînant simultanément une réduction des effets de récompense et de renforcement du tabagisme en empêchant la liaison de la nicotine aux récepteurs alpha4ß2 (activité antagoniste).

INDICATIONS

Aide au sevrage tabagique, accompagné d'un soutien de la motivation, chez les patients présentant une dépendance à la nicotine.

Le patient doit fixer une date pour arrêter de fumer. L'administration de ***CHAMPIX*** doit débuter 1 à 2 sem. avant cette date.

CHAMPIX s'administre par voie orale. La dose recommandée est de 1 mg de **varénicline** x 2/j après une semaine d'augmentation posologique comme suit :

– de J1 à J3, 0,5 mg une fois par jour ;
– puis de J4 à J7, 0,5 mg deux fois par jour ;
– et de J8 à la fin du traitement 1 mg deux fois par jour.

Les patients doivent être traités par ***CHAMPIX*** durant 12 sem. Pour les patients qui ont réussi à arrêter de fumer à la fin des 12 sem., une cure supplémentaire de traitement de 12 sem. par ***CHAMPIX*** à 1 mg deux fois par jour peut être envisagée. Pour les patients qui ne parviennent pas à arrêter de fumer au cours du traitement initial ou qui rechutent après le traitement, aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité d'une cure supplémentaire de traitement de 12 sem.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisant rénal : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal léger à modéré. Chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine estimée < 30 mL/min), la dose recommandée de ***CHAMPIX*** est de 1 mg une fois par jour.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant hépatique et chez le sujet âgé.

CHAMPIX ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent en dessous de 18 ans en raison d'une insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Grossesse et allaitement : déconseillé.

EFFETS SECONDAIRES

Chez les patients traités avec la dose recommandée de 1 mg deux fois par jour après la période d'augmentation posologique initiale, l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté a été la nausée (28,6 %).

Les taux d'arrêt du traitement pour les événements indésirables les plus fréquents chez les patients traités par la **varénicline** ont été les suivants : nausées (2,7 %), céphalées (0,6 %), insomnie (1,3 %) et rêves anormaux (0,2 %).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

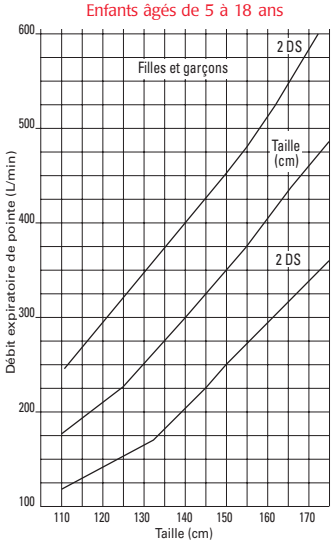
Déconseillés :

– **produits de substitution nicotinique** (PSN) : lorsque la **varénicline** et un **PSN** transdermique ont été administrés de façon concomitante, une diminution de la pression artérielle a été observée. L'incidence des nausées, des céphalées, des vomissements, des sensations vertigineuses, de la dyspepsie et de la fatigue a été plus élevée avec l'association qu'avec le **PSN** administré seul ;
– **cimétidine** en cas d'insuffisance rénale sévère.

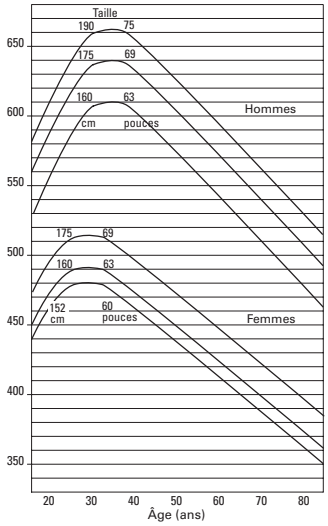
ANNEXES (PNEUMOLOGIE)

Débit expiratoire de pointe

Enfants âgés de 5 à 18 ans



Adultes sains



Échelles de conditions de vie

ÉCHELLE DE KARNOFSKY		ÉCHELLE DE L'OMS ET DE L'ECOG	
Ambulatoires			
100%	Activité normale, sans difficulté ni plainte.	0	Activité normale.
90 %	Activité normale. minimes symptômes de maladie.	1	Symptômes mais presque totalement ambulatoire.
80 %	Activité normale, mais avec effort. Quelques symptômes de maladie.		
70 %	Capable de vivre seul. Incapable d'avoir une activité normale ou de faire un travail actif.	2	Parfois alité, mais besoin d'être alité moins de 50 % de la journée.
60 %	Capable de vivre seul, mais nécessite de temps en temps une aide.		
Non ambulatoires			
50 %	Nécessite une aide importante et des soins médicaux fréquents.	3	Besoin d'être alité plus de 50 % de la journée.
40 %	Handicapé. Nécessite soins spéciaux et assistance.		
30 %	Grabataire. Hospitalisation indiquée mais mort non imminente.	4	Incapable de se lever.
20 %	Très malade. Hospitalisation indispensable. « Nursing ».		
10 %	Moribond.		
0 %	Décédé.	5	Décédé.

Psychiatrie

SOMMAIRE

MALADIES

Trouble anxiété généralisée (névrose d'angoisse) (1) 1764
Trouble anxiété généralisée (névrose d'angoisse) (2) 1766
Trouble anxiété généralisée (névrose d'angoisse) (3) 1768
Trouble anxiété généralisée (névrose d'angoisse) (4) 1770
Trouble panique (névrose phobique) (1) ... 1772

Trouble panique (névrose phobique) (2) ... 1774

Trouble panique (névrose phobique) (3) ... 1776
Troubles phobiques (névrose phobique) (1) 1778
Troubles phobiques (névrose phobique) (2) 1780
Troubles phobiques (névrose phobique) (3) 1782

Sommeil (troubles du) - insomnies, hypersomnies 1784
Troubles obsessionnels compulsifs : TOC (névrose obsessionnelle) (1) 1786
Troubles obsessionnels compulsifs : TOC (névrose obsessionnelle) (2) 1788
Troubles obsessionnels compulsifs : TOC (névrose obsessionnelle) (3) 1790

Troubles somatoformes – troubles dissociatifs (névrose hystérique) (1) ... 1792

MÉDICAMENTS

Anxiolytiques (1) - benzodiazépines à demi-vie longue (1) 1765
Anxiolytiques (2) - benzodiazépines à demi-vie longue (2) 1767
Anxiolytiques (3) - benzodiazépines à demi-vie longue (3) 1769
Anxiolytiques (4) - benzodiazépines à demi-vie courte (1) 1771
Anxiolytiques (5) - benzodiazépines - pharmacologie (1) 1773
Anxiolytiques (6) - benzodiazépines - pharmacologie (2) 1775
Anxiolytiques non benzodiazépines (1) . 1777
Anxiolytiques non benzodiazépines (2) - pharmacologie 1779
Hypnotiques (1) - benzodiazépines 1781

Hypnotiques (2) - imidazopyridines 1783

Hypnotiques (3) - cyclopyrrolones 1783
Hypnotiques (4) - antihistaminiques 1783
Hypnotiques (5) - associations 1783
Hypnotiques (6) - pharmacologie 1785

Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (antidépresseurs) (1) 1787
Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (antidépresseurs) (2) 1789
Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (antidépresseurs) (3) - pharmacologie 1791

Troubles somatoformes – troubles dissociatifs (névrose hystérique) (2) ... 1793
Troubles somatoformes – troubles dissociatifs (névrose hystérique) (3) ... 1794
État de stress post-traumatique (névrose traumatique) (1) 1796
État de stress post-traumatique (névrose traumatique) (2) 1798
Troubles psychotiques aigus et transitoires (bouffée délirante aiguë) (1) 1800
Troubles psychotiques aigus et transitoires (bouffée délirante aiguë) (2) 1802
Troubles psychotiques aigus et transitoires (bouffée délirante aiguë) (3) 1804
Schizophrénie (1) 1806
Schizophrénie (2) 1808
Schizophrénie (3) 1810
Schizophrénie (4) 1812
Schizophrénie (5) 1814
Schizophrénie (6) 1816
Schizophrénie (7) 1818
Schizophrénie (8) 1820
Schizophrénie (9) 1821
Troubles délirants persistants (1) 1822
Troubles délirants persistants (2) 1823
Alcoolisme (1) 1824
Alcoolisme (2) 1826
Confusion mentale (1) 1828
Confusion mentale (2) 1829
Troubles de l'humeur (1) 1830
Troubles de l'humeur (2) 1832
Troubles de l'humeur (3) - épisodes dépressifs majeurs (1) 1834
Troubles de l'humeur (4) - épisodes dépressifs majeurs (2) 1836
Troubles de l'humeur (5) - épisodes dépressifs majeurs (3) 1838
Troubles de l'humeur (6) - épisodes dépressifs majeurs (4) 1840
Neuroleptiques (1) - phénothiazines aliphatiques 1795
Neuroleptiques (2) - phénothiazines pipérazinées 1797
Neuroleptiques (3) - phénothiazines pipéridinées 1797
Neuroleptiques (4) - thioxanthènes 1799
Neuroleptiques (5) - benzamides (1) 1801
Neuroleptiques (6) - butyrophénones 1803
Neuroleptiques atypiques (1) - diphényl-butyl-pipéridine 1805
Neuroleptiques atypiques (2) - dibenzo-oxazépine 1805
Neuroleptiques atypiques (3) - dibenzodiazépine 1807
Neuroleptiques atypiques (4) - benzisoxazoles 1807
Neuroleptiques atypiques (5) - agoniste dopaminergique partiel 1807
Apparentés aux neuroleptiques 1807
Neuroleptiques d'action prolongée (1) .. 1809
Neuroleptiques d'action prolongée (2) .. 1811
Neuroleptiques - pharmacologie (1) 1813
Neuroleptiques - pharmacologie (2) 1815
Neuroleptiques - pharmacologie (3) 1817
Neuroleptiques - pharmacologie (4) 1819
Désintoxication alcoolique (1) 1825
Désintoxication alcoolique (2) 1827
Antidépresseurs - tricycliques (1) 1831
Antidépresseurs - tricycliques (2) 1833
Antidépresseurs - IMAO 1835
Antidépresseurs - IRSNA 1835
Antidépresseurs - NASSA 1835
Antidépresseurs apparentés aux tricycliques 1837
Autres antidépresseurs 1839
Antidépresseurs - pharmacologie (1) 1841

Troubles de l'humeur (7) - épisodes dépressifs majeurs (5) 1842
Troubles de l'humeur (8) - épisodes dépressifs majeurs (6) 1844
Troubles de l'humeur (9) - états maniaques et hypomaniaques (1) 1846
Troubles de l'humeur (10) - états maniaques et hypomaniaques (2) 1848

Troubles de l'humeur (11) - états maniaques et hypomaniaques (3) 1850

Troubles du comportement alimentaire (1) 1854
Troubles du comportement alimentaire (2) 1855
Troubles du comportement alimentaire (3) - anorexie 1856
Troubles du comportement alimentaire (4) - boulimie 1857
Toxicomanies (1) 1858
Toxicomanies (2) 1859
Toxicomanies (3) 1860
Toxicomanies (4) 1862
Suicide (tentative de) 1864

Antidépresseurs - pharmacologie (2) 1843

Antidépresseurs - pharmacologie (3) 1845

Thymorégulateurs (1) - sels de lithium . 1847

Thymorégulateurs (2) - anticonvulsivants 1849
Thymorégulateurs (3) - neuroleptique atypique 1849
Thymorégulateurs (4) - pharmacologie (1) 1851
Thymorégulateurs (5) - pharmacologie (2) 1852
Thymorégulateurs (6) - pharmacologie (3) 1853

Morphine (sevrage aux opiacés) (1) 1861
Morphine (sevrage aux opiacés) (2) 1863

TROUBLE ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE (NÉVROSE D'ANGOISSE) (1)

Définition

Le trouble anxiété généralisée (TAG) est caractérisé par la présence d'une anxiété généralisée et persistante qui ne survient pas uniquement ni même de façon préférentielle dans une situation déterminée (anxiété flottante). Le sujet souffrant d'un TAG se fait habituellement des soucis et s'attend à des malheurs divers (attente anxieuse). Cet état s'accompagne de symptômes multiples et variables : irritabilité, tension musculaire, agitation fébrile, incapacité à se détendre, tachycardie, tremblements.

En l'absence de critères diagnostiques plus performants validés, les critères du DSM-IV sont recommandés pour diagnostiquer le TAG en pratique courante : le sujet ayant un TAG présente, pendant une durée de 6 mois au moins, une anxiété sévère/des soucis excessifs, incontrôlables, chroniques avec impression permanente de nervosité, relatifs à des situations réalistes banales, à l'origine d'un état de souffrance qui altère le fonctionnement du patient dans sa vie courante, associés à des symptômes physiques traduisant la tension motrice et l'hypervigilance et des symptômes physiques à l'origine d'une détresse importante. En plus de l'anxiété/soucis chroniques, 3 symptômes au moins sur les 6 des groupes « tension motrice » et « hypervigilance » sont requis pour le diagnostic :

– 1. tension motrice : fatigue, tension musculaire, agitation ou surexcitation;
– 2. hypervigilance : difficultés de concentration, troubles du sommeil, irritabilité;
– 3. troubles associés : mains froides et humides, bouche sèche, sueurs, nausées ou diarrhée, pollakiurie, difficultés à avaler ou sensation de boule dans la gorge, tremblements, contractions, douleurs, endolorissement musculaire, syndrome du côlon irritable, céphalées [1].

Évolution et complication

Il est recommandé de rechercher l'association au TAG d'un autre trouble psychiatrique tel que dépression sous toutes ses formes, autres troubles anxieux, abus/dépendance à l'alcool/drogues psychoactives, retrouvés chez 2/3 des patients en population générale et 3/4 des patients en soins primaires, et/ou des traits de personnalité pathologique évitante et/ou dépendante

Avant de diagnostiquer un trouble anxieux généralisé, il est nécessaire d'éliminer la prise de substances ou les affections médicales qui peuvent produire des symptômes anxieux prolongés.

La survenue d'autres troubles anxieux est courante au cours de l'évolution de l'anxiété généralisée. Les complications du TAG sont celles habituellement observées dans les troubles anxieux : dépression secondaire, abus et/ou dépendance aux **benzodiazépines**. L'alcoolisme peut être considéré comme un facteur déclenchant, aggravant et comme une conséquence de l'anxiété. Chez l'alcoolique, il est indispensable de réévaluer le TAG après obtention de l'abstinence ou d'une tempérance avant d'envisager un traitement complémentaire. Il est recommandé d'éviter les **benzodiazépines** hors sevrage thérapeutique. Le risque de sensations vertigineuses sous **buspirone** (***BUSPAR***) limite son indication chez l'alcoolique. En plus du soutien psychosocial au long cours, l'**hydroxyzine** (***ATARAX***) peut être conseillée. Les thérapies cognitivo-comportementales sont recommandées en fonction de leur accessibilité, de leur faisabilité et du choix du patient [1].

Principes de traitement

L'évolution du TAG est souvent fluctuante et chronique, rythmée par les événements de vie, et TAG requiert le plus souvent *une prise en charge prolongée*.

• Cette prise en charge ne doit pas se limiter à une chimiothérapie au long cours. Les patients anxieux chroniques doivent bénéficier d'un soutien psychothérapique. Les psychothérapies structurées, en particulier les thérapies cognitivo-comportementales, devraient être privilégiées.

• Des mesures hygiéno-diététiques sont recommandées : arrêt de la consommation d'alcool et de tabac, diminution de la consommation de café, pratique régulière d'une activité physique.

ANXIOLYTIQUES (1) - BENZODIAZÉPINES À DEMI-VIE LONGUE (1)

Clobazam

URBANYL					
Anxiété généralisée : 10 à 60 mg/j en 2 à 3 prises Crise d'angoisse aiguë : 10 à 20 mg en 1 fois Prévention et traitement du delirium tremens : 10 à 60 mg/j Sevrage alcoolique : 10 à 60 mg pendant 3 à 6 sem. Formes chroniques de l'épilepsie, en association avec le traitement de base : 0,5 mg/kg/j	30 gél. à 5 mg 30 cp. séc. à 10 mg 30 cp. séc. à 20 mg	1,92 3,65 5,18	I I I	65 % 65 % 65 %	0,06 0,12 0,17

Clonazépam

RIVOTRIL					
Toutes les formes d'épilepsie rebelle Posologie à adapter selon l'âge, le poids, et la sensibilité individuelle : 0,05 à 0,1 mg/kg/j État de mal convulsif : 1 amp. en IV lente à renouveler x 4 à 6/24 h	40 cp. quadriséc. 2 mg 500 gttes à 0,25 % (1 gtte = 0,1 mg) 12 amp. 1 mL = 1 mg	2,57 2,06 4,71	I I I	65 % 65 % 65 %	0,06 0,01 0,39

Clorazépate dipotassique

TRANXÈNE					
Anxiété généralisée, anxiété réactionnelle, crise d'angoisse aiguë, prévention du delirium tremens, sevrage alcoolique Posologie à adapter : 5 à 150 mg/j Voie IV lente ou IM (agitation, agressivité, crise d'angoisse, prémédication) : 20 à 200 mg/24 h	30 gél. 5 mg 30 gél. 10 mg 28 gél. 20 mg 50 gél. 20 mg 5 fl. 20 mg 5 fl. 50 mg 5 fl. 100 mg	2,43 3,68 5,81 HOP 5,11 11,49 HOP	I I I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,08 0,12 0,21 1,02 2,30

TROUBLE ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE (NÉVROSE D'ANGOISSE) (2)

Traitements pharmacologiques

En dépit de leur efficacité démontrée, le TAG n'est plus l'indication privilégiée des **benzodiazépines (BZD)**. La chimiothérapie fait désormais appel en première intention aux **antidépresseurs**.

Utilisation des antidépresseurs

Les **antidépresseurs** ayant une AMM dans cette indication sont : **paroxétine (*DEROXAT*)**, **venlafaxine LP (*EFFEXOR LP*)** et **escitalopram (*SEROPLEX*)** [2].

Le délai d'action des **antidépresseurs** est de 1 à 3 sem. La réponse complète est obtenue après plusieurs semaines de traitement. La durée du traitement doit être d'au moins 6 mois (accord professionnel).

La **paroxétine (*DEROXAT*)** est un inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine (ISRS). Son efficacité sur les signes psychiques de l'anxiété est démontrée par rapport au placebo au cours d'essais contrôlés sur une durée allant jusqu'à 8 mois. Ses effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, l'asthénie, l'insomnie, la somnolence et les troubles sexuels.

L'**escitalopram (*SEROPLEX*)** est un inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine (ISRS). À des doses de 10 et 20 mg/j, il s'est montré efficace dans les 4 études contrôlées *versus* placebo. Un effet durable est apparu dès la première semaine. Le maintien de l'efficacité à une posologie de 20 mg/j a été démontré dans une étude randomisée de maintien d'efficacité, conduite sur 24 à 76 sem., chez les patients ayant répondu à une phase initiale de traitement en ouvert de 12 sem.

La **venlafaxine LP (*EFFEXOR LP*)** est un **inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)**. Elle est efficace dans le contrôle des signes psychiques d'anxiété du TAG dans les traitements de 28 sem. Son effet anxiolytique est moins net dans les traitements de 8 sem. Son effet anxiolytique débute entre la 1re et la 3e semaine de traitement. Ses effets indésirables les plus fréquents sont les étourdissements en début de traitement, les nausées plus étalées dans le temps, la sécheresse de la bouche, l'asthénie, l'insomnie, la somnolence et les troubles sexuels.

Ex 1 : ***EFFEXOR LP*** 37,5 et 75 mg (cp.) : 37,5 mg le premier jour puis 75 mg/j en une seule prise. La posologie peut être augmentée après 2 sem. de traitement par paliers de 37,5 mg par semaine jusqu'à 150 voire 225 mg/j.

Ex 2 : ***DEROXAT*** 20 mg (cp.) : 1 cp./j. Cette posologie pourra être augmentée par paliers de 10 mg/j, en fonction de la réponse thérapeutique jusqu'à 50 mg/j.

Ex. 3 : ***SEROPLEX*** 10 mg (cp.) : 1/2 cp./j au cours de la première semaine de traitement, avant une augmentation à 10 mg/j. En fonction de la réponse thérapeutique du patient, la posologie pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg/j. L'efficacité maximale est atteinte après environ 3 mois de traitement. Le traitement devra être poursuivi plusieurs mois.

L'**imipramine (*TOFRANIL*)** administrée pendant 8 sem. est également efficace sur les signes psychiques de l'anxiété du TAG. Elle ne possède pas d'AMM dans cette indication.

Quelle que soit la molécule prescrite, la durée de traitement du TAG est de 6 mois au moins. Une réévaluation est recommandée 1 à 2 sem. après la 1re consultation, puis toutes les 6 sem.

Utilisation des benzodiazépines

Le choix d'une benzodiazépine est affaire de cas particuliers et d'habitudes de prescription. Aucune molécule n'apparaît supérieure aux autres. L'activité anxiolytique dépend pour une large part de la dose utilisée.

CONSENSUS

[1] Diagnostic et prise en charge en ambulatoire du trouble anxieux généralisé de l'adulte, *Anaes*, 2001, www.has-sante.fr

[2] Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte, *Afssaps*, 2006, www.agmed.sante.gouv.fr

ANXIOLYTIQUES (2) - BENZODIAZÉPINES À DEMI-VIE LONGUE (2)

■ Chlordiazépoxyde + bromure de clidinium

LIBRAX					
Manifestations anxieuses accompagnées de troubles fonctionnels digestifs à composante spasmodique Association : le bromure de clidinium est un **antispasmodique anticholinergique** contre-indiqué en cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle ou de rétention urinaire par obstacle prostatique (*cf.* gastro-entérologie) 2 à 4 cp./j	30 cp. 5 mg + 2,5 mg	6,69	I	NR	0,22

■ Diazépam

VALIUM ROCHE					
Anxiété généralisée, anxiété réactionnelle, crise d'angoisse, prévention et traitement du delirium tremens, sevrage alcoolique + contracture musculaire, tétanos Posologie à adapter : 5 à 25 mg/j en 2 à 3 prises Voie IV lente ou IM (agitation, agressivité, crise d'angoisse, état de mal convulsif) Posologie variable, en moyenne : 0,1 à 0,2 mg/kg par inj. à renouveler jusqu'à 4 fois/24 h	40 cp. séc. 2 mg 40 cp. séc. 5 mg 30 cp. séc. 10 mg 300 gttes – fl. 20 mL (3 gttes = 1 mg) 6 amp. (2 mL = 10 mg)	1,42 1,49 1,90 2,92 3,04	I I I I I	65 % 65 % 65 % 35 % 65 %	0,04 0,04 0,06 0,01 0,51

TROUBLE ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE (NÉVROSE D'ANGOISSE) (3)

Benzodiazépines (BZD)

Les doses recommandées sont très variables d'un individu à l'autre. On propose des doses allant de 5 à 60 mg de **diazépam** (***VALIUM***). Le choix du produit peut s'appuyer sur des paramètres pharmacocinétiques. On oppose les molécules à demi-vie longue et à métabolite actif (**diazépam**, **chlordiazépoxyde**, **clorazépate dipotassique**, etc.) aux produits à demi-vie courte (**oxazépam**, **lorazépam**, etc.) préférés chez le sujet âgé. Les produits à demi-vie longue exposeraient moins au développement d'accidents de sevrage lors de l'arrêt des traitements.

Exemple de schéma thérapeutique : **benzodiazépine**, **diazépam** (***VALIUM*** 5 mg) : 1 cp. matin et soir. Après une semaine, maintenir ou augmenter de 1 à 2 cp. selon la tolérance et l'efficacité.

Surveillance du traitement

► *En début de traitement*

• On surveillera principalement la tolérance et l'efficacité.

Un effet sédatif s'observe lors des premières prises et s'atténue en 3-4 j. Au-delà de ce délai, la somnolence indique un surdosage et implique une révision des posologies.

• On recherche également les effets indésirables classiques des **benzodiazépines** : amnésie antérograde, désinhibition paradoxale avec irritabilité et impulsivité.

• Dans le TAG, le délai d'action des **benzodiazépines** est habituellement de 2 à 5 j. La réponse thérapeutique après une semaine serait le meilleur prédicteur de l'efficacité des **benzodiazépines** dans le trouble anxiété généralisée. Un patient non amélioré après quelques semaines de traitement incite à une révision du diagnostic, ou à un changement de molécule ou de classe médicamenteuse.

► *Après plusieurs semaines de traitement*

• On élimine principalement l'existence d'une surconsommation par autoprescription qui fait craindre le développement d'une tolérance et d'une dépendance. Enfin au moment de la diminution progressive des doses, par paliers d'une semaine, et de l'arrêt des traitements, on dépistera la survenue de symptômes anxieux qui peuvent traduire des phénomènes de rebond ou de sevrage.

• Le syndrome de sevrage survient en moyenne après 1 sem. pour les **BZD à demi-vie courte** ou après 3 sem. pour les **BZD à demi-vie longue**.

Règles d'utilisation

Le risque de dépendance des **BZD** impose des règles de prescription de ces produits et une limitation de leur emploi. Le renouvellement de la délivrance d'un **hypnotique** et/ou **anxiolytique** n'est possible qu'à l'intérieur de la durée de prescription limitée à 2, 4 ou 12 sem. selon le cas et seulement si le prescripteur a précisé le nombre de renouvellements ou la durée de traitement. Il ne peut avoir lieu qu'après un délai déterminé résultant de la posologie et des quantités précédemment délivrées (arrêté du 7 octobre 1991). Lorsqu'un médicament contient un ou plusieurs **hypnotiques** et **anxiolytiques** et qu'il comporte l'indication « insomnie » sur son AMM, il est soumis à la réglementation la plus stricte (art. R.5132-21 du CSP). Ne peuvent être prescrits pour une durée supérieure à 12 sem. : **alprazolam**, **bromazépam**, **clobazam**, **clotiazépam**, **diazépam**, **éthyl loflazépate**, **lorazépam**, **nordazépam**, **oxazépam**, **prazépam**. Ne peuvent être prescrits pour une durée supérieure à 4 sem. : **clorazépate dipotassique**, **estazolam**, **loprazolam**, **lormétazépam**, **nitrazépam**, **témazépam**, **zopiclone**, **zolpidem**.

Cette limitation de la durée de prescription est le plus souvent compatible avec la prise en charge des patients avec un trouble anxieux généralisé. Ainsi les **BZD** sont souvent indiquées pour des cures de courte durée, en particulier au début d'un traitement par **antidépresseur** ou en situation de « crise » (recrudescence anxieuse aiguë).

Seulement 10 à 30 % des patients justifieraient d'un traitement prolongé par les **BZD**. On utilisera alors les posologies minimales efficaces, en réévaluant régulièrement la nécessité de maintenir le traitement et en évitant les renouvellements systématiques d'ordonnance.

ANXIOLYTIQUES (3) - BENZODIAZÉPINES À DEMI-VIE LONGUE (3)

■ Loflazépate d'éthyle

VICTAN					
Anxiété généralisée, anxiété réactionnelle, crise d'angoisse, prévention et traitement du delirium tremens, sevrage alcoolique + contracture musculaire, tétanos (non indiquée dans l'épilepsie ou les contractures musculaires) Posologie moyenne : 1 à 3 mg/j	30 cp. séc. à 2 mg	3,32	I	65 %	0,11

■ Nordazépam

NORDAZ					
Anxiété généralisée, anxiété réactionnelle, crise d'angoisse, prévention et traitement du delirium tremens, sevrage alcoolique + contracture musculaire, tétanos Posologie moyenne : 7,5 à 15 mg/j	30 cp. à 7,5 mg 30 cp. quadriséc. à 15 mg	2,62 4,29	I I	65 % 65 %	0,09 0,14

■ Prazépam

LYSANXIA					
Anxiété généralisée, anxiété réactionnelle, crise d'angoisse, prévention et traitement du delirium tremens, sevrage alcoolique + contracture musculaire, tétanos Posologie moyenne de 20 à 40 mg/j	40 cp. séc. à 10 mg 20 cp. séc. à 40 mg 600 gttes. à 0,5 mg	3,50 7,87 2,75	I I I	65 % NR 65 %	0,09 0,39 0,01

TROUBLE ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE (NÉVROSE D'ANGOISSE) (4)

Alternatives thérapeutiques

En cas d'inefficacité des **antidépresseurs**, de mauvaise tolérance aux **benzodiazépines**, ou d'un risque élevé d'abus ou de dépendance, on pourra faire appel aux **anxiolytiques non benzodiazépines**.

• La **buspirone** (***BUSPAR***), agoniste 5HT1A, est efficace dans le trouble anxiété généralisée. Les doses recommandées sont de l'ordre de 15 à 30 mg/j. Son effet anxiolytique concerne surtout les signes psychiques d'anxiété. Les patients rapportent l'inconstance de cet effet. Le délai d'action de la **buspirone** peut atteindre 3 sem. Ses effets indésirables sont les sensations vertigineuses mais un effet sédatif inférieur à celui des **benzodiazépines**. L'arrêt de la **buspirone** n'entraîne pas de syndrome de sevrage ou de dépendance. Ex. : **buspirone** (***BUSPAR*** 10 mg) : 1 à 3 cp./j. Ce produit induit une anxiolyse progressive et n'entraîne pas de pharmacodépendance. La **buspirone** n'est pas un traitement du syndrome de sevrage des **BZD**.

• Les autres tranquillisants ont plus rarement leur place dans le traitement de l'anxiété chronique : **méprobamate** (***ÉQUANIL***), **hydroxyzine** (***ATARAX***).

• Les **bêta-bloquants** sont parfois prescrits lorsque les signes somatiques de l'anxiété sont au-devant de la scène clinique.

Traitement psychologique

Il fait appel à diverses techniques :
– psychothérapie de soutien toujours indiquée : écoute, réassurance, éducation ;
– psychothérapies cognitives et comportementales et techniques de relaxation.

Les psychothérapies cognitivo-comportementales (TCC) sont aussi efficaces que les traitements médicamenteux dont elles représentent une alternative, souvent utilisées en association avec les traitements médicamenteux. Les TCC visent à clarifier les circonstances de survenue des troubles, identifier les pensées irrationnelles afin de les évaluer et de les modifier par la réorganisation des attitudes inadaptées. Elles associent la relaxation musculaire appliquée, des expositions répétées à des situations évitées et une restructuration cognitive des interprétations catastrophiques sur les soucis surévalués. Tout en étant soutenu par le thérapeute, le patient est responsabilisé et actif. Les TCC produisent un effet thérapeutique significatif avec maintien du gain thérapeutique 6 mois après la thérapie. Cet effet est plus fréquent en thérapie individuelle *versus* en thérapie de groupe. Compte tenu de la difficulté d'accès des TCC, un livret du type *Stresspac* ou une cassette audio contenant le programme de TCC peuvent être proposés comme alternative. Sous TCC, une réduction significative de la consommation de psychotropes est observée.

La psychothérapie analytique a pour but d'aider les patients à identifier les conflits inconscients sous-jacents aux conduites générant l'anxiété et à préciser les traumatismes précoces des premières expériences interpersonnelles. En dépit de la quasi-absence d'études randomisées comparatives de la psychothérapie analytique dans le TAG, l'expérience clinique suggère que certains patients ayant une anxiété handicapante peuvent être significativement améliorés par la psychothérapie analytique en particulier lorsqu'il existe des troubles de la personnalité [1].

Anxiolytiques

– Il n'y a pas lieu de prescrire deux anxiolytiques.
– Il n'y a pas lieu de prescrire les anxiolytiques sans tenir compte des durées de prescription maximale réglementaires : 12 sem. pour l'ensemble des molécules anxiolytiques.
– Il n'y a pas lieu d'initier une prescription d'anxiolytiques sans respecter les posologies recommandées et sans débuter par la posologie la plus faible.
– Il n'y a pas lieu de reconduire systématiquement, sans réévaluation, une prescription d'anxiolytique.

ANXIOLYTIQUES (4) - BENZODIAZÉPINES À DEMI-VIE COURTE (1)

■ Alprazolam

XANAX					
Anxiété généralisée, réactionnelle, crise d'angoisse, prévention et traitement du delirium tremens, sevrage alcoolique Posologie à adapter : 0,5 à 4 mg/j en 2 à 3 prises	30 cp. séc. 0,25 mg 30 cp. séc. 0,5 mg	1,99 2,90	I I	65 % 65 %	0,07 0,10

■ Bromazépam

LEXOMIL					
Anxiété généralisée, réactionnelle, crise d'angoisse, prévention et traitement du delirium tremens, sevrage alcoolique Posologie moyenne : 1/2 à 2,5 cp./j en 2 à 3 prises	30 cp. quadriséc. 6 mg	2,65	I	65 %	0,09

■ Clotiazépam

VÉRATRAN					
Anxiété généralisée, réactionnelle, crise d'angoisse, prévention et traitement du delirium tremens, sevrage alcoolique Posologie moyenne : 10 à 30 mg/j en 2 à 3 prises	30 cp. 5 mg 30 cp. séc. 10 mg	1,92 2,92	I I	65 % 65 %	0,06 0,10

■ Lorazépam

TÉMESTA					
Idem ***VÉRATRAN*** Posologie moyenne : 2 à 5 mg/j 2 à 3 prises	30 cp. 1 mg 30 cp. séc. 2,5 mg	1,69 3,28	I I	65 % 65 %	0,06 0,11

■ Oxazépam

SÉRESTA					
Anxiété réactionnelle, anxiété généralisée, crise d'angoisse Posologie moyenne : 20 à 60 mg/j en 3 à 4 prises Prévention et traitement du delirium tremens, sevrage alcoolique Dans les premiers jours des posologies de l'ordre de 200 à 300 mg/j peuvent être justifiées Diminuer les doses après 24 à 48 h, dose moyenne : 150 mg/j en 3 à 4 prises	30 cp. 10 mg 20 cp. séc. 50 mg	1,83 2,72	I I	65 % 65 %	0,06 0,14

■ Tétrazépam

MYOLASTAN					
Traitement des contractures musculaires douloureuses Posologie : 50 à 200 mg/j en 3 prises	20 cp. séc. 50 mg	5,35	I	35 %	0,27

TROUBLE PANIQUE (NÉVROSE PHOBIQUE) (1)

Définition

Le **trouble panique** ou **anxiété épisodique paroxystique** est caractérisé par la récurrence d'attaques d'anxiété sévère. Les attaques de panique ne surviennent pas exclusivement dans des situations particulières, ce qui les différencie des attaques d'anxiété liées aux phobies.

> Les systèmes nosologiques actuels exigent, pour porter le diagnostic de ce trouble, la survenue de plusieurs attaques et, entre les attaques, l'existence d'une crainte persistante d'avoir d'autres crises de panique (anxiété anticipatoire).

La prévalence du trouble panique serait comprise entre 1,5 et 2,5 % de la population générale.

Bilan préthérapeutique

Le trouble panique est fréquemment associé à d'autres pathologies somatiques ou psychiatriques qui peuvent en modifier le pronostic et la thérapeutique.
On recherchera ainsi l'association à un trouble anxieux généralisé, des phobies sociales, des troubles obsessionnels compulsifs, un trouble de la personnalité.
De nombreuses substances peuvent également déclencher lors des prises ou du sevrage des attaques de panique chez des sujets prédisposés ou paniqueurs connus. C'est le cas par exemple de la caféine, du cannabis, de l'alcool, etc.
La question du diagnostic différentiel se pose principalement pour les affections somatiques (hypoglycémies, épilepsie temporale, phéochromocytome, embolie pulmonaire, etc.) qui peuvent mimer des épisodes anxieux paroxystiques.

Évolution

Très variable, l'évolution du trouble panique serait favorable dans la majorité des cas.
Un tiers des patients présenterait cependant une évolution péjorative avec un retentissement social et familial non négligeable.
Les complications possibles du trouble sont les suivantes : la constitution d'agoraphobies, l'apparition de conduites addictives (abus et dépendance à l'alcool, dépendance aux **benzodiazépines**), des dépressions majeures secondaires, une mortalité cardiovasculaire accrue, le suicide.

Traitements

Les moyens sont pharmacologiques et psychothérapiques.
Le traitement de l'attaque de panique est une indication privilégiée des **benzodiazépines**. Les **antidépresseurs** constituent le traitement de fond.
La stratégie thérapeutique à moyen et long terme consiste à prévenir la récurrence des attaques de panique.
On pourra associer aux mesures thérapeutiques habituelles des conseils hygiénodiététiques : arrêt de l'alcool, du tabac, du café, des toxiques.

Traitements pharmacologiques

De nombreuses **benzodiazépines** ont démontré leur capacité à prévenir la récidive des attaques de panique. Cette indication n'est cependant pas approuvée officiellement. Les **antidépresseurs** constituent à l'heure actuelle la chimiothérapie de 1re intention dans le trouble panique.

ANXIOLYTIQUES (5) - BENZODIAZÉPINES - PHARMACOLOGIE (1)

PROPRIÉTÉS

Agonistes GABAergiques, les **benzodiazépines (BZD)** sont : anxiolytiques, sédatives, anticonvulsivantes, myorelaxantes, amnésiantes.

INDICATIONS

Anxiété généralisée, anxiété réactionnelle (trouble de l'adaptation, état de stress post-traumatique), traitement d'appoint des autres troubles anxieux (phobies, panique, TOC, etc.), crise d'angoisse, prévention et traitement du delirium tremens, sevrage alcoolique, contracture musculaire et tétanos, épilepsie et état de mal convulsif.

CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance respiratoire et hépatique sévère (risque d'encéphalopathie), hypersensibilité aux **benzodiazépines**, syndrome d'apnée du sommeil.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : à éviter par prudence.

Alprazolam, **bromazépam**, **chlordiazépoxide**, **clobazam**, **clorazépate**, **diazépam**, **lorazépam**, **nordazépam**, **oxazépam**, **prazépam** : envisageables toute la grossesse. Si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, tenir compte d'un risque possible d'imprégnation néonatale immédiate (hypotonie, etc.) ou de sevrage néonatal à distance de la naissance (hyperexcitabilité, agitation, etc.). Ces signes sont réversibles [1].

Le pouvoir tératogène des **BZD** n'a jamais été démontré.

En cas de prise de **BZD** à fortes doses aux 2e et/ou 3e trimestres de grossesse, une diminution des mouvements actifs fœtaux et de la variabilité du rythme cardiaque fœtal a été décrite.

Un traitement en fin de grossesse par **BZD** même à faibles doses peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une mauvaise prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 sem. en fonction de la demi-vie de la **BZD** prescrite. À doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie réversibles peuvent apparaître chez le nouveau-né. Un syndrome de sevrage néonatal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation.

L'utilisation de **prazépam** (***LYSANXIA***) est envisageable au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme, dans le strict respect des indications et des posologies.

En fin de grossesse, s'il s'avère nécessaire d'instaurer un traitement par **prazépam** (***LYSANXIA***), éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets décrits.

Allaitement : déconseillé.

Myasthénie : contre-indication relative.

TROUBLE PANIQUE (NÉVROSE PHOBIQUE) (2)

► *Antidépresseurs*

Les **antidépresseurs** efficaces dans le trouble panique réduisent la fréquence de survenue des crises et les conduites d'évitement. Les **antidépresseurs** ayant une AMM dans cette indication sont les **antidépresseurs imipraminiques tricycliques** : **clomipramine** (***ANAFRANIL***) et les **inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS)** : **citalopram** (***SEROPRAM***), **escitalopram** (***SEROPLEX***)et **paroxétine** (***DEROXAT***) [1].

La mise en route de ces traitements doit être progressive du fait de la mauvaise tolérance des paniqueurs aux effets des traitements avec aggravation possible au début de traitement et de la variabilité importante des posologies requises.

On peut recommander en première intention l'utilisation d'un **ISRS**, en raison d'une meilleure tolérance :

– **citalopram** (***SEROPRAM*** 20 mg), **escitalopram** (***SEROPLEX*** 10 mg) ou **paroxétine** (***DEROXAT***) : 1/2 cp./j la première sem. puis 1 cp./j ;

– augmenter si nécessaire de 1/2 cp./j par paliers d'une semaine jusqu'à 3 cp./j.

En seconde intention, un **antidépresseur tricyclique** : **clomipramine** (***ANAFRANIL*** 10, 25, 75 mg) : dose initiale 10 mg en une prise pour atteindre 75 mg en 10 j.

Les posologies d'**antidépresseurs** recommandées sont généralement identiques à celles qui le sont dans le traitement de la dépression. Toutefois, l'instauration des posologies sera plus progressive (débuter à 50 % voire 25 % de la dose efficace), de façon à éviter une aggravation de la symptomatologie anxieuse en début de traitement. La réponse clinique complète est attendue après 6 à 8 sem. de traitement, comme dans les épisodes dépressifs. Le traitement est poursuivi plusieurs semaines après la disparition des attaques de panique. Il est d'au moins 6 mois, parfois compris entre 12 et 18 mois, et sera diminué très progressivement. En cas de rechute on réintroduira le traitement, parfois poursuivi pendant plusieurs années à la dose minimale efficace.

► *Benzodiazépines*

Certaines **benzodiazépines** ont démontré leur efficacité dans la prévention des attaques de panique. C'est le cas de l'**alprazolam** (***XANAX***), du **clonazépam** (***RIVOTRIL***), du **lorazépam** (***TÉMESTA***), du **diazépam** (***VALIUM***), de l'**oxazépam** (***SÉRESTA***).

L'effet antipanique des **benzodiazépines** est observé plus rapidement qu'avec les antidépresseurs. Le recours à des posologies parfois élevées est nécessaire (***XANAX*** : 3 à 10 mg).

Exemple de schéma thérapeutique :

alprazolam (***XANAX*** 0,5 mg) : 1 cp. x 3/j pendant une sem. puis 2 cp. x 3/j.

Les **benzodiazépines** peuvent être utilisées au début du traitement, à dose efficace en association avec les **antidépresseurs**. Elles seront interrompues après 2 à 3 sem. et l'**antidépresseur** sera alors poursuivi en monothérapie. Le risque de dépendance, les recommandations d'usage justifient en effet un emploi limité dans le temps des **benzodiazépines**.

Les **benzodiazépines** constituent également un traitement d'appoint dans l'anxiété anticipatoire et/ou l'anxiété chronique associée au trouble panique.

Les β**-bloquants** peuvent être également associés aux **antidépresseurs** pour traiter les symptômes somatiques du trouble panique.

CONSENSUS

[1] Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte, *Afssaps*, 2006, www.agmed.sante.gouv.fr

ANXIOLYTIQUES (6) - BENZODIAZÉPINES - PHARMACOLOGIE (2)

EFFETS SECONDAIRES

Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle. Ils peuvent s'atténuer au cours du temps, ce qui traduit le développement d'une tolérance lors d'une administration prolongée.

Effets principaux

Asthénie, sensation ébrieuse, somnolence, baisse de vigilance (sujet âgé, début de traitement, conducteurs de véhicules), hypotonie musculaire (risque de chute chez le sujet âgé), amnésie antérograde, dépression respiratoire (*cf.* Interactions médicamenteuses), phénomènes de rebond anxieux à l'arrêt du traitement (à distinguer du syndrome de sevrage, *cf. infra*).

Effets indésirables plus rares

Réactions paradoxales avec irritabilité, agressivité, euphorie, sensations ébrieuses, déambulations, actes automatiques amnésiques, déshinibition et passage à l'acte suicidaire.

Effets exceptionnels

Éruptions cutanées, modifications de la libido.

Dépendance

Le problème principal avec les **BZD** est le risque de développement d'une dépendance avec ou sans tolérance. Ce risque est accru en cas de prescription de doses élevées, d'emploi prolongé (> 3 mois), d'escalade des doses, du recours à des **BZD** à demi-vie courte, d'antécédents de dépendance.

Le syndrome de sevrage se manifeste après une diminution des doses ou un arrêt trop brutal de la prescription. Il survient en quelques jours lors de l'arrêt de **BZD** à demi-vie brève, en 1 à 3 sem. lors de l'interruption de **BZD** à demi-vie longue. Les signes de sevrage associent à des degrés divers et selon la gravité : anxiété, insomnie, vertiges, anorexie, agitation, tremblements, myoclonies, courbatures, douleurs, sueurs profuses, hypersensibilité sensorielle, saveur métallique dans la bouche, signes psychotiques, convulsions, hyperthermie. Le syndrome de sevrage ne doit pas être confondu avec des phénomènes de rebond, une rechute anxieuse, ou un sevrage alcoolique.

Le traitement du syndrome de sevrage est symptomatique. Il consiste à réintroduire des **BZD** et à les diminuer très progressivement. Le traitement préventif repose sur le respect des règles de prescription des **BZD** (arrêté du 7 octobre 1991).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Pharmacodynamiques.

L'association à des dépresseurs du système nerveux central peut entraîner une dépression respiratoire. Celle-ci sera d'autant plus marquée lors de l'emploi de fortes doses, par voie rapide. On évitera donc l'association des **BZD** aux : **antidépresseurs sédatifs**, **antihistaminiques H_1**, **barbituriques**, autres **anxiolytiques** ou **hypnotiques**, **antihypertenseurs centraux**, **dérivés opiacés**, **neuroleptiques**, alcool.

L'association à la **clozapine** (***LÉPONEX***) pourrait entraîner un collapsus avec arrêt cardiorespiratoire.

INTOXICATION

Les **BZD** sont classiquement ingérées lors des intoxications médicamenteuses volontaires. Le risque létal reste faible lorsque les **BZD** sont prises seules.

Le traitement du surdosage est symptomatique : charbon activé, surveillance clinique. Le **flumazénil** (***ANEXATE***) est utilisé dans les formes graves ou comme test diagnostique. Le lavage gastrique n'est pas recommandé en cas d'intoxication pure aux **BZD**.

TROUBLE PANIQUE (NÉVROSE PHOBIQUE) (3)

Traitements psychologiques

Les méthodes utilisées combinent à des degrés divers les techniques de thérapie cognitivo-comportementale : **hyperventilation provoquée** et relaxation ; **restructuration cognitive**. Elles permettraient de réduire, sinon d'abolir, les attaques de panique.

Prise en charge au long cours

Les traitements pharmacologiques et psychologiques sont complémentaires dans la prise en charge du trouble panique. Les stratégies thérapeutiques sont définies selon la nature du trouble, les souhaits des patients et les habitudes du thérapeute.
Selon les études on définirait deux groupes de patients :
– un premier groupe qui bénéficierait uniquement d'un traitement par chimiothérapie avec une réponse rapidement favorable ;
– un deuxième groupe, où dominent l'anxiété anticipatoire et l'évitement, qui nécessiterait l'association des pharmacothérapies et des techniques cognitivo-comportementales.

ANXIOLYTIQUES NON BENZODIAZÉPINES (1)

■ Méprobamate

ÉQUANIL					
Anxiété : 400 à 1 600 mg/j	30 cp. 250 mg	2,06	I	35 %	0,07
	30 cp. séc. 400 mg	2,72	I	35 %	0,09
	10 amp. 5 mL/400 mg	8,33	I	35 %	0,83

■ Buspirone

BUSPAR					
Anxiété réactionnelle, trouble de l'adaptation avec humeur anxieuse : 10 à 40 mg/j Anxiété généralisée : 10 à 60 mg/j en 2 à 3 prises Traitement d'appoint de l'anxiété au cours des névroses : 10 à 40 mg/j	20 cp. séc. 10 mg	6,49	I	65 %	0,32

■ Hydroxyzine

ATARAX					
Anxiété : 50 à 300 mg/j en 2 à 3 prises Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses : 50 à 100 mg/j	30 cp. séc. 100 mg	4,57	I	65 %	0,15
	30 cp. séc. 25 mg	3,36	I	65 %	0,11
	40 càc à 10 mg (sirop 200 mL)	2,54	I	65 %	0,06
	30 cp. séc. 25 mg	3,36	I	65 %	0,11

■ Étifoxine

STRÉSAM					
Manifestations psychosomatiques de l'anxiété : 3 à 4 gél./j	60 gél. 50 mg	6,21	I	35 %	0,10

TROUBLES PHOBIQUES (NÉVROSE PHOBIQUE) (1)

Cadre nosologique

Les troubles phobiques représentent un ensemble de troubles dans lesquels une anxiété est déclenchée par certains objets ou certaines situations sans dangerosité actuelle. Typiquement ces situations ou objets sont évités avec appréhension par le sujet phobique. On définit habituellement trois types de phobies :

– les **agoraphobies** avec ou sans trouble panique ;
– les **phobies sociales** ;
– les **phobies simples ou spécifiques**.

Principes généraux du traitement

Le traitement des phobies repose sur la chimiothérapie et sur les **thérapies cognitives et comportementales**.

Les indications de ces traitements, employés seuls ou en association, varient selon le type de phobies, la sévérité du trouble, l'existence de complications (alcoolisation, dépression, dépendance aux **anxiolytiques**) ou de pathologies associées.

À l'exception des formes très invalidantes ou compliquées, qui justifient une hospitalisation, les traitements seront habituellement **ambulatoires**.

Résumé du traitement des phobies

DIAGNOSTIC	MÉDICAMENTS	PSYCHOTHÉRAPIES
Agoraphobie avec attaque de panique	**ISRS** : **paroxétine** (***DEROXAT***) **citalopram** (***SEROPRAM***) **escitalopram** (***SEROPLEX***) ou **tricycliques** : **clomipramine** (***ANAFRANIL***) Au début en association avec **BZD**	Désensibilisation systématique (en imagerie mentale) Exposition *in vivo* Inhibition réciproque
Agoraphobie simple	En l'absence de trouble panique associé, les **antidépresseurs** seraient d'autant plus efficaces que le niveau d'anxiété d'évitement est élevé	Désensibilisation systématique (en imagerie mentale) Exposition *in vivo* Inhibition réciproque
Phobies sociales	**ISRS** : **paroxétine** (***DEROXAT***) **escitalopram** (***SEROPLEX***) ou **IRSNA** : **venlafaxine LP** (***EFFEXORLP***)	Désensibilisation systématique (en imagerie mentale) Exposition *in vivo* Inhibition réciproque Affirmation de soi
Phobies spécifiques	Pas de traitement médicamenteux spécifique	Désensibilisation systématique (en imagerie mentale) Exposition *in vivo* Inhibition réciproque

ANXIOLYTIQUES NON BENZODIAZÉPINES (2) PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

L'**hydroxyzine** (***ATARAX***) est un antihistaminique H_1 et un anticholinergique.
La **buspirone** (***BUSPAR***) est un agoniste partiel 5HT1A pré- et post-synaptique et un antagoniste D2 présynaptique.
L'**étifoxine** (***STRÉSAM***) agit sur le canal chlore du complexe GABA.
Les carbamates (**méprobamate** : ***ÉQUANIL***) ont une activité assez proche des **benzodiazépines** sur les complexes GABAergiques.
L'ensemble de ces molécules ont surtout des propriétés anxiolytiques et sédatives. Les carbamates sont myorelaxants comme les **benzodiazépines**. Aucun de ces produits n'est anticonvulsivant.

INDICATIONS

Ils sont indiqués dans l'anxiété réactionnelle et le trouble anxieux généralisé pour le ***BUSPAR*** en particulier.
Les carbamates ne sont plus recommandés dans le traitement du syndrome de sevrage alcoolique.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : **buspirone** déconseillée ; **étifoxine** et carbamates à éviter par prudence. Si un traitement doit être instauré, et s'il est poursuivi jusqu'à l'accouchement, tenir compte d'un risque possible de sédation néonatale.
Hydroxyzine : envisageable. Si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, tenir compte d'un risque possible, chez le nouveau-né, de sédation et de signes atopiniques (tachycardie, etc.) [1].
Allaitement : toutes les molécules sont déconseillées.
Les carbamates : en cas de myasthénie sévère, d'insuffisance respiratoire sévère, de porphyrie aiguë.
La **buspirone** est contre-indiquée avec les **IMAO**, et dans l'insuffisance hépatique grave.
L'**hydroxyzine** sera utilisée avec prudence en cas de glaucome à angle étroit et d'adénome prostatique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : éviter l'**hydroxyzine** et les carbamates lors du premier trimestre.

EFFETS SECONDAIRES

Neuropsychiques : tous les produits peuvent induire une somnolence diurne en début de traitement (conducteurs de machines).
Céphalées, vertiges, ataxie, troubles de l'accommodation, voire une excitation paradoxale plus rarement.
Syndrome confusionnel chez le sujet âgé avec l'**hydroxyzine**.
Autres effets indésirables non spécifiques et transitoires : nausées, douleurs abdominales, diarrhée, etc.
Incidents allergiques avec les carbamates : rashs cutanés, purpura thrombopénique.
Pharmacodépendance
Elle s'observe surtout avec les carbamates et dans une moindre mesure avec l'**hydroxyzine**.
La **buspirone** n'entraîne pas de dépendance.
L'intoxication aiguë par le méprobamate est dangereuse en raison des troubles cardiovasculaires. On rencontre un coma souvent calme, hypotonique, hypothermique avec mydriase. Les collapsus cardiaques sont fréquents avec vasoplégie. Le traitement est symptomatique. En cas d'intoxication majeure on propose une épuration extrarénale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les carbamates sont des inducteurs enzymatiques. Ils augmentent le catabolisme des **contraceptifs oraux** et des **anticoagulants**.

CONSENSUS

[1] Médicaments et grossesse – Psychiatrie (livret version n°4), *Afssaps*, 2007, www.agmed.sante.gouv.fr

TROUBLES PHOBIQUES (NÉVROSE PHOBIQUE) (2)

Agoraphobie

Le sujet a peur de se trouver dans des situations (foule, grands magasins, avion, être seul à son domicile) où il est difficile de s'échapper. Les conduites d'évitement sont parfois au premier plan de la symptomatologie et certains agoraphobes éprouvent peu d'anxiété. Les situations phobogènes peuvent être très nombreuses, très invalidantes et le malade est véritablement cloîtré à son domicile. Les agoraphobies sont généralement les types de phobies les plus graves. Elles peuvent survenir isolément ou associées à des attaques de panique.

Traitements médicamenteux

Les psychotropes proposés pour les agoraphobies s'appuient sur leur efficacité « *antipanique* ». Les **antidépresseurs** constituent les molécules de référence. Ils ont montré leur efficacité chez les agoraphobes, particulièrement chez les patients qui font des attaques de panique. En l'absence de trouble panique associé, les antidépresseurs seraient d'autant plus efficaces que le niveau d'anxiété d'évitement est élevé. Les **antidépresseurs** ayant une AMM dans cette indication sont les **ISRS** : **paroxétine** (***DEROXAT***), **citalopram** (***SEROPRAM***), **escitalopram** (***SEROPLEX***) et les **antidépresseurs imipraminiques** : **clomipramine** (***ANAFRANIL***) [1].

La sensibilité particulière des agoraphobes aux effets indésirables impose une augmentation progressive des doses sur 1 ou 2 sem. Les posologies conseillées varient entre 75 et 225 mg/j d'***ANAFRANIL*** ou 20 à 60 mg de ***DEROXAT***.

Ex. 1 : **antidépresseur imipraminique**, **clomipramine** (***ANAFRANIL*** 75 mg) : 1 à 3 cp. en 1 prise le soir.

Ex. 2 : **antidépresseur sérotoninergique** (**ISRS**), **paroxétine** (***DEROXAT*** 20 mg) : 1 à 3 cp. en 2 prises.

Ex. 3 : **antidépresseur sérotoninergique** (**ISRS**), **escitalopram** (***SEROPLEX*** 10 mg) : 1/2 cp./j au cours de la première semaine de traitement, avant une augmentation à 10 mg par jour. En fonction de la réponse thérapeutique du patient, la posologie pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg/j. L'efficacité maximale est atteinte après environ 3 mois de traitement. Le traitement devra être poursuivi plusieurs mois.

Les **benzodiazépines**, pour certaines d'entre elles, s'avèrent efficaces pour le traitement préventif des attaques de panique, bien que cette indication ne soit pas officiellement reconnue.

Les **benzodiazépines** peuvent être utilisées comme traitement d'appoint lors des crises d'angoisse aiguë ou dans le traitement de l'anxiété anticipatoire et/ou généralisée associée au trouble agoraphobique.

Ex. : **benzodiazépine**, **alprazolam** (***XANAX*** 0,5 mg) : 1 cp. x 3/j.

Traitements psychothérapiques

Les traitements psychologiques de l'agoraphobie reposent sur l'exposition *in vivo* aux stimuli anxiogènes. Parfois initiée spontanément par le patient, elle se réalise au mieux dans des programmes comportementaux : désensibilisation systématique *in vivo*, exposition graduée, implosion ou immersion *(flooding)*.

L'exposition progressive, autogérée avec l'entourage du patient ou des groupes de malades, serait à long terme la technique la plus efficace.

Stratégies thérapeutiques au long cours

Deux approches de l'agoraphobie :

– la première qui fait des attaques de panique le « primum movens » de l'agoraphobie et qui donc justifie l'emploi en première intention des psychotropes ;

– la seconde qui considère que l'élément spécifique du trouble est l'évitement et qui préconise donc en premier lieu des thérapies comportementales.

HYPNOTIQUES (1) - BENZODIAZÉPINES

Estazolam

NUCTALON					
Insomnie occasionnelle et transitoire : 1/2 à 1 cp. le soir Insomnie chronique (à déconseiller) : 1/2 à 1 cp. le soir	20 cp. séc. 2 mg	2,40	I	35 %	0,12

Flunitrazépam

ROHYPNOL					
Insomnie occasionnelle et transitoire : 1/2 à 1 cp. le soir	7 cp. séc. 1 mg	1,10	I	65 %	0,16

Témazépam

NORMISON					
Insomnie occasionnelle et transitoire : 10 à 20 mg le soir Insomnie chronique (à déconseiller) : 10 à 20 mg	7 cp. à 20 mg 14 cp. à 10 mg	1,90 2,11	I I	65 % 65 %	0,27 0,15

Nitrazépam

MOGADON					
Insomnie : 2,5 à 5 mg le soir	20 cp. séc. 5 mg 100 cp. séc. 5 mg	1,54	I I	35 %	0,08

Lormétazépam

NOCTAMIDE					
Insomnie : 0,5 à 2 mg le soir	14 cp. séc. 1 mg 14 cp. séc. 2 mg	1,65 2,26	I I	65 % 65 %	0,12 0,16

Loprazolam

HAVLANE					
Insomnie occasionnelle, transitoire : 1 cp. le soir Insomnie chronique (à déconseiller) : 1 cp. le soir	20 cp. séc. 1 mg	3,15	I	65 %	0,16

TROUBLES PHOBIQUES (NÉVROSE PHOBIQUE) (3)

Certaines agoraphobies, peu étendues et peu extensives, peuvent être traitées simplement par des thérapies comportementales et cognitives. On n'observe pas toujours de rechute à l'interruption du traitement. La plupart des agoraphobies sont cependant chroniques et nécessitent une prise en charge au long cours qui associe pharmacothérapie et psychothérapie. Il est habituel de démarrer le traitement par des **antidépresseurs**, et d'associer ensuite la psychothérapie.

Phobies sociales

Les situations redoutées dans ce type de phobie sont les situations sociales ou de performance dans lesquelles le sujet craint d'être dévisagé ou d'être exposé à l'observation et au jugement d'autrui. Le phobique social craint d'agir de façon embarrassante ou de montrer des symptômes anxieux (tremblement des mains, rougissement, etc.). On reconnaît deux formes de phobies sociales : localisée et généralisée.

Les *phobies sociales localisées* impliquent des situations sociales spécifiques : parler en public, manger en présence d'autrui, etc.

Les *phobies sociales généralisées* (anxiété sociale généralisée) concernent la plupart des situations sociales, et s'accompagnent fréquemment d'une perte de l'estime de soi ou d'une peur d'être critiqué. Elles sont très invalidantes et aboutissent parfois à un isolement social presque total. La distinction entre des phobies sociales envahissantes et une personnalité évitante ou une agoraphobie sévère n'est pas toujours aisée.

Traitement médicamenteux

Certains **antidépresseurs** ont montré une efficacité dans les phobies sociales.

Les **antidépresseurs** ayant une AMM dans cette indication sont les **ISRS** : la **paroxétine** (***DEROXAT***), l'**escitalopram** (***SEROPLEX***) et les **IRSNA** : la **venlafaxine LP** (***EFFEXOR LP***) [1].

Ex. 1 : **paroxétine** (***DEROXAT*** 20 mg) 1 cp./j, à augmenter de 1/2 cp. par paliers de 2 sem. jusqu'à posologie efficace (posologie maximale recommandée : 50 mg/j).

Ex. 2 : **escitalopram** (***SEROPLEX*** 10 mg) : 1/2 cp./j au cours de la première semaine de traitement, avant une augmentation à 10 mg/j. En fonction de la réponse thérapeutique du patient, la posologie pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg/j.

Dans le trouble anxiété sociale, l'**escitalopram** s'est montré efficace à la fois dans 3 études à court terme (12 sem.) et dans une étude de prévention des rechutes menée sur 6 mois chez les patients répondeurs. L'efficacité des doses de 5, 10 et 20 mg/j a été démontrée dans une étude de recherche de dose sur 24 sem.

Les **IMAO A réversibles**, **moclobémide**, (***MOCLAMINE*** 150 mg) sont proposés à des doses de l'ordre de 400 à 600 mg par jour : **moclobémide** (***MOCLAMINE*** 150 mg) : 1 à 2 cp. x 3/j.

Les **β-bloquants** sont utilisés dans le traitement ponctuel de l'anxiété de performance, en particulier pour les prestations en public (effet antitrac).

Ex. : **β-bloquants**, **propranolol** (***AVLOCARDYL*** 40 mg) : 1/4 cp. 1 h avant l'épreuve.

Traitement psychothérapique

Il repose également sur les thérapies comportementales et cognitives : techniques de désensibilisation systématique et de **relaxation**, **entraînement à l'affirmation de soi** (assertivité) et exposition *in vivo* progressive.

Phobies spécifiques

Ces phobies sont limitées à un stimulus déterminé : les animaux, l'orage, la vue du sang. Elles apparaissent parfois dès l'enfance. Le retentissement est minime lorsque le stimulus est aisément évitable.

Le traitement est univoque et s'appuie sur les techniques de désensibilisation systématique (en imagerie mentale), exposition en thérapie virtuelle (assistée par l'ordinateur), exposition *in vivo*. Aucun traitement médicamenteux n'est efficace dans ce type de phobie.

CONSENSUS

[1] Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte, *Afssaps*, 2006, www.agmed.sante.gouv.fr

HYPNOTIQUES (2) - IMIDAZOPYRIDINES

■ Zolpidem

STILNOX					
Insomnie occasionnelle, transitoire : 1 cp. le soir (1/2 à 1 cp. chez le sujet de plus de 65 ans) Insomnie chronique (prescription déconseillée) : 1/2 à 1 cp. le soir	7 cp. séc. 10 mg 14 cp. séc. 10 mg	2,11 3,11	I I	65 % 65 %	0,30 0,22

HYPNOTIQUES (3) - CYCLOPYRROLONES

■ Zopiclone

IMOVANE					
Insomnie occasionnelle, transitoire : 1/2 à 1 cp. le soir Insomnie chronique (prescription déconseillée) : 1/2 à 1 cp. le soir	5 cp. séc. 7,5 mg 14 cp. séc. 7,5 mg 20 cp. séc. 7,5 mg	1,65 3,07 5,08	I I I	65 % 65 % NR	0,33 0,22 0,25

HYPNOTIQUES (4) - ANTIHISTAMINIQUES

■ Doxylamine

DONORMYL					
Insomnie : 1/2 à 2 cp. le soir	10 cp. séc. 15 mg 10 cp. efferv. 15 mg	2,71 3,29		NR NR	0,27 0,33
NOCTYL					
Idem ***DONORMYL***	10 cp. séc. 15 mg	3,40		NR	0,34
LIDENE					
Idem ***DONORMYL***	10 cp. séc. 15 mg	3,30		NR	0,33

■ Prométhazine

PHÉNERGAN					
Insomnie : 1 cp. le soir	20 cp. 25 mg	1,28		35 %	0,06

HYPNOTIQUES (5) - ASSOCIATIONS

■ Acéprométazine + méprobamate

MÉPRONIZINE					
Insomnie : 1 cp. le soir	30 cp. séc.	3,50	I	35 %	0,12

■ Acéprométazine + clorazépate + acépromazine

NOCTRAN					
Insomnie : 1 à 2 cp. le soir	30 cp. séc.	2,32	I	35 %	0,08

SOMMEIL (TROUBLES DU) - INSOMNIES, HYPERSOMNIES

Insomnies

L'insomnie, définie comme une plainte portant sur l'insuffisance du temps de sommeil ou sur sa qualité, touche entre le quart et la moitié de la population. On distingue les insomnies aiguës (occasionnelle : quelques jours ; transitoire : quelques semaines), souvent réactionnelles à des facteurs de stress, des insomnies chroniques (quelques mois à quelques années).

Insomnie aiguë (occasionnelle et transitoire)

Le traitement repose sur la prescription d'**hypnotiques** « **benzodiazépiniques** ou apparentés » (**cyclopyrrolones**, **imidazopyridines**) durant une période limitée à quelques semaines, au maximum, afin d'éviter les phénomènes de dépendance et de tolérance.

Insomnie chronique

► *Insomnies secondaires*

• Insomnie liée à une pathologie organique, notamment neurologique (douleur neurogène, Parkinson, syndrome des jambes sans repos, confusion, hypertension intracrânienne, etc.), ou psychiatrique (dépression, trouble bipolaire, trouble anxieux, trouble de l'adaptation, état de stress post-traumatique, troubles psychotiques, etc.).

• Insomnie due à la prise de certains médicaments (**amphétamines**, **antidépresseurs**, **AINS**, etc.).

• Insomnie due au sevrage trop brutal d'un **hypnotique** à demi-vie courte (syndrome de rebond) qui nécessite sa réintroduction puis sa diminution très progressive.

► *Insomnie dite psychophysiologique*

Le traitement repose avant tout sur un abord corporel (relaxation) et des techniques comportementales (désensibilisation systématique, réduction du temps de sommeil) visant à lutter contre des comportements défavorables à l'endormissement, acquis lors de situations de stress (conditionnement négatif).

L'utilisation des **hypnotiques** doit être prudente, le recours à des traitements substitutifs temporaires (**antidépresseurs** sédatifs, **anxiolytiques**) limité. Le traitement de ces insomnies chroniques est souvent long et délicat, requérant une participation active du sujet et un soutien psychologique important.

Hypersomnies

L'hypersomnie correspond à une plainte portant sur un temps de sommeil trop long et/ou de mauvaise qualité. Elle touche environ 5 % de la population.

Hypersomnies « simples »

• Hypersomnie liée à une insuffisance de sommeil ou consécutive à la prise d'alcool ou de certains médicaments (**psychotropes**, **antalgiques**, etc.) dont le traitement principal est constitué par le sevrage.

• Trouble du rythme circadien (« jet lag » par franchissement rapide des fuseaux horaires, retard ou avance de phase de sommeil) pour lequel un traitement par chrono- et/ou phytothérapie sera proposé afin de rétablir le cycle veille-sommeil.

Hypersomnies pathologiques

Le recours à des explorations complémentaires (enregistrement polysomnographique, actimétrie, etc.), orienté en fonction du tableau clinique, permettra de rapporter l'hypersomnie à certaines pathologies :

– syndrome d'apnées du sommeil ;
– syndrome de résistance des voies aériennes supérieures nécessitant un traitement spécifique ;
– narcolepsie.

HYPNOTIQUES (6) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Les **hypnotiques** ont des propriétés proches des **anxiolytiques**. Les **benzodiazépiniques**, les **cyclopyrrolones**, les **imidazopyridines** agissent sur les récepteurs GABAergiques. Les autres molécules sont **antihistaminiques** ou assimilées aux **neuroleptiques**.

À part, la ***MÉPRONIZINE*** (**acéprométazine + méprobamate**) associe une phénothiazine et un carbamate.

INDICATIONS

Les **hypnotiques** sont indiqués en cas d'insomnie aiguë (occasionnelle et transitoire). Les insomnies chroniques ne représentent pas une indication de ces produits en raison du risque de dépendance. Le risque de dépendance des **BZD** impose des règles de prescription et une limitation d'emploi. Le renouvellement de la délivrance d'un **hypnotique** et/ou **anxiolytique** n'est possible qu'à l'intérieur de la durée de prescription limitée à 2, 4 ou 12 sem. selon le cas et seulement si le prescripteur a précisé le nombre de renouvellements ou la durée de traitement. Il ne peut avoir lieu qu'après un délai déterminé résultant de la posologie et des quantités précédemment délivrées (arrêté du 7 octobre 1991). Lorsqu'un médicament contient un ou plusieurs **hypnotiques** et **anxiolytiques** et qu'il comporte l'indication « insomnie » sur son AMM, il est soumis à la réglementation la plus stricte (art. R.5132-21 du CSP). Ne peuvent être prescrits pour une durée supérieure à 4 sem : **clorazépate dipotassique**, **estazolam**, **loprazolam**, **lormétazépam**, **nitrazépam**, **témazépam**, **zopiclone**, **zolpidem**.

CONTRE-INDICATIONS

Elles sont identiques à celles des **BZD** : myasthénie, insuffisance respiratoire et/ou hépatique sévère, hypersensibilité.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Cf. Précautions d'emploi des benzodiazépines.

EFFETS SECONDAIRES

Sur le sommeil

Les **BZD** entraînent une modification de l'architecture du sommeil avec une diminution du sommeil paradoxal et du sommeil lent profond.

Le **zopiclone** et le **zolpidem** semblent mieux préserver cette architecture du sommeil.

À l'arrêt du traitement on peut observer :
– un rebond de sommeil paradoxal avec des rêves désagréables pour les **BZD** ;
– un rebond d'insomnie avec les produits à demi-vie courte ou pour des posologies élevées ;
– une anxiété de sevrage avec les **benzodiazépines**.

Sur l'état de veille

Les produits à demi-vie longue peuvent entraîner une somnolence diurne, des réveils peu agréables (sensation de « gueule de bois »), des troubles mnésiques (syndrome amnésie-automatisme avec le **zolpidem** : ***STILNOX***).

Syndromes extrapyramidaux avec les apparentés aux **neuroleptiques**.

Pharmacodépendance

Les **hypnotiques** avec une biodisponibilité rapide et une demi-vie courte peuvent induire des phénomènes de dépendance. Le **flunitrazépam** (***ROHYPNOL***) est impliqué dans diverses conduites toxicomaniques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Éviter l'utilisation d'alcool ou d'autres sédatifs.

TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS : TOC (NÉVROSE OBSESSIONNELLE) (1)

Définition

Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC ; ex. névrose obsessionnelle) sont définis par la présence d'obsessions et/ou de compulsions qui interfèrent de manière significative avec le fonctionnement professionnel, scolaire et sont à l'origine de sentiments importants de détresse et d'une perte de temps. La prévalence sur la vie entière des TOC, longtemps considérée comme faible, est actuellement estimée à 3 % de la population générale.

Classification

Catégories

► *Obsessions*

Les obsessions sont des pensées, impulsions ou représentations récurrentes et persistantes qui, à certains moments de l'affection, sont ressenties comme intrusives et inappropriées, entraînent une anxiété ou une détresse importante. Les obsessions font irruption dans les pensées du malade et, malgré ses efforts, s'imposent à lui de façon répétitive et stéréotypée. Elles ne sont pas simplement des préoccupations excessives concernant les problèmes de sa vie réelle. Le sujet fait des efforts pour les ignorer ou les réprimer ou pour les neutraliser par d'autres pensées ou actions. Il reconnaît qu'elles proviennent de sa propre activité mentale.

Quatre caractéristiques des obsessions : leur *caractère intrusif*, l'*égodystonie* qui les différencie de l'idée prévalente, l'*attribution interne* qui les distingue des pensées imposées délirantes et la *difficulté de contrôle*. La *critique* (prise de conscience des aspects ridicules ou absurdes) et la *résistance* aux obsessions sont variables selon les patients et au cours de l'évolution pour un même patient.

Obsessions les plus fréquentes : idéatives, phobiques, impulsives (phobies d'impulsion).

► *Compulsions*

Les compulsions sont des comportements stéréotypés, répétitifs ou actes mentaux que le sujet se sent poussé à accomplir en réponse à une obsession ou selon certaines règles qui doivent être appliquées de manière inflexible. Ces comportements ou actes mentaux sont destinés à neutraliser ou à diminuer le sentiment de détresse, à empêcher un événement ou une situation redoutée, ou sont produits en réponse à une obsession, mais ils n'ont pas de relation réaliste avec ce qu'ils sont censés neutraliser ou empêcher ou ils sont manifestement excessifs.

Les compulsions présentent les mêmes caractéristiques que les obsessions : sentiment de contrainte, conscience variable du caractère absurde, égodystonie, résistance fluctuante.

Compulsions les plus fréquentes : mentales, lavage, vérifications élémentaires.

Regroupements syndromiques

Ils peuvent aider au choix des stratégies thérapeutiques.

Dominance syndromique : à dominance compulsive, obsessionnelle ou mixte.

On distingue également :

– les laveurs associant des rituels de lavage avec des obsessions phobiques de contamination/souillure ;

– les vérificateurs avec des rituels de vérification et des obsessions de doute et d'indécision ;

– les obsessionnels impulsifs avec des obsessions impulsives et une lutte anxieuse permanente.

Bilan préthérapeutique

Les TOC sont souvent associés à d'autres troubles psychiatriques ou somatiques qu'il convient de dépister car ces comorbidités peuvent influencer l'évolution du trouble ainsi que sa réactivité au traitement.

Comorbidités psychiatriques : troubles de la personnalité (évitante, dépendante, obsessionnelle, schizotypique) troubles anxieux (agoraphobie, phobie sociale, trouble panique), addictions (abus-dépendance alcoolique ou d'une substance), troubles de l'humeur (dépression majeure, dysthymie, trouble bipolaire), schizophrénie.

Des troubles organiques peuvent parfois intervenir dans le déclenchement de TOC ou s'accompagner de manifestations obsessionnelles-compulsives : les affections intéressant les ganglions de la base sont le plus souvent incriminées (tics chroniques ou un syndrome de Gilles de la Tourette, syndrome PANDAS post-streptococcique de l'enfant, encéphalite épidémique, chorée de Sydenham, séquelles d'intoxication oxycarbonée, nécrose bilatérale des noyaux lenticulaires), épilepsies temporales, séquelles de traumatismes crâniens, maladie de Basedow, sevrage aux **BZD** ou abus de psychostimulants.

INHIBITEURS SÉLECTIFS DE RECAPTURE DE LA SÉROTONINE (ANTIDÉPRESSEURS) (1)

■ Paroxétine

DEROXAT					
Épisodes dépressifs majeurs (caractérisés) : 1 à 2 1/2 cp./j Anxiété généralisée évoluant depuis au moins 6 mois : 1 à 2 1/2 cp./j Phobie sociale : 1 à 2 1/2 cp./j TOC : 2 à 3 cp./j Prévention des attaques de panique : 2 à 3 cp./j (posologie initiale : 1/2 cp./j) Adaptation individuelle et progressive des doses quelle que soit l'indication	14 cp. séc. 20 mg 30 càc à 20 mg	9,86 13,58	I I	65 % 65 %	0,70 0,45

■ Fluoxétine

PROZAC					
Épisodes dépressifs majeurs (caractérisés) : 1 à 3 gél. le matin Troubles obsessionnels compulsifs : adaptation progressive et individuelle des doses : 1 à 3 gél./j	14 gél. 20 mg 14 mesurettes 20 mg 28 cp. 20 mg 70 cp. 20 mg	7,58 6,14 10,49 HOP	I I I I	65 % 65 %	0,54 0,44 0,37

TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS : TOC (NÉVROSE OBSESSIONNELLE) (2)

Traitement

Comme la plupart des troubles anxieux, et à l'exception des formes sévères ou compliquées, le traitement des TOC est ambulatoire. Les stratégies thérapeutiques actuelles des TOC sont regroupées en stratégies **pharmacologiques** et **non pharmacologiques**. Elles ont contribué à modifier considérablement le pronostic de ces troubles réputés incurables.

> Évoluant sur un mode chronique, les TOC nécessitent souvent une combinaison des différentes possibilités thérapeutiques et une prise en charge au long cours avec une équipe multidisciplinaire.

En raison du retentissement parfois majeur des TOC sur le fonctionnement psychosocial, le *maintien d'une activité professionnelle* est considéré comme une des priorités dans le traitement des TOC sévères.

Stratégies pharmacologiques

De multiples essais cliniques, ouverts et contrôlés contre placebo, ont confirmé les propriétés anti-obsessionnelles de certains **antidépresseurs**.

Les **antidépresseurs** sont plus efficaces sur les pensées obsédantes que sur les compulsions. Les **ISRS** sont recommandés en première intention. La **clomipramine** (***ANAFRANIL***) est recommandée en seconde intention, pour des raisons de tolérance. Le délai d'action des **antidépresseurs** est plus long (de l'ordre de 4 à 8 sem.) que dans les troubles dépressifs. De même, le temps de traitement nécessaire à l'obtention de la réponse thérapeutique maximale est plus long (10 à 12 sem.). Ainsi, le traitement doit être continué au moins 3 mois avant de pouvoir conclure à une inefficacité. La durée du traitement doit être suffisamment prolongée, souvent supérieure à un an. Elle sera d'autant plus longue que le trouble est chronique et qu'il existe des rechutes à l'arrêt du traitement. La comorbidité avec un épisode dépressif majeur et l'existence d'un trouble de la personnalité sont des facteurs de risque de non-réponse au traitement antidépresseur dans le TOC.

Les **antidépresseurs** ayant une AMM dans cette indication sont : la **fluvoxamine** (***FLOXYFRAL***), la **clomipramine** (***ANAFRANIL***), la **fluoxétine** (***PROZAC***), la **paroxétine** (***DEROXAT***) et la **sertraline** (***ZOLOFT***).

► *Mise en route du traitement*

Les TOC justifient souvent, mais pas systématiquement, des posologies élevées d'**antidépresseurs**, la plupart du temps bien tolérées par ces malades. On utilise par exemple des doses de l'ordre de 150 mg à 250 mg d'***ANAFRANIL***, de 40 à 60 mg de ***PROZAC*** ou 40 à 60 mg de ***DEROXAT***.

On recherche la posologie efficace en augmentant progressivement les doses avec des paliers de 15 j.

Ex. 1 : ***PROZAC*** (gél. 20 mg) 1 gél./j. Après 15 j à ce palier, chercher la posologie optimale en augmentant de 10 mg tous les 15 j.

Ex. 2 : ***DEROXAT*** (cp. 20 mg) : 1 cp. x 2/j en 1 à 2 sem. Après 15 j à ce palier, adapter la posologie en modifiant la dose d'un 1/2 cp. tous les 15 j.

► *Poursuite et surveillance du traitement*

L'effet anti-obsessionnel des **antidépresseurs** est spécifique et indépendant de l'existence d'une dépression au moment de l'initiation du traitement. Cet effet thérapeutique est continu, lent et progressif.

Le traitement doit être poursuivi au moins 3 mois avant de pouvoir conclure à une inefficacité. La durée est souvent supérieure à un an. Elle sera d'autant plus longue que le trouble est chronique et qu'il existe des rechutes à l'arrêt du traitement [1].

La surveillance porte sur les effets symptomatiques ainsi que sur la tolérance aux traitements.

Une fois le TOC stabilisé, le traitement sera poursuivi, parfois indéfiniment, avec des posologies réduites de 30 à 50 % par rapport à la posologie initiale.

Ex. : ***PROZAC*** 1 gél./j ou ***ANAFRANIL*** 75 mg : 1 à 2 cp./j.

► *Réponse au traitement*

Environ **50 à 60 %** des patients obsessionnels sont améliorés par une monothérapie sérotoninergique. On ne connaît pas à l'heure actuelle les facteurs prédictifs du succès d'un traitement pharmacologique.

INHIBITEURS SÉLECTIFS DE RECAPTURE DE LA SÉROTONINE (ANTIDÉPRESSEURS) (2)

■ Citalopram

SEROPRAM					
Épisodes dépressifs majeurs : 1 à 3 cp./j Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie. Adaptation progressive et individuelle des doses : 1 à 3 cp./j	28 cp. séc. à 20 mg 1 fl. sol. buv. 40 mg/mL 15 mL (gtte = 2 mg)	19,14 26,58	I I	65 % 65 %	0,68 26,58
SEROPRAM injectable Épisodes dépressifs majeurs (caractérisés) : 20 à 60 mg/j en 1 perf. lente dans un soluté isotonique (débit max. 20 mg/h)	10 amp. 20 mg/0,5 mL 10 amp. 40 mg/0,5 mL	HOP HOP	I I		

■ Escitalopram

SEROPLEX					
Épisodes dépressifs majeurs (caractérisés) : 10 à 20 mg/j Trouble panique avec ou sans agoraphobie : 5 mg/j pendant 1 sem. puis 10 mg/j Trouble anxiété sociale : 5 à 20 mg/j	14 cp. séc. 5 mg 28 cp. séc. 5 mg 28 cp. séc. 10 mg 28 cp. séc. 15 mg 28 cp. séc. 20 mg	7,62 14,71 21,22 23,87 29,71	I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,54 0,53 0,76 0,85 1,06

■ Sertraline

ZOLOFT					
Épisodes dépressifs majeurs (caractérisés) et TOC : adaptation individuelle et progressive des doses de 50 à 200 mg/j	7 gél. à 25 mg 30 gél. à 25 mg 28 gél. à 50 mg 30 gél. à 50 mg	4,78 HOP 18,00 HOP	I I I I	65 % 65 %	0,68 0,64

■ Fluvoxamine

FLOXYFRAL					
Épisodes dépressifs majeurs (caractérisés) : 100 à 300 mg/j TOC : posologie progressive, pouvant aller jusqu'à 300 mg/j	30 cp. séc. à 50 mg 15 cp. séc. à 100 mg	10,44 9,44	I I	65 % 65 %	0,35 0,63

TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS : TOC (NÉVROSE OBSESSIONNELLE) (3)

► *Traitements associés*

Des **benzodiazépines** sont parfois associées aux **antidépresseurs** dans les formes avec anxiété sévère. Les **antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)** peuvent être utilisés en deuxième intention. On peut envisager également des stratégies « d'augmentation » par des **neuroleptiques atypiques**, ou par des **régulateurs de l'humeur**.

Les **neuroleptiques** sont intéressants chez les patients avec des traits de personnalité schizotypique ou des tics complexes.

Stratégies psychothérapeutiques

La prise en charge psychothérapeutique des TOC est principalement *cognitivo-comportementale*.

La *cure psychanalytique* n'offre que des résultats inconstants. Elle reste indiquée uniquement dans les formes peu sévères, avec des patients présentant des traits de personnalité obsessionnelle, désireux de ce type de traitement et qui ont des chances d'en tirer profit (mobilité défensive, capacité d'insight).

Au niveau comportemental, la technique « Exposition avec prévention de la réponse ritualisée (EPR) » a démontré son efficacité :

• **l'exposition *in vivo* (E)** qui cherche à augmenter l'habituation des sujets aux stimuli déclencheurs de la réponse obsession-malaise-compulsion ;

• **la prévention de la réponse (PR)** qui a pour objectif de diminuer la fréquence d'émission des rituels.

L'**EPR** est indiquée dans les formes cliniques avec une prévalence des compulsions ouvertes : laveurs, vérificateurs. Les TOC avec obsessions sans compulsion sont une indication en première intention des **antidépresseurs**.

Les thérapies cognitives, qui visent à apprendre au patient à modifier les distorsions cognitives spécifiques de son trouble, sont fréquemment couplées aux techniques comportementales.

70 % des malades seraient améliorés par les thérapies cognitivo-comportementales. Le pourcentage de rechute après arrêt de la thérapie est inférieur à celui observé après interruption du traitement pharmacologique.

Dans les formes chroniques et sévères, il semble légitime de combiner les approches pharmacologiques et psychothérapiques.

Stratégies neurochirurgicales

Elles sont réservées à des formes sévères et résistantes de TOC. Plusieurs techniques neurochirurgicales ont fait la preuve de leur efficacité et d'une relative rareté des effets secondaires. L'électrostimulation du noyau sous-thalamique à haute fréquence (130-185 Hz) par des stimulateurs implantables (technique stéréotaxique) est actuellement à l'étude. Il s'agit d'une technique réversible, à faible morbidité et qui paraît très prometteuse.

CONSENSUS

[1] Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte, *Afssaps*, 2006, www.agmed.sante.gouv.fr

INHIBITEURS SÉLECTIFS DE RECAPTURE DE LA SÉROTONINE (ANTIDÉPRESSEURS) (3) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

INDICATIONS

Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

Troubles obsessionnels compulsifs : **fluoxétine** (***PROZAC***), **paroxétine** (***DEROXAT***), **sertraline** (***ZOLOFT***), **fluvoxamine** (***FLOXYFRAL***).

Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie : **paroxétine** (***DEROXAT***), **citalopram** (***SEROPRAM***), **escitalopram** (***SEROPLEX***).

Phobie sociale : **paroxétine** (***DEROXAT***), **escitalopram** (***SEROPLEX***).

Anxiété généralisée évoluant depuis au moins 6 mois : **paroxétine** (***DEROXAT***), **escitalopram** (***SEROPLEX***).

État de stress post-traumatique : **paroxétine** (***DEROXAT***).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux différentes molécules.

Association avec les **IMAO** non sélectifs et sélectifs B, **sumatriptan** (syndrome sérotoninergique).

Enfant de moins de 15 ans (en l'absence d'étude).

Grossesse, allaitement : déconseillés.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Association aux **IMAO** A réversibles (*cf.* Interactions médicamenteuses).

Insuffisant rénal et hépatique : utilisation des doses les plus faibles recommandées.

EFFETS SECONDAIRES

Effets digestifs : nausées, gastralgie (en début de traitement), bouche sèche.

Effets hépatiques : élévation modérée des aminotransférases.

Effets neuropsychiques : nervosité, somnolence, insomnie, tremblements.

Symptomatologie du syndrome sérotoninergique

Au moins trois signes et en l'absence d'introduction récente de **neuroleptiques** ou d'augmentation de posologie de **neuroleptiques** antérieurement prescrits (similitude avec le syndrome malin) :

– signes psychiques : confusion, hypomanie, agitation, coma ;

– signes moteurs : myoclonies, tremblements, hyperréflectivité, rigidité, incoordination motrice ;

– signes neurovégétatifs : hypo ou hypertension artérielle, tachycardie, hyperthermie, sueurs, frisson ;

– signes digestifs : diarrhées.

Les symptômes nécessitent parfois une hospitalisation et peuvent évoluer de façon suraiguë.

Le traitement curatif associe à la suppression du traitement sérotoninergique la prescription éventuelle de **propranolol** (***AVLOCARDYL***) ou d'une **benzodiazépines** : **lorazépam** (***TÉMESTA***).

Le traitement préventif s'appuie sur les éléments suivants :

– éviter les associations de psychotropes prosérotoninergiques ;

– adapter les posologies lors d'une monothérapie ;

– prévoir un délai de 2 sem. lors du relais d'un **IMAO** classique par **ISRS** ;

– veiller à l'élimination totale de l'**ISRS** et de tous ses métabolites avant toute substitution d'un **ISRS** par un **IMAO** classique (prévoir 5 sem. lors du passage de la **fluoxétine** à un **IMAO** sélectif et non sélectif).

Effets sexuels : anorgasmie, retard à l'éjaculation, dysérection.

Effets cutanés : éruptions, urticaire.

Effets endocrinologiques : prise de poids, hyponatrémie (sujet âgé).

Effets psychiques : levée d'inhibition et majoration du risque suicidaire, virage maniaque.

Effets indésirables plus rares, voire exceptionnels : hépatites cytolytiques ou mixtes, aggravation de dyskinésies bucco-faciales, syndrome extrapyramidal, hyperprolactinémie avec galactorrhée, vascularite, syndrome de Lyell, maladie sérique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Pharmacocinétiques : les **ISRS** sont des inhibiteurs du cytochrome P450IID6. À ce titre ils peuvent augmenter les taux plasmatiques des médicaments métabolisés par le foie. Donc surveillance clinique et dosage plasmatique en cas d'association avec : **carbamazépine**, **lithium**, **phénytoïne**, **anticoagulants** oraux (contrôle INR), β**-bloquants**, **diazépam**.

Pharmacodynamiques : l'augmentation des posologies ou l'association à des médicaments prosérotoninergiques (**IMAO** sélectifs et non sélectifs, **clomipramine**, **imipramine**, **lithium**, **sumatriptan**) peuvent provoquer un syndrome sérotoninergique parfois létal.

TROUBLES SOMATOFORMES – TROUBLES DISSOCIATIFS (NÉVROSE HYSTÉRIQUE) (1)

Le terme d'hystérie a disparu des systèmes de classification nosologiques actuels. Les troubles qui se réfèrent aux descriptions classiques de l'hystérie sont ainsi répertoriés dans plusieurs sous-catégories diagnostiques.
La notion de « conversion » sous-entend que des affects pénibles engendrés par des conflits insolubles sont transformés (convertis) en symptômes. Le diagnostic de « trouble dissociatif » ou de « trouble somatoforme » doit être porté avec prudence, particulièrement pour les troubles affectant le système nerveux central ou périphérique. Il faut éliminer toute cause organique.

Classification

Le DSM-IV distingue :
– *la personnalité histrionique ;*
– *les troubles somatoformes :* le trouble somatisation (syndrome de Briquet), trouble somatoforme indifférencié, trouble de conversion, hypochondrie, trouble douloureux, trouble somatoforme non spécifié ;
– *les troubles dissociatifs (conversion psychique)* : amnésie dissociative, fugue dissociative, trouble dissociatif de l'identité, trouble de dépersonnalisation, troubles dissociatifs non spécifiés.

Certains auteurs distinguent également : la stupeur dissociative, états de transe et de possession, des troubles dissociatifs de la motricité et des organes des sens, autres troubles dissociatifs (syndrome de Ganser, personnalité multiple).

TROUBLES SOMATOFORMES – TROUBLES DISSOCIATIFS (NÉVROSE HYSTÉRIQUE) (2)

Définition

La CIM-10 définit les troubles dissociatifs (conversion psychique) par « une perte partielle ou complète des fonctions normales d'intégration des souvenirs, de la conscience de l'identité ou des sensations immédiates, et du contrôle des mouvements volontaires ». Les troubles dissociatifs sont psychogènes dans la mesure où ils surviennent en relation temporelle étroite avec un événement traumatisant, des problèmes insolubles ou des relations interpersonnelles difficiles.

• *Troubles somatoformes* : présence de symptômes physiques évoquant une affection médicale, mais ne s'expliquant pas ou pas complètement par une étiologie organique précise ou un autre trouble psychiatrique, souffrance clinique, retentissement sur l'existence du sujet.

Trouble somatisation : trouble rare, caractérisé par des plaintes somatiques multiples, débutant avant 30 ans, ni produit intentionnellement ni feint, manifestation pendant plusieurs années, différents domaines (gastro-intestinal, neurologique, cardiovasculaire, génito-urinaire), pas de substratum organique, pas de cause psychologique décelable, demande de traitement, comportement anormal de maladie, retentissement socioprofessionnel.

• *Trouble de conversion* : un ou plusieurs symptômes de déficit touchant la motricité volontaire ou les fonctions sensitives ou sensorielles suggérant une affection médicale générale, pas de substratum lésionnel, antécédent de trouble similaire, retentissement social et professionnel, facteurs psychologiques dans déclenchement et persistance, fluctuation, variabilité ou réversibilité du symptôme, ni volontaire, ni feint, tout trouble organique écarté, personnalité particulière (histrionique ou passive - dépendante), souvent : « belle indifférence », souvent : bénéfices secondaires.

• *Trouble douloureux* : plainte douloureuse durable, une ou plusieurs localisations anatomiques, intensité suffisante pour justifier un examen clinique, retentissement social et professionnel, pas de substratum organique, facteurs psychologiques dans déclenchement et persistance, ni volontaire, ni feint, consultations répétées, consommation d'antalgiques, isolement, associé à des facteurs psychologiques et/ou à une affection médicale générale aiguë, chronique si > 6 mois.

• *Hypochondrie* : préoccupation centrée sur la crainte ou l'idée d'être atteint d'une maladie grave, même si on ne retrouve pas d'affection médicale, fondée sur l'interprétation erronée par le sujet de symptômes physiques ; préoccupation excessive pour la santé malgré un bilan médical approprié et rassurant, plainte de symptômes physiques, attitude de revendication, explication « médicale », pas d'éléments délirants, « obsession », comportement anormal de maladie, « nomadisme médical », troubles pas mieux expliqués par un trouble anxiété généralisée, trouble panique, trouble obsessionnel, épisode dépressif majeur, trouble de la personnalité ; à noter : sensibilité excessive à la douleur et aux épreuves corporelles ; croyances dysfonctionnelles, facteur déclenchant, anxiété, idées hypochondriaques automatiques.

• *Trouble dissociatif* : disruption des fonctions intégrées de la conscience : identité, mémoire, perception de l'environnement – amnésie dissociative, fugue dissociative, trouble dissociatif de l'identité, trouble de dépersonnalisation, trouble dissociatif non spécifié.

On invoque souvent l'intervention de motifs dans la création des symptômes hystériques : tentative de résolution d'un conflit inconscient, revendication du statut de malade, évitement d'une situation intolérable, recherche des bénéfices primaires ou secondaires, mobilisation de l'entourage, avantages financiers. Enfin on décrit habituellement une relation particulière de l'hystérique au médecin : opiniâtreté, revendication, quête affective, suggestibilité.

TROUBLES SOMATOFORMES – TROUBLES DISSOCIATIFS (NÉVROSE HYSTÉRIQUE) (3)

Traitement

Dans le traitement des troubles hystériques, il faut distinguer :
– les accidents hystériques, conversion et troubles dissociatifs, qui sont souvent transitoires ;
– les manifestations symptomatiques chroniques, trouble douloureux et syndrome de Briquet, qui imposent une prise en charge au long cours.
Le traitement des troubles hystériques est essentiellement ambulatoire. Les hospitalisations ne se justifient qu'en présence d'accidents hystériques qui rendent impossible la prise en charge ambulatoire (fugue dissociative, amnésie dissociative, trouble de conversion persistant) ou lors de la présence de complications (dépressions, tentatives de suicide).
L'hospitalisation expose à un risque de développement d'une dépendance à l'institution, source de chronicité et de iatrogénie.

Traitement des conversions

Il s'agit d'un trouble fonctionnel psychogène. La moitié des conversions cède rapidement. On recommande habituellement de la part du médecin, une fois toute cause organique éliminée, une attitude rassurante, parfois suggestive voire persuasive. Les diagnostics différentiels des troubles de conversion sont la simulation et la pathomimie. Le trouble de conversion n'est ni volontaire, ni feint et il est important de garder une attitude thérapeutique ferme, mais non culpabilisante vis-à-vis des patients.
Si les symptômes de conversion ne cèdent pas rapidement :

• **Stratégies pharmacologiques**

Les chimiothérapies sont indiquées pour le traitement ponctuel des complications dépressives, de la dysthymie ou des troubles anxieux associés (TAG, phobies). Les prescriptions seront prudentes en raison du risque accru chez ces patients d'effets indésirables, de réactions paradoxales, d'abus et de dépendance, d'utilisation à visée manipulatoire ou dans un but suicidaire.
Les traitements anxiolytiques et **antidépresseurs** : **tricycliques** (**amitriptyline**, ***LAROXYL*** 25 mg : 1 à 3 cp./j), **tétracycliques** (**mirtazapine**, ***NORSET*** : 15 mg : 1 à 3 cp./j) peuvent être bénéfiques.

• **Stratégies psychothérapeutiques**

Peu de travaux ont évalué l'intérêt des psychotropes dans les troubles hystériques. Les techniques de psychothérapie sont utilisées selon l'école : de soutien, analytique, cognitivo-comportementale (décentration, prise de conscience, réassurance, affirmation de soi), hypnose. L'hystérie est une indication classique de la psychanalyse. Elle s'adresse à des sujets capables d'introspection et qui souhaitent une meilleure compréhension d'eux-mêmes.

• **Rééducation fonctionnelle**

La mobilisation passive, active, le travail proprioceptif sont des éléments indispensables dans la prise en charge des troubles de conversion.
Un traitement actif et rapide est souhaitable, car les conversions prolongées peuvent devenir résistantes au traitement, et ont tendance à se chroniciser avec également des complications secondaires au décubitus, des positions vicieuses.
Lorsque l'importance des bénéfices secondaires semble empêcher l'abandon du symptôme, il importe parfois d'isoler le malade de son milieu familial. Les techniques aversives (faradisation, torpillage) ne sont plus justifiées en raison de leur caractère agressif. Les troubles « amnésie dissociative » ou « fugue dissociative » qui ne cèdent pas spontanément peuvent être traités par l'hypnose dans un premier temps puis par la psychothérapie.

Traitement du trouble somatisation

Il est long et parfois difficile. On a montré qu'une prise en charge psychiatrique régulière réduisait les dépenses en soins médicaux avec une diminution de la fréquence des hospitalisations. Évolution : chronique et fluctuante. Complications : interventions chirurgicales, répétition des bilans médicaux, effets secondaires des médicaments prescrits à tort, addictions.
La prise en charge au long cours est principalement psychologique. Les approches psychologiques sont multiples et aucune technique psychothérapeutique ne s'avère supérieure à une autre dans le traitement du trouble de somatisation.
Les psychothérapies doivent toujours s'appuyer sur l'instauration d'une relation médecin-malade stable et rassurante, qui permet d'éviter la surconsommation médicale et de convaincre le patient de l'inutilité de la poursuite d'examens complémentaires.

NEUROLEPTIQUES (1) - PHÉNOTHIAZINES ALIPHATIQUES

Chlorpromazine

LARGACTIL					
Psychoses aiguës : 100 à 600 mg/j Psychoses chroniques : 25 à 150 mg/j État d'agitation, états maniaque et hypomaniaque : 100 à 350 mg/j Syndrome confusionnel : 25 à 100 mg/j en 2 ou 3 prises Manifestation d'agressivité des psychoses de l'adulte : 1 à 2 amp. x 3/j en IM Préparation à l'anesthésie	50 cp. séc. 25 mg 30 cp. séc. 100 mg 5 amp. 25 mg/5 mL 1200 gttes. à 1 mg (fl.) 5000 gttes. à 1 mg (fl.)	3,39 5,82 3,85 3,76 HOP	I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,07 0,19 0,77 0,01

Cyamémazine

TERCIAN					
États anxieux au cours des troubles névrotiques : 25 à 100 mg/j en 2 prises États anxieux au cours des psychoses : 100 à 400 mg/j en 2 à 3 prises Mélancolie anxieuse et/ou délirante en association aux **antidépresseurs** : 100 à 300 mg/j États d'agressivité chez l'adulte : 1 à 2 amp. en IM à renouveler si besoin	30 cp. séc. 25 mg 25 cp. séc. 100 mg 1200 gttes. à 1 mg (fl.) 5 amp. 50 mg/5 mL	7,28 17,86 7,93 4,64	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,24 0,71 0,01 0,93

Lévomépromazine

NOZINAN					
États anxieux accompagnant les états psychotiques aigus : 50 à 300 mg/j État d'excitation psychomotrice : accès maniaque, bouffées délirantes : 50 à 200 mg/j en 2 à 3 prises Mélancolie anxieuse et dépression grave : 50 à 150 mg/j en 2 prises États psychotiques chroniques : 50 à 100 mg/j en 1 ou 2 prises	20 cp. séc. 25 mg 20 cp. séc. 100 mg 1200 gttes. à 1 mg (fl.) 5 amp. 25 mg/1 mL	4,62 13,12 7,67 2,40	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,23 0,66 0,01 0,48

Alimémazine

THÉRALÈNE					
Insomnies : 5 à 20 mg au coucher Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses : rhinite, conjonctivite, urticaire : 5 à 40 mg /j en en 2 à 3 prises Prémédication anesthésique : 1 à 2 amp. 1 à 2 h avant l'intervention	50 cp. séc. 5 mg 1200 gttes à 1 mL (fl. 30 mL) 5 amp. 25 mg	1,78 2,00 HOP	II II II	35 % 35 %	0,04 0,01

ÉTAT DE STRESS POST-TRAUMATIQUE (NÉVROSE TRAUMATIQUE) (1)

Définition

L'état de stress post-traumatique (ancienne « névrose traumatique ») constitue une réponse différée ou prolongée à un événement stressant exceptionnellement menaçant ou catastrophique et qui provoquerait des symptômes de détresse chez la plupart des individus.

L'événement traumatisant peut être une agression, un viol, une catastrophe naturelle ou accidentelle, un accident de la circulation, un attentat, un enlèvement. Le fait d'être témoin d'un événement peut également représenter un traumatisme susceptible de se compliquer d'un état de stress post-traumatique.

Les principaux éléments cliniques du stress post-traumatique sont, outre l'existence d'un traumatisme, les signes spécifiques du syndrome de répétition, des signes anxieux et neurovégétatifs. Les formes prolongées peuvent aboutir à une modification et une réorganisation durable de la personnalité.

Symptômes de répétition

Ils comprennent :

– des souvenirs répétés de l'événement sous forme de pensées, d'images, de perceptions ;

– des cauchemars ou rêves centrés sur les événements ;

– *des impressions que l'événement se répète* (flash-back, illusion, hallucinations, etc.).

Il existe généralement une *peur et un évitement des stimuli associés au traumatisme* ou pouvant éveiller le souvenir du traumatisme. Ces symptômes surviennent dans un contexte de diminution de la réactivité générale aux autres stimuli, de détachement par rapport aux autres. Ils s'accompagnent fréquemment d'une hyperréactivité neurovégétative avec une hypervigilance, des réactions de sursaut exagérées, un état de « qui-vive », une insomnie, une irritabilité. Des signes dépressifs, des idées suicidaires, un abus d'alcool ou d'autres substances ne sont pas rares.

Le taux de prévalence de l'état de stress post-traumatique en population générale serait de l'ordre de 1 à 4 %.

Diagnostic différentiel

L'état de stress post-traumatique survient après un stress sévère et intense. La période de latence, qui sépare la survenue du traumatisme et celle du trouble, peut varier de quelques jours à quelques mois (moins de 6 mois après le traumatisme).

Ce trouble doit être distingué des troubles de l'adaptation où le facteur de stress n'est pas sévère et exceptionnel. Les réactions aiguës à un facteur de stress surviennent précocement et disparaissent rapidement en quelques heures ou quelques jours.

Traitement

L'attitude thérapeutique dépend du moment évolutif de la névrose traumatique.

Dans les suites immédiates du traumatisme, il s'agit de limiter la constitution du trouble par une approche psychothérapique précoce ; une fois l'état de stress constitué, le traitement repose sur la psychothérapie et la chimiothérapie spécifique (**antidépresseur**) et symptomatique (tranquillisant, **hypnotique**).

La psychothérapie fait appel essentiellement à des techniques d'*immersion*. Il s'agit de faire revivre le traumatisme pour faire diminuer la charge émotionnelle associée (abréaction ou catharsis).

Traitement préventif ou initial

La prévention des états de stress post-traumatique est illusoire. En psychiatrie militaire, elle peut cependant reposer sur l'information des médecins et des militaires, et sur la détection des individus vulnérables qui seront soumis à une surveillance étroite ou soustraits aux risques.

NEUROLEPTIQUES (2) - PHÉNOTHIAZINES PIPÉRAZINÉES

■ Fluphénazine

MODITEN					
États psychotiques aigus et chroniques : schizophrénies, délire chronique, psychose hallucinatoire chronique À visée antidéficitaire : 25 à 50 mg/j À visée antiproductive : 75 à 200 mg/j	30 cp. à 25 mg 15 cp. à 100 mg	2,89 4,17	I I	65 % 65 %	0,10 0,28

NEUROLEPTIQUES (3) - PHÉNOTHIAZINES PIPÉRIDINÉES

■ Propériciazine

NEULEPTIL					
Agressivité au cours des affections psychiatriques : 10 à 60 mg/j Traitement d'appoint des psychoses chroniques : 50 à 200 mg/j	50 gél. 10 mg 50 cp. séc. 25 mg 1200 gttes. à 0,25 mg (sol. buv.) 1200 gttes. à 1 mg (sol. buv.)	7,49 8,72 3,71 7,17	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,15 0,17 0,01 0,01

■ Pipotiazine

PIPORTIL					
Psychoses chroniques : délires chroniques, schizophrénies, psychoses hallucinatoires chroniques À visée antidéficitaire : 3 à 8 mg/j en 2 prises À visée antidélirante : 20 à 60 mg/j en prises	20 cp. séc. 10 mg 400 gttes. à 1 mg (sol. buv. 4 %)	15,08 27,08	I I	65 % 65 %	0,75 0,07

ÉTAT DE STRESS POST-TRAUMATIQUE (NÉVROSE TRAUMATIQUE) (2)

Mesures immédiates

Le traitement initial s'inspire des méthodes militaires de la psychiatrie de l'avant. Il consiste à mettre à proximité des zones de combat des unités qui permettent :
– une mise à l'abri des combattants (ou des blessés d'un attentat) et leurs extractions rapides du contexte traumatique ;
– une sécurisation et une psychothérapie précoce qui favorise la mentalisation et la verbalisation des événements, afin d'éviter les ruminations anxieuses de la période de latence ;
– les techniques de « debriefing », très médiatisées, restent l'objet de controverses en raison d'études montrant leur nocivité potentielle ;
– la prescription d'**anxiolytiques** type **benzodiazépines** qui atténue les réactions émotionnelles et d'angoisse parfois très intenses et limiterait la trace mnésique du traumatisme.

Traitement de l'état de stress constitué : les psychothérapies

À côté des traitements spécifiques qui reposent sur la recherche d'une abréaction, on peut recourir également aux techniques cognitivo-comportementales.
• Lorsque le traumatisme est récent, l'abréaction peut survenir facilement par le simple récit de l'événement.
• Quand le stress est installé depuis longtemps, l'abréaction est plus difficile à obtenir. Elle peut être provoquée par la narcoanalyse (narcose amphétaminée et avec les barbituriques) ou l'hypnose. Ces méthodes favorisent l'irruption du souvenir du traumatisme en inhibant les défenses de l'état de veille. Le thérapeute et le patient peuvent alors analyser les défenses et les significations liées au traumatisme et faire une synthèse en maîtrisant l'événement dans le langage.
Plus le traitement est entrepris tardivement, plus les techniques psychothérapiques doivent prendre le pas sur les techniques abréactives, le traumatisme étant réactualisé et revécu dans le transfert.
• Les méthodes cognitivo-comportementales associent l'exposition au stimulus traumatique et la désensibilisation en imagination ou *in vivo* pour déconditionner la réponse émotionnelle apprise. Elles sont particulièrement indiquées dans les troubles phobiques associés au stress post-traumatique. Les thérapies cognitives permettent au sujet d'apprendre à bloquer ses pensées et les images en rapport avec le traumatisme.
• Les psychothérapies analytiques sont indiquées pour les formes plus anciennes ou associées à un autre trouble névrotique.

Chimiothérapies

Seule la **paroxétine** (***DEROXAT***) possède l'AMM dans l'état de stress post-traumatique : ***DEROXAT*** 20 mg, 1 à 3 cp./j. Son utilisation prolongée nécessite une réévaluation régulière [1].
Les **tricycliques** (**imipramine**) sont efficaces sur les troubles du sommeil et l'anxiété. Les **IMAO** type **phénelzine** (non commercialisée en France) réduiraient les pensées obsédantes concernant le traumatisme. Les **ISRS** type **fluoxétine** diminuent l'anxiété, la colère et les tendances à l'évitement.
La chimiothérapie symptomatique fait également appel de façon non spécifique aux **anxiolytiques**, **benzodiazépiniques** ou non.
Aucun traitement médicamenteux n'a toutefois démontré sa capacité à réduire de façon significative et prolongée les symptômes du syndrome de répétition.

CONSENSUS

[1] Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte, *Afssaps*, 2006, www.agmed.sante.gouv.fr

NEUROLEPTIQUES (4) - THIOXANTHÈNES

■ Zuclopenthixol

CLOPIXOL					
États psychotiques aigus et chroniques : schizophrénies, délire chronique, psychose hallucinatoire chronique : 20 à 200 mg/j en 2 à 3 prises États d'agitation psychomotrice au cours des schizophrénies, des états maniaques : 50 à 200 mg/j Déséquilibre psychopathique grave : 50 à 150 mg/j	30 cp. 10 mg 100 cp. 10 mg 30 cp. 25 mg 98 cp. 25 mg 400 gttes. à 1 mg (sol. buv. 2 %)	5,26 HOP 11,36 9,94	I I I I I	65 % 65 % 65 %	0,18 0,38 0,02

■ Flupentixol

FLUANXOL					
Traitement d'attaque des psychoses à dominante déficitaire, anxieuse et dépressive : 50 à 200 mg/j Traitement des psychoses chroniques : 20 à 50 mg/j en 1 prise États d'excitation et d'agitation psychomotrice : 100 à 200 mg/j en 2 à 3 prises	400 gttes. à 1 mg (sol. buv. 4 %)	6,85	I	65 %	0,02

TROUBLES PSYCHOTIQUES AIGUS ET TRANSITOIRES (BOUFFÉE DÉLIRANTE AIGUË) (1)

Rappel nosologique

Dans les systèmes nosologiques actuels, il n'est pas fait mention des **bouffées délirantes aiguës** (BDA) classiques. La CIM-10 range cette affection sous la catégorie des **troubles psychotiques aigus et transitoires**. Les troubles psychotiques aigus doivent être considérés comme des syndromes cliniques d'étiologies variées.

Les troubles psychotiques aigus et transitoires correspondent à la survenue brusque, le plus souvent chez un sujet jeune, d'une expérience délirante comportant des hallucinations, des idées délirantes, des perturbations des perceptions et du comportement, une insomnie presque totale, un bouleversement émotionnel très intense avec une anxiété et une instabilité de l'humeur qui oscille entre la tristesse et l'euphorie.

Le pronostic à moyen et long terme est incertain. Selon la CIM-10, on attachera une grande importance à repérer :
– le **caractère aigu voire brutal** (en moins de 48 h) de survenue du trouble ;
– la présence de **syndromes typiques** : dans la BDA classique on décrit l'aspect **polymorphe** du trouble avec un polymorphisme des mécanismes et des thèmes délirants (mystiques, persécution, mégalomanie, possession, transformation corporelle, etc.). On décrit également le caractère fluctuant et changeant des troubles. On peut rencontrer aussi un **syndrome schizophrénique** typique (troubles du cours de la pensée, idées délirantes bizarres, hallucinations de conversations, symptômes négatifs, etc.) ;
– l'existence de **facteurs de stress aigus**.
Ces 3 éléments permettent au clinicien d'identifier et de décrire précisément le trouble psychotique aigu.
Le DSM-IV distingue deux entités nosologiques:
• **Trouble psychotique bref** : présence d'un ou des symptômes suivants : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique ; la durée des troubles est supérieure à 1 j et inférieure à un mois, avec ou sans facteurs de stress marqués avec début lors de post-partum.
• **Trouble schizophréniforme** : répond aux critères de la schizophrénie, durée supérieure à 1 mois et inférieure à 6 mois. Les caractéristiques du bon pronostic se manifestent par au moins deux des manifestations suivantes : survenue dans les 4 sem. par rapport au premier changement observable, confusion ou perplexité, bon fonctionnement social et professionnel prémorbide, pas d'émoussement ou d'abrasion de l'affect.

Évolution et pronostic

En général les troubles psychotiques aigus guérissent complètement en quelques semaines, voire en quelques jours.
Il est pratiquement impossible de prévoir l'évolution à moyen et à long terme. La question du devenir de ces malades représente un des problèmes majeurs.
Globalement les rares enquêtes anamnestiques décrivent 4 types possibles d'évolution :
– l'absence complète de récidive ;
– la récidive périodique sur le même mode : « psychose cycloïde » de la CIM-10 ;
– l'évolution vers une schizophrénie (15 % des cas) ;
– l'apparition d'accès périodiques de types maniaco-dépressifs.

Facteurs pronostiques des troubles psychotiques aigus et transitoires

FACTEURS DE BON PRONOSTIC	FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC
Antécédents personnels ou familiaux de troubles dépressifs ou maniaques	Personnalité prémorbide de type schizoïde ou schizotypique
Début brutal	Début subaigu ou insidieux
Importance de la note confusionnelle	
Bonne réactivité au traitement neuroleptique	Médiocre réactivité au traitement neuroleptique

NEUROLEPTIQUES (5) - BENZAMIDES (1)

■ Sulpiride

DOGMATIL					
Psychoses aiguës : 400 à 1 600 mg/j en 2 à 3 prises Psychoses déficitaires : 50 à 500 mg/j	30 gél. 50 mg 12 cp. séc. 200 mg 40 càc à 25 mg (sol. buv.) 6 amp. 2 mL/100 mg	3,85 5,22 2,35 1,96	I I I I	35 % 65 % 35 % 65 %	0,13 0,44 0,06 0,33

■ Amisulpride

SOLIAN					
Psychoses productives : schizophrénies paranoïdes et troubles délirants persistants : 300 à 1 000 mg/j en 2 à 3 prises Psychoses déficitaires : 50 à 150 mg/j	30 cp. séc. 100 mg 150 cp. séc. 100 mg 60 cp. séc. 200 mg 150 cp. séc. 200 mg 30 cp. séc. 400 mg 150 cp. séc. 400 mg 6 amp. 4 mL/200 mg 1 fl. 60 mL avec ser.	13,65 HOP 50,62 HOP 50,62 HOP HOP 46,05	I I I I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,46 0,84 1,69 46,05

■ Tiapride

TIAPRIDAL					
États d'agitation et d'agressivité chez le sujet âgé et l'éthylique : 200 à 400 mg : par ex. 2 à 4 amp. en IM/j Algies intenses et rebelles Mouvements choréiques : 300 à 800 mg/j	20 cp. séc. 100 mg 12 amp. 100 mg/ 2 mL 1 fl. 30 mL sol. buv. 5 mg/gtte	3,58 5,28 12,51	I I I	35 % 35 % 35 %	0,18 0,44 12,51

TROUBLES PSYCHOTIQUES AIGUS ET TRANSITOIRES (BOUFFÉE DÉLIRANTE AIGUË) (2)

Traitement

La BDA constitue une urgence psychiatrique, la plupart du temps prise en charge en milieu hospitalier.

L'hospitalisation permet la réalisation d'un bilan étiologique (élimination de facteurs organiques, recherche de toxiques), et sert à procurer au patient une « atmosphère psychothérapique » sécurisante.

Si l'hospitalisation en service libre ne peut être négociée, on aura recours à une hospitalisation sur demande d'un tiers (HDT), voire à une hospitalisation d'office lors de troubles majeurs du comportement menaçant l'ordre public ou la sûreté des personnes.

La prise en charge thérapeutique devra être multidisciplinaire et personnalisée sans oublier d'y inclure le dépistage des comorbidités somatiques et psychiatriques [1].

Traitement médicamenteux

• Généralement les troubles psychotiques aigus et transitoires répondent très bien et très rapidement aux **neuroleptiques (NL)**. Les **NL** dits de seconde génération, ou les **antipsychotiques atypiques (APA)** seront utilisés en première intention avec pour objectif la réduction de la durée de l'épisode processuel. La prévention et la recherche de leurs effets indésirables (prise de poids, troubles endocriniens et sexuels, troubles métaboliques et cardiovasculaires) sera une préoccupation constante afin d'éviter la stigmatisation des patients et d'assurer une bonne observance du traitement, gage d'alliance thérapeutique pour l'avenir. Le traitement APA sera prescrit aux doses minimales efficaces et régulièrement réévalué afin de détecter et de gérer précocement les patients non répondeurs. En cas d'agitation et d'angoisse importante on associe temporairement un traitement sédatif.

Ex. : **rispéridone** (***RISPERDAL***) : 4 j à 8 mg/j en 2 prises ou **olanzapine** (***ZYPREXA***) : 5 à 20 mg/j en 1 prise, ou **aripiprazole** (***ABILIFY***) : 10 à 30 mg/j en une prise ± **clorazépate dipotassique** (***TRANXÈNE***) : 50 à 150 mg/j.

Les formes orales d'absorption rapide (gouttes ou comprimés dispersibles) seront préférées à l'utilisation des formes injectables, sauf cas particuliers.

En seconde intention, les **NL** conventionnels (idem **antipsychotiques conventionnels**) seront utilisés en étant particulièrement vigilant à minimiser les effets extrapyramidaux par la prescription de la posologie minimale efficace et le recours aux médicaments antiparkinsonniens, sans oublier les effets indésirables précités.

On peut associer aux **APA** ou **NL** dans certains cas des traitements par benzodiazépines à visée anxiolytique et sédative et des **hypnotiques** (**zolpidem**, ***STILNOX*** 1 cp. le soir ou **zopiclone**, ***IMOVANE*** 1 cp. le soir) en cas d'insomnie importante.

Les **antipsychotiques** (conventionnels et de seconde génération) restent le traitement de référence ; toutefois, en présence de troubles de l'humeur, les **thymorégulateurs**, en particulier les **anticonvulsivants**, pourraient être un appoint ou une alternative intéressante en tant que traitement symptomatique.

Il est recommandé [2]:

– d'organiser le traitement en tenant compte de la triple dimension biologique, psychologique et sociale de l'abord du malade ;

– d'avoir recours de préférence aux **APA**. Ce traitement sera prescrit à la dose minimale efficace pendant une période d'un à 2 ans afin d'éviter les rechutes ;

– de porter un diagnostic aussi précoce que possible pour favoriser la mise en œuvre le plus tôt possible du traitement, gage d'un meilleur pronostic ;

– de bien peser les indications du traitement ambulatoire ou de l'hospitalisation ;

– de ne pas recourir à la sismothérapie en première intention, mais uniquement en cas d'intolérance ou de contre-indications à l'usage des antipsychotiques ;

– d'utiliser des méthodes d'information systématique du patient et de sa famille à propos des symptômes, des facteurs étiologiques, du traitement et de l'évolution de la maladie. Le travail avec la famille sur les problèmes concrets de la vie quotidienne avec un jeune schizophrène doit être organisé.

NEUROLEPTIQUES (6) - BUTYROPHÉNONES

Halopéridol

HALDOL					
États psychotiques aigus : 5 à 30 mg/j États psychotiques chroniques : 3 à 8 mg/j en traitement d'entretien	40 cp. 1 mg 600 gttes. à 1 mg (sol. buv. : 20 mg/mL) 5 amp. 5 mg 30 cp. 5 mg 300 gttes. à 0,1 mg (sol. buv. : 2 mg/mL)	1,76 HOP 1,83 3,26 1,51	I I I I I	35 % 65 % 65 % 65 %	0,04 0,37 0,11 0,01

Dropéridol

DROLEPTAN					
Voie IV (amp. à 1 mL) : Nausées et vomissements postopératoires de l'adulte (0,625 à 2,5 mg) et de l'enfant (0,020 à 0,075 mg/kg) Prévention des nausées et vomissements induits par les morphiniques en analgésie autocontrôlée postopératoire chez l'adulte : 0,05 à 0,1 mg avec chaque bolus de 1 mg de morphine Voie IM (amp. à 1 mL) : États d'agitation dans les psychoses aiguës et chroniques : 2,5 à 5 mg × 2 à 4/j Risque de torsades de pointe (surveillance ECG)	10 amp. 1 mL (2,5 mg/mL) 10 amp. 2 mL (5 mg/2 mL)	HOP HOP	I I		

Pipampérone

DIPIPÉRON					
États d'agressivité, en particulier sujet âgé : 5 à 10 gttes x 3/j Psychoses chroniques : 40 à 120 mg/j	20 cp. 40 mg 600 gttes. à 2 mg (sol. buv.)	1,90 2,60	I I	65 % 65 %	0,10 0,01

TROUBLES PSYCHOTIQUES AIGUS ET TRANSITOIRES (BOUFFÉE DÉLIRANTE AIGUË) (3)

Traitements associés

Le suivi en cure ambulatoire, si la symptomatologie n'est pas trop bruyante, a l'intérêt d'éviter la stigmatisation liée à l'hospitalisation et de favoriser la conservation des liens familiaux et sociaux. On peut toutefois préférer le traitement dans un cadre hospitalier dont l'indication demeure en cas de risque de dangerosité, de comorbidité organique, de conflit aigu avec l'entourage ou d'absence de soutien familial.

L'accompagnement psychologique est indispensable tout au long de l'épisode aigu. Des entretiens réguliers permettront de rassurer le patient, de rétablir une communication et de mettre en place les éléments pour une psychothérapie ultérieure.

Les cures analytiques n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans ce type de pathologie. Toutefois la référence psychanalytique dans l'approche psychopathologique fait l'objet d'un consensus. Différentes méthodes d'inspiration cognitivo-comportementale peuvent également être utilisées.

Traitements à moyen et long terme

La prévention des rechutes est un objectif fondamental. En cas d'épisode unique, il existe un consensus pour maintenir une chimiothérapie antipsychotique pendant 1 à 2 ans. En cas de rechutes ou de récidives, il existe un accord professionnel pour la prolonger.

À moyen terme et au décours de l'expérience délirante, on observe fréquemment des symptômes dépressifs. Il peut s'agir d'effets latéraux des **NL** (notion classique mais non clairement démontrée), des effets traumatisants de la prise de conscience de l'épisode aigu, voire d'un authentique épisode dépressif majeur. Dans ce cas on propose de baisser les **NL** et d'ajouter un **antidépresseur**. Par exemple **fluoxétine** (***PROZAC***) : 1 gél. le matin ou **miansérine** (***ATHYMIL***) 60 mg en 1 prise le soir.

La conduite thérapeutique au long cours est fonction du cadre diagnostique. Les troubles psychotiques aigus récidivants avec un bon fonctionnement intercritique seront traités de façon prolongée par des **neuroleptiques** à visée de maintenance.

CONSENSUS

[1] Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques, *FFP selon la méthodologie de l'Anaes*, 2003, psydoc-fr.broca.inserm.fr
[2] Médicaments et grossesse – Psychiatrie (livret version n°4), *Afssaps*, 2007, www.agmed.sante.gouv.fr

NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES (1) - DIPHÉNYL-BUTYL-PIPÉRIDINE

■ Pimozide

ORAP					
Psychoses chroniques : antidéficitaire : 1 à 3 mg/j antiproductif : 4 à 20 mg/j	30 cp. 1 mg 30 cp. 4 mg	1,92 5,11	I I	65 % 65 %	0,06 0,17

NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES (2) - DIBENZO-OXAZÉPINE

■ Loxapine

LOXAPAC					
Psychoses chroniques : 50 à 300 mg/j Psychoses aiguës, états d'agitation, états maniaques : 200 à 600 mg/j en 2 à 3 prises	30 cp. 25 mg 30 cp. 50 mg 750 gttes. sol. buv. (gtte = 1 mg) 10 amp. 50 mg/2 mL	6,31 12,19 5,15 HOP	I I I I	65 % 65 % 65 %	0,21 0,41 0,01

■ Olanzapine

ZYPREXA					
Schizophrénie : 10 mg/j en 1 seule prise avec adaptation posologique de 5 à 20 mg/j en fonction de l'état clinique du patient Épisode maniaque : 15 mg/j puis idem schizophrénie Trouble bipolaire : prévention des rechutes chez un patient ayant répondu au ***ZYPREXA*** lors d'un épisode maniaque	28 cp. 5 mg 28 cp. 7,5 mg 28 cp. 10 mg 56 cp. 10 mg	61,03 61,03 116,85 HOP	I I I I	65 % 65 % 65 %	2,18 2,18 4,17
ZYPREXA VELOTAB					
Idem ***ZYPREXA***	28 cp. 5 mg orod. 28 cp. 10 mg orod. 28 cp. 15 mg orod. 28 cp. 20 mg orod.	61,03 116,85 HOP HOP	I I I I	65 % 65 %	2,18 4,17

SCHIZOPHRÉNIE (1)

Cadre nosologique

Définitions

La schizophrénie (SCZ) représente la catégorie diagnostique la plus courante et la plus importante du groupe des troubles psychotiques chroniques et des troubles délirants persistants.

Prévalence (vie entière, population générale) : **10/1 000**. Incidence annuelle : 0,1 à 0,3/1 000. Le *sex ratio* est de 1, avec un début plus précoce chez l'homme.

Les systèmes de classification, DSM-IV et CIM-10, proposent des critères diagnostiques de la SCZ qui sont centrés principalement sur les symptômes délirants, l'automatisme mental et les troubles de l'affect, du langage ou du comportement.

La notion de dissociation mentale constitue encore pour de nombreux cliniciens l'anomalie caractéristique de la schizophrénie. La dissociation exprime la perte de ce qui fait l'unité et l'homogénéité de la personne. Elle se manifeste dans le fonctionnement intellectuel du sujet, son affectivité et son comportement. Elle « infiltre » la symptomatologie schizophrénique et lui confère ses caractéristiques générales, décrites par H. Ey, de **bizarrerie, d'étrangeté, de détachement et d'ambivalence**.

Formes cliniques

• La CIM-10 et le DSM-IV reconnaissent à la SCZ 5 grandes formes cliniques en fonction de l'importance respective du délire paranoïde, des signes de désorganisation, déficitaires ou des troubles psychomoteurs :

– **Paranoïde** : prédominance de l'activité délirante paranoïde. Le délire paranoïde n'est pas systématisé (peu ou pas cohérent) : flou, incohérent, impénétrable, chaotique, les mécanismes sont polymorphes (hallucinations, illusions, intuitions, etc.), les thèmes souvent intriqués (mystiques, persécutions, influence, etc.). L'adhésion au délire est le plus souvent totale et peut déclencher des troubles du comportement (agitation, agressivité, stupeur, etc.).

– **Désorganisée ou hébéphrénique** : début en règle générale insidieusement au cours ou au décours de l'adolescence. Une personnalité prémorbide schizoïde est parfois retrouvée. La dissociation et l'autisme prédominent. Les perturbations du fonctionnement intellectuel (troubles du contenu et du cours de la pensée, du langage, de l'attention et de la concentration), l'émoussement affectif avec retrait social sont au premier plan. Le délire est pauvre, voire absent. Le pronostic évolutif, malgré le traitement neuroleptique, est souvent défavorable et la désinsertion socioprofessionnelle est fréquente.

– **Catatonique** : présence de symptômes psychomoteurs passant parfois d'un extrême à un autre : hyperkinésie, stupeur, agitation violente, mutisme, négativisme, attitudes imposées, rigidité, flexibilité cireuse. Les symptômes catatoniques peuvent s'observer en dehors de la SCZ (épisodes thymiques dépressifs ou maniaques, tumeurs cérébrales, affections métaboliques ou toxiques). Le diagnostic de syndrome catatonique justifie donc des investigations cliniques et paracliniques approfondies à la recherche d'étiologies spécifiques. Il peut engager le pronostic vital et nécessite souvent des mesures thérapeutiques et réanimatoires adéquates (*cf.* traitement).

– **Indifférenciée**.

– **Résiduelle** : stade chronique de l'évolution de SCZ, forme stabilisée dans laquelle persistent des symptômes négatifs mais où les symptômes positifs sont absents ou très atténués.

• La CIM-10 distingue également de formes « mineures » : trouble schizophréniforme, autres troubles schizophréniques, troubles schizothypiques, schizophrénies prépsychotique, prodromique, pseudonévrotique, pseudopsychopathique (héboïdophrénique), personnalité schizotypique.

Pour l'ensemble des sous-types de SCZ, on peut spécifier l'évolution : continue ; épisodique avec déficit progressif ; épisodique avec déficit stable ; épisodique rémittent ; rémission incomplète ; rémission complète.

Habituellement la SCZ est une affection chronique, et qui s'associe à des périodes d'exacerbation. On dispose de peu d'enquêtes catamnestiques au long cours, mais l'affection semble se stabiliser après 20 à 30 ans d'évolution.

NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES (3) - DIBENZODIAZÉPINE

■ Clozapine

LÉPONEX					
Schizophrénies résistantes : 50 à 800 mg/j Délivrance particulière : spécialistes et psychiatres. Surveillance régulière de la NFS avec un carnet de contrôle	7 cp. séc. 25 mg 14 cp. séc. 25 mg 28 cp. séc. 25 mg 14 cp. séc. 100 mg 28 cp. séc. 100 mg	1,78 3,00 5,49 10,61 20,69	I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,25 0,21 0,20 0,76 0,74

NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES (4) - BENZISOXAZOLES

■ Rispéridone

RISPERDAL					
A. : psychoses aiguës et chroniques en particulier schizophrénies : 4 à 8 mg/j Traitement à court terme des épisodes maniaques aigus modérés à sévères E. : Traitement des troubles du comportement (tels que hétéro-agressivité, automutilation, impulsivité majeure, et stéréotypies sévères) observés dans les syndromes autistiques, en monothérapie	60 cp. séc. 1 mg 60 cp. séc. 2 mg 30 cp. séc. 4 mg 30 mL sol. buv. 1 mg/mL 60 mL sol. buv. 1 mg/mL 120 mL sol. buv. 1 mg/mL	43,59 81,96 81,96 23,03 43,59 81,95	I I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,73 1,37 2,73 0,77 0,73 0,68
RISPERDALORO					
Psychoses aiguës et chroniques en particulier schizophrénies : 4 à 8 mg/j ***RISPERDALORO*** 0,5 et 1 mg : E. de 5 à 11 ans présentant un retard mental accompagné de troubles du comportement (tels que agressivité, agitation, impulsivité, automutilations), en monothérapie	28 cp. orodisp. 0,5 mg 28 cp. orodisp. 1 mg 28 cp. orodisp. 2 mg 28 cp. orodisp. 3 mg 28 cp. orodisp. 4 mg	20,37 25,00 41,03 58,92 76,82	I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,73 0,89 1,47 2,10 2,74

NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES (5) - AGONISTE DOPAMINERGIQUE PARTIEL

■ Aripiprazole

ABILIFY					
Schizophrénie : 15 mg/j en une seule prise	28 cp. 5 mg 28 cp. 10 mg 98 cp. 10 mg 28 cp. 15 mg 98 cp. 15 mg	113,17 113,17 113,17 	I I I I I	65 % 65 % 65 % 	4,04 4,04 4,04

APPARENTÉS AUX NEUROLEPTIQUES

■ Carpipramine

PRAZINIL					
Inhibition dans les états anxieux et psychoses à expression déficitaire : 50 à 400 mg/j en 2 à 3 prises	24 cp. séc. 50 mg	9,33	I	35 %	0,39

SCHIZOPHRÉNIE (2)

Éléments pronostiques

On ne dispose pas d'éléments fiables permettant de prédire un pronostic à l'échelle individuelle. On peut néanmoins dégager des éléments pronostiques généraux.

FACTEURS DE BON PRONOSTIC	FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC
– Début tardif – Sexe féminin – Bon niveau socio-éducatif prémorbide – Forme paranoïde – Absence de lésion cérébrale associée – Instauration précoce d'un traitement – Bonne réactivité au traitement neuroleptique	– Début précoce et insidieux – Sexe masculin – Troubles cognitifs prémorbides – Signes négatifs précoces – Atrophie cérébrale – Instauration tardive d'un traitement – Mauvaise réactivité au traitement neuroleptique

Traitement initial

Le traitement associe à la chimiothérapie les psychothérapies et les prises en charge institutionnelles. Le traitement des troubles schizophréniques s'appuie principalement sur les **neuroleptiques (NL)**.

Les mesures thérapeutiques proposées dans la SCZ ont pour objectif de limiter le handicap des patients et de promouvoir leur réinsertion et leur réhabilitation psychosociale.

Actifs pour réduire les épisodes psychotiques aigus, les **NL** diminuent également les risques de rechute et de récidive lors d'administration au long cours.

NEUROLEPTIQUES D'ACTION PROLONGÉE (1)

■ Zuclopenthixol

CLOPIXOL ACTION SEMI-PROLONGÉE					
Traitement initial des psychoses aiguës, des états maniaques, et des moments féconds des psychoses chroniques : 50 à 200 mg en une seule inj. en IM profonde pour 72 h. À renouveler rarement 8 h après la première inj. Prévoir relais *per os* après 72 h	5 amp. 1 mL/50 mg	HOP	I		
CLOPIXOL ACTION PROLONGÉE					
Psychoses chroniques : schizophrénies, délire paranoïde, psychose hallucinatoire chronique : 1 à 2 amp. en IM profonde/3 sem.	1 amp. 1 mL/200 mg	7,83	I	65 %	7,83

■ Flupentixol

FLUANXOL					
Psychoses chroniques : – à visée antidéficitaire : 20 à 80 mg toutes les 2 à 3 sem. en IM profonde – à visée antidélirante : 80 à 300 mg en IM profonde toutes les 2 à 4 sem. Traitement de fond des troubles du comportement chez les éthyliques : 100 mg en IM toutes les 3 sem. (risque de dyskinésie tardive)	4 amp. LP (verre) 20 mg/mL 1 amp. LP (verre) 100 mg/mL	7,67 7,83	I I	65 % 65 %	1,92 7,83

SCHIZOPHRÉNIE (3)

Choix des neuroleptiques

Les **NL** permettent de corriger les principaux symptômes observés lors des épisodes aigus : l'agitation, l'angoisse, les hallucinations et les productions délirantes, les troubles du cours de la pensée, le retrait autistique et l'émoussement affectif. **À l'exception des formes d'intensité modérée, les moments féconds schizophréniques sont souvent pris en charge en milieu hospitalier.** L'hospitalisation libre ou sous contrainte (HDT, HO) permettra ainsi d'effectuer le bilan médical à la recherche de facteurs organiques (lésions cérébrales, prise de toxiques) à l'origine ou associés à l'épisode aigu. Elle permet également l'instauration d'un cadre thérapeutique rassurant.

Les **NL de seconde génération**, ou **antipsychotiques atypiques (APA)** seront utilisés en première intention avec pour objectif la réduction de la durée de l'épisode processuel. La prévention et la recherche de leurs effets indésirables (prise de poids, troubles endocriniens et sexuels, troubles métaboliques et cardiovasculaires) seront une préoccupation constante afin d'éviter la stigmatisation des patients et d'assurer une bonne observance du traitement, gage d'alliance thérapeutique pour l'avenir.Le traitement par **APA** sera prescrit aux doses minimales efficaces et sera régulièrement réévalué afin de détecter et de gérer précocement les patients non répondeurs. En seconde intention, les **antipsychotiques** conventionnels seront utilisés en étant particulièrement vigilant à minimiser les effets extrapyramidaux par la prescription de la posologie minimale efficace et le recours aux médicaments antiparkinsoniens, sans oublier les effets indésirables précités [1].

Le choix du **NL** est conditionné par de nombreux paramètres qui prennent en considération la prédominance de certains symptômes cliniques, la notion de réponse ou d'échec à des traitements antérieurs, les habitudes du praticien, la tolérance du patient, la forme galénique.

L'**olanzapine** (***ZYPREXA***) et la **rispéridone** (***RISPERDAL***) ont souvent une efficacité équivalente sur la symptomatologie positive, et sans doute supérieure sur la symptomatologie négative (*cf.* encadré).

- La symptomatologie positive concerne la présence de signes normalement absents : idées délirantes, syndrome hallucinatoire, désorganisation de la pensée, etc.
- La symptomatologie négative concerne l'absence de signes normalement présents : apragmatisme, alogie, athymormie, etc.

Cette dichotomie fait référence à l'approche anglo-saxonne de la sémiologie schizophrénique. Elle tend à supplanter la triade classique franco-germanique (délire, syndrome dissociatif, repli autistique).

Choix de la posologie

C'est souvent un compromis entre la dose produisant le maximum d'efficacité et la dose induisant un minimum d'effets secondaires. Il n'existe pas de courbe dose-réponse avec les **neuroleptiques**. Il est recommandé d'atteindre la posologie optimale efficace en augmentant progressivement les doses sur 3 à 7 j.

À titre d'exemple : **rispéridone** (***RISPERDAL***) : 4 j à 8 mg/j en 2 prises ; **olanzapine** (***ZYPREXA***) : 5 à 20 mg/j en 1 prise ; **aripiprazole** (***ABILIFY***) : 10 à 30 mg/j en une prise ; **amisulpride** (***SOLIAN***) : 400 à 800 mg/j en 2 à 3 prises ; **halopéridol** (***HALDOL***).

À l'exception des formes aiguës avec une angoisse et une agitation importantes qui peuvent justifier l'association de traitements sédatifs (type **cyamémazine** : ***TERCIAN*** ou **lévomépromazine** : ***NOZINAN*** : entre 100 à 400 mg/j), on préférera les monothérapies neuroleptiques.

Les formes orales d'absorption rapide (gouttes ou comprimés dispersibles) seront préférées à l'utilisation des formes injectables, sauf cas particuliers. En cas de refus de soins ou de non-compliance, on n'hésitera pas à recourir à des formes injectables. L'utilisation des formes retard chez les patients non observants peut être envisagée, après évaluation préalable de leur tolérance au moyen des formes classiques.

NEUROLEPTIQUES D'ACTION PROLONGÉE (2)

■ Perphénazine

TRILIFAN RETARD					
Psychoses chroniques : 1/2 à 3 amp. en IM profonde toutes les 2 à 4 sem.	1 amp. 100 mg	5,72	I	65 %	5,72

■ Fluphénazine

MODÉCATE					
Psychoses délirantes chroniques : schizophrénies, troubles délirants persistants, psychose hallucinatoire chronique. 25 à 150 mg en IM profonde toutes les 3 à 4 sem.	3 amp. 25 mg/mL 1 fl. 125 mg/5 mL	6,53 9,57	I I	65 % 65 %	2,18 9,57

■ Halopéridol

HALDOL DÉCANOAS					
Traitement au long cours des psychoses chroniques : 1 à 5 amp. en IM profonde toutes les 4 sem.	1 amp. 50 mg/mL 5 amp. 50 mg/mL	4,36 17,78	I I	65 % 65 %	4,36 3,56

■ Pipotiazine

PIPORTIL L4					
Psychoses chroniques : 25 à 200 mg en IM profonde toutes les 3 à 4 sem.	3 amp. 25 mg/mL 1 amp. 100 mg/4 mL	13,24 12,67	I I	65 % 65 %	4,41 12,67

■ Rispéridone

RISPERDALCONSTA LP					
Psychoses aiguës et chroniques en particulier schizophrénies en relais du traitement *per os* : 1 injection IM/2 sem. avec poursuite du ***RISPERDAL*** *per os* en relais pendant 3 sem.	1 ser. 25 mg/2 mL 1 ser. 37,5 mg/2 mL 1 ser. 50 mg/2 mL	121,63 156,54 190,88	I I I	65 % 65 % 65 %	121,63 156,54 190,88

SCHIZOPHRÉNIE (4)

Surveillance

Concernant la tolérance, on surveillera principalement l'apparition d'effets indésirables de type neurologique et neurovégétatif : dystonie et dyskinésie aiguë, syndrome parkinsonien avec hypertonie extrapyramidale, bradykinésie et tremblements, hypotension orthostatique.

En cas de survenue d'épisodes dyskinétiques ou dystoniques, on pourra soit réduire les doses soit associer un correcteur antiparkinsonien : tropatépine (***LEPTICUR***) 1 cp. x 2/j ou **bipéridène** (***AKINETON LP***) : 1 cp. x 2/j.

L'effet thérapeutique d'un **NL** ne peut être apprécié que sur 4 à 6 sem. Souvent on observe au cours des premiers jours une baisse de l'agitation, une réduction de l'angoisse et de l'insomnie qui annoncent souvent une activité antipsychotique. La réduction de l'activité délirante, l'action sur les symptômes de désorganisation apparaissent plus tardivement et plus progressivement.

Toute fièvre inexpliquée doit faire évoquer en premier lieu l'apparition d'un syndrome malin aux **neuroleptiques** et faire interrompre le traitement.

Conduite à tenir en cas d'échec du traitement

En général, on estime à 60 % le taux de malades qui présentent une rémission quasi complète de la symptomatologie positive après 6 sem. de traitement neuroleptique. En cas de réponse thérapeutique limitée, plusieurs stratégies sont possibles. Après s'être assuré de la bonne observance du traitement, parfois en contrôlant les taux plasmatiques, on peut :

– augmenter les doses ; certains sujets tirent profit en effet de doses importantes de **NL** (**olanzapine** : ***ZYPREXA*** 20 mg/j, **amisulpride** : ***SOLIAN*** 800 à 1 200 mg/j, **halopéridol** : ***HALDOL*** 20 à 40 mg/j) ;

– changer de **NL** pour une molécule d'une classe différente ;

– proposer des sismothérapies.

Les sismothérapies ou ECT dans la schizophrénie sont indiquées préférentiellement dans les formes aiguës avec des symptômes affectifs (dépressifs ou maniaques) et dans les formes catatoniques. Les formes catatoniques, souvent périodiques, de schizophrénie constituent une contre-indication relative aux **neuroleptiques** en raison du risque accru de syndrome malin. On utilise habituellement une **benzodiazépine** à fortes doses (ex. : **lorazépam**, ***TÉMESTA*** 4 à 10 mg/j) ou le recours à l'ECT en urgence associés aux mesures réanimatoires dans les formes très sévères.

Certains auteurs parlent de schizophrénie résistante après échec de deux cures successives de **NL** de classes différentes pendant une durée minimale de 6 semaines pour chacun d'eux.

Dans ces formes de schizophrénie résistante, l'emploi de la **clozapine** (***LÉPONEX***) permet d'obtenir des résultats parfois spectaculaires. Le risque élevé d'agranulocytose impose une surveillance hebdomadaire de la NFS pendant 18 sem.

NEUROLEPTIQUES - PHARMACOLOGIE (1)

PROPRIÉTÉS

Delay et Denicker ont défini les **neuroleptiques** comme des molécules capables :
– d'entraîner une sédation et une réduction des états d'agitation et d'excitation ;
– d'avoir une activité antidélirante et sur les hallucinations ;
– de créer d'un état d'indifférence psychomotrice ;
– de produire des symptômes extrapyramidaux ;
– d'agir principalement au niveau sous-cortical.

On distingue actuellement des **NL** conventionnels (idem antipsychotiques conventionnels) de première génération et des **NL** dits de seconde génération, ou **antipsychotiques atypiques (APA)**. Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus pour définir les propriétés des **APA**. La notion d'atypicité correspond au fait que ces molécules ne répondent pas à la définition classique, en particulier parce qu'elles induisent moins d'effets extrapyramidaux par diminution des effets anti-D2 nigrostrié, par effets anti-5HT2. L'effet anti-5HT2 est également responsable également d'une diminution des effets secondaires au niveau hypothalamohypophysaire (moins d'aménorrhée-galactorrhée) et mésocortical (moins de symptômes négatifs secondaires).

Les **NL** bloquent principalement les récepteurs centraux dopaminergiques (D1, D2, D3, D4).

Ils possèdent également à des degrés divers des propriétés anticholinergiques, adrénolytiques, antisérotoninergiques 5HT2, antihistaminiques H_1. Ces différents sites d'action expliquent les effets thérapeutiques variés des **NL** et les différences d'action observées entre ces molécules.

L'**aripiprazole** (***ABILIFY***) est un agoniste dopaminergique partiel. Il occupe les récepteurs dopaminergiques centraux dont il diminue la disponibilité pour la dopamine endogène.

En dehors de leurs propriétés antipsychotiques, les **NL** peuvent être utilisés en anesthésie, comme antiémétisants et contre les manifestations allergiques.

• CLASSIFICATION

Les classifications sont établies à partir des effets thérapeutiques prédominants, des effets indésirables, de la possibilité d'utilisation en urgence, du caractère mono- ou bipolaire (effets différents selon la dose) de la molécule.

Classification thérapeutique des neuroleptiques

NEUROLEPTIQUES INCISIFS ET ANTIPRODUCTIFS	NEUROLEPTIQUES ANTIDÉFICITAIRES À FAIBLES DOSES	NEUROLEPTIQUES SÉDATIFS	NEUROLEPTIQUES ANTIPRODUCTIFS À FORTES DOSES	NEUROLEPTIQUES UTILISÉS PRÉFÉRENTIELLEMENT EN SITUATION D'URGENCE
– ***HALDOL*** – ***LARGACTIL*** – ***MODITEN*** – ***FLUANXOL***	– ***ORAP*** – ***SOLIAN*** – ***DOGMATIL*** – ***PIPORTIL***	– ***TERCIAN*** – ***NOZINAN*** – ***NEULEPTIL***	– ***SOLIAN*** – ***PIPORTIL*** – ***DOGMATIL*** – ***ORAP***	– ***CLOPIXOL ASP*** – ***LOXAPAC***

Classification des neuroleptiques en fonction de leur atypicité

NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES	NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES DE NOUVELLE GÉNÉRATION
– ***LÉPONEX*** – ***LOXAPAC*** – ***ZYPREXA*** – ***RISPERDAL*** – ***ORAP***	– ***ABILIFY***

SCHIZOPHRÉNIE (5)

Traitement de consolidation

Les traitements de consolidation et de maintenance ont pour objectif de réduire les risques de rechute et de récidive. Il est actuellement admis que le risque de rechute est deux fois plus élevé sous placebo que sous **NL**. 65 % des patients rechutent dans l'année qui suit un épisode aigu en cas d'arrêt des **NL**.

La conférence française de consensus de 1994 sur les traitements des troubles schizophréniques propose un traitement d'au moins 2 ans pour un premier épisode. Lors d'un deuxième épisode, on préconise un traitement neuroleptique pendant 4 à 5 ans. Après un troisième épisode, le traitement neuroleptique sera administré pour des durées prolongées voire à vie.

Tout traitement par **NL** au long cours s'inscrit dans une stratégie thérapeutique globale qui va au-delà d'une simple prescription symptomatique. Un certain nombre de règles de prescription doivent être respectées :
– une monothérapie neuroleptique ;
– la dose la plus faible possible, par exemple **halopéridol** (***HALDOL***) : 2 à 4 mg/j. Le risque de dyskinésie tardive dépend en particulier de la dose totale reçue de **NL** ;
– les cures continues sont préférables ;
– choisir le **NL** qui a permis de traiter l'accès aigu ;
– les formes à action prolongée (**NAP**) sont réservées aux patients non compliants ou demandeurs de ce type de traitement. Ce type de conditionnement permet souvent de délivrer des doses plus faibles que lors d'administration par voie orale.

NEUROLEPTIQUES - PHARMACOLOGIE (2)

INDICATIONS

Les **neuroleptiques** sont indiqués de façon privilégiée dans le traitement des troubles psychotiques aigus et chroniques : troubles délirants persistants, schizophrénies, troubles psychotiques aigus et transitoires. Ils constituent un traitement symptomatique d'appoint dans les troubles affectifs délirants maniaques ou dépressifs, les syndromes confusionnels, les états d'agitation, les états d'angoisse sévères avec dépersonnalisation, les troubles de personnalité limite, les états névrotiques graves.

Dans tous les cas, le maintien au long cours de ces traitements doit être régulièrement rediscuté en tenant compte du risque de dyskinésie tardive.

Les indications neurologiques des **NL** sont les tics et la maladie de Gilles de la Tourette. Les antipsychotiques atypiques (**clozapine**) auraient un intérêt dans les formes graves de la maladie de Parkinson avec symptômes psychotiques.

CONTRE-INDICATIONS

Il n'existe pas de réelle contre-indication absolue aux **NL**. Les contre-indications sont liées aux effets indésirables de ces médicaments. On déconseillera l'emploi des **NL** dans les situations cliniques suivantes :

– maladie de Parkinson en raison du risque de majoration des signes extrapyramidaux ;
– dyskinésie tardive (*cf. infra*) ;
– phéochromocytome pour les **benzamides** ;
– glaucome à angle fermé, adénome de prostate pour les **NL** anticholinergiques ;
– toute fièvre inexpliquée ;
– les syndromes catatoniques (contre-indication initiale aux **NL** en raison du risque accru de syndrome malin) ;
– en cas d'antécédents d'agranulocytose, éviter la **clozapine** ;
– arythmie, angor, éviter les **phénothiazines** ;
– porphyrie ; on utilisera préférentiellement la **chlorpromazine** (***LARGACTIL***).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : la grossesse constitue une contre-indication relative aux **NL**.

Les nouveaux antipsychotiques n'ont pas encore démontré leur absence d'effets tératogènes. On évitera également de prescrire au premier trimestre et à l'approche du terme.

Chlorpromazine (***LARGACTIL***) et **halopéridol** (***HALDOL***) : possibles toute la grossesse [1]. Si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, en particulier à fortes doses, tenir compte d'un risque possible chez le nouveau-né de signes atropiniques (tachycardie, etc.), de signes extrapyramidaux (hypertonie, etc.) et de sédation. Les signes atropiniques sont majorés en cas d'association aux correcteurs antiparkinsoniens.

Risque d'hypotension maternelle lors de l'utilisation de la forme injectable.

Envisageables toute la grossesse : **cyamémazine**, **fluphénazine**, **lévomépromazine**, **pipotiazine**, **propériciazine**, **amisulpride**, **sulpiride**, **tiapride**, **lévomépromazine**, **pipotiazine**, **propériciazine**, **clozapine**, **loxapine**, **olanzapine**.

À éviter par prudence toute la grossesse [1] : **perphénazine**, **dropéridol**, **pipampérone**, **flupentixol**, **zuclopenthixol**, **carpipramine**, **pimozide**.

En cours d'évaluation [1] : **rispéridone**, **aripiprazole**.

Allaitement : déconseillé.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'association à la **lévodopa** est déconseillée en raison d'un antagonisme réciproque. Les **neuroleptiques** peuvent potentialiser les **antihypertenseurs** et les dépresseurs du SNC. L'association au **lithium** serait confusiogène. La coprescription de ***DÉPAMIDE*** ou ***DÉPAKOTE*** entraîne l'équivalent d'une augmentation de 30 à 40 % des doses de **neuroleptiques**.

CONSENSUS

[1] Médicaments et grossesse – Psychiatrie (livret version n°4), *Afssaps*, 2007, www.agmed.sante.gouv.fr

SCHIZOPHRÉNIE (6)

Symptômes négatifs et traitements neuroleptiques

Sur le plan diagnostique il est difficile de différencier les symptômes négatifs primaires liés à la pathologie, des symptômes négatifs secondaires à un défaut de stimulation environnementale, à un syndrome dépressif ou à une indifférence psychomotrice liée au traitement neuroleptique.

Certains auteurs ont distingué une forme déficitaire de la schizophrénie. Dans cette forme, les symptômes négatifs sont primaires. Ils apparaissent précocement, sont stables dans le temps, sont souvent associés à des anomalies cérébrales et semblent résistants aux **NL**. Sur le plan thérapeutique, les symptômes négatifs de la schizophrénie sont souvent moins sensibles aux **NL**.

Parmi les **NL** classiques, certains produits qualifiés de bipolaires seraient efficaces à faible dose sur la symptomatologie négative : **pimozide** (***ORAP***) : 1 à 3 mg/j ; **pipotiazine** (***PIPORTIL***) : 2 à 6 mg/j ; **amisulpride** (***SOLIAN***) : 50 à 300 mg/j. Seul l'**amisulpride** (***SOLIAN***) a démontré son efficacité sur les formes déficitaires pures, à des posologies comprises entre 50 et 300 mg/j.

Les **APA** seraient intéressants dans les formes négatives de schizophrénie. En bloquant sélectivement les récepteurs D2 extrastriataux et par leurs propriétés antagonistes 5HT2, ces antipsychotiques produiraient moins de syndromes extrapyramidaux et auraient un effet direct sur les symptômes négatifs primaires.

Contrairement aux **neuroleptiques** classiques, ils peuvent être utilisés aux doses habituelles recommandées pour les épisodes.

Ex. : **rispéridone** (***RISPERDAL***) : 4 mg/j pour les épisodes psychotiques aigus ; **olanzapine** (***ZYPREXA***) : 10 mg /j.

Les propriétés antidéficitaires de la **clozapine** sont probablement similaires bien que controversés.

Face à ces symptômes négatifs de la schizophrénie, et en articulation avec les traitements chimiothérapiques, on proposera précocement des mesures psychothérapiques, sociothérapiques et des prises en charge institutionnelles.

Les **NL** (ou antipsychotiques conventionnels) ont fait la preuve de leur efficacité depuis 50 ans dans le traitement des schizophrénies, et en particulier sur la symptomatologie positive. Dans certaines situations cliniques (agitation, symptômes dépressifs, etc.), d'autres types de psychotropes peuvent être employés (**benzodiazépines**, **antidépresseurs**, etc.).

NEUROLEPTIQUES - PHARMACOLOGIE (3)

EFFETS SECONDAIRES

Effets psychiatriques

Somnolence souvent liée à une posologie trop importante (conducteurs de véhicules).
Syndrome confuso-onirique : principalement les produits anticholinergiques, lors d'administration chez le sujet âgé et en cas de lésion cérébrale. On conseille d'arrêter le traitement neuroleptique.
Dépression. L'effet dépressiogène des **neuroleptiques** est encore discuté. Dans ce cas on conseille généralement de réduire les doses de **neuroleptique** et d'adjoindre un **antidépresseur** dans un second temps.
Les **neuroleptiques** antidéficitaires administrés à faible dose peuvent entraîner parfois une réactivation délirante et anxieuse transitoire. Il faut distinguer cet effet des symptômes de l'akathisie.

Effets neurologiques

Ils sont d'autant plus marqués que le produit possède des propriétés antiproductives et antidopaminergiques. Les **neuroleptiques atypiques** induisent peu ce type de troubles neurologiques.

► *Dyskinésies et dystonies aiguës précoces*
Trismus, torticolis, plafonnement du regard, crise oculogyre, etc. Impressionnants, ils cèdent à la prise de correcteurs anticholinergiques injectables (**tropatépine**, ***LEPTICUR*** 10 mg 1 amp. *per os* ou IM si besoin). Ils surviennent précocement en début de traitement.

► *Syndrome parkinsonien d'imprégnation aux neuroleptiques*
Akinésie, bradykinésie, hypertonie extrapyramidale, tremblement parkinsonien. Ils surviennent plus tardivement après 2 à 3 sem. de traitement. En fonction de la réponse thérapeutique, on peut, dans un premier temps, conseiller la réduction de la posologie de **neuroleptiques** et dans un second temps prescrire un correcteur **antiparkinsonien**, par exemple : **tropatépine**, ***LEPTICUR*** 1 cp. x 2/j, **bipéridène** (***AKINETON RETARD***) : 1 cp. x 2/j.

► *Syndrome hyperkinétique*
Akathasie-tasikinésie. Le syndrome d'impatience motrice et psychique est très mal toléré par les patients. Le syndrome hyperkinétique répond mal aux **antiparkinsoniens**. On peut proposer de diminuer les doses de **neuroleptiques** (il existe des akathasies de sevrage) ou d'associer des **β-bloquants** : **propranolol** (***AVLOCARDYL***) 40 mg 1/4 à 1/2 x 3/j ou des **benzodiazépines** : **diazépam** (***VALIUM***) 10 à 30 mg/j.

► *Dyskinésies tardives*
Redoutables, elles représentent à long terme le danger principal des traitements prolongés par **neuroleptiques**. Elles peuvent apparaître après quelques semaines (en particulier chez le sujet âgé) ou quelques mois voire années de traitement. De nombreux facteurs favorisent leur apparition : le sexe féminin, les troubles affectifs, la dose totale reçue de **neuroleptiques**, l'âge.
Certains schizophrènes présentent des dyskinésies tardives spontanées sans avoir jamais pris de **neuroleptiques**. Les dyskinésies tardives sont d'expressions cliniques très polymorphes. Elles sont plus fréquentes au niveau facial et axial : mouvements involontaires lents, syndrome bucco-linguo-facial, protrusion de la langue, rotation choréo-athétosique des membres, protrusion du bassin, dysphagies, dysphonies, difficultés respiratoires.
Les **antiparkinsoniens** ne sont pas efficaces pour corriger les dyskinésies tardives. Le traitement est préventif et consiste à arrêter les **neuroleptiques** lorsque la prescription n'est plus justifiée. S'il est nécessaire de poursuivre le traitement neuroleptique et en cas d'apparition des dyskinésies tardives, on peut conseiller les **benzodiazépines** type **clonazépam** (***RIVOTRIL***) ou **diazépam** (***VALIUM***), réduire les doses de **neuroleptique** ou changer pour les molécules atypiques type **olanzapine**.

Effets neurovégétatifs

Ils sont plus fréquents avec les **neuroleptiques** sédatifs (**phénothiazines** et anticholinergiques) : hypotension orthostatique, à l'origine de chutes, effets atropiniques.

Effets métaboliques

Les **neuroleptiques**, en particulier **atypiques** (p. ex. **olanzapine** : ***ZYPREXA***), augmentent plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires : poids, cholestérolémie, glycémie. La surveillance de ces paramètres avant et après traitement est indispensable. Une prise en charge diététique précoce est souhaitable en cas de prise de poids, voire à visée préventive.

Effets cardiovasculaires

Hypotension orthostatique, baisse de la pression diastolique, effet anesthésique local du myocarde, tachycardie, troubles de conduction : période réfractaire plus longue, temps de conduction ventriculaire plus lent, variation de l'excitabilité du nœud sinusal, blocs AV, arythmies, aplanissement de l'onde T, prolongation du segment QT.

SCHIZOPHRÉNIE (7)

Consolidation : médicaments adjuvants

Antidépresseurs

L'emploi des **antidépresseurs** dans le traitement des troubles schizophréniques fait encore l'objet de discussion : les symptômes dépressifs qui accompagnent les phases aiguës réagissent bien au traitement neuroleptique seul et le recours à des **antidépresseurs** peut être parfois néfaste durant ces périodes aiguës.

L'emploi des **antidépresseurs** se justifie essentiellement lors des phases aiguës dépressives d'un trouble schizo-affectif.

Les dépressions post-psychotiques qui suivent souvent les moments féconds schizophréniques représentent une véritable complication de la maladie. Distincts des effets indésirables des **NL** ou des symptômes négatifs, ces épisodes dépressifs majeurs, en raison du risque suicidaire important qui les accompagne, justifient pleinement l'usage d'un **antidépresseur**.
La cure d'**antidépresseur** chez le schizophrène est identique à celle du déprimé non schizophrène. On associe pratiquement toujours au traitement antidépresseur, un neuroleptique. En effet le risque de réactivation psychotique sous **antidépresseur**, bien qu'assez faible, n'est pas totalement nul. En cas de majoration des signes psychotiques, on augmentera simplement les doses de **NL**.
Les **antidépresseurs** ont également été proposés dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie en dehors de toute symptomatologie dépressive. Certains travaux ont pu ainsi montrer l'intérêt de la **fluvoxamine** (***FLOXYFRAL***), de la **fluoxétine** (***PROZAC***) dans cette indication.
Les **ISRS** sont proposés dans le traitement des troubles obsessionnels-compulsifs qui peuvent s'ajouter aux troubles schizophréniques.

Anxiolytiques

Les anxiolytiques, type **benzodiazépines**, peuvent être utilisés pour traiter les symptômes anxieux et les troubles du sommeil lors des phases aiguës. À très fortes doses, les **benzodiazépines** auraient des effets antipsychotiques.
Les **benzodiazépines** sont également indiquées dans le traitement des akathisies induites par les **NL** (***SÉRESTA*** ou ***VALIUM***).
La prescription au long cours des **benzodiazépines** n'est pas justifiée, en raison du risque de pharmacodépendance.

Thymorégulateurs

Les **thymorégulateurs** sont proposés comme traitement préventif et curatif des troubles schizo-affectifs (schizophrénie dysthymique).

En présence de troubles de l'humeur, les **thymorégulateurs**, en particulier les **anticonvulsivants**, pourraient être un appoint ou une alternative intéressante en tant que traitement symptomatique.
Le **lithium**, la **carbamazépine**, l'**acide valproïque** seront associés à des **NL**.

NEUROLEPTIQUES - PHARMACOLOGIE (4)

INCIDENTS ET ACCIDENTS

Insuffisance hépatique
Réduire les posologies et privilégier les **butyrophénones**. Les **phénothiazines aliphatiques** sont contre-indiquées.

Insuffisance rénale
Pas de contre-indication mais adaptation des posologies. Chez les hémodyalisés et lors, par exemple, de phases psychotiques aiguës, on peut conseiller 10 mg d'**halopéridol** (***HALDOL***) en IV après la séance, à renouveler lors de la séance suivante.

Effets endocriniens
Prise de poids, trouble de la libido.
Dysménorrhée, aménorrhée, galactorrhée liée à l'hyperprolactinémie, surtout avec les **benzamides** (**amisulpride** : ***SOLIAN***, **sulpiride** : ***DOGMATIL***).

Effets oculaires : rétinites pigmentaires, dépôts cornéens.

Effets dermatologiques : rashs cutanés, pigmentation, réaction de photosensibilisation aux **phénothiazines** (***LARGACTIL***) ;

Effets digestifs : > hépatite cholestatique à la **chlorpromazine** (***LARGACTIL***), hépatite cytolytique plus rare.

Effets sanguins : agranulocytose. Cet accident peut survenir avec tous les **neuroleptiques**, mais principalement avec la **clozapine** (0,5 à 1 % des prescriptions). Ce traitement impose une surveillance régulière et sa délivrance est conditionnée à la vérification hebdomadaire pendant 18 sem. puis mensuelle de la numération formule sanguine.

Syndrome malin des neuroleptiques

Bien que son incidence soit réputée faible (0,5 %), il est de gravité exceptionnelle (mortalité de 20 à 30 % des cas sans traitement, de 10 % avec traitement). Il serait observé chez le sujet jeune, de sexe masculin, lors d'injections répétées de **neuroleptiques** incisifs et lors de troubles organiques associés. Il doit être redouté et recherché systématiquement devant toute fièvre inexpliquée sous **neuroleptiques**. Les autres signes rencontrés sont : torpeur, confusion, pâleur, sueurs, rigidité extrapyramidale diffuse, instabilité tensionnelle, tachycardie. Sur le plan biologique, il existe une hyperleucocytose, une élévation des enzymes hépatiques et des CPK.

Devant le moindre signe suspect, il est impératif d'arrêter les **neuroleptiques** et de mettre en place un traitement et une surveillance médicale.

Dans les formes graves, le malade est transféré en réanimation. On propose alors des traitements à base de **dantrolène**, de ***PARLODEL***, voire des **corticoïdes**. Certains ont proposé un traitement par **nifédipine** (***ADALATE***). Le syndrome malin est apparenté aux hyperthermies malignes sous anesthésie, aux catatonies létales. On discute actuellement de l'intérêt thérapeutique des sismothérapies. Le traitement symptomatique est fondamental.

Le risque de récidive est inconnu, mais serait estimé à 50 %. Après 2 à 3 sem. d'arrêt des **neuroleptiques**, on proposera une molécule d'une classe différente ou un **neuroleptique** de famille différente à faible dose avec une surveillance étroite de la température.

SCHIZOPHRÉNIE (8)

Psychothérapies

Il existe un consensus pour affirmer la nécessité d'un abord thérapeutique multidimensionnel des troubles schizophréniques.

L'association des **NL** aux psychothérapies est souvent plus efficace que le recours à l'un ou l'autre traitement seul.

On propose dans la schizophrénie des psychothérapies individuelles, de groupe, et des psychothérapies familiales.

Psychothérapies individuelles

Les psychothérapies de soutien sont les plus couramment utilisées. Directives, elles permettent l'instauration d'une relation de confiance entre le patient et l'équipe soignante. Elles visent à faire accepter au patient sa maladie, ses traitements et à l'aider dans son adaptation à la réalité.

La schizophrénie et les troubles psychotiques représentent une contre-indication classique à la psychanalyse. Pour certains patients, des aménagements techniques sont cependant possibles, à condition d'intégrer cette psychothérapie d'inspiration analytique dans un projet global.

Thérapies cognitives : elles sont conçues pour diminuer l'intensité et l'impact des idées délirantes et/ou des hallucinations, pour améliorer l'adhésion au traitement et la prise de conscience de la maladie. Elles ont été validées par de nombreuses études contrôlées [1].

Thérapies comportementales ou psycho-éducatives : elles permettent au patient de s'approprier son traitement (éducation au traitement NL).

Techniques d'affirmation de soi : elles permettent au patient de repérer et de développer son intégration dans la société.

Entraînement aux habiletés sociales : les habiletés sociales sont les modes de réponses spécifiques qui caractérisent la communication verbale et non verbale et la capacité d'adaptation au contexte. Des tâches de difficulté croissante sont décomposées en micro-comportements qui sont appris ou réappris grâce à des jeux de rôle ou des exercices en milieu naturel. Ces techniques, validées au plan international, ont fait leurs preuves dans le domaine de l'adaptation sociale.

Rééducation cognitive : s'appuyant sur le modèle de la rééducation neuropsychologique, elle est supposée favoriser une réorganisation anatomique et/ou fonctionnelle. Elle vise à restaurer des fonctions déficitaires (attention, mémoire, etc.).

Psychothérapies de groupe

En dehors des groupes de parole proposés aux patients lors des hospitalisations, les psychothérapies d'inspiration cognitivo-comportementale sont en pleine expansion. Elles visent à développer les compétences relationnelles et sociales des patients. Ces thérapies de groupes sont parfois proposées sous la forme de différents modules thérapeutiques : entraînement aux habiletés sociales, entraînement à la résolution de problèmes, éducation au traitement NL, contrôle des symptômes, etc.

SCHIZOPHRÉNIE (9)

Psychothérapies familiales

Il est capital d'associer la famille et l'entourage à la prise en charge médicamenteuse et institutionnelle du patient et ce d'autant plus qu'ils sont en mesure de transmettre des informations qu'ils jugent capitales. Ceci favorisera *l'alliance thérapeutique*, déculpabilisera et soutiendra les proches dans les difficultés de vie quotidienne y compris dans les situations de crise.

On évitera tout dogmatisme. Le travail avec les familles ne doit pas se limiter à une seule approche. Il doit s'intégrer à la prise en compte de l'environnement global du patient.

En accord avec le patient, on *informera* au plus tôt les familles des modes de prise en charge et des possibles évolutions de la maladie.

La participation à des *groupes de parole* est recommandée aux familles, qu'ils soient mis en place par les équipes soignantes ou par les associations de familles.

Une réflexion et une attention particulières doivent être accordées à l*a fratrie* qui a grand besoin d'information et de soutien [1].

Les interventions auprès des familles sont diversifiées. Elles vont des simples conseils sur les attitudes à avoir face à certains symptômes aux thérapies familiales systématisées s'inspirant des modèles systémiques ou psychanalytiques.

Les indications de ces thérapies seront posées à partir de la demande des patients, de leur famille.

Soins institutionnels et troubles schizophréniques

La schizophrénie a un retentissement social souvent très important.

Des structures alternatives à l'hospitalisation psychiatrique prolongée se sont progressivement développées : hôpitaux de jour, de nuit, foyer d'hébergement, appartement thérapeutique, atelier protégé, centre d'aide par le travail, centre d'accueil thérapeutique à temps partiel. Ces structures visent à mettre en place un dispositif sanitaire et une dynamique de réinsertion, de réadaptation et de réhabilitation psychosociales, adaptés au cas particulier de chaque patient.

CONSENSUS

[1] Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques, *FFP selon la méthodologie de l'Anaes*, 2003, psydoc-fr.broca.inserm.fr

TROUBLES DÉLIRANTS PERSISTANTS (1)

Classification

Historiquement les délires chroniques occupaient une place non négligeable dans la nosologie psychiatrique européenne. Il était ainsi classique de décrire plusieurs psychoses chroniques non schizophréniques :

– les **délires paranoïaques** passionnels (de jalousie, érotomanie, de revendication), d'interprétation systématisés, de relation des sensitifs ;
– les **délires paraphréniques** ;
– la **psychose hallucinatoire chronique**.

Actuellement dans la CIM-10, les délires chroniques sont classés dans les catégories schizophrénie (psychose hallucinatoire chronique) et troubles délirants persistants (délires paranoïaques et paraphréniques).

Le groupe des troubles délirants persistants réunit plusieurs troubles caractérisés principalement par la présence *d'idées délirantes persistantes* et qui ne peuvent être classés parmi les troubles schizophréniques, les troubles organiques ou affectifs.

Les troubles délirants persistants apparaissent ainsi comme une catégorie diagnostique très hétérogène définie principalement par rapport aux délires schizophréniques.

Certaines enquêtes ont estimé la prévalence des troubles à **25 pour 100 000**. Il s'agit donc d'une catégorie diagnostique assez rare.

Certains facteurs environnementaux favoriseraient l'émergence de ces troubles : l'immigration, un milieu social défavorisé, un handicap sensoriel. Observés à tout âge, les délires chroniques débutent plutôt tardivement, après 40 ans, et seraient un peu plus fréquents chez la femme.

Caractères

Les troubles sont caractérisés par la présence d'une ou plusieurs idées délirantes persistant au moins trois mois (définition de la CIM-10).

Le contenu de ces idées délirantes est variable, mais non bizarre comme dans la schizophrénie, c'est-à-dire correspondant à des situations rencontrées dans la réalité : être poursuivi, persécuté, trompé ou aimé à distance. On rencontre aussi des délires à thèmes de grandeur ou d'hypochondrie. Les hallucinations sont absentes ou discrètes, devant alors faire reconsidérer le diagnostic.

Les troubles peuvent s'accompagner d'une humeur dépressive voire d'une excitation, mais les idées délirantes restent présentes en dehors de ces troubles de l'humeur.

L'examen d'un délirant chronique aura pour objectif d'évaluer le degré d'ancienneté du trouble, l'adhésion du malade au délire, le degré de sthénicité, voire de dangerosité. La présence d'un **persécuteur désigné** signe à la fois le caractère ancien et potentiellement dangereux du trouble. Il faut rechercher la présence de facteurs organiques ou toxiques qui peuvent favoriser le délire.

Évolution et pronostic

Du fait du caractère très hétérogène de cette catégorie de troubles, il est difficile de systématiser l'évolution et le pronostic. On peut observer la **persistance** au long cours du délire, soit sous une forme très active, soit sous une forme atténuée. L'adaptation sociale est fonction du caractère envahissant du délire. Certaines variétés de délire chronique, comme les délires **paraphréniques**, permettent le maintien d'une adaptation sociale très bonne.

Les troubles délirants persistants évoluent parfois sur un mode récurrent avec alternance de périodes de rémission symptomatique et d'exacerbation délirante, posant la question d'un lien de parenté avec les troubles maniaco-dépressifs.

TROUBLES DÉLIRANTS PERSISTANTS (2)

Traitement

Il n'y a pas de stratégie thérapeutique bien codifiée pour le traitement des troubles délirants persistants. Le traitement repose principalement sur les **neuroleptiques (NL)** et l'instauration d'un cadre thérapeutique visant à préserver l'insertion sociale du malade et à éviter les complications médico-légales.

Cadre thérapeutique

C'est à l'occasion d'une majoration du délire ou de l'apparition de troubles majeurs du comportement que ces malades rencontrent les psychiatres. L'hospitalisation en début de traitement est le plus souvent indispensable.

Les délirants chroniques acceptent rarement les soins et sont fréquemment hospitalisés sous contrainte en HDT ou en HO. Si le signataire de l'HDT risque d'être désigné comme persécuteur, il est préférable de recourir à une hospitalisation d'office. Cette mesure de contrainte comporte en elle-même un caractère thérapeutique.

► *Délires paranoïaques*

Ils répondent classiquement mal aux **NL** qui s'attaquent peu aux interprétations délirantes.

Les **NL** sont utilisés dans le but de réduire la sthénicité délirante.

Ex. : **rispéridone** (***RISPERDAL***) 4 à 8 mg/j.

Le délire des relations des sensitifs de Kretschmer caractérisé par des idées délirantes de référence, des idées de persécution centrées sur l'entourage, souvent professionnel, survient dans un contexte dépressif. Ce trouble doit être considéré comme une variété de dépression délirante avec caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur. Le traitement fait appel principalement aux **antidépresseurs** associés à des **NL** incisifs à dose moyenne.

Ex. : **citalopram** (***SEROPRAM***) 20 mg/j et **olanzapine** (***ZYPREXA***) : 10 mg/j. Les formes récidivantes et périodiques peuvent bénéficier d'une prévention par les thymorégulateurs.

► *Psychose hallucinatoire chronique*

Elle répondrait à des doses plus faibles de **NL** incisifs (**halopéridol** : ***HALDOL*** 3 à 6 mg/j ou **pimozide** : ***ORAP*** 2 à 6 mg/j). Il est fréquemment nécessaire d'adjoindre un **antidépresseur** voire un **thymorégulateur** dans les formes récurrentes.

► *Paraphrénies*

Les paraphrénies sont un groupe très hétérogène avec des troubles affectifs, des formes délirantes majeures et des formes organiques. Elles répondent partiellement aux **neuroleptiques**.

On assiste rarement à une réelle critique des idées délirantes. Après plusieurs semaines de traitement on remarque surtout une mise à distance du délire, une plus grande collaboration du patient et une meilleure acceptation des soins.

Les **NL** doivent être utilisés de manière prolongée dans les troubles délirants persistants. Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandation sur la durée précise de prescription. En général, compte tenu de la faible compliance au soin de ces patients, il est conseillé d'employer des **NL** retard.

On sera attentif à la survenue assez fréquente de décompensation dépressive.

Prise en charge au long cours

Le caractère par définition persistant de ces troubles justifie la mise en place d'un suivi médico-social et d'un soutien relationnel au long cours.

Les relations avec ces malades n'étant pas toujours simples, il est préférable d'inscrire ce suivi psychiatrique dans des structures institutionnelles type secteur.

Les psychothérapies structurées type psychanalyse sont contre-indiquées avec ce type de patient méfiant et interprétant.

ALCOOLISME (1)

L'alcoolisme peut se définir comme un trouble des conduites se caractérisant par l'abus ou la dépendance à l'alcool.

Intoxication alcoolique aiguë

L'état d'ivresse aiguë simple ou pathologique (excitomotrice, thymique, délirante, hallucinatoire ou convulsive) se manifeste par l'association d'une excitation psychomotrice, de troubles de la vigilance (somnolence, coma) et d'une incoordination motrice.

Dépendance alcoolique

La dépendance à une substance est définie par plusieurs critères :
– tolérance : augmentation de la consommation pour maintenir un effet constant (ou effet diminué en cas de consommation stable) ;
– sevrage en cas d'arrêt de la consommation (dépendance qualifiée de « physique ») ;
– consommation souvent plus importante ou plus prolongée que prévue ;
– désir ou efforts infructueux pour contrôler la consommation ;
– importance du temps consacré à rechercher, à consommer et à récupérer des effets de la substance ;
– réduction des activités sociales à cause de la consommation ;
– poursuite de la consommation en dépit de la conscience de ses conséquences néfastes.
Ces critères s'appliquent à l'alcool pour définir la dépendance alcoolique.

Intoxication alcoolique chronique

La consommation régulière d'une quantité importante d'alcool entraîne des modifications cliniques (visage érythrosique, conjonctives subictériques, tremblements, myalgies, insomnies, dénutrition, etc.) et biologiques, et a des conséquences neuropsychiatriques souvent graves et irréversibles : encéphalopathies carentielles (Gayet-Wernicke et Korsakoff par carence en vit. B1, carence en vit. B6, B12, PP, folates) ; démence alcoolique ; maladie de Marchiafava-Bignami ; sclérose laminaire de Morel ; atrophie cérébelleuse ; myélinolyse centro-pontine ; encéphalopathie porto-cave ; délire chronique.

Bilan paraclinique chez l'alcoolique
- Ionogramme sanguin, urée, créatinine.
- NFS, VS, CRP.
- Bilan hépatique (ALAT/ASAT, gamma GT, phosphatases alcalinés, bilirubine totale et compliquée).
- Hémostase (TP/TCA, facteur V).
- Électrophorèse des protéines.
- Radiographie de thorax.
- Échographie abdominale.
- Gastroscopie.
- Fond d'œil.
- TDM cérébrale, EEG, EMG.
- Tests psychométriques.

DÉSINTOXICATION ALCOOLIQUE (1)

■ Acamprosate

AOTAL					
Sevrage alcoolique : ≥ 60 kg : 2 cp. matin, midi et soir < 60 kg : 2 cp. matin, 1 cp. midi et 1 cp. soir	60 cp. à 333 mg	16,11	II	65 %	0,27

PROPRIÉTÉS
Stimule le système GABAergique inhibiteur et antagonise les acides aminés excitateurs (glutamate).

INDICATIONS
Maintien de l'abstinence chez le sujet alcoolo-dépendant.

CONTRE-INDICATIONS
Grossesse et **allaitement**.
Âge < 18 ou > 65 ans.
Insuffisance hépatique grave notamment cirrhose classée Child C.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Durée recommandée de traitement : 1 an.

EFFETS SECONDAIRES
Diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, prurit, troubles de la libido.

■ Chlorhydrate de naltrexone

REVIA					
Alcoolo-dépendance psychique : 1 cp. le matin pendant 3 mois	28 cp. séc. à 50 mg	42,38	I	65 %	1,51

PROPRIÉTÉS
Antagoniste des opiacés. Pas d'effet antabuse.

INDICATIONS
Maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants.

CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la **naltrexone**, insuffisance hépatocellulaire ou hépatite aiguë, dépendance aux **opiacés** (risque de syndrome de sevrage aigu), âge supérieur à 60 ans.
Grossesse : déconseillé.
Allaitement : déconseillé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Risque de syndrome de sevrage grave d'installation rapide (5 min) et durable (48 h) chez les sujets dépendants aux **opiacés**. Surveillance des fonctions hépatique et rénale. Durée recommandée de traitement : 3 mois.

EFFETS SECONDAIRES
Céphalées, nausées, vomissements, insomnies, douleurs abdominales, asthénie, somnolence, myalgie.

ALCOOLISME (2)

Sevrage alcoolique

Consécutif à un état d'ivresse aiguë ou résultant d'une demande motivée du patient, il peut nécessiter une prise en charge en milieu hospitalier afin d'isoler le sujet, de réaliser un bilan somatique et de prévenir un delirium tremens quelques jours après l'arrêt brutal de l'alcool.

Signes cliniques du delirium tremens
- Syndrome confuso-onirique avec angoisse, insomnies, agitation et hallucinations visuelles zoopsiques.
- Troubles neurovégétatifs (fièvre, tremblements, sueurs, vomissements, déshydratation, tachycardie, troubles tensionnels).
- Crises convulsives.

Traitement immédiat

- **Hospitalisation** en chambre seule et éclairée.
- **Réhydratation** par 3 à 4 L de sérum glucosé à 5 % avec 4 g de NaCl/L et 2 g de KCl/L, à adapter en fonction du ionogramme sanguin et de l'état d'hydratation.
- **Vitaminothérapie B1** (1 g/j) en IM pendant 1 sem. (si TP normal) puis relais par vitaminothérapie *per os* **B1**, **B6**, **PP**.
- **Traitement sédatif et préventif des épilepsies de sevrage** par **benzodiazépines**, **diazépam** (***VALIUM***) 10 à 60 mg/j, posologie adaptée en fonction des signes végétatifs de sevrage. En cas d'insuffisance hépatique, on préférera l'**oxazépam** (***SÉRESTA***).
- **Traitement d'un éventuel facteur déclenchant** (hémorragie digestive, état infectieux, diabète, pancréatite, etc.).
- **Traitement neuroleptique** en cas d'agitation majeure ou symptomatologie non contrôlable par les **benzodiazépines**. Ex. : **tiapride** (***TIAPRIDAL***) 100 à 300 mg/j en 2 à 3 prises.
- **Surveillance** clinique (conscience, hydratation, diurèse, poids, température, pouls, PA) et biologique (ionogramme, protidémie, hématocrite, urée, créatinine, etc.).

Prise en charge à long terme

La prise en charge à long terme des patients sevrés et présentant une dépendance à l'alcool repose sur la fréquentation d'associations d'anciens buveurs, un travail psychothérapique (de soutien, cognitivo-comportemental, psychanalytique, à médiation corporelle ou de groupe) et le recours à une chimiothérapie spécifique.

En première intention, on choisira un médicament diminuant l'appétence pour l'alcool : **naltrexone** (***REVIA***) 1 cp./j, **acamprosate** (***AOTAL***) 4 à 6 cp./j. En seconde intention, et chez un patient informé des risques encourus, on pourra avoir recours à un médicament antabuse : **disulfirame** (***ESPÉRAL***) 1 cp./j.

Le traitement de la comorbidité psychiatrique est essentiel. L'emploi d'**antidépresseurs** n'est recommandé qu'en présence d'un épisode dépressif majeur persistant après sevrage ou particulièrement sévère.

DÉSINTOXICATION ALCOOLIQUE (2)

■ Disulfirame

ESPÉRAL					
Sevrage alcoolique : 1 cp. le matin à jeun, puis diminuer à 1/2 cp.	20 cp. séc. à 500 mg	2,39	I	65 %	0,12

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur de l'acétaldéhyde-déshydrogénase provoquant un effet antabuse (malaise, tachycardie, hypotension artérielle, nausées, vomissements).

INDICATIONS

Maintien de l'abstinence chez le sujet alcoolodépendant.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : contre-indiqué.
Allaitement : contre-indiqué.

EFFETS SECONDAIRES

Insuffisance hépatique ou respiratoire sévère, diabète, comitialité, insuffisance coronarienne, prise d'alcool récente (inférieure à 24 h), troubles psychiques graves, neuropathie périphérique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Alcool (effet antabuse avec risque de collapsus cardiovasculaire, de troubles du rythme, d'angor, d'œdème cérébral ou d'hémorragie méningée), **isoniazide**, **nitro-5-imidazolés**, **phénytoïne** (troubles neuropsychiques), **warfarine** (risque hémorragique).

CONFUSION MENTALE (1)

La confusion mentale est un syndrome non spécifique, aigu, qui associe des troubles de la conscience (qui vont de l'obnubilation au coma) et de l'attention, témoignant d'une atteinte cérébrale diffuse, le plus souvent réversible. Elle peut se traduire au plan comportemental par une stupeur ou une agitation. La confusion varie au cours du nycthémère et est souvent associée à un onirisme et à des signes physiques (déshydratation, troubles neurovégétatifs, etc.).

Après avoir éliminé les principaux diagnostics différentiels (syndrome démentiel, bouffée délirante aiguë, manie agitée, mélancolie stuporeuse, épisode catatonique ou dissociatif aigu, épilepsie temporale, tumeur frontale), le syndrome confusionnel doit être considéré comme ayant une cause organique jusqu'à preuve du contraire.

Recherche d'une étiologie organique

On précisera grâce à l'interrogatoire de l'entourage les antécédents médicaux, le mode de début du trouble, l'existence d'un facteur déclenchant, d'une carence nutritionnelle ou vitaminique. On procédera à un examen clinique complet (poids, température, PA) en recherchant tout particulièrement un signe évoquant une atteinte neurologique (signe de localisation, syndrome méningé, etc.), cardiaque, respiratoire, endocrinienne ou infectieuse.

On procédera à des explorations complémentaires dont les résultats orienteront vers un diagnostic étiologique.

Examens paracliniques à pratiquer devant une confusion mentale

- Ionogramme sanguin (hyponatrémie)
- Glycémie (hypoglycémie)
- Calcémie (hypercalcémie)
- Urée, créatinine (insuffisance rénale)
- NFS, VS
- Bilan thyroïdien
- Bilan hépatique, amylasémie
- Recherche de toxiques (sang et urines), alcoolémie
- Gaz du sang (si anomalie respiratoire)
- Hémocultures, ECBU (si fièvre)
- Ponction lombaire
- Radio de thorax
- Radio de crâne, fond d'œil, EEG
- TDM cérébrale

Chez le sujet âgé, certaines étiologies seront particulièrement recherchées : surdosage ou sevrage médicamenteux (**benzodiazépines**), infarctus du myocarde, état infectieux, déshydratation, globe vésical, hématome sous- ou extradural, privation de sommeil, déprivation sensorielle (surdité), changement de repères spatiaux (déménagement), mode d'entrée dans un processus démentiel.

Chez l'alcoolique, le diagnostic d'ivresse ne doit être retenu qu'après élimination de toutes les autres étiologies organiques de syndrome confusionnel.

CONFUSION MENTALE (2)

Principales étiologies organiques des confusions mentales

- Neurologique : AVC, traumatisme crânien, tumeur cérébrale, hématome sous- ou extradural, méningite, hémorragie méningée, épilepsie, syndrome démentiel.
- Endocrinienne et métabolique : dysthyroïdie, Addison, Cushing, troubles hydroélectrolytiques, précoma diabétique, hypoglycémie, porphyrie, encéphalopathie hépatique, pancréatique ou par avitaminose (B1, B6, B12, PP, folates), ivresse, delirium tremens.
- Toxique et médicamenteuse : intoxication par surdosage médicamenteux (psychotropes, **antiparkinsoniens**, **corticoïdes**, etc.), par usage de drogues (**opiacés**, **amphétamines**, cannabis, trichloréthylène, etc.), par accident ou intoxication professionnelle (plomb, mercure, organophosphorés, CO, etc.) ou sevrage (**opiacés**, barbituriques, **benzodiazépines**, etc.).
- Cardiorespiratoire : infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, HTA, insuffisance respiratoire, etc.
- Infectieuse.

Après avoir éliminé une étiologie organique, on peut envisager une cause psychiatrique au syndrome confusionnel (confusion psychogène).

- Bouffée délirante aiguë.
- Psychose du post-partum.
- Manie ou mélancolie confuse.
- Mode d'entrée dans un processus schizophrénique ou dans un délire chronique.
- État de stress post-traumatique.

Conduite thérapeutique immédiate

- Hospitalisation en urgence dans un service adapté à l'étiologie du syndrome confusionnel.
- Maternage et soins de nursing.
- Correction des troubles hydroélectrolytiques par réhydratation *per os* ou en IV (4 à 6 L de sérum glucosé 5 % avec 4 g/L de NaCl et 2 g/L de KCl) avec, chez l'alcoolique, vitaminothérapie B1 (1 g/j) et B6 (500 mg/j).
- Arrêt de tout traitement confusionnant.
- Si agitation, traitement sédatif par chimiothérapie neuroleptique (**chlorpromazine** (***LARGACTIL***) 50 mg en IM, renouvelable ou par **benzodiazépine**, **clorazépate dipotassique** (***TRANXÈNE***) 20 à 100 mg *per os* 3 fois/j) chez l'alcoolique.

Traitement étiologique

Il a évidemment une importance capitale.

Surveillance clinique

- Conscience, pouls, PA, température, fréquence respiratoire, hydratation, diurèse et surveillance paraclinique.
- Évolution, en règle générale, favorable en 3 à 8 j suivant l'étiologie.

TROUBLES DE L'HUMEUR (1)

Rappel nosologique

La nosologie et le traitement des troubles de l'humeur se sont considérablement modifiés ces 20 dernières années sous l'impulsion à la fois des enquêtes épidémiologiques, l'introduction de nouvelles procédures thérapeutiques et l'apparition de nouvelles molécules antidépressives ou thymorégulatrices.

Ainsi la distinction classique entre les dépressions névrotico-réactionnelles et les dépressions endogènes a disparu au profit d'un regroupement de l'ensemble des dépressions sous la catégorie diagnostique « épisode dépressif majeur ».

De même le spectre des troubles maniaco-dépressifs, rebaptisé trouble bipolaire, s'est « officiellement » élargi dans le DSM-IV et la CIM-10 avec la reconnaissance de la distinction entre les bipolaires de type I et type II.

Les troubles de l'humeur (affectifs) sont classés dans la CIM-10 ainsi :

- **épisode dépressif majeur isolé** ;
- **épisode maniaque isolé ;**
- **trouble dépressif récurrent** caractérisé par la survenue répétée d'épisodes dépressifs en l'absence d'épisodes maniaques ou hypomaniaques ;
- **trouble affectif bipolaire** (psychose maniaco-dépressive classique, type I) défini par la récurrence d'épisodes dépressifs, maniaques et hypomaniaques ;
- autres troubles affectifs bipolaires incluant les **troubles bipolaires de type II** définis par la récurrence d'épisodes dépressifs et hypomaniaques et **l'absence** d'épisodes maniaques ;
- **troubles de l'humeur persistant type cyclothymie ;**
- **troubles de l'humeur persistant type dysthymie ;**
- **trouble dépressif récurrent bref**.

La reconnaissance de nouveaux sous-types diagnostiques a modifié les chiffres de prévalence des troubles affectifs.

Par exemple, l'enquête réalisée aux États-Unis à la fin des années 1980 avec les critères du DSM-III montrait des taux de prévalence sur la vie entière, dans une population de 18 000 sujets de l'ordre de : **1,2 %** pour le trouble bipolaire ; **3 %** pour les troubles dysthymiques : **4 %** pour la dépression majeure.

Certaines enquêtes plus récentes estiment la prévalence des troubles bipolaires (type I et II) à près de **5 %**.

La prévalence globale des troubles dépressifs vie entière se situe aux alentours de **10 %**.

Classiquement les dépressions sont plus fréquentes chez les femmes. Les troubles bipolaires auraient un sex-ratio voisin de 1.

Le rôle des facteurs génétiques apparaît plus net dans les troubles bipolaires que dans le trouble dépressif récurrent. Les troubles bipolaires débutent assez tôt, souvent entre 20 et 30 ans et les troubles dépressifs, un peu plus tardivement aux environs de 35 ans.

ANTIDÉPRESSEURS - TRICYCLIQUES (1)

■ Clomipramine

ANAFRANIL					
Épisodes dépressifs majeurs y compris les épisodes sévères chez les patients hospitalisés : 75 à 200 mg/j en 1 prise le soir Troubles obsessionnels compulsifs : 100 à 200 mg/j Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie : 75 à 150 mg/j Énurésie nocturne de l'enfant : 10 à 25 mg/j	60 cp. 10 mg 50 cp. 25 mg 5 amp. 25 mg/2 mL 20 cp. 75 mg	3,01 5,42 2,72 6,39	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,05 0,11 0,54 0,32

■ Imipramine

TOFRANIL					
Épisodes dépressifs majeurs y compris les épisodes sévères hospitalisés : 3 à 6 cp. 25 mg/j en 2 prises Énurésie nocturne de l'enfant : 10 à 50 mg/j Algie rebelle : 75 à 150 mg/j	60 cp. 10 mg 100 cp. 25 mg	1,90 4,64	I I	65 % 65 %	0,03 0,05

■ Amitriptyline

LAROXYL					
Épisodes dépressifs majeurs y compris les épisodes sévères hospitalisés : 75 à 150 mg/j Algies rebelles : 75 à 150 mg/j Énurésie de l'enfant : 10 à 50 mg/j	60 cp. 25 mg 20 cp. 50 mg 20 mL sol. buvable, 1 mg/gtte 12 amp. 50 mg/2 mL	4,39 3,46 3,47 5,54	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	0,07 0,17 0,17 0,46
ÉLAVIL					
Idem ***LAROXYL***	60 cp. 25 mg	4,39	I	65 %	0,07

TROUBLES DE L'HUMEUR (2)

Définitions

La caractéristique essentielle du groupe des troubles affectifs est l'apparition, soit de manière isolée soit de manière récurrente, **d'un changement de l'humeur et des affects**. Ce changement de l'humeur s'accompagne habituellement d'une **modification du niveau global d'activité**. Les autres symptômes sont soit secondaires à ces changements soit compréhensibles dans le contexte de ces modifications. La survenue de ces troubles peut être en rapport avec des événements ou des situations stressantes.

Il existe différentes formes d'épisode dépressif majeur :

– selon l'intensité : léger, modéré et sévère. L'appréciation de l'intensité des symptômes relève de l'évaluation clinique et éventuellement d'échelles validées. Elle est définie en fonction de l'évaluation du nombre, de l'intensité et du retentissement des symptômes dépressifs. Un épisode léger est défini par la présence de 5 symptômes dépressifs et d'une altération limitée du fonctionnement (social, professionnel, etc.), ou d'un fonctionnement normal mais au prix d'efforts importants et inhabituels. Un épisode sévère est défini par la présence de 8 ou 9 symptômes dépressifs correspondant aux critères et d'une altération du fonctionnement nette et observable. Une intensité modérée est intermédiaire entre légère et sévère ;

– selon l'existence de caractéristiques mélancoliques, éventuellement délirantes, pour les épisodes d'intensité sévère.

Les modalités évolutives de l'épisode dépressif majeur sont les suivantes :

• Une rémission complète correspond à une disparition des symptômes et à un retour à un fonctionnement normal.

• Une rémission partielle correspond à une amélioration telle que l'individu ne répond plus aux critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur, tout en conservant des symptômes dépressifs, nommés symptômes résiduels.

• Un épisode dépressif résistant est un épisode n'ayant pas répondu à deux traitements antidépresseurs successifs bien conduits, c'est-à-dire à posologie efficace pendant une durée de 4 à 6 sem.

• Une rechute dépressive correspond, après amélioration, à la réapparition de symptômes dépressifs au cours du même épisode dépressif.

• Une récidive – ou récurrence – dépressive correspond à la survenue d'un nouvel épisode dépressif, après rémission complète d'au moins 2 mois.

L'épisode dépressif majeur peut être isolé et sans lendemain ou s'intégrer soit dans le cadre d'un trouble dépressif unipolaire récurrent, soit dans celui, plus rare, d'un trouble bipolaire de l'humeur, à rechercher systématiquement.

Types d'épisodes thymiques

1 – Épisode dépressif majeur : le tableau clinique associe une tristesse de l'humeur, une diminution globale du niveau d'activité, une perte d'intérêt, un ralentissement psychomoteur, des troubles du sommeil. Les symptômes doivent être présents depuis au moins 2 sem.
2 – Épisode maniaque : élévation de l'humeur, euphorie, hyperactivité, réduction du besoin de sommeil, logorrhée, augmentation de l'estime de soi, etc.
Les épisodes dépressifs et maniaques peuvent être légers, moyens, sévères avec ou sans caractéristiques psychotiques.
3 – Hypomanie : c'est une forme atténuée de manie.
4 – États mixtes : leur définition est l'objet de controverses. C'est un trouble fréquent et on estime que près de 30 % des épisodes maniaques seraient en fait des états mixtes.

ANTIDÉPRESSEURS - TRICYCLIQUES (2)

Dosulépine

PROTHIADEN					
Épisodes dépressifs majeurs : 75 à 150 mg/j	50 gél. 25 mg	6,10	I	65 %	0,12
	20 cp. 75 mg	6,65	I	65 %	0,33

Amoxapine

DÉFANYL					
Épisodes dépressifs majeurs : 75 à 150 mg/j	25 cp. séc. 50 mg	5,99	I	65 %	0,24
	30 cp. séc. 100 mg	12,99	I	65 %	0,43

Trimipramine

SURMONTIL					
Épisodes dépressifs majeurs : 75 à 150 mg/j	50 cp. séc. 25 mg	7,97	I	65 %	0,16
	20 cp. séc. à 100 mg	13,06	I	65 %	0,65
	1200 gttes. à 1 mg (sol. buv. 30 mL)	8,62	I	65 %	0,01

Doxépine

QUITAXON					
Épisodes dépressifs majeurs : 75 à 150 mg/j	40 cp. séc. 10 mg	1,96	I	65 %	0,05
	20 cp. séc. 50 mg	4,25	I	65 %	0,21
	600 gttes. à 0,5 mg (sol. buv. 30 mL)	1,87	I	65 %	0,01
	10 amp. 25 mg/2 mL	2,40	I	65 %	0,24

TROUBLES DE L'HUMEUR (3)
ÉPISODES DÉPRESSIFS MAJEURS (1)

Le traitement d'un épisode dépressif répond à trois objectifs principaux :
– induire une rémission complète : c'est le **traitement d'attaque** ;
– consolider cette rémission, afin de prévenir les rechutes (réapparition du même épisode) : **traitement de consolidation** ;
– guérir les patients et réduire les récidives (apparition d'un nouvel épisode) : **traitement de maintenance**.
Il est recommandé de ne pas traiter par **antidépresseur** [1] :
– les symptômes dépressifs ne correspondant pas aux épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés, à savoir : symptômes isolés ou en nombre insuffisant pour remplir les critères DSM ou durée des symptômes dépressifs inférieure à 15 j ;
– les épisodes dépressifs caractérisés mais d'intensité légère, sauf en cas d'échec des autres stratégies.
Les **antidépresseurs** n'ont pas d'indication dans le trouble dysthymique, le trouble cyclothymique et le trouble de l'adaptation avec humeur dépressive.

Durée du traitement

Le traitement d'un épisode dépressif majeur isolé comporte deux phases :
– la phase aiguë (traitement d'attaque), dont l'objectif est la rémission complète des symptômes ;
– la phase de consolidation, dont l'objectif est de prévenir la rechute de l'épisode.
En cas de trouble dépressif récurrent, s'ajoute une phase de maintenance, dont l'objectif est la prévention des récidives (ou récurrences). Ce traitement de maintenance est particulièrement indiqué dans le trouble dépressif majeur unipolaire chez les sujets ayant présenté au moins 3 épisodes dépressifs majeurs au cours des 4 dernières années :
– si ceux-ci ont été rapprochés et/ou sévères (notamment : risque suicidaire, caractéristiques psychotiques, et incapacité fonctionnelle) ;
– surtout lorsqu'il existe des symptômes résiduels, des pathologies associées, des antécédents familiaux de dépression.
Il est rappelé que, dans le trouble bipolaire, la prévention de nouveaux épisodes est réalisée en première intention par un traitement thymorégulateur, et non par un **antidépresseur** seul. Le plus souvent, la prescription d'un **antidépresseur** ne répond pas à l'urgence [1].

Cadre thérapeutique

La plupart des dépressions sont gérées en **ambulatoire**.

> Les hospitalisations sont indiquées en cas : de risque suicidaire majeur (ce risque doit toujours être évalué chez un déprimé), de retentissement somatique important, de résistance au traitement, de comorbidité somatique et psychiatrique et au décours d'une tentative de suicide.
> Les formes délirantes avec refus de soins peuvent conduire à procéder à une hospitalisation sous contrainte.

Traitement d'attaque

Il fait appel en première intention à un traitement antidépresseur.

Choix de l'antidépresseur

Tous les **antidépresseurs** actuellement commercialisés ont obtenu l'AMM pour l'indication « épisode dépressif majeur ».
Aucune étude n'a pu réellement démontrer qu'une molécule était globalement plus efficace qu'une autre.
Le choix de l'**antidépresseur** prescrit en première intention déprendra donc des habitudes du praticien, du respect des contre-indications, du souhait du patient, des conditions socio-environnementales (activité professionnelle ou non).
Dans les situations particulières comme la grossesse, on aura recours aux molécules anciennes type **tricycliques**.

ANTIDÉPRESSEURS - IMAO

■ Moclobémide

MOCLAMINE					
Épisodes dépressifs majeurs y compris les épisodes sévères : 3 à 6 cp./j en 3 prises	30 cp. séc. 150 mg	9,01	I	65 %	0,30

ANTIDÉPRESSEURS - IRSNA

■ Milnacipran

IXEL					
Épisodes dépressifs majeurs : 50 à 150 mg/j en 2 prises	56 gél. 25 mg 56 gél. 50 mg	15,85 28,08	I I	65 % 65 %	0,28 0,50

■ Venlafaxine

EFFEXOR					
Épisodes dépressifs majeurs (caractérisés) y compris sévères chez des patients hospitalisés : 75 à 225 mg/j en 2 à 3 prises, jusqu'à 350 mg/j en 3 prises chez le patient hospitalisé	30 cp. 50 mg	8,93	I	65 %	0,30
EFFEXOR LP	30 gél. LP 37,5 mg	11,28	I	65 %	0,38
Épisodes dépressifs majeurs (caractérisés) y compris sévères chez des patients hospitalisés, anxiété généralisée évoluant depuis au moins 6 mois : 75 à 225 mg/j en 1 seule prise	30 gél. LP 75 mg	22,01	I	65 %	0,73

ANTIDÉPRESSEURS - NASSA

■ Mirtazapine

NORSET					
Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) : 15 à 45 mg/j le soir	30 cp. 15 mg	13,37	I	65 %	0,45

TROUBLES DE L'HUMEUR (4)
ÉPISODES DÉPRESSIFS MAJEURS (2)

Posologie des antidépresseurs

Les posologies recommandées varient d'un produit à l'autre. Elles peuvent également différer au sein d'une même famille d'**antidépresseurs**. La **posologie optimale efficace** est la dose qui présente le meilleur rapport efficacité/tolérance.

Les **antidépresseurs tricycliques** seront augmentés progressivement par paliers de 24 à 48 h pour obtenir des doses de l'ordre de : 75 à 150 mg de **clomipramine** (***ANAFRANIL***) ou d'**amitriptyline** (***LAROXYL***).

En hospitalisation, les perfusions de **tricycliques** se feront sur 2 h avec des doses croissantes : 2 amp. à J1 puis 4 amp. à J2 puis 6 amp./ à J3 de **clomipramine** (***ANAFRANIL***) en IV.

Les **ISRS** et les **ISRNA** sont souvent prescrits à dose efficace d'emblée : **paroxétine** (***DEROXAT***) 1 à 2 cp./j en 2 prises ; **sertraline** (***ZOLOFT***) : 1 gél. 50 mg/j ; **fluoxétine** (***PROZAC***) : 1 gél. 20 mg/j ; **milnacipran** (***IXEL***) 50 mg : 2 à 3 cp./j en 2 prises ; **venlafaxine** (***EFFEXOR***) : 75 à 300 mg/j en 3 prises.

La **mirtazapine** (***NORSET***), **antidépresseur noradrénergique et sérotoninergique spécifique** (**NASSA**), est prescrite en une prise le soir : 1 à 3 cp.

La **miansérine** (***ATHYMIL***) est prescrite en une prise le soir : 30 à 60 mg/j.

Certains symptômes dépressifs, tels que les symptômes anxieux et les troubles du sommeil, justifient parfois d'être contrôlés rapidement. On peut dans ce cas utiliser de façon temporaire et en attendant l'effet des **antidépresseurs**, des **anxiolytiques benzodiazépiniques** et/ou des **hypnotiques**. Ces traitements associés respecteront les règles habituelles préconisées pour les **anxiolytiques** et les **hypnotiques**.

L'association systématique d'un anxiolytique afin de prévenir la levée de l'inhibition est actuellement très contestée. De faibles doses de **benzodiazépines** pourraient en particulier entraîner un effet désinhibiteur favorisant le passage à l'acte suicidaire.

Dans les dépressions délirantes, il faut toujours associer à l'**antidépresseur** un **neuroleptique**. En cas d'échec de cette association, les ECT sont généralement utilisés avec succès.

Chez le sujet âgé de plus de 70 ans, la posologie initiale recommandée pour les **antidépresseurs**, en particulier **imipraminiques**, est en général la moitié de la posologie préconisée chez l'adulte, les doses étant progressivement augmentées par la suite.

La molécule choisie doit être prescrite à dose efficace tout en respectant la posologie recommandée par l'AMM.

Une des premières causes de non-réponse au traitement est l'utilisation de posologie journalière insuffisante. Dans les troubles dépressifs, les posologies recommandées sont similaires dans la phase de traitement d'attaque, de traitement de consolidation et, le cas échéant, de prévention des récidives. Une adaptation posologique peut être nécessaire en fonction de la réponse au traitement et de la tolérance. Avant d'augmenter la posologie, il convient de s'assurer de l'observance.

Certains **antidépresseurs**, notamment les **imipraminiques**, peuvent faire l'objet de dosages plasmatiques, qui permettent d'adapter la posologie pour un sujet donné. Ils ne doivent être réalisés qu'en cas de réponse insuffisante, d'effets indésirables marqués, ou de nécessité de vérifier l'observance.

ANTIDÉPRESSEURS APPARENTÉS AUX TRICYCLIQUES

■ Maprotiline

LUDIOMIL					
Épisodes dépressifs majeurs y compris les épisodes sévères : 75 à 225 mg/j	50 cp. séc. 25 mg	5,72	I	65 %	0,11
	28 cp. séc. 75 mg	9,44	I	65 %	0,34

TROUBLES DE L'HUMEUR (5)
ÉPISODES DÉPRESSIFS MAJEURS (3)

Suivi médical

Évaluation de l'efficacité

Les **antidépresseurs** n'exercent pas leur effet thérapeutique immédiatement et imposent le respect d'un délai d'action, habituellement de l'ordre de **2 à 3 sem**. On affirmera donc l'inefficacité d'un **antidépresseur** après 3 à 4 sem. d'un traitement bien conduit.

60 à 70 % des patients répondent à un premier **antidépresseur**. Ce chiffre s'élèverait à 80 % après essai d'un second **antidépresseur**. 20 % des dépressions résistent donc à au moins deux **antidépresseurs**. Ces **dépressions résistantes** soulèvent des questions thérapeutiques complexes, souvent réservées aux spécialistes. Différentes procédures thérapeutiques sont actuellement proposées dans ces situations : changement de molécule, posologie très élevée, association d'**antidépresseurs**, adjonction de **sels de lithium**, d'extraits thyroïdiens, élimination des fausses résistances, association d'une psychothérapie structurée, électroconvulsivothérapie, photothérapie, abstention thérapeutique, etc.

Surveillance des effets indésirables

Le type d'effets indésirables est bien évidemment dépendant de la nature de la molécule prescrite.

Pour certains effets secondaires on peut associer des correcteurs, par exemple des dérivés de l'ergot de seigle pour traiter l'hypotension orthostatique liée aux **tricycliques**.

Les nouvelles molécules généralement mieux tolérées que les **tricycliques**, présentent néanmoins des effets indésirables spécifiques qu'il faut savoir dépister et traiter (rare mais gravissime syndrome sérotoninergique par exemple).

L'effet indésirable majeur reste la **prise de poids** qui survient souvent tardivement et génère des problèmes d'observance.

Les effets indésirables sont, pour leur majorité, de survenue précoce en début de traitement ou après augmentation de la posologie, dose-dépendants, transitoires [1].

► *Effets somatiques*

Ils sont liés aux effets pharmacologiques des différentes classes :

– effets anticholinergiques des **imipraminiques** : troubles de la vision, bouche sèche, constipation, tachycardie, rétention urinaire (effets périphériques), confusion (effets centraux) ;

– effets antihistaminiques des **imipraminiques** : somnolence ;

– effets sérotoninergiques des **ISRS** et **IRSNA** : nausées, vomissements, diarrhée, hypersudation, céphalées, agitation, insomnie, somnolence, vertiges, tremblements et asthénie.

Des effets cardiovasculaires peuvent également survenir : du fait de leurs effets « quinidine-like », anticholinergiques et antagonistes adrénergiques alpha-1, les **antidépresseurs imipraminiques**peuvent induire une hypotension orthostatique, des troubles du rythme ou des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire. Les **IMAO** non sélectifs engendrent une hypotension permanente et posturale. La **venlafaxine**, pour des posologies élevées, peut augmenter la pression artérielle.

Autres effets : prise de poids, symptômes sexuels, syndrome sérotoninergique, hyponatrémie (sous **ISRS**), risque de saignements (sous **ISRS** et **venlafaxine**).

Il est recommandé d'instaurer une surveillance clinique, notamment en début de traitement. Les effets indésirables attendus doivent être recherchés et évalués de façon systématique à chaque consultation.

► *Effets psychiques*

Il est parfois difficile de distinguer les effets indésirables du traitement des symptômes de la dépression (idées suicidaires, anxiété, insomnie ou constipation par exemple). Tous les **antidépresseurs** peuvent induire des virages maniaques de l'humeur, particulièrement chez les patients bipolaires. Chez les patients bipolaires, les **antidépresseurs** sont susceptibles d'induire la survenue de cycles rapides (au moins 4 épisodes thymiques par an), leur utilisation en monothérapie étant alors à éviter. La survenue de symptômes, tels que l'insomnie, l'irritabilité, l'anxiété, l'hyperactivité et *a fortiori* les idées suicidaires nécessite une surveillance particulière et des consultations plus fréquentes.

AUTRES ANTIDÉPRESSEURS

■ Miansérine

ATHYMIL					
Épisodes dépressifs majeurs : 30 à 90 mg/j.	30 cp. 10 mg	3,57	I	65 %	0,12
	30 cp. 30 mg	7,12	I	65 %	0,24
	14 cp. 60 mg	6,43	I	65 %	0,46

■ Tianeptine

STABLON					
Épisodes dépressifs majeurs : 1 cp. x 3/j	30 cp. 12,5 mg	10,35	I	65 %	0,35

TROUBLES DE L'HUMEUR (6)
ÉPISODES DÉPRESSIFS MAJEURS (4)

Renforcement de la relation thérapeutique

Chez certains patients il faut associer à la prescription médicamenteuse un soutien psychothérapeutique, des conseils professionnels voire des mesures d'aide sociale. Toutes ces interventions facilitent l'acceptation de la maladie et de ses conséquences, améliorent l'observance et concourent à renforcer l'efficacité des traitements.

Psychothérapie, sismothérapie et traitement d'attaque

La place et l'indication des psychothérapies en première intention dans le traitement d'attaque des dépressions restent imprécises.

Les **psychothérapies** peuvent être proposées seules ou en association avec les **antidépresseurs** dans les formes de dépression modérée, avec un risque mineur de suicide, en cas de réponse antérieure à la psychothérapie et selon le souhait du patient. Les formes délirantes avec un retentissement somatique et cognitif important sont des contre-indications initiales à la psychothérapie.

Les **psychothérapies cognitivo-comportementales** et **interpersonnelles** sont celles dont l'efficacité est la plus documentée dans le traitement des dépressions.

Les **sismothérapies** sont indiquées dans les formes graves de dépressions souvent résistantes avec un risque suicidaire majeur, un retentissement somatique menaçant le pronostic vital (catatonie dépressive, etc.).

ANTIDÉPRESSEURS - PHARMACOLOGIE (1)

PROPRIÉTÉS

La plupart des **antidépresseurs** ont une action prédominante sur la neuromédiation noradrénergique et sérotoninergique.

Selon les molécules on décrit des profils d'action plus ou moins sélectifs sur ces divers neurotransmetteurs. Globalement on peut admettre que l'ensemble des produits tend à augmenter la concentration intrasynaptique des neuromédiateurs. Cet effet peut être obtenu soit par une inhibition de la recapture, soit par une inhibition de l'enzyme de dégradation (MAO), soit par une augmentation de la libération des neuromédiateurs.

L'augmentation de la concentration intrasynaptique ne doit pas être isolée d'un contexte plus large d'actions impliquant des effets sur d'autres médiateurs (propriétés anticholinerques, adrénolytiques, etc.) et sur les récepteurs : désensibilisation des récepteurs β-adrénergiques, des récepteurs présynaptiques 5HT1A, action sur les seconds messagers.

• CLASSIFICATION

Les **antidépresseurs** peuvent être classés selon leurs mécanismes d'action, leurs effets sélectifs sur la neurotransmission monoaminergique, les effets secondaires ou la famille chimique. On distingue selon la sélectivité de l'activité sur les monoamines :

– les **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)** : **fluoxétine**, **paroxétine**, **sertraline**, **fluvoxamine**, **citalopram**, **escitalopram** ;

– les **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)** : **milnacipran** (***IXEL***), **venlafaxine** (***EFFEXOR***) ;

– les **antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques (NASSA)**. Ils facilitent la transmission noradrénergique et sérotoninergique en bloquant les récepteurs α_2-présynaptiques et les récepteurs 5HT2 et 5HT3 post-synaptiques : **mirtazapine** (***NORSET***) ;

– les molécules agissant sur les trois monoamines : les **tricycliques**, les **inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)** ;

– les autres molécules avec des mécanismes d'action différents : **miansérine** (***ATHYMIL***).

INDICATIONS

Tous les **antidépresseurs** sont indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs c'est-à-dire caractérisés. Certains produits sont officiellement indiqués dans les formes sévères nécessitant une hospitalisation : **clomipramine**, **imipramine**, **maprotiline**, **amitriptyline**, **iproniazide**, **moclobémide**, **venlafaxine**.

Les **antidépresseurs** sont parfois également indiqués dans le traitement des troubles anxieux. C'est principalement le cas des **antidépresseurs** sérotoninergiques : **clomipramine** (***ANAFRANIL***), et la famille des **ISRS** : **fluoxétine**, **paroxétine**, **sertraline**, **fluvoxamine**, **citalopram**, **escitalopram**.

Les **molécules tricycliques** sont aussi indiquées dans le traitement des énurésies nocturnes, et des algies rebelles (**amitriptyline** : ***LAROXYL*** dans les neuropathies diabétiques).

CONTRE-INDICATIONS

Les **tricycliques** sont contre-indiqués en cas de :

– glaucome à angle étroit ;

– adénome prostatique ;

– coronaropathie non stabilisée, infarctus du myocarde récent, troubles de conduction (BAV 3e degré) et du rythme cardiaque ;

– association avec les **IMAO** (un intervalle de 2 sem. est recommandé après interruption de l'**IMAO**) ;

– l'épilepsie est une contre-indication relative. La **maprotiline** serait le plus épileptogène des **antidépresseurs**.

Le principal risque avec les **IMAO** est celui d'accès hypertensifs brutaux lors d'interactions médicamenteuses ou alimentaires.

Les **IMAO** sont contre-indiqués en association avec les autres **IMAO**, les **ISRS**, le **sumatriptan**.

TROUBLES DE L'HUMEUR (7)
ÉPISODES DÉPRESSIFS MAJEURS (5)

Traitement de consolidation

75 % des malades rechutent dans l'année qui suit un arrêt prématuré du traitement. Lors de cette phase de consolidation, il s'agira donc essentiellement de convaincre le patient, devenu asymptomatique, de l'utilité de poursuivre le traitement pendant plusieurs mois.

Le travail psychothérapique permettra de limiter les **séquelles psychologiques** de l'épisode : anxiété, attitudes phobiques, baisse de l'estime de soi, etc.

La posologie du traitement de consolidation est celle qui a permis d'entraîner la rémission. Il en est de même pour la posologie d'un éventuel traitement de maintenance.

La prévention des récidives dépressives peut faire appel soit à un traitement antidépresseur au long cours soit à un **thymorégulateur**, soit aux deux. En ce qui concerne le recours aux **thymorégulateurs**, il est usuel de l'envisager après 3 épisodes dépressifs, voire après un 2e épisode particulièrement rapproché (intervalle < ans) ou sévère.

Arrêt du traitement

Modalités d'arrêt

Au terme d'un traitement bien conduit, il est recommandé d'une part de diminuer les posologies progressivement de façon à prévenir la survenue d'un syndrome de sevrage et d'autre part d'augmenter la fréquence des consultations du fait du risque de réapparition des symptômes qui ont nécessité la mise en place du traitement.

Le syndrome de sevrage, également appelé syndrome d'arrêt, ne signifie pas que le patient est dépendant aux **antidépresseurs**. La période de diminution des posologies sera d'autant plus prolongée que la durée de traitement aura été longue. Elle sera généralement comprise entre 1 et 6 mois, par exemple :

– traitement < 1 an : arrêt en quelques semaines, en diminuant par exemple toutes les semaines la posologie journalière ;

– traitement > 1 an : arrêt en quelques mois, en diminuant par exemple tous les mois la posologie journalière.

Syndrome de sevrage (ou syndrome d'arrêt)

Le syndrome de sevrage apparaît dans les jours suivant l'arrêt, rarement au-delà d'une semaine, et dure moins d'une semaine en moyenne.

Les symptômes les plus habituels sont :

– anxiété, irritabilité, tension nerveuse ;

– cauchemars et autres troubles du sommeil ;

– sensations vertigineuses, troubles de l'équilibre et autres troubles neurosensoriels

– syndrome pseudo-grippal (rhinorrhée, myalgies, malaise, nausées, vomissements, diarrhée, frissons).

Ces symptômes ne doivent pas être confondus avec les symptômes dépressifs ou anxieux.

Les facteurs de risque de syndrome de sevrage sont : une posologie élevée, une durée de traitement prolongée, un arrêt brutal du traitement, et les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament.

La conduite à tenir consiste à :

– rassurer le patient sur le caractère transitoire de ses symptômes ;

– réinstaurer temporairement, si nécessaire, la posologie antérieure d'**antidépresseur** ;

– puis assurer un sevrage du traitement encore plus progressif. Il est recommandé de revoir le patient à distance de la rémission complète.

ANTIDÉPRESSEURS - PHARMACOLOGIE (2)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les interactions médicamenteuses concernent surtout les **IMAO**, les **ISRS** et l'association d'**antidépresseurs** susceptibles de générer un syndrome sérotoninergique (*cf.* **ISRS**).

Pour le passage des **IMAO** à un autre **antidépresseur** ou l'inverse, on recommande les schémas suivants :

– relais possible 48 h après l'arrêt des **IMAO** ;
– attendre 4 à 5 j d'interruption des **tricycliques** pour prescrire les **IMAO** ;
– arrêt de la **fluoxétine** (***PROZAC***) pendant 4 à 5 sem. puis relais possible par les **IMAO** ;
– l'association **IMAO** + **ISRS** est déconseillée ;
– l'association **IMAO** + **NASSA** est déconseillée.

Les **tricycliques** voient leurs effets latéraux se majorer en cas d'association avec les molécules anticholinergiques, les **antihypertenseurs** périphériques ou centraux.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : la grossesse constitue une contre-indication relative aux **antidépresseurs**. Aucun effet tératogène n'a vraiment été démontré pour les **antidépresseurs**. Il est cependant prudent de conseiller d'éviter les nouveaux **antidépresseurs**, et d'employer les **antidépresseurs** plus anciens type **clomipramine** (***ANAFRANIL***). On évitera la prescription d'**antidépresseurs** le premier trimestre de grossesse et on surveillera particulièrement le nouveau-né lors de l'administration d'anticholinergiques (risque de sevrage).

Allaitement : il est déconseillé.

Insuffisance rénale : pas de modification de la posologie de la plupart des **antidépresseurs**, réduire la posologie des **NASSA**.

Insuffisance hépatique : réduction des posologies pour les **IMAO**.

Prescription des antidépresseurs

1) Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement en début de traitement un **anxiolytique**, un **hypnotique**, un **thymorégulateur**, un **neuroleptique**.
2) Il n'y a pas lieu de prescrire en première intention plus d'un **antidépresseur**.
3) Il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement antidépresseur plus de 6 mois après l'obtention de la rémission complète de l'épisode dépressif, sauf en cas d'antécédents d'épisodes dépressifs majeurs récurrents et rapprochés.

TROUBLES DE L'HUMEUR (8)
ÉPISODES DÉPRESSIFS MAJEURS (6)

Information du patient

Il est indispensable d'informer les patients afin d'améliorer leurs connaissances sur leurs troubles dépressifs ou anxieux et sur les propriétés du traitement médicamenteux. Il est recommandé de prévenir le patient du risque de rechute et de lui apprendre à repérer les signes (en particulier précoces) des troubles dépressifs. L'information doit également porter sur :
– les modalités de prise des médicaments ;
– le délai avant l'apparition des effets bénéfiques du traitement ;
– la nécessité de poursuivre le traitement même après l'amélioration clinique ;
– les effets indésirables les plus fréquents du traitement ;
– les possibilités de contact avec le médecin en cas de question ou de problème, voire d'aggravation des troubles ;
– la nécessité d'un avis médical pour l'arrêt du traitement ou l'introduction d'un autre médicament pendant le traitement.
Il faut insister sur le fait que l'effet thérapeutique n'est pas immédiat et qu'une amélioration ne doit pas entraîner l'arrêt du traitement sans avis médical. Ces éléments, qui s'intègrent dans le cadre de l'alliance thérapeutique, sont une des clés de l'observance thérapeutique et d'une bonne efficacité thérapeutique. Dans le cadre des épisodes dépressifs caractérisés d'intensité légère, le médecin peut proposer aux patients les conseils d'hygiène de vie suivants :
– l'arrêt de l'alcool, la diminution de la consommation de caféine (chez les patients anxieux) ;
– la pratique d'une activité physique ;
– la pratique d'une méthode de relaxation ;
– la pratique d'une méthode de méditation.

CONSENSUS

[1] Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte, *Afssaps*, 2006, www.agmed.sante.gouv.fr

ANTIDÉPRESSEURS - PHARMACOLOGIE (3)

EFFETS SECONDAIRES

Les **tricycliques** ont la réputation de générer de nombreux effets latéraux, principalement du fait de leur pouvoir anticholinergique. Les nouveaux **antidépresseurs**, type **IRSNA** ou **ISRS**, ne produisent pas ce type d'effets mais ils peuvent être à l'origine d'effets secondaires plus spécifiques, à ne pas négliger. En général les **antidépresseurs** sont bien tolérés, si leur indication est bien posée.

Effets anticholinergiques

Ils sont plus prononcés avec les **tricycliques** : sécheresse de la bouche, constipation, dysurie, rétention aiguë d'urine, trouble de l'accomodation. En cas d'intoxication aiguë ou chez des sujets prédisposés (sujet âgé) on peut avoir des signes d'encéphalopathie atropinique : sédation, confuso-onirisme, agitation, crises convulsives.

Effets cardiovasculaires

Ils sont également plus marqués avec les **tricycliques** et sont liés aux effets anticholinergiques, adrénolytiques et aux propriétés « quinidine-like » de certaines molécules. L'**amitriptyline** a la réputation d'être le produit le plus cardiotoxique en cas d'intoxication aiguë.
Aux doses thérapeutiques les effets se résument à une tachycardie, une hypotension orthostatique. Aux doses toxiques on peut voir apparaître des troubles du rythme et de conduction.
La **venlafaxine** (***EFFEXOR***) à forte dose entraîne une HTA.

Effets neuropsychiques

Suivant le profil de la molécule :
– sédation, somnolence diurne (conducteurs de véhicules et d'engins : **amitriptyline** : ***LAROXYL***, **mirtazapine** : ***NORSET***, **maprotiline** : ***LUDIOMIL***, **miansérine** : ***ATHYMIL*** par exemple). Cet effet disparaît après quelques jours de traitement ;
– confusion mentale avec les **tricycliques**, particulièrement chez le sujet âgé ;
– tremblement fin des extrémités surtout avec les **tricycliques**, céphalées ;
– convulsion : tous les **antidépresseurs** abaissent le seuil épileptogène. La prescription sera prudente chez l'épileptique avec une surveillance clinique et EEG régulière ;
– l'**amoxapine** (***DÉFANYL***) est un métabolite de la **loxapine** (***LOXAPAC***). À ce titre il possède des propriétés neuroleptiques. Il peut induire des effets extrapyramidaux ;
– excitation, insomnie : elles peuvent traduire soit un surdosage, soit un début de syndrome sérotoninergique, soit un virage maniaque de l'humeur. Les psychostimulants peuvent induire une excitation. Dans ce cas on les prescrira plutôt le matin (**imipramine** : ***TOFRANIL***, **IMAO**).

Effets digestifs

Ils sont non spécifiques : nausées (**IRSNA**), vomissements, constipation, douleur abdominale.
Certains produits peuvent induire des hépatites mixtes ou cytolytiques, **miansérine**, **tianeptine**, **IMAO**.

Effets sexuels

Ils s'observent surtout avec les **tricycliques** et les **ISRS** :
– impuissance érectile, éjaculation retardée, voire anorgasmie chez l'homme ;
– anorgasmie, absence de désir sexuel chez la femme.

Effets divers

Prise de poids : problème majeur avec les produits prescrits pour une période prolongée et chez des sujets jeunes. On la rencontre surtout avec les **tricycliques**, et la **miansérine** (***ATHYMIL***).
Amaigrissement : effet anorexigène de la **fluoxétine** (***PROZAC***).
Sueurs, bouffées de chaleur avec les **tricycliques**.
Les troubles cutanés sont rares en dehors de rashs cutanés allergiques.
Agranulocytose (rare) : **miansérine** (***ATHYMIL***), **mirtazapine** (***NORSET***).

TROUBLES DE L'HUMEUR (9)
ÉTATS MANIAQUES ET HYPOMANIAQUES (1)

Les stratégies de traitement des états maniaques sont actuellement en train de se modifier. Classiquement les épisodes maniaques justifiaient de l'utilisation en première intention des **neuroleptiques**.
Actuellement on propose de plus en plus de recourir d'emblée à un traitement **thymorégulateur**, les **neuroleptiques** étant surtout employés à visée symptomatique et de façon temporaire.

Cadre thérapeutique

En règle générale les états maniaques sont pris en charge en **hospitalisation**. Les formes d'intensité modérée ou qui surviennent chez des patients maniaco-dépressifs connus peuvent être traités en ambulatoire.
Dans les formes avec des troubles majeurs du comportement, une méconnaissance des troubles et un refus de soins, le patient sera hospitalisé en HDT ou en HO.
Pour tous les patients, en raison du risque de dépenses excessives, il faut envisager une **mesure de protection des biens** (sauvegarde de justice).

Traitements médicamenteux

Thymorégulateurs

Ils sont proposés **d'emblée en monothérapie** ou associés à un traitement sédatif (**benzodiazépines** ou **neuroleptiques**).
Les **sels de lithium** et l'**acide valproïque** sont les produits dont l'efficacité est la plus documentée dans le traitement des épisodes maniaques.
Les **sels de lithium** (***TÉRALITHE***) sont utilisés en première intention.
Après un bilan somatique initial (NFS, TSH, ionogramme sanguin, créatinine, protéinurie des 24 h, ECG, EEG), on prescrit par exemple du ***TÉRALITHE*** 250 mg en 2 à 3 prises pour obtenir des lithémies de l'ordre de 0,8 à 1 mEq/L.
Les **sels de lithium** sont d'autant plus efficaces que la manie est d'intensité modérée, non délirante, pure ; lorsque le sujet a fait peu d'épisodes antérieurs et lorsqu'on observe une séquence MDI (manie-dépression-intervalle libre).
Les autres thymorégulateurs (***TÉGRÉTOL***, ***DÉPAKOTE***, ***DÉPAMIDE***) seront proposés en cas de résistance au **lithium** voire en première intention. On prescrit par exemple ***DÉPAKOTE*** : 750 mg à J1, posologie rapidement augmentée pour obtenir des taux plasmatiques d'**acide valproïque** de l'ordre de 50 à 100 mg/mL.
Les **anticonvulsivants** seraient plus efficaces que le **lithium** en cas d'état mixte, chez les patients avec des cycles rapides ou des lésions neurologiques, pour les séquences DMI (dépression-manie-intervalle libre).
Les doses antimaniaques du ***TÉGRÉTOL*** sont comprises entre 600 et 1 200 mg/j.
L'**olanzapine** (***ZYPREXA***) a fait l'objet d'un récent développement dans le traitement de l'accès maniaque. C'est le seul **neuroleptique atypique** à posséder une AMM dans cette indication.

Traitements associés

Les **thymorégulateurs** ont un délai d'action antimaniaque de l'ordre de 1 à 2 sem. Certaines situations cliniques exigent une amélioration symptomatique rapide (agitation importante, trouble du comportement, insomnie totale, etc.). On associera alors au **thymorégulateur** des **benzodiazépines** ou des **neuroleptiques**. Ex. : ***TÉMESTA*** 4 à 8 mg/j, ***VALIUM*** 30 mg/j ou ***NOZINAN*** : 100 à 300 mg/j.
Les formes de manie avec symptômes psychotiques sévères seront traitées initialement comme des épisodes psychotiques aigus. Le ***CLOPIXOL*** (en particulier le ***CLOPIXOL*** action semi-prolongée) est intéressant dans ces formes cliniques, à la posologie de 100 à 200 mg/j.
Dans tous les cas, l'utilisation des **neuroleptiques** sera transitoire avec une surveillance médicale stricte.
Les patients avec des troubles affectifs supporteraient moins bien les **neuroleptiques** que les patients psychotiques. Ils présenteraient un risque accru de syndrome malin et de dyskinésie tardive.

THYMORÉGULATEURS (1) - SELS DE LITHIUM

Lithium

TÉRALITHE					
Prévention des récidives des psychoses maniaco-dépressives et des troubles schizo-affectifs : 2 à 5 cp./j en 2 prises pour une lithémie comprise entre 0,5 à 0,8 mEq/L ou 2 à 4 cp./j de *TÉRALITHE 400 LP* en 1 prise le soir pour une lithémie entre 0,8 et 1,2 mEq/L Traitement curatif des épisodes maniaques et hypomaniaques : 2 à 5 cp./j en 2 prises pour une lithémie comprise entre 0,6 à 0,9 mEq/L	100 cp. séc. 250 mg 60 cp. séc. LP 400 mg	9,57 8,56	II II	65 % 65 %	0,10 0,14
NEUROLITHIUM					
Prévention des récidives des psychoses maniaco-dépressives et des troubles schizo-affectifs Traitement préventif : 1 à 2 amp. de 10 mL/j en 2 prises Traitement curatif : 1 à 3 amp. de 10 mL/j en 2 prises	24 amp. 5 mL 20 amp. 10 mL	2,96 3,10	II II	65 % 65 %	0,12 0,16

TROUBLES DE L'HUMEUR (10)
ÉTATS MANIAQUES ET HYPOMANIAQUES (2)

Évolution sous traitement

L'état maniaque régresse en 3 à 4 sem. On observe fréquemment un virage dépressif de l'humeur au décours de l'accès maniaque. Cette inversion de l'humeur nécessite un réajustement des posologies du **thymorégulateur** et un arrêt des **neuroleptiques**. L'introduction d'un **antidépresseur** se fera de façon prudente afin de ne pas induire un nouvel épisode maniaque.

Les manies résistantes au traitement (de même les formes de manie furieuse) sont l'indication des sismothérapies.

La surveillance de la tolérance du traitement est fonction du **thymorégulateur** prescrit.

Avec le **lithium** on surveillera de façon hebdomadaire les lithémies plasmatiques. Les principaux effets indésirables observés sont des tremblements, une prise de poids, une polyuropolydypsie.

Le ***TÉGRÉTOL*** nécessite des contrôles réguliers de la NFS et du bilan hépatique. La prescription de ***DÉPAKOTE*** nécessite une surveillance du bilan hépatique, de la NFS et de la numération plaquettaire avant, pendant et en fin de traitement. ***DÉPAMIDE*** et ***DÉPAKOTE*** sont en général bien tolérés en dehors d'effets sédatifs initiaux et d'une prise de poids. Les effets secondaires digestifs s'amendent le plus souvent spontanément.

La durée du traitement d'un épisode maniaque est fonction des antécédents du patient. Lors d'un premier épisode on peut interrompre le traitement après 6 mois. De plus en plus souvent, on décide de poursuivre le traitement thymorégulateur à visée préventive.

Traitement à long terme des troubles bipolaires

Les stratégies de traitement prophylactique des troubles bipolaires sont établies sous la forme de recommandations pratiques qui concernent l'ensemble de la prise en charge du trouble.

Diagnostic et information du patient

– Confirmer le diagnostic de troubles bipolaires : en précisant notamment la fréquence, le type d'épisodes et l'association éventuelle à d'autres troubles psychiatriques.

– Évaluation psychosociologique : le statut socioprofessionnel influence la qualité de l'observance.

– Établissement d'une alliance thérapeutique avec le patient. Cette étape est essentielle. La plupart des échecs sont liés à une mauvaise observance ou un arrêt du traitement. Le patient doit être informé des objectifs du traitement, de la nécessité de le poursuivre pendant un temps prolongé (au moins 2 à 3 ans) pour en évaluer l'efficacité. Il doit connaître les effets indésirables et les signes qui annoncent un surdosage. Le patient doit être capable d'appliquer des règles d'hygiène de vie qui constituent une garantie supplémentaire contre les récidives maniaques et dépressives (sommeil régulier, etc.).

– Information du patient et de son entourage : le psychiatre doit aider le patient à identifier les symptômes qui annoncent une récidive. Une information, par le recours à des ouvrages et des documents sur la maladie, doit être communiquée au patient.

THYMORÉGULATEURS (2) - ANTICONVULSIVANTS

■ Carbamazépine

TÉGRÉTOL					
Prévention des récidives dans les troubles maniaco-dépressifs : 400 à 800 mg/j en 2 à 3 prises Traitement curatif des épisodes maniaques ou hypomaniaques : 400 à 1 200 mg/j en 2 à 3 prises Troubles caractériels intercritiques dans l'épilepsie : 400 à 600 mg/j	50 cp. séc. 200 mg 50 c-mes. 100 mg (fl. de 150 mL)	5,06 4,49	II II	65 % 65 %	0,10 0,09
TÉGRÉTOL LP Troubles maniaco-dépressifs Traitement préventif : 400 à 800 mg/j en 2 prises Traitement curatif : 600 à 1 200 mg/j en 2 prises	30 cp. séc. 200 mg 30 cp. séc. 400 mg	3,39 5,96	II II	65 % 65 %	0,11 0,20

■ Valpromide

DÉPAMIDE					
Prévention des rechutes des troubles maniaco-dépressifs : 2 à 4 cp./j Traitement curatif des épisodes maniaques, mixtes : 4 à 10 cp./j État d'agressivité d'origines diverses : 2 à 4 cp./j	30 cp. 300 mg	6,56	II	65 %	0,22

■ Divalproate de sodium

DÉPAKOTE					
Traitement des épisodes maniaques en cas de contre-indication ou d'intolérance au **lithium** Posologie initiale : 750 mg/j en 2 à 3 prises, à augmenter rapidement jusqu'à la dose minimale efficace : 1 000 à 2 000 mg (dose max. 2 500 mg)	30 cp. 250 mg 30 cp. 500 mg	7,75 42,02	II II	65 % 65 %	0,26 1,40

THYMORÉGULATEURS (3) - NEUROLEPTIQUE ATYPIQUE

■ Olanzapine

ZYPREXA					
Prévention des récidives d'un trouble bipolaire : 10 mg/j	28 cp. 5 mg 28 cp. 7,5 mg 28 cp. 10 mg 56 cp. 10 mg	61,03 61,03 116,85 HOP	I I I I	65 % 65 % 65 %	2,18 2,18 4,17

TROUBLES DE L'HUMEUR (11)
ÉTATS MANIAQUES ET HYPOMANIAQUES (3)

Stratégie thérapeutique

– Les critères de décision de prescription d'un **thymorégulateur** ne sont pas encore clairement établis. Cette décision s'appuie sur la fréquence des récidives, l'intensité des épisodes, les enjeux socioprofessionnels et familiaux. Un seul épisode maniaque peut parfois suffire pour décider du traitement.

– Choix du **thymorégulateur** : en France trois produits ont obtenu l'AMM pour la prévention des rechutes maniacodépressives : le ***DÉPAMIDE***, le ***TÉGRÉTOL*** et les **sels de lithium**. Les **sels de lithium** sont indiqués en première intention. Ils entraînent une diminution de la fréquence et de l'intensité des épisodes maniaques. Le **lithium** serait moins efficace pour la prévention des récidives dépressives. Les **anticonvulsivants** sont indiqués en cas de résistance ou d'intolérance au **lithium** ou dans les troubles bipolaires type II. Les **anticonvulsivants** sont aussi indiqués pour les cycles rapides. En cas de résistance, on peut proposer parfois d'associer au **lithium** un **anticonvulsivant** (**lithium** + ***DÉPAMIDE***, **lithium** + ***TÉGRÉTOL***, etc.).

– Surveillance au long cours. Elle implique au minimum une évaluation clinique trimestrielle. Avec le **lithium**, les lithémies seront contrôlées de façon hebdomadaire au début de traitement puis de façon mensuelle et bimestrielle. Les lithémies recommandées doivent être adaptées à chaque cas individuel. On suggère pour le traitement avec le **lithium** une créatininémie régulière et un bilan thyroïdien annuel. Avec la **carbamazépine** on surveillera la NFS et les enzymes hépatiques régulièrement.

– Durée du traitement : pour les traitements bien tolérés et efficaces, le traitement doit être prolongé à vie. Tout arrêt du traitement doit être négocié avec le médecin traitant. L'interruption expose à un risque de rechute en particulier maniaque. La décision d'arrêter le traitement peut être dictée par : maladie somatique intercurrente, grossesse, inefficacité.

– Les psychothérapies : elles ont une place importante. Certains patients peuvent demander une psychothérapie plus structurée (psychanalyse, cognitivo-comportementale). Le patient doit savoir ce qu'il peut ou pas en attendre. La psychothérapie est toujours associée au traitement thymorégulateur, qu'elle ne peut remplacer.

THYMORÉGULATEURS (4) - PHARMACOLOGIE (1)

PROPRIÉTÉS

On ne connaît pas bien les mécanismes d'action des **thymorégulateurs**. On évoque :
– un effet stabilisant de membrane du lithium ;
– une modification de l'activité des protéines G dépendantes pour les **sels de lithium** ;
– une action sur les neuromédiateurs centraux, en particulier sérotoninergiques pour le **lithium** et GABAergiques pour les **anticonvulsivants**.

INDICATIONS

Quatre produits sont officiellement reconnus pour le traitement préventif des troubles bipolaires : les **sels de lithium**, la **carbamazépine**, **valpromide** et l'**olanzapine** (***ZYPREXA***). L'**acide valproïque** (***DÉPAKINE***) et le **divalproate de sodium** (***DÉPAKOTE***) sont utilisés hors AMM dans cette indication.
Les trois indications classiques sont :
– traitement préventif des accès maniaques et dépressifs ;
– traitement curatif des états maniaques et hypomaniaques. Dans les troubles bipolaires atténués (type II), on emploie préférentiellement les **anticonvulsivants**.
Dans les formes résistantes de dépression, les **sels de lithium** peuvent potentialiser les **antidépresseurs** sérotoninergiques (effet starter).
Les **sels de lithium** sont efficaces à un degré moindre dans la prévention des troubles dépressifs récurrents.
Les **thymorégulateurs** sont utilisés en association avec les **neuroleptiques** dans les troubles schizo-affectifs.
Les **thymorégulateurs** ont aussi des indications « annexes » :
– alcoolisme périodique pour le **lithium** ;
– agressivité pour la **carbamazépine** (***TÉGRÉTOL***) et le **valpromide** (***DÉPAMIDE***).

CONTRE-INDICATIONS

Ne seront envisagés que les effets secondaires des **sels de lithium**. Les effets secondaires des **anticonvulsivants** sont développés au chapitre Épilepsie. Les effets secondaires de l'**olanzapine** sont développés au chapitre **Neuroleptiques**.

Grossesse

Le premier trimestre de la grossesse est une contre-indication aux **sels de lithium** qui favorisent la survenue de malformations cardiaques. En préventif, les **sels de lithium** doivent toujours être prescrits chez les femmes avec une contraception.
On peut réintroduire le **lithium** aux 2e et 3e trimestres de grossesse avec une surveillance régulière des lithémies. On conseille d'arrêter le **lithium** une semaine avant l'accouchement.

Allaitement

L'allaitement est contre-indiqué avec les **sels de lithium**. Ceux-ci doivent être réintroduits précocement chez la mère après l'accouchement. La période du post-partum constitue en effet une période à haut risque de rechute maniaque ou dépressive.

Insuffisance rénale

Le **lithium** est contre-indiqué dans les formes graves. Ailleurs, il est utilisé avec une surveillance très rapprochée des taux plasmatiques.
Le **lithium** est contre-indiqué de façon absolue en cas de bloc sino-auriculaire, en association avec les salidiurétiques, en cas de régime désodé (risque accru d'intoxication lithémique) et dans l'insuffisance cardiaque sévère.
Les dysthyroïdies ne représentent qu'une contre-indication relative. Il est en effet préférable d'adapter le traitement hormonal substitutif et de poursuivre la lithiothérapie.

THYMORÉGULATEURS (5) - PHARMACOLOGIE (2)

EFFETS SECONDAIRES

Le **lithium** est par définition prescrit pour une durée très longue voire indéfinie. Bien toléré au début de traitement, on peut voir apparaître à plus ou moins long terme, des effets secondaires parfois gênants (prise de poids, dysthyroïdie, polyuro-polydyspsie, etc.) qui peuvent inciter le patient à arrêter son traitement. La surveillance et le dépistage des effets latéraux du **lithium** sera donc constante tout au long de la prescription.

Effets neurologiques

Tremblement fin des extrémités : d'attitude et d'action, il persiste parfois toute la durée du traitement. Sa majoration récente doit faire craindre une intoxication au **lithium**. Il peut être traité en réduisant les doses de **lithium** ou en associant des **β-bloquants** : ***AVLOCARDYL*** 1/4 x 3/j.

Des syndromes extrapyramidaux ont été décrits sous **lithium** sans prise de **neuroleptique**. Ils surviennent parfois lors des associations avec les **ISRS**. Ils disparaissent à la baisse de posologie.

L'apparition d'autres signes neurologiques doit faire craindre un début d'intoxication au **lithium** : dysarthrie, confusion, céphalées, troubles de l'équilibre, vertiges.

Effets psychiques et cognitifs

Certains patients se plaignent d'un émoussement affectif, d'une indifférence, de baisse de la créativité artistique, de difficultés de concentration, de difficultés mnésiques après un traitement prolongé par les **sels de lithium**. Différents de ceux d'un tableau dépressif, ces symptômes sont souvent la conséquence de lithémies un peu trop élevées. Il s'agira alors de réduire la posologie afin d'obtenir des lithémies comprises entre 0,5 et 0,7 mEq/L avec du **lithium** (***TÉRALITHE***) 250 mg.

Effets endocriniens

Dysthryroïdie : le **lithium** peut induire un goitre euthyroïdien, une thyrotoxicose et le plus souvent une hypothyroïdie. L'arrêt du **lithium** n'est pas justifié. Il faut d'abord faire le bilan étiologique de la dysthyroïdie et ensuite proposer en association avec le **lithium** une hormonothérapie substitutive. La correction des dysthyroïdies est essentielle dans les troubles de l'humeur. L'hypothyroïdie pourrait, en effet, induire des cycles rapides ou des états mixtes.

Syndrome polyuropolydypsique. Il est lié à un diabète insipide néphrogénique. Il est souvent modéré (< 3 L/24 h). Les formes graves incitent à arrêter le lithium et à changer de **thymorégulateur**.

Hyperparathyroïdie : aussi rare que classique, elle fait interrompre le **lithium**. D'authentiques adénomes parathyroïdiens ont pu être révélés par les **sels de lithium**.

Prise de poids (5 à 20 kg) : c'est un des problèmes majeurs du **lithium**. Le **lithium** aurait un effet *insuline-like*. Il faut donc conseiller un régime hypocalorique.

THYMORÉGULATEURS (6) - PHARMACOLOGIE (3)

Effets digestifs

Ils consistent surtout en nausées, gastralgie, diarrhée, douleurs abdominales en début de traitement. Le ***NEUROLITHIUM*** est mieux toléré sur le plan digestif que le ***TÉRALITHE***.
L'apparition récente chez un patient tolérant jusqu'alors bien son traitement doit faire suspecter une intoxication et doser la lithémie en urgence.

Effets hépatiques

Le **valpromide** (***DÉPAMIDE***) et le **divalproate de sodium** (***DÉPAKOTE***) peuvent entraîner des hépatites aiguës cytolytiques. Surveiller de façon régulière le bilan hépatique (ALAT, ASAT, TP).

Effets rénaux

On a décrit des insuffisances rénales chroniques par néphropathie interstitielle voire par glomérulopathie. Elles sont très rares. Elles justifient néanmoins la surveillance annuelle de la créatinine plasmatique à visée préventive.

Effets cutanés

Majoration d'une acné.
Aggravation ou apparition d'un psoriasis.
Plus rarement rash cutané, prurit, lupus.

Effets hématologiques

Le **lithium** entraîne classiquement une hyperleucocytose, et a parfois été proposé dans le traitement du syndrome de Felty. L'induction de leucémies lymphoïdes chroniques n'est pas démontrée.

Effets cardiologiques

Rares effets sur la repolarisation (aplatissement de l'onde T) et exceptionnelles arythmies ventriculaires (surtout en cas de surdosage).

Intoxication hyperlithémique

Elle survient pour des lithémies $< 1{,}2$ mEq/L.
Elle peut être dramatique et entraîner le décès du patient ou laisser des séquelles définitives : syndrome cérébelleux, troubles mnésiques. Elle est favorisée par un régime désodé, la prise de médicaments anti-inflammatoires, des erreurs de dosage, une déshydratation, une fièvre ou une intoxication volontaire.
On la suspecte devant toute apparition de signes digestifs et neurologiques : dysarthrie, céphalées, nausée, diarrhées, vomissements, confusion, tremblement majoré, vertiges, syndrome cérébelleux, nystagmus. Les formes graves évoluent vers le coma et le collapsus cardiovasculaire. Le traitement est initialement symptomatique : arrêt du **lithium**, contrôle de la lithémie, réhydratation, diurèse osmotique. Dans les formes graves le transfert en réanimation s'impose.
Le traitement préventif repose sur l'éducation du malade et le dépistage précoce.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Elles sont nombreuses.
Classiquement les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** peuvent augmenter la lithémie. Les **tétracyclines**, le **métronidazole** auraient le même effet.
L'association **neuroleptique-lithium** doit être prudente en raison du risque de confusion et de neurotoxicité.
Les **ISRS** associés au **lithium** entraînent parfois un syndrome sérotoninergique.
Les **corticoïdes** et les bases xanthiques diminuent la lithémie.
Les **diurétiques** sont contre-indiqués avec les **sels de lithium**.

TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE (1)

Longtemps limitée à l'**anorexie mentale**, la clinique des troubles de l'alimentation s'est considérablement étoffée avec la prise en compte des **conduites boulimiques**.
Ces deux troubles, probablement liés, restent cependant séparés en tant que catégories diagnostiques dans les systèmes nosologiques actuels.

Deux syndromes spécifiques principaux (CIM-10)

Ce sont l'anorexie mentale et la boulimie (*bulimia nervosa*).
À côté de ces deux syndromes, la CIM-10 décrit des formes atypiques d'anorexie mentale et de boulimie.
Ces troubles sont qualifiés d'atypiques au sens où manquent le plus souvent des symptômes essentiels au diagnostic de l'une ou l'autre des catégories principales. C'est le cas par exemple de la boulimie atypique à poids normal voire excessif ou de l'anorexie mentale atypique avec perte de poids modérée ou absence d'aménorrhée.
Le DSM-IV propose de préciser : 1) si l'anorexie mentale est à forme restrictive pure ou avec crises de boulimie ; 2) si les boulimies sont avec ou sans vomissements et/ou abus de **laxatifs**.
Les enquêtes épidémiologiques situent généralement la prévalence de l'anorexie aux environs de 1 à 4 pour 100 000 dans la population générale. Les conduites boulimiques auraient une prévalence de l'ordre de 1 % dans la population de jeunes femmes.
Les deux troubles surviennent préférentiellement à l'adolescence et chez les adultes jeunes avec une nette prédominance chez les femmes.

Anorexie mentale

Elle est caractérisée par une perte de poids intentionnelle et une conduite active de restriction alimentaire. Il est exigé dans la CIM-10 une perte de poids aboutissant à un poids inférieur à la normale de 15 % (index de masse corporel de Quetelet < 17,5). La perte de poids est provoquée par l'évitement des aliments qui font grossir, plus ou moins associé à des vomissements provoqués, une hyperactivité physique, la prise de **laxatifs** et/ou de **diurétiques**. Il n'existe donc pas d'anorexie « vraie » dans l'anorexie mentale, en dehors de l'anorexie secondaire à une catégorie prolongée
Il y a presque toujours une peur de grossir et une perturbation de la perception de son poids et de la forme de son corps. L'image du corps exerce une influence excessive sur l'estime du sujet. Le déni de la maigreur représente un des éléments de gravité de cette pathologie. Les sujets, et souvent l'entourage, consultent tardivement dans un état parfois catastrophique sur le plan somatique. Certains auteurs devant la forme majeure de ce déni ont pu évoquer la notion de « délire localisé ».
À la restriction alimentaire et l'amaigrissement s'associe enfin une aménorrhée primaire ou secondaire, l'ensemble constituant la triade anorexique classique.

Boulimie nerveuse

Elle est caractérisée par la survenue répétée d'accès d'hyperphagie et une préoccupation excessive concernant le contrôle du poids corporel. Au cours des accès, en dehors de la consommation d'une quantité importante de nourriture en un temps limité, c'est surtout la notion de **perte de contrôle** sur le comportement alimentaire qui est assez caractéristique.

Évolution et pronostic

Le pronostic et l'évolution des troubles des conduites alimentaires sont réservés. En effet les conduites anorexiques et boulimiques ont tendance à s'auto-entretenir et s'autorenforcer.
Classiquement on observerait dans l'anorexie 1/3 de guérison, 1/3 d'évolution vers la chronicité (avec 5 à 10 % de décès), et 1/3 présentant une évolution intermédiaire.
L'évolution des troubles boulimiques est moins bien connue. 1/3 évoluerait sur un mode chronique avec une désinsertion socioprofessionnelle importante. La survenue de décompensation dépressive n'est pas rare dans les boulimies qui évoluent parfois sur un mode périodique comme les troubles de l'humeur. La survenue d'un abus voire d'une dépendance à l'alcool peut également s'observer.
Le pronostic des anorexies et des boulimies doit tenir compte également du pronostic sur le plan de la personnalité.

TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE (2)

Méthodes

Il existe de nombreuses méthodes thérapeutiques proposées dans les troubles de l'alimentation. Ces approches doivent nécessairement être complémentaires et adaptées aux différentes étapes de l'évolution de chaque cas particulier.

Comme le pronostic dépend en partie de la précocité de la mise en route des stratégies thérapeutiques, il importe de fixer d'emblée, au-delà des améliorations symptomatiques initiales, des objectifs à long terme dans la prise en charge des anorexies et des boulimies.

Le traitement des anorexies et des boulimies s'appuie principalement sur les *psychothérapies individuelles*.

Les *traitements pharmacologiques* ont une place réduite dans les anorexies et ils représentent un traitement d'appoint dans les boulimies. Les *approches nutritionnelles* permettent souvent une réorganisation de l'alimentation souvent très désorganisée chez ces patients.

Cadre thérapeutique

Prises en charge en urgence

Elles sont rarement appropriées, particulièrement chez les boulimiques.

L'instauration progressive d'un cadre thérapeutique et d'une relation de confiance avec le patient est donc une étape essentielle dans le traitement des anorexiques et des boulimiques.

La prise en charge est ambulatoire dans la boulimie et pour les anorexies modérées, vues précocement.

L'hospitalisation s'impose chez l'anorexique en cas :
- d'amaigrissement important et rapide,
- de dépression avec risque suicidaire,
- de risque vital engagé (troubles ioniques).

Les hospitalisations sont rarement acceptées par ces patients et ils doivent y être préparés. Il est préférable d'obtenir l'accord du patient à un projet thérapeutique, plutôt que de recourir à une hospitalisation sous contrainte (type HDT).

Les anorexiques sont très fréquemment hospitalisés pour des durées prolongées, parfois plusieurs mois dans les formes sévères.

Objectifs à court terme du traitement

Ils sont d'obtenir une amélioration symptomatique au niveau pondéral et un assouplissement des modalités défensives et relationnelles du sujet. Les objectifs sont souvent définis à l'aide d'un contrat associant :

– **un contrat de poids :** on fixe avec le patient un poids de sortie ;

– **un contrat de séparation :** un poids intermédiaire inférieur au poids de sortie est fixé au préalable. En dessous de ce poids, le sujet ne peut voir son milieu habituel, en particulier familial.

Ces contrats négociés avec les familles et les patients permettent de s'assurer que l'hospitalisation sera menée à son terme sans être remise en cause par des manipulations. Le contrat s'avère également un médiateur dans les relations entre le patient et l'équipe soignante.

TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE (3)
ANOREXIE

Prise en charge nutritionnelle

Formes habituelles

Le traitement vise à réintroduire une réalimentation progressive et à diversifier les apports alimentaires. La prise en charge nutritionnelle a aussi pour objectif de réapprendre au patient les habitudes de table et les dimensions culturelles et relationnelles des repas.
La reprise de poids doit être habituellement progressive.

Formes graves

Exceptionnellement, lorsque le risque vital est engagé, on aura recours à une *réalimentation par voie entérale continue* (sonde gastrique, nutripompe).
Ces techniques, parfois inévitables, peuvent être aussi dangereuses en cas de renutrition trop brutale (occlusion, gastroplégie aiguë, troubles métaboliques). Elles favorisent également une attitude passive du patient.

Psychothérapies

Elles peuvent être individuelles ou familiales.

Psychothérapies individuelles

► *Psychothérapies cognitivo-comportementales*
Elles ont été surtout développées pour les conduites boulimiques. Elles commencent à être utilisées pour l'anorexie.
Elles sont centrées principalement sur les théories nutritionnelles erronées des anorexiques et sur les troubles de la perception du corps et de ses formes. Elles prennent tout leur sens en période de reprise pondérale.

► *Psychothérapie d'inspiration analytique*
Elle vise à prévenir la chronicisation des troubles et à restaurer chez les sujets des capacités relationnelles satisfaisantes. Elle est compatible avec les autres prises en charge, en particulier comportementale et nutritionnelle. Elle ne s'adresse pas non plus spécifiquement à des patients avec des troubles de la personnalité.
L'approche psychanalytique des anorexiques est centrée fréquemment autour de la notion de dépendance, conçue comme une faillite des ressources internes du sujet et une vulnérabilité accrue aux réponses de l'environnement. La psychothérapie analytique des anorexiques, au moins au début, nécessite souvent des aménagements techniques. C'est donc le plus souvent une psychothérapie de « deuxième intention ».

Psychothérapie familiale

L'abord familial est essentiel dans la prise en charge des anorexiques. Il peut s'agir de thérapies systémiques, analytiques ou d'entretiens familiaux. Ces thérapies visent à « dénouer » certaines boucles relationnelles familiales qui entretiennent les conduites pathologiques et à redéfinir la place spécifique de chacun.

Traitements médicamenteux

Correction des désordres nutritionnels

- **Sels de potassium** en cas d'hypokaliémie (vomissements, **diurétiques**, **laxatifs**).
- Dans les grandes carences, on pourra apporter du **cuivre** et du **zinc**.
- Les anorexies anciennes présentent souvent des troubles de la vidange gastrique qui nécessitent l'emploi d'***ÉRYTHROCINE*** à faible dose (250 mg avant les repas).
- L'ostéoporose sera traitée par des apports en **calcium** et **vitamine D**.

Au niveau des traitements spécifiques de l'anorexie, aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité.

Antidépresseurs-neuroleptiques

Ils peuvent être utiles en cas de dépression majeure. Les **neuroleptiques** sont utiles en cas de sthénicité importante. Ils sont utilisés principalement à visée sédative (***LARGACTIL***, ***TERCIAN***). L'**olanzapine** (***ZYPREXA***) est utilisée par certaines équipes en vertu de ses propriétés orexigènes

Suivi à long terme

Le médecin joue le rôle de référent et de garant de la continuité des soins. Il posera les indications des divers traitements et sera chargé de planifier les stratégies thérapeutiques souvent prolongées sur plusieurs années.

TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE (4) - BOULIMIE

Prise en charge nutritionnelle

Elle comporte deux volets principaux.

Carnet alimentaire

Il permet de recenser les prises alimentaires quotidiennes et d'identifier les facteurs qui facilitent la survenue des crises. Il sert parfois de base pour amorcer une psychothérapie d'inspiration cognitivo-comportementale.

Régime alimentaire

Il s'agit le plus souvent de restaurer une alimentation équilibrée avec 3 repas par jour. Le patient doit accepter de renoncer à perdre du poids et à limiter la restriction alimentaire qui a souvent pour effet de favoriser les crises. Le régime, souvent difficile à obtenir, sera temporairement contre-indiqué en cas de crises fréquentes.

Psychothérapies

Psychothérapies cognitivo-comportementales

Elles se sont beaucoup développées dans la prise en charge des boulimies.
Différents modèles cognitifs sous-tendent les programmes thérapeutiques. Ces modèles prennent en compte les facteurs émotionnels cognitifs et comportementaux impliqués dans l'initiation et le maintien des conduites boulimiques.
L'abord thérapeutique centré initialement sur le trouble alimentaire débordera souvent ce cadre pour travailler avec le patient au niveau de son estime de soi et son autonomisation.
Les thérapies cognitivo-comportementales associent à des degrés divers :
– la *relaxation* ;
– les *techniques d'affirmation de soi* ;
– les *techniques d'exposition aux aliments interdits* et prévention de la réponse ;
– le *travail sur les schémas cognitifs* et sur les distorsions concernant le poids et l'image du corps.

Approche psychanalytique

Elle est assez proche de celle proposée dans l'anorexie.

Thérapies de groupe et groupes de paroles

Ils sont particulièrement employés dans les boulimies.

Traitements médicamenteux

Traitements symptomatiques

Ils visent à corriger les désordres hydroélectrolytiques liés aux vomissements ou à la prise de **diurétiques**/**laxatifs** (**sels de potassium** par exemple).
Concernant les traitements spécifiques des conduites boulimiques, de nombreux produits ont été utilisés : **thymorégulateurs**, **antidépresseurs**, **anticonvulsivants**.

Antidépresseurs

Les **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine** sont particulièrement intéressants. Par leurs effets « anti-impulsifs », ils permettraient au patient de différer les crises de boulimie. On peut utiliser : **fluoxétine** (***PROZAC***) 1 à 2 gél. à 20 mg/j.
Les **antidépresseurs** permettent aussi de traiter les troubles de l'humeur et les troubles anxieux fréquents chez ces patients.

> En dépit de l'intérêt évident de certaines molécules, on notera qu'aucun médicament n'a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans les boulimies.

Comme dans l'anorexie, les traitements médicamenteux ne doivent pas représenter le seul élément du traitement des boulimies.

Suivi des patients boulimiques

Les patients boulimiques ont souvent une avidité importante pour les soins (« boulimies de thérapies et de thérapeutes »). Le suivi sera donc confié, comme dans l'anorexie, à un médecin référent garant de la continuité de la prise en charge.

> Le suivi conjoint par un psychothérapeute et un psychiatre référent sera finalement assez proche des thérapies bifocales proposées dans les troubles de personnalité limite.

TOXICOMANIES (1)

La toxicomanie est un trouble des conduites caractérisé par l'existence d'un abus ou d'une pharmacodépendance psychique (cannabis, amphétamines, cocaïne, solvants, hallucinogènes), et parfois physique (**opiacés**, **benzodiazépines**, barbituriques), à une substance toxique, entraînant des phénomènes d'accoutumance et de tolérance à ce produit. Les toxicomanes (entre 100 000 et 150 000 personnes en France dont 3/4 d'hommes) constituent une population particulièrement vulnérable au plan psychosocial (alcoolisme associé, désinsertion) et somatique (sida). Le mode d'administration de la drogue est variable (ingérée, fumée, sniffée, injectée).

La dépendance psychique est essentielle et se caractérise par la recherche contraignante de la satisfaction et le désir de répéter ou de prolonger la prise de drogue afin de provoquer un plaisir ou d'éviter un déplaisir, elle est aussi relationnelle.

La dépendance physique est définie comme un état d'adaptation à la drogue qui s'accompagne d'une tolérance et s'exprime par l'apparition d'un syndrome de manque.

En matière de sevrage il apparaît que, loin d'être une fin en soi résumant à elle seule le traitement, la cure de sevrage n'a de sens qu'en tant qu'élément d'un programme global d'un traitement devant s'inscrire très fréquemment dans le long terme.

La cure de sevrage a donc une utilité double :

– directe : diminution de la consommation de produits opiacés, voire même abstinence totale ;

– indirecte : prise de conscience de la dépendance, désir du sujet d'intégrer le système de soin médical et médico-social, amélioration de la qualité du suivi et des aides à l'insertion familiale, professionnelle et sociale.

L'évaluation du devenir du sujet dépendant aux opiacés ne saurait s'appuyer sur la seule consommation de drogues et l'abstinence : l'adaptation sociale et le fonctionnement psychologique général, les troubles psychopathologiques, les problèmes médicaux, les conduites antisociales sont autant de dimensions dont il faut tenir compte pour juger de l'efficacité d'un traitement.

Les techniques de substitution sont importantes dans l'approche des sevrages, mais la substitution est un outil de régulation de l'addiction et en rien un sevrage.

CLASSIFICATION DES PRINCIPALES SUBSTANCES PSYCHOTROPES TOXICOMANOGÈNES (Delay et Deniker, 1957)

- Psychostimulants : amphétamines, cocaïne et dérivés.
- Psycholeptiques : barbituriques, **hypnotiques**, **benzodiazépines**.
- Psychodysleptiques : hallucinogènes et onirogènes (cannabis, marijuana, haschisch, phényléthylamines, LSD, etc.), stupéfiants (**opiacés**, **méthadone**, etc.), alcools et dérivés (éther, solvants organiques).

TOXICOMANIES (2)

Toxicomanie aux opiacés

Les **opiacés** (héroïne, **morphine**, **codéine**, etc.) peuvent être utilisés en « sniff » ou en « shoot » (IV), produisant alors un « flash », sensation de bien-être intense. Le risque principal est celui du surdosage (overdose) qui peut entraîner des complications graves (rhabdomyolyse, pneumopathie d'inhalation, OAP lésionnel, anoxie cérébrale) parfois irréversibles.

Surdosage en opiacés

► *Signes cliniques*

- Dépression respiratoire.
- Troubles neurovégétatifs (hypothermie, bradycardie, troubles du rythme).
- Myosis serré.
- Constipation, rétention d'urine.
- Coma stuporeux aréflexique.

► *Traitement*

Administration d'un **antagoniste spécifique des récepteurs morphiniques centraux**, **naloxone** (***NARCAN***) 1 amp. de 0,4 mg en IV puis 0,1 mg toutes les min jusqu'à obtention d'une ventilation efficace et sans dépasser 10 mg au total.

La prévention antitétanique, la recherche et le traitement spécifique des éventuelles complications fréquentes chez les toxicomanes aux **opiacés** (abcès aux points d'injection, endocardite tricuspide, hépatites virales B et C, sida, etc.) doivent être pratiquées.

Sevrage aux opiacés [1]

La réalisation pratique du sevrage ne représente qu'une partie limitée de la prise en charge d'un patient dépendant. Elle s'inscrit dans un projet plus large qui comprend une phase de préparation et d'évaluation préalable et prévoit d'emblée les modalités de poursuite de la prise en charge au décours.

La phase de préparation permet de s'assurer du caractère adapté de l'indication de sevrage et de l'absence de contre-indication, de discuter et de choisir, avec le patient, le cadre du sevrage. La préparation et la mise en place des sevrages peuvent se décrire en trois temps différenciés : la prise de contact, le constat clinique et la négociation du contrat de soins.

La prise de contact a comme l'objectif principal la construction de la relation thérapeutique. Le « **constat clinique** » est une évaluation psychopathologique, des dépendances, évaluation sociale initiale, évaluation somatique (l'examen clinique et biologique). Enfin, on évalue l'opportunité du sevrage, négocie le **projet**, la place de la psychothérapie et finalement le cadre (ambulatoire ou institutionnel).

Le sevrage en milieu hospitalier est réalisé en service de médecine non spécialisé, en service psychiatrique ou en institution spécialisée. Le choix du lieu paraît davantage lié à l'offre de soins qu'à une réelle réflexion clinique ou théorique. **Le contrat** est établi entre le patient et l'équipe de soins : variable suivant les institutions, insiste sur le nécessaire respect par le patient de leurs règles de vie, comprend habituellement une période de durée variable pendant laquelle le patient accepte une limitation plus ou moins complète des sorties, des visites, et des appels téléphoniques personnels.

Signes cliniques

Le syndrome de manque aux opiacés associe diversement les symptômes suivants : agitation, lombalgies, syndrome pseudo-grippal, hyperalgésie, tremblements, sueurs, bâillement, larmoiement, rhinorrhée, augmentation de la transpiration, accélération du transit intestinal, douleurs abdominales, diarrhée et parfois vomissements, tachycardie, hypotension et mydriase bilatérale de valeur sémiologique importante.

Aux signes physiques, s'ajoutent des symptômes psychiques : anxiété, irritabilité, recherche compulsive de produits, troubles du sommeil, dépression.

Le délai d'apparition des **symptômes de sevrage** est variable et fonction de la demi-vie d'élimination de la substance consommée. Pour l'héroïne dont l'élimination est rapide, les symptômes apparaissent en général après 6 à 12 h, s'accentuent progressivement jusqu'au troisième jour, et régressent habituellement en moins de 8 j.

Pour les produits de substitution dont l'élimination est longue (**méthadone** ou **buprénorphine**), les symptômes sont souvent décalés dans le temps et persistent de manière plus prolongée. Il s'agit alors notamment de manifestations psychiques (anxiété, insomnie, aboulie, asthénie) qui pourraient contribuer à une reprise ultérieure de la consommation de drogue.

TOXICOMANIES (3)

Traitement

L'arrêt de toute prise de toxique, la réhydratation, la renutrition, un apport polyvitaminique.

Les traitements spécifiques tentent de s'opposer à l'hyperfonctionnement adrénergique, considéré comme responsable des symptômes : la **clonidine** (***CATAPRESSAN***), **antihypertenseur**, α2-stimulant central, efficace sur l'agitation, l'instabilité, la lacrymation, la rhinorrhée et la transpiration, a peu ou pas d'effet sur l'insomnie et les myalgies. L'administration est uniquement orale, en prises espacées de 2 à 3 h et en augmentant progressivement la dose ; la surveillance de la pression artérielle est systématique, le traitement est interrompu transitoirement lorsque la pression systolique est inférieure à 100 mmHg. Cette thérapeutique est utilisée particulièrement au début de la prise en charge hospitalière lorsque les patients sont alités.

Ex. : **clonidine** (***CATAPRESSAN***) 1 cp. à 0,15 mg x 6/j pendant 4 à 8 j, la posologie est réduite progressivement à partir du 4-5e jour jusqu'à l'arrêt au bout d'environ 8 j.

Les traitements symptomatiques comportent : **antalgiques**, **spasmolytiques**, **antinauséeux**, **antidiarrhéiques**, **sédatifs** et **hypnotiques**. Les produits sédatifs sont indispensables, surtout dans les premiers jours.

Les **benzodiazépines** présentent un risque propre d'induction d'une pharmacodépendance, il paraît souhaitable de limiter leur utilisation et d'éviter leur emploi chaque fois que cela est possible. L'alternative peut être l'utilisation d'un **neuroleptique** sédatif tel que l'**alimémazine** (***THÉRALÈNE***) ou la **cyamémazine** (***TERCIAN***).

Modalités de suivi

L'indication d'un traitement par un produit de substitution : **méthadone chlorhydrate** (***SUBUTEX***) peut être posée chez un sujet toxicomane chronique, motivé, compliant, en cas d'échec ou de contre-indication au sevrage.

Un accompagnement doit toujours être proposé. Le **suivi médical** tient compte des pathologies contractées pendant la période de dépendance telles les hépatites B ou C et le VIH. Celles-ci nécessiteront un suivi et/ou des thérapeutiques adéquates. **L'accompagnement social** vise à restaurer l'inscription sociale du patient. **Le suivi éducatif** cherche par la relation, le dialogue et l'accompagnement actif, à résoudre les problèmes rencontrés dans la vie quotidienne. **Le soutien psychologique** est nécessaire tout au long de la prise en charge. La famille devrait pouvoir s'impliquer dans le processus de soins et de suivi. L'existence d'un support social étayant est l'un des facteurs favorisant l'efficacité des soins.

MORPHINE (SEVRAGE AUX OPIACÉS) (1)

■ Méthadone

MÉTHADONE AP-HP					
Prescription initiale par médecin exerçant en centre de soins pour toxicomanes, sur ordonnance sécurisée, limitée à 7 j Nécessité d'une surveillance médicale pluri-hebdomadaire (contrôle urinaire) Mise en place du traitement : 20 à 30 mg, 10 h au moins après la dernière prise d'opiacés, en une prise unique quotidienne, à augmenter à 40 à 60 mg/j en 1 à 2 sem. puis de 10 mg/sem., en fonction de la réponse clinique jusqu'à 100 mg	1 unidose à 5 mg/3,75 mL	1,14	S	65 %	1,14
	1 unidose à 10 mg/7,5 mL	1,24	S	65 %	1,24
	1 unidose à 20 mg/15 mL	1,43	S	65 %	1,43
	1 unidose à 40 mg/15 mL	1,51	S	65 %	1,51
	1 unidose à 60 mg/15 mL	1,61	S	65 %	1,61
	7 gél. 1 mg	3,17	S	65 %	0,45
	7 gél. 5 mg	5,14	S	65 %	0,73
	7 gél. 10 mg	5,89	S	65 %	0,84
	7 gél. 20 mg	7,39	S	65 %	1,06
	7 gél. 40 mg	8,03	S	65 %	1,15

PROPRIÉTÉS
Agoniste morphinique.

INDICATIONS
Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés.

CONTRE-INDICATIONS
Enfant (moins de 15 ans), insuffisance respiratoire grave, hypersensibilité à la **méthadone**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Nécessité d'une prise en charge médico-psycho-sociale conjointe. Risque de syndrome de sevrage aigu en cas d'interruption brutale du traitement. Surveillance plus particulière des sujets âgés ou présentant une pathologie somatique grave (asthme, insuffisance respiratoire, rénale, hépatique ou surrénalienne, hypothyroïdie, diabète).
Grossesse : évaluation du rapport bénéfice/risque pour la mère et l'enfant, risque de sevrage chez le nouveau-né.
Allaitement : pourrait prévenir le risque de sevrage aigu chez le nouveau-né.

EFFETS SECONDAIRES
Troubles respiratoires (dépression voire arrêt respiratoire si surdosage), cardiaques (flush facial, bradycardie, palpitations, hypotension artérielle avec risque de choc voire d'arrêt cardiaque si surdosage), troubles neuropsychiques (euphorie, agitation, somnolence, céphalées, vertiges), digestifs (constipation, nausées, vomissements, spasmes des voies biliaires), génito-urinaires (dysurie, troubles de la libido), allergiques (urticaire, prurit, œdèmes), hypersudation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Alcool, **agonistes/antagonistes morphiniques** (syndrome de sevrage), autres dérivés morphiniques (dépression respiratoire), dépresseurs du SNC, **IMAO**, **antidépresseurs** sérotoninergiques, **cimétidine**, **rifampicine**, **phénytoïne** (sevrage), acidifiant et alcalinisant urinaires.

TOXICOMANIES (4)

Toxicomanie au cannabis

Le cannabis est la drogue illicite la plus répandue au monde et peut provoquer une « ivresse cannabique » (sensation de bien-être, désinhibition, dépersonnalisation-déréalisation, bouffée délirante) lors d'intoxications aiguës. L'usage chronique de cette substance a des conséquences psychiques (syndrome « amotivationnel ») et somatiques (céphalées, vomissements, tachycardie, hypotension artérielle orthostatique), mais n'entraîne pas de dépendance physique. Le principal risque est celui du passage à une consommation d'opiacés. Le risque relatif de développement d'une schizophrénie est de 6, sans préjuger d'une quelconque relation causale.

Aspects médico-légaux

Les soins aux toxicomanes sont régis par la loi du 31 décembre 1970 qui comprend un volet répressif (trafic et usage illicite de substances vénéneuses) et un volet médico-social qui incite le toxicomane à se sevrer, soit spontanément soit par le biais d'un signalement effectué par les services médico-sociaux à la DDASS. Enfin, l'injonction thérapeutique (obligation de soins décidée par le Procureur de la République) permet au toxicomane d'éviter une sanction pénale mais reste une disposition contestée.

CONSENSUS

[1] Modalités de sevrage chez les toxicomanes dépendant des opiacés, *1998*, Anaes

MORPHINE (SEVRAGE AUX OPIACÉS) (2)

■ Buprénorphine

SUBUTEX					
Prescription sur ordonnance sécurisée pour une durée de 28 j	7 cp. sublinguaux à 0,4 mg	2,89	I	65 %	0,41
Mise en route du traitement : 0,8 à 2 mg/j en une prise, 4 h au moins après la dernière prise de stupéfiants	7 cp. sublinguaux à 2 mg	6,93	I	65 %	0,99
Augmentation des doses à 16 mg/j en une prise selon la réponse clinique	7 cp. sublinguaux à 8 mg	20,01	I	65 %	2,86

PROPRIÉTÉS

Agoniste/antagoniste morphinique (analgésique-opioïde).

INDICATIONS

Traitement substitutif d'une pharmacodépendance majeure aux opiacés.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la **buprénorphine**, enfant (moins de 15 ans), insuffisance respiratoire ou hépatique sévère, intoxication alcoolique aiguë et delirium tremens.
Grossesse : déconseillé.
Allaitement : déconseillé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque de pharmacodépendance, détournement du traitement par usage en IV. À utiliser avec précaution chez l'insuffisant respiratoire, rénal ou hépatique.

EFFETS SECONDAIRES

Constipation, céphalées, insomnies, asthénie, somnolence, nausées, vomissements, hypotension orthostatique, sueurs, dépression respiratoire.
Certains toxicomanes utilisent la **buprénorphine** (***SUBUTEX***) en injection IV après avoir dissous les cp. dans de l'eau ou du jus de citron. Des infections et des hépatites cytolytiques ont été rapportées par cette voie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Alcool (somnolence), dépresseurs du SNC, **IMAO**.

SUICIDE (TENTATIVE DE)

Le passage à l'acte suicidaire (tentative de suicide ou TS) n'est jamais un geste anodin et traduit l'échec des capacités d'élaboration psychique d'un sujet face à un conflit. Motif fréquent de consultation en urgence (150 000 TS par an en France), il constitue un geste qui, lorsqu'il aboutit, entraîne environ 15 000 décès par an. 95 % des TS se font par ingestion médicamenteuse (**paracétamol**, **benzodiazépines**), associée dans un cas sur deux à de l'alcool, et/ou par phlébotomie. 60 % des suicides aboutis sont la conséquence d'une pendaison ou de l'utilisation d'une arme à feu. La question principale est, en urgence, celle de l'indication d'une hospitalisation, appréciée essentiellement en évaluant le risque de récidive suicidaire.

Facteurs de risque de récidive suicidaire

Caractéristiques générales

L'âge (adolescent, sujet âgé), le sexe masculin, l'isolement familial (célibataire, veuf, rupture affective) ou social (chômage, difficultés scolaires), l'existence d'antécédents personnels et/ou familiaux de tentative d'autolyse, l'existence d'une pathologie somatique grave associée.

Caractéristiques psychopathologiques

Schizophrénie, délire chronique, épisode dépressif, trouble grave de la personnalité (état limite, psychopathie), alcoolisme, toxicomanie.

Caractéristiques de l'idéation et du geste suicidaire

Absence de facteur déclenchant, caractère impulsif ou, au contraire, notion de préméditation, moyen utilisé (arme à feu, pendaison), présence d'idées délirantes, sentiment de désespoir, absence de critique du geste.

Prise en charge du sujet suicidant en urgence

- Traitement en rapport avec le moyen utilisé pour la TS (lavage gastrique, charbon, antidotes spécifiques).
- Traitement symptomatique.
- Recherche de toxiques et alcoolémie.
- Évaluation de la quantité de médicaments et/ou de toxiques absorbés.

Avis psychiatrique lorsque le sujet est conscient afin d'évaluer le risque suicidaire et de proposer une hospitalisation en milieu spécialisé, au besoin sous contrainte (HDT), afin d'isoler le sujet et de mettre en route un suivi psychothérapique et/ou un traitement chimiothérapique lorsqu'il existe une pathologie psychiatrique sous-jacente.

Rhumatologie – Orthopédie

SOMMAIRE

MALADIES

Douleur en rhumatologie (1) 1870
Douleur en rhumatologie (2) 1871
Douleur en rhumatologie (3) 1872
Douleur en rhumatologie (4) 1873
Douleur en rhumatologie (5) 1874

MÉDICAMENTS

Antalgiques usuels (1) - aspirine, salicylés (1) 1876
Antalgiques usuels (2) - aspirine, salicylés (2) - pharmacologie 1877
Antalgiques usuels (3) - paracétamol (1) .. 1878
Antalgiques usuels (4) - paracétamol (2) .. 1879
Associations d'antalgiques (1) - avec codéine 1880
Associations d'antalgiques (2) - avec dextropropoxyphène 1881
Associations d'antalgiques (3) - avec caféine et autres (1) 1882
Associations d'antalgiques (4) - avec caféine et autres (2) 1883
Antalgiques dérivés des anti-inflammatoires non stéroïdiens (1) 1884
Antalgiques dérivés des anti-inflammatoires non stéroïdiens (2) 1885
Antalgiques purs (1) - floctafénine 1886
Antalgiques purs (2) - néfopam 1887
Antalgiques opiacés (1) - Sels morphiniques (1) 1888
Antalgiques opiacés (2) - Sels morphiniques (2) 1889
Antalgiques opiacés (3) - Sels morphiniques (3) 1890
Antalgiques opiacés (4) - Sels morphiniques (4) 1891
Antalgiques opiacés (5) - Sels morphiniques (5) 1892

Antalgiques opiacés (6) - Sels morphiniques (6) 1893
Antalgiques opiacés (7) - Autres opiacés (1) 1894
Antalgiques opiacés (8) - Autres opiacés (2) 1895
Association tramadol + paracétamol 1896

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (1) 1898
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (2) 1899
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (3) 1900
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (4) 1901
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (5) 1902
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (1) - arylcarboxyliques (1) 1903
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (2) - arylcarboxyliques (2) 1904
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (3) - arylcarboxyliques (3) - pharmacologie .. 1905
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (4) - oxicams 1906
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (5) - indoliques 1907
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (6) - pyrazolés 1908
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (7) - inhibiteurs préférentiels COX 2 1908
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (8) - inhibiteurs sélectifs COX 2 1909
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (9) - inhibiteurs préférentiels et sélectifs COX 2 - pharmacologie 1910
Gels anti-inflammatoires (1) 1911
Gels anti-inflammatoires (2) 1912
Gels anti-inflammatoires (3) - pharmacologie 1913

Corticothérapie générale (1) 1914
Corticothérapie générale (2) 1915
Corticoïdes par voie orale (1) 1916
Corticoïdes par voie orale (2) - pharmacologie 1917
Corticothérapie locale - infiltrations (1) . 1918
Corticoïdes injectables par voie locale (1) 1919
Corticothérapie locale - infiltrations (2) . 1920
Corticoïdes injectables par voie locale (2) - pharmacologie 1921
Corticothérapie locale - infiltrations (3) . 1922
Corticoïdes par voie parentérale 1923
Corticothérapie locale - infiltrations (4) . 1924
Arthrose 1925
Arthrose des doigts 1926
Antiarthrosiques symptomatiques d'action lente (1) 1927
Arthrose du genou (1) 1928
Antiarthrosiques symptomatiques d'action lente (2) 1929
Arthrose du genou (2) 1930
Antiarthrosiques symptomatiques d'action lente (3) 1931
Visco-supplémentation 1932
Visco-supplémentation (1) 1933
Visco-supplémentation (2) - pharmacologie 1934

Syndrome fémoro-patellaire 1935
Arthrose de la hanche (1) 1936
Arthrose de la hanche (2) 1937
Arthrose de la hanche (3) 1938
Arthrose de la hanche (4) 1939
Cervicalgies (1) aiguës - torticolis 1940
Cervicalgies (2) chroniques - cervicarthrose 1942
Dorsalgies chroniques - dorsago 1944
Névralgie cervico-brachiale (1) 1946
Névralgie cervico-brachiale (2) 1947
Lumbago (1) 1948
Lumbago (2) 1949
Lombalgies (1) 1950
Lombalgies (2) 1951
Névralgie crurale - cruralgie 1952
Névralgie du fémoro-cutané 1953
Névralgie sciatique (1) 1954
Névralgie sciatique (2) 1955
Névralgie sciatique (3) 1956
Névralgie sciatique (4) 1957
Canal lombaire étroit 1958
Scolioses 1959
Monoarthrites inaugurales 1960
Polyarthrite inaugurale 1961
Chondrocalcinose articulaire 1961
Goutte (1) 1962
Goutte (2) 1964
Goutte (3) 1966
Polyarthrite rhumatoïde (1) 1968
Polyarthrite rhumatoïde (2) 1969
Polyarthrite rhumatoïde (3) 1970
Polyarthrite rhumatoïde (4) 1972
Polyarthrite rhumatoïde (5) 1974
Polyarthrite rhumatoïde (6) 1976
Polyarthrite rhumatoïde (7) 1978
Polyarthrite rhumatoïde (8) 1980
Polyarthrite rhumatoïde (9) 1982
Polyarthrite rhumatoïde (10) 1984
Polyarthrite rhumatoïde (11) 1986
Rhumatisme psoriasique 1996
Syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter 1997
Spondylarthrite ankylosante (1) 1998
Spondylarthrite ankylosante (2) 1999
Myorelaxants (1) 1941
Myorelaxants (2) 1943
Antigoutteux (1) - colchicine 1963
Antigoutteux (2) - inhibiteurs de l'uricosynthèse 1965
Antigoutteux (3) - uricosuriques 1967
Antimalarique 1971
Salazopyridine 1971
Méthotrexate 1973
Acide folique 1975
Léflunomide (1) 1977
Léflunomide (2) - pharmacologie 1979
Sels d'or 1981
Dérivés thiolés 1983
Anti-TNF-alpha (1) 1985
Anti-TNF-alpha (2) 1987
Anti-TNF-alpha (3) 1988
Anti-TNF-alpha (4) 1989
Anti-TNF-alpha (5) 1990
Anti-TNF-alpha (6) 1991
Anti-TNF-alpha (7) 1992
Anti-TNF-alpha (8) 1993
Antagoniste du récepteur de l'IL-1 1994
Antilymphocyte B CD20 1995

Rhumatisme post-angineux, post-streptococcique 2000
Artérite temporale (maladie de Horton) 2001
Pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) . 2002
Lupus érythémateux systémique (1) 2003
Lupus érythémateux systémique (2) 2004
Lupus érythémateux systémique (3) 2005
Périartérite noueuse 2006
Polymyosite - dermatomyosite 2007
Sclérodermie 2008
Tendinites et tendinopathies 2009
Tendinites du membre supérieur - Périarthrite scapulo-humérale 2010
Tendinites du membre inférieur - Périarthrite de hanche 2011
Talalgie (épine calcanéenne) - myoaponévrosite plantaire 2012
Ténosynovites 2013
Syndrome du canal carpien 2014
Syndrome du tunnel métatarsien (maladie de Morton) 2015
Bursites et hygromas 2016
Kystes synoviaux 2017
Rétraction capsulaire - capsulite rétractile de l'épaule 2018
Fibromyalgie - Syndrome polyalgique idiopathique diffus 2019
Coccygodynie 2020
Infections ostéo-articulaires (1) 2022
Infections ostéo-articulaires (2) 2023
Arthrites septiques à germes banals 2024
Spondylodiscites infectieuses 2025
Ostéomyélite aiguë 2026
Algodystrophie réflexe (1) 2027
Algodystrophie réflexe (2) 2028
Maladie de Paget (1) 2030
Maladie de Paget (2) 2032
Ostéoporose (1) 2034
Ostéoporose (2) 2036
Ostéoporose (3) 2038
Ostéoporose (4) 2039
Ostéoporose (5) 2040
Ostéoporose (6) 2042
Ostéoporose (7) 2044
Ostéoporose (8) 2046
Ostéoporose (9) 2048
Ostéomalacie 2052
Antidépresseur tricyclique - antalgique . 2021
Calcitonine 2029
Biphosphonates (maladie de Paget) (1) . 2031
Biphosphonates (maladie de Paget) (2) - pharmacologie 2033
Calcium (1) 2035
Calcium (2) - pharmacologie 2037
Modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux Œstrogènes (SERM) 2041
Calcium + vitamine D3 2043
Biphosphonates (ostéoporose) (1) 2045
Biphosphonates (ostéoporose) (2) 2047
Biphosphonates (ostéoporose) (3) - pharmacologie 2049
Hormones parathyroïdiennes (ostéoporose) 2050
Ranélate de strontium (ostéoporose) 2051
Vitamine D (1) 2053
Vitamine D (2) - métabolites (1) 2054

Vitamine D (3) - métabolites (2) 2055

Épiphysites, apophysites de croissance - maladies de Scheuermann, d'Osgood-Schlatter 2056
Tumeurs osseuses bénignes 2057
Pathologie musculaire du sportif - Élongation, rupture, ostéome, syndrome de loge 2058
Pubalgies, tendinopathie des adducteurs 2059
Hydarthrose post-traumatique 2060
Hypercalcémie 2062

Biphosphonates (hypercalcémie) (1) 2063
Biphosphonates (hypercalcémie) (2) 2064
Biphosphonates (hypercalcémie) (3) - pharmacologie 2065

Métastases osseuses des cancers (1) 2066
Métastases osseuses des cancers (2) - de la prostate 2067
Métastases osseuses des cancers (3) - du sein et de la thyroïde 2068

Antiœstrogènes 2069

Inhibiteurs de l'aromatase (1) 2070
Inhibiteurs de l'aromatase (2) 2071
Progestatifs 2072

DOULEUR EN RHUMATOLOGIE (1)

Les affections qui relèvent de la rhumatologie se caractérisent essentiellement par 2 types de symptômes : la douleur et l'atteinte de la fonction articulaire, dont la combinaison aboutit à une impotence fonctionnelle plus ou moins importante.
La prise en charge des patients est différente selon l'expression de la symptomatologie, soit aiguë, soit chronique.

Douleur aiguë

Douleur articulaire aiguë

La douleur de l'accès goutteux, ou de la poussée de bursite calcaire, se caractérise par son caractère explosif, l'intensité particulière de la douleur et de l'impotence.
L'inflammation y est extrême et c'est là que le traitement anti-inflammatoire est le plus brillant sur la sédation de la douleur, le plus rapide, qu'il s'agisse de la **colchicine**, d'un **AINS** ou d'une courte corticothérapie.
Les **antalgiques** ne sont qu'un simple appoint thérapeutique.

Douleur rachidienne aiguë du lumbago

Caractéristique par son intensité et par l'impotence qu'elle entraîne, c'est une douleur « mécanique » dont la durée sera en général inférieure à 1 sem.
Le repos, les **antalgiques**, les **myorelaxants** ont souvent autant d'effet qu'un **AINS**, sans en avoir les dangers potentiels.

Névralgies d'origine disco-rachidienne

L'inflammation existe, mais la douleur y est parfois l'élément prédominant à prendre en compte, dont la durée moyenne est connue.
Excruciante ou lancinante, la douleur subit des recrudescences « mécaniques » liées aux mouvements dans la sciatique, des recrudescences « inflammatoires » nocturnes au début des cruralgies et de nombreuses névralgies cervico-brachiales.
Le traitement doit être adapté à l'intensité des symptômes, à leur horaire : prescription de l'**antalgique** le plus puissant au moment où la douleur est ou risque d'être la plus forte ; c'est la recrudescence nocturne qui conduit à prescrire un anti-inflammatoire puissant (corticothérapie orale ou intradurale) dans les névralgies hyperalgiques.
Le traitement doit aussi être adapté dans le temps en fonction du temps d'évolution de la névralgie : c'est la durée prolongée de certaines sciatiques, plus souvent que l'existence d'un déficit neurologique, qui conduit à envisager un geste thérapeutique chirurgical sur le disque.

Ostéalgies

La douleur de la fracture de contrainte est localisée, « mécanique », et peut s'accompagner de signes inflammatoires locaux. Son traitement est « mécanique » : immobilisation jusqu'à consolidation dans des délais habituellement connus.
La douleur du tassement vertébral ostéoporotique est celle d'une fracture, liée au mouvement, à la toux, etc. La consolidation se fait en 6 à 8 sem., l'impotence douloureuse dépasse rarement 3 sem. Le repos relatif, les **antalgiques usuels** suffisent presque toujours.

Délai moyen de guérison des névralgies

DÉLAI DE GUÉRISON	SCIATIQUE	CRURALGIE	NÉVRALGIE CERVICO-BRACHIALE
6 sem.	50 %	55 %	50 %
8 sem.			80 %
12 sem.	70 %	85 %	
Délai plus long	95 %	97 % ou plus	près de 100 %
Nécessité d'opérer	5 %	très rarement	exceptionnellement

DOULEUR EN RHUMATOLOGIE (2)

Douleur chronique

D'intensité en général subaiguë ou modérée, son évolution, prolongée sur des mois ou des années, se fait souvent sur un mode cyclique, avec des ondes évolutives. Elle nécessite pour être correctement combattue de prendre en considération :
– son **intensité** ;
– l'**impotence qui peut l'accompagner** ;
– son **évolution** dans le temps ; on ne traitera pas de la même façon le fond douloureux permanent d'une gonarthrose et la poussée congestive qui en émaille souvent l'évolution ;
– son **horaire** et ses facteurs d'aggravation.

La raideur matinale douloureuse des grands rhumatismes inflammatoires chroniques doit être combattue par la prescription d'un anti-inflammatoire à une heure telle qu'il ait son maximum d'efficacité à ce moment.
Les douleurs de démarrage, la limitation douloureuse de la marche des arthroses de la hanche et du genou, pourront bénéficier de la prescription ponctuelle d'un **antalgique** avant une sortie pour la faciliter.

Douleurs neuropathiques périphériques

Il est schématiquement possible, avec une optique neurologique, de distinguer les douleurs en :
– douleurs neuropathiques, liées à un dysfonctionnement du système nerveux, elles-mêmes d'origine centrale ou d'origine périphérique (DNP) ;
– douleurs nociceptives, dues à des lésions de tissus non nerveux ; aiguës ou chroniques, elles affectent : articulations, muscles, os, etc.
Toutefois, en pratique courante, les deux mécanismes sont fréquemment intriqués : douleurs mixtes.
Les douleurs neuropathiques périphériques sont fréquentes en rhumatologie. L'atteinte du système nerveux périphérique est responsable, quand elle se prolonge, d'une perturbation du système nerveux central, ce qui a des applications thérapeutiques. Il en est ainsi au cours des formes prolongées de radiculalgies (sciatique, cruralgie, névralgie cervico-brachiale), de syndromes canalaires, de neuropathies au cours de vascularites, du diabète, ou d'origine iatrogène ; voire au cours d'un syndrome douloureux complexe régional (algodystrophie réflexe).

Diagnostic

Pour apprécier et reconnaître une DNP il est possible d'utiliser le questionnaire DN4 (*cf. schéma ci-dessous*), établi par la Société française de rhumatologie:

Conséquences thérapeutiques

Lorsque les douleurs ne sont pas contrôlées par les thérapeutiques usuelles (**antalgiques**, **AINS**), ou qu'elles leur échappent, il est alors possible de s'adresser aux médications recommandées dans les DNP.
– **antalgiques opiacés** (**tramadol**) ;
– **antiépileptiques** (**carbamazépine** : ***TÉGRÉTOL***, **prégabaline** : ***LYRICA***);
– **antidépresseurs** (**imipraniques** : ***ANAFRANIL***, ***TOFRANIL*** ; l'efficacité des **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine** est moindre) ;
– ou méthodes non médicamenteuses (stimulation électrique cutanée par exemple, etc.).

Façon dont le patient vit (avec) sa douleur

Il nous semble intéressant de donner ici l'exemple des lombalgies chroniques au cours desquelles plusieurs travaux ont confirmé l'importance des formes avec troubles psychopathologiques ou psychiatriques associés aux facteurs organiques : près de 40 % des cas de lombalgies.
L'analyse de ces formes permet de noter la fréquence des signes de dépression confirmée et de critères d'anxiété. Ces signes peuvent être la cause principale de la pérennisation des symptômes ; ne pas en tenir compte, dès le premier contact avec le patient, exposerait à des échecs thérapeutiques, sans parler de la surconsommation de prescriptions et d'actes médicaux, voire chirurgicaux.

DOULEUR EN RHUMATOLOGIE (3)

Questionnaire DN4

QUESTION 1: la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	?	?
2. Sensation de froid douloureux	?	?
3. Décharges électriques	?	?

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	?	?
5. Picotements	?	?
6. Engourdissements	?	?
7. Démangeaisons	?	?

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	?	?
9. Hypoesthésie à la piqûre	?	?

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	?	?

OUI = 1 point NON = 0 point Score du Patient : /10

Si le score du patient est ≥ 4, il est probable que la douleur ait une composante neuropathique.

Douleur chronique et morphiniques

L'objectif de la prescription de **morphiniques** au long cours est seulement de réduire l'intensité de la douleur.

Cette prescription est exceptionnelle en rhumatologie, et doit suivre un certain nombre de règles.

La cause de la douleur doit être bien identifiée, et les douleurs mal définies, sans support organique prouvé ou avec facteurs psychologiques prédominants doivent être exclues.

Les autres **antalgiques** de niveau I et II doivent avoir été inefficaces auparavant.

Un antécédent de toxicomanie doit avoir été écarté.

Un seul médecin doit être responsable du traitement, tant pour la prescription initiale que pour le suivi.

Le produit choisi doit être administré en continu, avec renforcement en période d'activité ou de douleur. La posologie sera progressivement adaptée, et en cas de non-réponse à l'augmentation des doses, la prescription sera arrêtée.

Le suivi doit être très régulier, tous les 28 j, et l'efficacité et la tolérance analysées attentivement.

Le traitement de la douleur doit tenir compte des modalités évolutives et de l'histoire naturelle des affections lorsqu'elle est connue.

DOULEUR EN RHUMATOLOGIE (4)

Bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs non cancéreuses [1]

Si l'intérêt du recours aux opioïdes forts (opiacés) est aujourd'hui reconnu dans le traitement des douleurs chroniques nociceptives d'origine cancéreuse, le rapport bénéfice/-risque d'une telle prescription dans le traitement de douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) doit être évalué avec précision afin de ne pas utiliser un médicament qui pourrait soit être inefficace ou peu efficace, soit provoquer des effets indésirables délétères, voire entraîner le patient vers un état de dépendance physique et/ou psychique.

Traitement

Il comporte 3 volets :
– le traitement étiologique lorsqu'il existe ;
– le traitement symptomatique, toujours nécessaire, qui repose sur le repos articulaire, les médications antalgiques et anti-inflammatoires principalement ;
– la prise en compte du contexte : personnel (vécu de la douleur ; antécédents et contre-indications thérapeutiques), social et familial, professionnel.

Classification de la douleur

Il existe plusieurs classifications possibles. Celle préconisée par l'OMS pour les douleurs chroniques cancéreuses, comporte 3 niveaux successifs. Ils correspondent :
– pour le **niveau I** à des douleurs légères à modérées ;
– pour le **niveau II** (II a et II b) à des douleurs modérées à sévères et/ou à l'échec des **antalgiques** utilisés pour le niveau I ;
– pour le **niveau III**, à des douleurs intenses et/ou à l'échec des **antalgiques** utilisés pour le niveau II.

> Cette classification peut servir de référence en pathologie rhumatologique, mais elle doit en pratique être adaptée à chaque cas particulier.

Classification des médicaments

Selon les modalités de prescription

La législation française classe les médicaments selon les modalités de prescription. Les **antalgiques** participent à cette classification. Certains, dont le **paracétamol**, ne figurent sur aucune liste ; leur vente est libre, mais le conditionnement en est généralement réduit. Pour les autres ils figurent sur les listes suivantes.

► *Liste I*
Prescription sur simple ordonnance, non renouvelable, sauf en cas de mention expresse contraire. La délivrance se fait pour 30 j au maximum, sur présentation de l'ordonnance.

► *Liste II*
Prescription sur simple ordonnance, renouvelable sur présentation de l'ordonnance, sauf en cas de mention expresse contraire. La délivrance se fait par fraction de 30 j, et l'ordonnance doit dater de moins de 3 mois.

► *Liste des stupéfiants (voir ci-après)*

Selon la composition pharmacologique

Les **antalgiques** peuvent être classés selon leur composition pharmacologique.

► *Antalgiques non morphiniques*
Ce sont ceux que l'on peut qualifier d'usuels : **paracétamol**, **salicylés**, **analgésiques** de la famille des **anti-inflammatoires non stéroïdiens** ; ils font partie des **antalgiques** de niveau I. Signalons les **antalgiques** purs : **floctafénine** (***IDARAC***, par voie orale), **néfopam** (***ACUPAN***, par voie IM), beaucoup moins utilisés en pratique rhumatologique.

► *Antalgiques opioïdes faibles*
Ils ne donnent lieu, pour un usage normal, ni à accoutumance ni à assuétude : **codéine**, **dextropropoxyphène**, qui sont généralement prescrits en association avec le **paracétamol**. Fréquemment utilisés en rhumatologie, ils font partie des **antalgiques de niveau II a** et sont, ou non, inscrits sur la liste I ou la liste II. Parmi les **antalgiques de niveau II b** , on trouve des produits qui ne peuvent être délivrés qu'après prescription sur ordonnance sécurisée (***TEMGÉSIC***), et d'autres qui peuvent être délivrés sur ordonnance simple (**tramadol**).

► *Opiacés majeurs*
Ce sont les alcaloïdes naturels de l'opium et les dérivés semi-synthétiques de l'opium, les analgésiques de synthèse « majeurs », dont la prescription est réglementée (ordonnance sécurisée, règle des 7 j, des 14 j ou des 28 j). Ils font partie des **antalgiques de niveau III**.

DOULEUR EN RHUMATOLOGIE (5)

Règles de prescription

Quelle que soit l'affection justifiant la prescription, et indépendamment des contre-indications spécifiques à chaque produit et des précautions rendues nécessaires par le patient et ses antécédents, un certain nombre de modalités se retrouvent ; en particulier une *hiérarchie d'utilisation* peut être suivie, de la douleur la plus modeste à la douleur la plus intense.

Antalgiques simples, aspirine et paracétamol

Il est préférable de commencer par eux :
– à la dose de 0,5 à 1 g, 1 à 3 fois/j, de préférence aux repas ;
– sous l'une quelconque de leurs formes commerciales et galéniques orales ;
– en choisissant celle dont le patient a fait l'expérience préalable ou dont il pense (objectivement ou subjectivement) qu'elle lui donne de meilleurs résultats ;
– en privilégiant éventuellement certaines formes, comme par exemple, une **aspirine** à délitement intestinal (***ASPIRINE pH 8***) pour bénéficier d'une action maximale décalée de quelques heures après la prise ;
– en associant éventuellement **aspirine** et **paracétamol**.

Antalgiques de niveau II

Lorsque la douleur est insuffisamment calmée par ces médications ou lorsque d'emblée on pense qu'elles ne suffiraient pas, il est légitime d'y associer, ou de prescrire exclusivement, un **antalgique** de niveau II, à base de dérivés **opioïdes** faibles.
Ex. : ***DI-ANTALVIC***, 1 à 2 gél., 1 à 3 fois/j, ou ***LINDILANE*** 1 à 2 cp. 1 à 3 fois/j, etc.

Dérivés des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Entre les deux catégories précédentes nous isolerons les analgésiques dérivés des **AINS**, qui sont, ou non, sur la liste II, selon le conditionnement.
- À la dose de 1 à 2 cp. x 1 à 3/j.
- Soit dérivés de l'**ibuprofène** : ***ADVIL***, ou ***NUREFLEX***, ou ***NUROFEN***.
- Soit dérivés du **kétoprofène** : ***TOPREC***, etc.

Il ne faut pas les associer aux **AINS** pour ne pas potentialiser le risque gastroduodénal iatrogène.

> Ces médications sont généralement prescrites pour une durée limitée, quelques jours à quelques semaines, mais parfois pour une durée très prolongée. Leurs effets secondaires éventuels doivent de ce fait être pris en considération lors de la prescription, qui doit rester particulière à un patient donné.

Opiacés majeurs

Ils ont en rhumatologie, hormis en cas de métastases osseuses de cancers, des indications relativement limitées et brèves :
– *jamais* dans les rhumatismes abarticulaires ;
– *pratiquement jamais* dans les formes hyperalgiques des rhumatismes inflammatoires chroniques, dans les formes rebelles et inopérables de l'arthrose, et après avis préalable d'une consultation multidisciplinaire de la douleur ;
– *parfois* au cours des névralgies aiguës : dans certaines formes réellement hyperalgiques de sciatique, dans les cruralgies et les névralgies cervico-brachiales, à l'acmé de la douleur, dans les premières semaines de leur évolution. Cette prescription est donc *a priori* limitée dans le temps et ne doit pas être négligée. Le choix du produit étant affaire d'habitude du prescripteur et de la tolérance éventuelle du patient.

La prescription de **morphiniques** au long cours, dont l'objectif est seulement de réduire l'intensité de la douleur, est exceptionnelle en rhumatologie, et doit suivre un certain nombre de règles (*cf.* Douleur en rhumatologie (3)).

CONSENSUS

[1] Mise au point du bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses, *Afssaps*, 2004, www.agmed.sante.gouv.fr

NOTES

ANTALGIQUES USUELS (1) - ASPIRINE, SALICYLÉS (1)

■ Acide acétylsalicylique et assimilés

ASPÉGIC					
Douleurs d'intensité légère à modérée : posologie variable, inférieure ou égale à 3 g/j d'**acide acétylsalicylique**	20 sach. 500 mg 20 sach. 1 g 30 sach. 1 g	2,43 4,07 6,81		65 % 65 % NR	0,12 0,20 0,23
Affections rhumatismales : posologie éventuellement plus élevée, 4 g/j (voire jusqu'à 6 g/j)					
ASPÉGIC INJECTABLE Voie parentérale : IM profonde, IV ou en perf.	6 fl. pdre. + sol. 500 mg 6 fl. pdre. + sol. 1 g	5,78 9,28		65 % 65 %	0,96 1,55
ASPIRINE pH 8					
Idem ***ASPÉGIC***	20 cp. gastro-résist. 0,5 g 50 cp. gastro-résist. 0,5 g	1,33 2,14		65 % 65 %	0,07 0,04
CATALGINE					
Idem ***ASPÉGIC***	20 sach. 500 mg 20 sach. 1 g	3,76 5,64		NR NR	0,19 0,28
ASPIRINE UPSA					
Idem ***ASPÉGIC***	20 cp. séc. efferv. 500 mg	3,44		65 %	0,17
ASPRO					
Idem ***ASPÉGIC***	20 cp. 500 mg 36 cp. séc. efferv. 500 mg	3,83 7,14		NR NR	0,19 0,20
ASPIRISUCRE					
Idem ***ASPÉGIC***	12 cp. à croquer 400 mg	5,98		NR	0,50

ANTALGIQUES USUELS (2) - ASPIRINE, SALICYLÉS (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Antalgique périphérique, antipyrétique, anti-inflammatoire à dose élevée.
Antiagrégant plaquettaire à dose faible.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou d'états fébriles. Affections rhumatismales.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie avérée à l'**aspirine** et aux **AINS**.
Ulcère gastroduodénal évolutif ou antécédents.
Toute maladie hémorragique et si risque hémorragique.
Interactions médicamenteuses : autres **AINS**, anticoagulants oraux, si ≥ 3 g/j, **méthotrexate** à dose ≥ 15 mg/sem., etc.
Grossesse : contre-indiqués à partir du 6e mois ; avant, uniquement si nécessaire et en traitement ponctuel.
Allaitement : déconseillés.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce sont celles des **AINS**, plus antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'hémorragie digestive, d'asthme ; insuffisance rénale, métrorragies ou ménorragies, dispositif intra-utérin.
Compte tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire, rapide et durable, prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical, même mineur.

EFFETS SECONDAIRES

Sur le système nerveux central : bourdonnements d'oreille, baisse de l'acuité auditive, céphalées (surdosage).
Gastro-intestinaux : ulcère, hémorragies patentes ou occultes ; douleurs abdominales.
Hématologiques : syndromes hémorragiques avec augmentation du TS, persistant 4 à 8 j après l'arrêt de l'**aspirine**.
Réaction d'hypersensibilité : œdème de Quincke, urticaire, asthme, anaphylaxie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

– Autres **AINS** : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique ; association déconseillée.
– **Anticoagulants oraux** : augmentation du risque hémorragique. **Salicylés** à faible dose : surveillance du TS ; à fortes doses : contre-indication.
– **Héparines** : augmentation du risque hémorragique ; association déconseillée.
– Antidiabétiques (insuline, **chlorpropamide**) : majoration du risque hypoglycémiant.
– **Glucocorticoïdes** : diminution de la salicylémie en cours de traitement, majoration à l'arrêt du **corticoïde**.
– **Diurétiques** : précautions d'emploi si fortes doses de **salicylés** (hydratation, fonction rénale).
– **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion** : précautions d'emploi si fortes doses de **salicylés** (hydratation, fonction rénale). Réduction de l'effet antihypertenseur.
– **Méthotrexate** : contre-indiqué si dose > 15 mg/sem. ; au-dessous, surveillance hebdomadaire de l'hémogramme, accrue chez le sujet âgé et si fonction rénale altérée.
– **Uricosuriques** (**probénécide**) : diminution de l'effet uricosurique ; association déconseillée.
– **Interféron alpha** : risque d'inhibition de l'action de l'interféron ; association déconseillée.
– **Topiques gastro-intestinaux** : augmentation de l'excrétion rénale des salicylés ; à prendre en compte.
– Dispositif intra-utérin : risque de moindre efficacité, controversé, à prendre en compte.

ANTALGIQUES USUELS (3) - PARACÉTAMOL (1)

Paracétamol

CLARADOL					
Traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles	16 cp. efferv. 500 mg 16 cp. séc. 500 mg	1,80 1,60		65 % 65 %	0,11 0,10
DAFALGAN					
Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles Selon les symptômes : 1 à 3 g/j (4 h entre 2 prises) jusqu'à 4 g/j si nécessaire	16 gél. 500 mg 10 sup. 600 mg 8 cp. séc. 1 g	1,74 1,97 1,74		65 % 65 % 65 %	0,11 0,20 0,22
DOLIPRANE					
Idem ***DAFALGAN***	16 cp. 500 mg 12 sach. 500 mg 16 cp. efferv. 500 mg 8 sup. 1 g 8 cp. 1 g 8 sach. 1 g	1,74 1,74 1,80 1,97 1,80 1,80		65 % 65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,11 0,15 0,11 0,25 0,23 0,23
DOLITABS					
Idem ***DAFALGAN***	12 cp. orod. 500 mg	3,47		NR	0,29
EFFERALGAN					
Idem ***DAFALGAN***	8 cp. efferv. 1 g 16 cp. séc. 500 mg 16 cp. efferv. 500 mg	1,80 1,74 1,80		65 % 65 % 65 %	0,23 0,11 0,11
DOLKO					
Idem ***DAFALGAN***	12 sach. 500 mg 16 cp. séc. 500 mg 8 cp. 1 g	1,74 1,74 1,68		65 % 65 % 65 %	0,15 0,11 0,21
PARALYOC					
Idem ***DAFALGAN***	10 cp. à suc. 250 mg 16 cp. à suc. 500 mg	1,93 2,60		65 % 65 %	0,19 0,16
PERFALGAN					
Traitement de courte durée des douleurs d'intensité modérée, en particulier en postopératoire, et traitement de courte durée de la fièvre, lorsque la voie IV est cliniquement justifiée par l'urgence A. et adolescent > 50 kg : 1 g jusqu'à 4 fois/j Respecter un intervalle d'au moins 4 h entre 2 administrations Éviter la voie centrale	12 fl. 100 mL à10 mg/mL (1 g)	HOP			

ANTALGIQUES USUELS (4) - PARACÉTAMOL (2)

PROPRIÉTÉS
Antalgique périphérique et antipyrétique.

INDICATIONS
Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

CONTRE-INDICATIONS
Allergie au **paracétamol**.
Insuffisance hépatocellulaire.
Grossesse et **allaitement** : autorisé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
En cas d'insuffisance rénale sévère, les prises doivent être espacées de 8 h.
En cas de régime désodé, tenir compte de l'apport de sel dans les comprimés effervescents (environ 400 mg de Na/cp.).
En cas de régime hypoglucidique, tenir compte de la présence de saccharose dans certains sachets de poudre.
PERFALGAN : éviter la voie centrale.

EFFETS SECONDAIRES
Rares cas d'accidents allergiques : rashs cutanés avec érythème ou urticaire, nécessitant l'arrêt du traitement.
Rares cas d'anomalies biologiques hépatiques, hépatites exceptionnelles (surdosage).
Exceptionnels cas de thrombopénie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
La prise de **paracétamol** peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique et le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase.

ASSOCIATIONS D'ANTALGIQUES (1) - AVEC CODÉINE

■ Paracétamol + codéine

CODOLIPRANE					
Paracétamol 400 mg + **Codéine** 20 mg jusqu'à 6 cp./j	16 cp. séc.	2,67		65 %	0,17
DAFALGAN CODÉINE					
Paracétamol 500 mg + **Codéine** 30 mg jusqu'à 6 cp./j	16 cp.	2,54	I	65 %	0,16
LINDILANE					
Paracétamol 400 mg + **Codéine** 25 mg jusqu'à 6 cp./j	16 cp.	2,54		65 %	0,16
EFFERALGAN CODÉINÉ					
Paracétamol 500 mg + **Codéine** 30 mg jusqu'à 6 cp./j	16 cp. efferv.	2,72	I	65 %	0,17
CLARADOL CODÉINÉ					
Paracétamol 500 mg + **Codéine** 20 mg jusqu'à 6 cp./j	16 cp. séc.	2,49		65 %	0,16
ALGISÉDAL					
Paracétamol 400 mg + **Codéine** 25 mg jusqu'à 6 cp./j	16 cp.	2,49	I	65 %	0,16

PROPRIÉTÉS

Association d'antalgiques périphérique et central, dont l'effet est potentialisé ; antipyrétique.

INDICATIONS

Douleurs modérées ou intenses ne répondant pas à l'utilisation d'**antalgiques** périphériques.

CONTRE-INDICATIONS

Celles du **paracétamol** + celles de la **codéine** :
– insuffisance respiratoire ;
– hypersensibilité à la **codéine**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Celles du **paracétamol** + celles de la **codéine**:
– absorption d'alcool déconseillée ;
– sportifs : risque de réaction positive des tests de contrôle antidopage ;
– prudence en cas de conduite et d'utilisation de machines.

Grossesse : éviter pendant le 1er trimestre.
Allaitement : éviter.

EFFETS SECONDAIRES

Ceux du **paracétamol** + ceux de la **codéine** :
– états vertigineux, somnolence ;
– constipation ;
– nausées, vomissements ;
– bronchospasme, dépression respiratoire ;
– réactions cutanées allergiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Celles du **paracétamol** surtout.

ASSOCIATIONS D'ANTALGIQUES (2) - AVEC DEXTROPROPOXYPHÈNE

■ Dextropropoxyphène + paracétamol

DI-ANTALVIC					
paracétamol 400 mg + **dextropropoxyphène** 30 mg En moyenne 4 gél./j Dans les algies rebelles ≤ 6/j, régulièrement réparties, en respectant un intervalle de 4 h entre les prises	20 gél.	2,36	I	65 %	0,12
PROPOFAN					
paracétamol 400 mg + **dextropropoxyphène** 27 mg + **caféine** 30 mg 1 cp. à renouveler si nécessaire Ne pas dépasser 6 cp./j	20 cp.	2,35	I	65 %	0,12
DIOALGO					
paracétamol 400 mg + **dextropropoxyphène** 30 mg Idem ***DI-ANTALVIC***	20 gél.	2,06	I	65 %	0,10

PROPRIÉTÉS

Dextropropoxyphène : opioïde, antalgique central.
Paracétamol : analgésique périphérique.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée.

CONTRE-INDICATIONS

Allaitement.
Allergie au **dextropropoxyphène** ou au **paracétamol**.
Insuffisance rénale sévère ou hépatocellulaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : en traitement bref et en respectant les doses préconisées.
Allaitement : à éviter chez les patientes traitées par les tranquillisants, les **antidépresseurs** ou des dépresseurs du système nerveux central, et ceux à tendance suicidaire.
Éviter les prises d'alcool.
Sportifs : risque de réaction positive aux tests de contrôle antidopage.
Prudence en cas de conduite et d'utilisation de machines.

EFFETS SECONDAIRES

Ceux du **paracétamol** plus :
– nausées, vomissements ; constipation, douleurs abdominales ; céphalées, asthénie, euphorie, troubles mineurs de la vision, vertiges, somnolence, désorientation ;
– hypoglycémie parfois grave, chez les sujets âgés, diabétiques ou insuffisants rénaux ;
– hépatite cholestatique ou mixte.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Celles du **paracétamol** plus **carbamazépine** (***TÉGRÉTOL***) : risque de surdosage.
NB : Le **dextropropoxyphène** pourrrait progressivement être retiré du marché.

ASSOCIATIONS D'ANTALGIQUES (3) - AVEC CAFÉINE ET AUTRES (1)

■ Paracétamol + caféine

CLARADOL 500 CAFÉINE					
Paracétamol 500 mg + **caféine** 50 mg 1 à 2 cp. x 1 à 3/j	16 cp. efferv. séc. 16 cp. quadriséc.	2,06 1,97		65 % 65 %	0,13 0,12

PROPRIÉTÉS

Caféine : stimulant central, potentialisant l'effet antalgique du **paracétamol**.

INDICATIONS

Traitement symptomatique d'affections douloureuses et/ou fébriles.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie au **paracétamol**.
Insuffisance hépatocellulaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Celles du **paracétamol**.
Tenir compte de la teneur en sodium des comprimés effervescents (environ 400 mg de Na/cp.).
Sportifs : risque de réaction positive aux tests de contrôle antidopage en cas d'absorption simultanée de thé, café.

EFFETS SECONDAIRES

Ceux du **paracétamol** + ceux de la **caféine** : possibilité d'excitation, insomnie, palpitations.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Celles du **paracétamol** (dosage de l'acide urique), et celles de la caféine : interaction avec **énoxacine**, **ciprofloxacine** et **norfloxacine** (risque de surdosage en **caféine**).

ASSOCIATIONS D'ANTALGIQUES (4) - AVEC CAFÉINE ET AUTRES (2)

■ Acide acétylsalicylique + paracétamol + opium + codéine + belladone + dextropropoxyphène

SÉDASPIR					
ac. acétylsalicylique 500 mg + **caféine** 50 mg + **codéine** 20 mg 1 à 2 cp. x 1 à 3 /j ; ne pas dépasser 6 cp./j	20 cp.	5,41		NR	0,27
PRONTALGINE					
ac. acétylsalicylique 400 mg + **caféine** 50 mg + **codéine** 20 mg 1 à 2 cp. x 1 à 3/j ; ne pas dépasser 6 cp./j	12 cp. 18 cp.	5,25 6,41		NR NR	0,44 0,36
LAMALINE					
3 à 5 gél./j (ne pas dépasser 2 gél. par prise, ni 10 gél./j) 1 sup. x 1 à 3 /j (les prises doivent être espacées d'au moins 4 h)	16 gél. **paracétamol** 500 mg + **opium** 15 mg + **caféine** 30 mg 10 sup. **paracétamol** 300 mg + **opium** 10 mg + **caféine** 50 mg	2,06 3,24	II II	35 % 35 %	0,13 0,32

PROPRIÉTÉS

Paracétamol : analgésique périphérique.
Opium et **codéine** : analgésique central.
Belladone : antispasmodique.
Caféine : stimulant central.

INDICATIONS

Traitement symptomatique d'affections douloureuses.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement** : contre-indiqués (**belladone**, **opium**).
Celles du **paracétamol** plus : adénome prostatique avec rétention urinaire, risque de glaucome avec fermeture de l'angle.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réduire les doses chez le sujet âgé et chez l'insuffisant respiratoire chronique.
Sportifs : risque de réaction positive des tests de contrôle antidopage.
Conduite et utilisation de machines.

EFFETS SECONDAIRES

Ceux du **paracétamol**, plus ceux :
– liés à la **belladone** : sécheresse de la bouche, trouble de l'accommodation, tachycardie ;
– liés à l'**opium** : majoration d'une tendance à la constipation ;
– liés à la **caféine** : possibilité d'excitation, insomnie, palpitations.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Liées à la **morphine** : association d'alcool déconseillée. Prendre en compte les associations avec d'autres dépresseurs du système nerveux central et d'autres **morphiniques**.
Liées à la **caféine** : interaction avec **énoxacine** (déconseillée), **ciprofloxacine** et **norfloxacine** (risque de surdosage en caféine).

ANTALGIQUES DÉRIVÉS DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (1)

■ Ibuprofène

ADVIL					
ADVIL 200 Antalgique : 2 à 6 cp./j ***ADVIL 400*** Antalgique : 1 à 3 cp./j	20 cp. 200 mg 30 cp. 200 mg 20 cp. 400 mg	1,87 2,51 2,43	II	65 % 65 % 65 %	0,09 0,08 0,12
NUREFLEX					
Antalgique : 2 à 6 cp./j Antalgique : 1 à 4 gél./j	30 cp. 200 mg 30 gél. 300 mg	2,28 3,99	II	65 % 65 %	0,08 0,13
BRUFEN					
Antalgique : 1 à 3/j	30 cp. 400 mg	3,11	II	65 %	0,10
SPIFEN					
Antalgique : 2 à 6 cp./j	20 cp. 400 mg	2,76	II	65 %	0,14

PRESCRIPTION

Certains **anti-inflammatoires non stéroïdiens** sont commercialisés à faible dose et prescrits à titre antalgique.
Il s'agit de produits qui sont, ou non, sur la liste II, selon le conditionnement.
Ces médications sont généralement prescrites pour une durée limitée, quelques jours à quelques semaines, mais parfois pour une durée très prolongée.

> Certains peuvent être vendus sans ordonnance, et être ainsi à l'origine d'autoprescription, source possible de complications, en particulier gastroduodénales, s'ils sont associés à un autre anti-inflammatoire.

Leurs effets secondaires éventuels doivent de ce fait être pris en considération lors de la prescription, qui doit toujours rester particulière à un patient donné.

PROPRIÉTÉS

Anti-inflammatoire non stéroïdien, antalgique, antipyrétique.

POSOLOGIE

La dose initiale est de 200 à 400 mg, soit 1 à 2 cp. ou gél. à 200 mg, puis si nécessaire la prise est renouvelée toutes les 6 h, sans dépasser 1 200 mg/j, soit 6 cp. ou gél. à 200 mg/j.

INDICATIONS

Elles sont limitées au traitement symptomatique des douleurs d'intensité moyenne à modérée et/ou des états fébriles.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : contre-indication à partir du 6e mois. à éviter avant.
Allaitement : prescription à éviter.
Réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).
Allergie avérée à l'**ibuprofène** et aux substances d'activité proche (autres **anti-inflammatoires non stéroïdiens**) : la survenue de crise d'asthme a été observée chez certains sujets, notamment allergiques à l'**aspirine**.
Ulcère gastroduodénal en évolution.
Insuffisance hépatocellulaire sévère.
Insuffisance rénale sévère.
Lupus érythémateux disséminé.

ANTALGIQUES DÉRIVÉS DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (2)

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En raison de la possibilité de manifestations gastro-intestinales graves, notamment chez les malades soumis à un traitement anticoagulant, il convient de surveiller particulièrement l'apparition d'une symptomatologie digestive. En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre le traitement.

L'**ibuprofène** doit être utilisé avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastroduodénal, hernie hiatale, hémorragies digestives).

En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, rénaux chroniques et cirrhotiques, chez les patients prenant un diurétique, après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie, particulièrement chez les sujets âgés.

En cas de troubles de la vue, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.

Au cours des traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la numération sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur l'apparition possible d'étourdissements attachés à l'emploi de ce médicament.

EFFETS SECONDAIRES

Effets gastro-intestinaux

Des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, troubles du transit, dyspepsies, hémorragies occultes ou non, ont été habituellement rapportés.

Réactions d'hypersensibilité

– Réactions dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème.
– Réactions respiratoires : la survenue de crise d'asthme peut être observée chez certains sujets, notamment allergiques à l'**aspirine** et aux **anti-inflammatoires non stéroïdiens**.

Effets sur le système nerveux central

– L'**ibuprofène** peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.

Autres effets

– Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés.
– Oligurie, insuffisance rénale.
– La découverte d'une méningite aseptique à l'**ibuprofène** doit faire rechercher un lupus ou une connectivite.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées :
– hépatiques : augmentation transitoire des transaminases ;
– hématologiques : agranulocytose, anémie hémolytique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations déconseillées

– Autres **AINS** (y compris les salicylés à fortes doses) : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif par synergie additive.
Anticoagulants oraux, **héparine** par voie parentérale et **antiagrégants plaquettaires** : augmentation du risque hémorragique par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale.
– Dispositif intra-utérin : possibilité de diminution d'efficacité.
– **Méthotrexate** (par extrapolation à partir d'autres **AINS**) : augmentation de toxicité hématologique, en particulier lorsqu'il est administré à fortes doses, supérieures à 15 mg/sem.
– **Lithium** (décrit avec d'autres **AINS**) : augmentation de la lithémie.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

– **Diurétiques** : risque d'insuffisance rénale aiguë chez le sujet déshydraté. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
– **Méthotrexate** (utilisé à des doses > 15 mg/sem.) : contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association, surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
– **Pentoxifylline** : augmentation du risque hémorragique. Contrôler plus fréquemment le temps de saignement.
– **Zidovudine** : risque de toxicité accrue sur la lignée rouge (action sur les réticulocytes) avec anémie sévère survenant 8 j après l'introduction de l'**AINS**. Contrôler la NFS et le taux de réticulocytes 8 à 15 j après le début du traitement par l'**AINS**.

Associations à prendre en compte

– **Antihypertenseurs** (**β-bloquants**, **inhibiteurs de l'enzyme de conversion**, **diurétiques**), par extrapolation à partir de l'**indométacine** : réduction de l'effet antihypertenseur.
– **Thrombolytiques** : augmentation du risque hémorragique.

ANTALGIQUES PURS (1) - FLOCTAFÉNINE

■ Floctafénine

IDARAC					
Douleur chronique : 2 à 3 cp./j Douleur aiguë : 2 cp. d'emblée, puis jusqu'à 4/j	20 cp. séc. 200 mg	3,36	II	35 %	0,17

PROPRIÉTÉS

Antalgique périphérique.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des affections douloureuses.

CONTRE-INDICATIONS

Accidents antérieurs d'hypersensibilité à la **floctafénine**.
β**-bloquants** (*cf.* Interactions).
Insuffisance cardiaque sévère.
Cardiopathies ischémiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : la surveillance dans l'espèce humaine n'a pas mis en évidence de malformations fœtales imputables au produit.
Allaitement : prescription à éviter.
Des allergies, cutanéomuqueuses ou générales, sont possibles. Souvent, elles ont été précédées par la survenue, lors d'une prise antérieure, de symptômes allergiques mineurs : fourmillements au niveau des paumes des mains ou de la plante des pieds, rougeur brusque du visage et du décolleté, éruption cutanée, picotements laryngés, sensation de malaise.

> Éviter la répétition de prises uniques, facteur de sensibilisation.

Insuffisance rénale : chez l'insuffisant rénal, les taux sériques augmentent légèrement ; la posologie utile pourra donc être légèrement abaissée.
L'acide floctafénique et les dérivés hydroxylés sont dialysables.

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

EFFETS SECONDAIRES

Rarement : accidents d'allure allergique :
– urticaire, œdème de Quincke ;
– accidents de type anaphylactique, 30 min en moyenne après la prise, avec fourmillements et sensation de cuisson des extrémités et du visage, érythème généralisé prurigineux, sensation de malaise, lipothymie, hypotension artérielle pouvant aller jusqu'au collapsus ;
– dyspnée de type asthmatiforme.

> Ces troubles peuvent se produire chez un sujet préalablement sensibilisé, sans antécédent allergique connu, avec un seul comprimé. Le traitement, non spécifique, est celui de toute réaction anaphylactique, en particulier l'utilisation d'**adrénaline** (avec les précautions habituelles) en cas de collapsus. Une corticothérapie et/ou l'administration d'**antihistaminiques** peuvent être indiquées, notamment en cas de dyspnée asthmatiforme ou d'œdème de Quincke.

Exceptionnellement :
– nausées et vomissements ;
– insuffisance rénale aiguë oligoanurique de mécanisme probablement immunoallergique ;
– somnolence chez certains sujets ;
– sensation de brûlure à la miction.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'association aux β**-bloquants** est contre-indiquée dans la mesure où, en cas d'hypotension ou de choc, ces produits réduisent les réactions cardiovasculaires de compensation.

ANTALGIQUES PURS (2) - NÉFOPAM

■ Néfopam

ACUPAN injectable					
Traitement symptomatique des affections douloureuses 20 mg/injection ; 120 mg/j jusqu'à toutes les 6 h par voie IM ou 4 h pour voie IV	5 amp. 2 mL (20 mg) IM profonde ou IV très lente	4,15	I	65 %	0,83

PROPRIÉTÉS

Antalgique non morphinique, d'action centrale.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des affections douloureuses.

CONTRE-INDICATIONS

Enfants de moins de 15 ans.
Convulsions ou antécédents de troubles convulsifs.
Risques de rétention urinaire liés à des troubles urétroprostatiques.
Risque de glaucome par fermeture d'angle.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

ACUPAN n'est ni un **morphinique** ni un antagoniste des morphiniques. De ce fait, arrêter un **morphinique** chez un patient physiquement dépendant risque d'aboutir à un syndrome de sevrage. ***ACUPAN*** n'accélère pas le sevrage d'un tel patient.
Précautions d'emploi chez l'insuffisant hépatique ou rénal.

Grossesse et **allaitement** : en l'absence de données, **ne pas prescrire**.

EFFETS SECONDAIRES

Ont été signalés par ordre décroissant de fréquence : sueurs, somnolence, nausées avec ou sans vomissements, malaise, ainsi que des manifestations de type atropinique sous forme de sécheresse buccale, tachycardie, palpitations, vertiges, rétention d'urine, excitabilité, irritabilité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains effets indésirables de l'***ACUPAN*** peuvent être majorés par les **sympathicomimétiques** ou **anticholinergiques**, notamment en cas d'administration concomitante de :
– **antispasmodiques atropiniques** ;
– **antiparkinsoniens anticholinergiques** ;
– **antidépresseurs imipraminiques**, et **neuroleptiques phénothiaziniques** ;
– **antihistaminiques H_1** ;
– **disopyramide**.

ANTALGIQUES OPIACÉS (1) - SELS MORPHINIQUES (1)

■ Sulfate de morphine

MOSCONTIN					
Posologie initiale, environ 30 à 60 mg/j 1 prise toutes les 12 h Adaptation toutes les 24 à 48 h Augmentation des doses de 50 % si douleur non contrôlée	14 cp. LP 10 mg 14 cp. LP 30 mg 14 cp. LP 60 mg 14 cp. LP 100 mg 14 cp. LP 200 mg	4,46 9,67 19,47 28,62 49,59	S S S S S	65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,32 0,69 1,39 2,04 3,54
SKÉNAN LP					
Idem ***MOSCONTIN***	14 gél. LP 10 mg 14 gél. LP 30 mg 14 gél. LP 60 mg 14 gél. LP 100 mg 14 gél. LP 200 mg	4,26 9,21 18,58 27,24 49,59	S S S S S	65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	0,30 0,66 1,33 1,95 3,54
ACTISKENAN					
Cette forme à libération immédiate est parfois utilisée en rhumatologie.	14 gél. 5 mg 14 gél. 10 mg 14 gél. 20 mg 14 gél. 20 mg	2,44 2,96 4,87 4,87	S S S S	65 % 65 % 65 % 65 %	0,17 0,21 0,35 0,35
KAPANOL LP					
1 prise/24 h Douleurs ne variant pas dans le nycthémère	7 gél. LP 20 mg 7 gél. LP 100 mg	3,67 13,22	S S	65 % 65 %	0,52 1,89
SÉVRÉDOL					
Nécessite 4 prises /j Peu utilisé en rhumatologie, surtout utilisé en cancérologie, en appoint au traitement de fond des douleurs cancéreuses	14 cp. 10 mg 14 cp. 20 mg	3,19 5,42	S S	65 % 65 %	0,23 0,39

ANTALGIQUES OPIACÉS (2) - SELS MORPHINIQUES (2)

PRESCRIPTION
Sur ordonnances sécurisées, règle des 28 j.

PROPRIÉTÉS
Analgésiques opioïdes, agissant sur le système nerveux central (action dose-dépendante), et sur le muscle lisse.

INDICATIONS
Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux analgésiques de niveau plus faible, en particulier douleurs cancéreuses.

CONTRE-INDICATIONS
Allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Avec les formes à libération prolongée, la dose journalière doit être répartie en 2 prises, le plus souvent équivalentes, à 12 h d'intervalle.
Il ne faut pas s'attarder plus de 24 à 48 h sur un palier qui s'avère inefficace. Le patient doit être vu de manière rapprochée tant que la douleur n'est pas contrôlée ; dans ce cas la posologie doit être augmentée de 50 % environ.
Réduire la posologie dans les cas suivants : insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, sujet âgé.
Prudence en cas de constipation, d'adénome prostatique avec risque de rétention urinaire, d'hypertension intracrânienne.
Sportifs : risque de réaction positive des tests de contrôle antidopage.
En raison de la baisse de vigilance induite par ce médicament, l'attention est attirée sur les risques liés à la conduite d'un véhicule et à l'utilisation d'une machine.
Grossesse : la **morphine**, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrite si besoin au cours de la grossesse. En fin de grossesse, en cas de prises ponctuelles élevées, de traitement chronique voire de toxicomanie, une surveillance néonatale doit être envisagée, afin de prévenir les risques de dépression respiratoire ou de sevrage chez l'enfant.
Insuffisance respiratoire décompensée, insuffisance hépatocellulaire sévère.
Association à la **buprénorphine**.

EFFETS SECONDAIRES
Les plus fréquents aux doses habituelles sont la somnolence, une confusion, des nausées et vomissements, une constipation. Les premiers sont transitoires, la constipation en revanche ne cède pas à la poursuite du traitement.
Tous ces effets sont prévisibles et doivent donc être anticipés afin d'optimiser le traitement ; ils peuvent nécessiter une thérapeutique correctrice.
On peut également noter : sédation, excitation, cauchemars, plus spécialement chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations ; dépression respiratoire ; rétention urinaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Association contre-indiquée : agonistes-antagonistes morphiniques (**buprénorphine**, **nalbuphine**, **pentazocine**) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
Association déconseillée avec l'alcool : majoration de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques.
Association à prendre en compte : dépresseurs du système nerveux central tels que autres dérivés morphiniques (**analgésiques** et **antitussifs**), **antidépresseurs sédatifs**, **antihistaminiques H_1** sédatifs, **barbituriques**, **benzodiazépines**, **anxiolytiques** autres que benzodiazépines, **neuroleptiques**, **clonidine** et apparentés : majoration de la dépression centrale (sédation et respiration).

ANTALGIQUES OPIACÉS (3) - SELS MORPHINIQUES (3)

■ Chlorhydrate de morphine

MORPHINE LAVOISIER CHLORHYDRATE					
Injectable	10 amp. à 10 mg	10,29	S	65 %	1,03
MORPHINE COOPER					
Solution buvable	100 amp. à 10 mg	49,50	S		0,50
MORPHINE RENAUDIN					
Injectable	100 amp. à 10 mg	HOP	S		

■ Fentanyl

DUROGÉSIC					
1 patch à garder 72 h	5 patchs 12 µg/h	26,51	S	65 %	5,30
	5 patchs 25 µg/h	36,80	S	65 %	7,36
	5 patchs 50 µg/h	60,63	S	65 %	12,13
	5 patchs 75 µg/h	82,04	S	65 %	16,41
	5 patchs 100 µg/h	99,54	S	65 %	19,91

PROPRIÉTÉS
Analgésique central.

CONTRE-INDICATIONS
À adapter dans le contexte du traitement des douleurs cancéreuses chroniques.
Insuffisance respiratoire, syndrome abdominal aigu d'origine inconnue, insuffisance hépatocellulaire grave, traumatisme crânien et hypertension intracrânienne, état convulsif, intoxication alcoolique aiguë, delirium tremens, **IMAO**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Sujet âgé.
Insuffisance hépatique.
Accoutumance.

EFFETS SECONDAIRES
Constipation, nausées, vomissements, confusion.
Sédation, excitation, délire, hallucinations, rétention urinaire, dépression respiratoire, augmentation de la pression intracrânienne, de la voie biliaire principale.
Dépendance physique, psychique, syndrome de privation.

ANTIDOTE
Naloxone ou **nalorphine** : 0,4 mg IV.

ANTALGIQUES OPIACÉS (4) - SELS MORPHINIQUES (4)

■ Hydromorphone

SOPHIDONE					
1 dose de 4 mg est approximativement équivalente à 30 mg de **sulfate de morphine**.	14 gél. 4 mg	13,57	S	65 %	0,97
	14 gél. 8 mg	25,31	S	65 %	1,81
	14 gél. 16 mg	44,90	S	65 %	3,21
	14 gél. 24 mg	61,36	S	65 %	4,38

PROPRIÉTÉS

Analgésique stupéfiant agoniste sélectif des récepteurs μ.

INDICATIONS

Traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la **morphine**.

CONTRE-INDICATIONS

Absolues :
– Douleur aiguë.
– Insuffisance respiratoire décompensée.
– Enfant de moins de 7 ans.
– Insuffisance hépatocellulaire sévère.
– Épilepsie non contrôlée.
– Allaitement.
– **Buprénorphine**, **nalbuphine** et **pentazocine** (*cf.* Interactions).
– **IMAO**, sélectifs ou non.

Relatives :
– Grossesse.
– Alcool ou médicaments contenant de l'alcool.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les gélules doivent être avalées entières sans être mâchées, à 12 h d'intervalle.
En cas de traitement prolongé, l'arrêt brutal peut entraîner un syndrome de sevrage, caractérisé par les symptômes suivants : anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées, arthralgies. On évitera l'apparition de ce syndrome de sevrage par une diminution progressive des doses.
L'hydromorphone doit être utilisée avec précaution dans les cas suivants :
– Insuffisant rénal et insuffisant hépatique ;
– Insuffisant respiratoire : la fréquence respiratoire sera surveillée attentivement. La somnolence constitue un signe d'appel d'une décompensation ;
– Sujet âgé : en réduisant notamment la posologie initiale ; risques de confusion, de constipation, de rétention urinaire ;
– Hypertension intracrânienne.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées :
– Agonistes-antagonistes morphiniques (**buprénorphine**, **nalbuphine**, **pentazocine**) ;
– **IMAO** sélectifs ou non : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique ; respecter un délai de 15 j avant la mise en route d'un traitement par l'**hydromorphone**.

Association déconseillée ou à prendre en compte :
– Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines ;
– Autres dépresseurs du système nerveux central.

EFFETS SECONDAIRES

Les plus fréquents aux doses habituelles sont la somnolence, une confusion, des nausées et vomissements, une constipation. Les premiers sont transitoires et leur persistance doit faire rechercher une cause associée. La constipation, en revanche, ne cède pas à la poursuite du traitement. Tous ces effets sont prévisibles et doivent donc être anticipés.
On peut également noter :
– Sédation, excitation, cauchemars, plus spécialement chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations ;
– Dépression respiratoire ;
– Augmentation de la pression intracrânienne, qu'il convient de traiter dans un premier temps ;
– Rétention urinaire en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale.

ANTALGIQUES OPIACÉS (5) - SELS MORPHINIQUES (5)

■ Oxycodone

OXYCONTIN					
Posologie quotidienne totale à répartir en 2 prises, le plus souvent équivalentes, à 12 h d'intervalle	28 cp. LP à 10 mg	15,12	S	65 %	0,54
	56 cp. LP à 10 mg		S		
	28 cp. LP à 20 mg	29,75	S	65 %	1,06
	56 cp. LP à 20 mg		S		
	28 cp. LP à 40 mg	55,45	S	65 %	1,98
	56 cp. LP à 40 mg		S		
	28 cp. LP à 80 mg	87,94	S	65 %	3,14
	56 cp. LP à 80 mg		S		

PROPRIÉTÉS

Analgésique opioïde, l'**oxycodone** est un agoniste opioïde pur.
Son action antalgique est similaire qualitativement à celle de la **morphine**, comme ses actions sur les muscles lisses, les centres respiratoires et la toux.
10 mg d'**oxycodone** par voie orale sont équivalents à 20 mg de **morphine** orale.

INDICATIONS

Douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans).

CONTRE-INDICATIONS

Absolues :
– Enfant de moins de 18 ans.
– Hypersensibilité connue à l'**oxycodone**, ou à l'un des composants de ce médicament.
– Insuffisance respiratoire décompensée.
– Insuffisance hépatocellulaire sévère.
– Allaitement.
– **Buprénorphine**, **nalbuphine**, **pentazocine**.
Relatives : grossesse, alcool.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'oxycodone doit être utilisée avec précaution dans les cas suivants :
– Hypovolémie : risque de collapsus.
– Insuffisance rénale, insuffisance hépatique.
– Insuffisance respiratoire, en particulier lorsque d'autres traitements antalgiques d'action centrale sont prescrits simultanément.
– Sujets âgés, en particulier en cas de confusion, constipation, coprescriptions, pathologie urétroprostatique.
– Hypertension intracrânienne.
– Sportifs : l'**oxycodone** induit une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

EFFETS SECONDAIRES

Les effets indésirables les plus fréquents aux doses habituelles sont prévisibles et doivent donc être anticipés afin d'optimiser le traitement : constipation, somnolence, confusion, nausées et vomissements.On peut également noter :
– sédation, excitation, cauchemars, plus spécialement chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations ;
– céphalées, vertiges ;
– dépression respiratoire, avec, au maximum, apnée ;
– augmentation de la pression intracrânienne ;
– dysurie et rétention urinaire.
De rares hypotensions ou bradycardies graves ont été décrites.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées : agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine).
Associations déconseillées ou à prendre en compte :
– Alcool.
– Autres dépresseurs du système nerveux central, notamment en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines.

ANTALGIQUES OPIACÉS (6) - SELS MORPHINIQUES (6)

Détermination de la dose de *DUROGÉSIC* :

1) Patient n'ayant jamais reçu de **morphine** : utiliser le dispositif 25 µg/h lors de l'administration initiale.

2) Pour les patients ayant déjà reçu de la **morphine** : calculer la dose analgésique (mg) à l'aide du tableau suivant, sur 24 h.

Dose analgésique (mg) équivalent à 30 mg de morphine orale

Produit	IM	Orale
Morphine	10	
Buprénorphine	0,3	0,8 (sublinguale)

3) Extrapoler les doses de ***DUROGÉSIC*** à partir du tableau suivant.

Morphine orale mg/jour	***DUROGÉSIC*** */72 h	**Morphine**	
		IV mg/j	SC mg/j
30	12 µg/h	10	15
60	25 µg/h	20	30
120	50 µg/h	40	60
180	75 µg/h	60	90
240	100 µg/h	80	120
300	125 µg/h	100	150
360	150 µg/h	120	180
420	175 µg/h	140	210
480	200 µg/h	160	240
540	225 µg/h	180	270
600	250 µg/h	200	300
660	275 µg/h	220	330
720	300 µg/h	240	360
780	325 µg/h	260	390
840	350 µg/h	280	420
900	375 µg/h	300	450
960	400 µg/h	320	480

* L'évaluation initialede l'effet analgésique du ***DUROGÉSIC*** nepeut se faire qu'après un port de 24 à 72 h d'un dispositif transdermique.

ANTALGIQUES OPIACÉS (7) - AUTRES OPIACÉS (1)

■ Buprénorphine

TEMGÉSIC					
1 à 2 cp. par prise, en moyenne x 3/j	20 cp. sublingual 0,2 mg 50 cp. sublingual 0,2 mg 10 amp. 0,3 mg	10,25 HOP HOP	I I I	65 %	0,51

■ Nalbuphine

NALBUPHINE SERB					
1/2 à 1 amp. IV, IM ou SC toutes les 3 à 6 h jusqu'à 8 amp./j	10 amp. de 20 mg/2 mL	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Analgésique central, de longue durée d'action, avec des propriétés de type agoniste-antagoniste morphinique.

INDICATIONS

Douleurs intenses, en particulier postopératoires et néoplasiques.

MODE D'ADMINISTRATION

Les comprimés ne doivent pas être avalés ni croqués ; les placer sous la langue et les laisser se dissoudre lentement.

PRESCRIPTION

Sur ordonnances sécurisées, règle des 28 j.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : innocuité non démontrée.
Allaitement : passage dans le lait.
Insuffisances respiratoire sévère, et hépatocellulaire grave.
Intoxication alcoolique aiguë et delirium tremens.
Association à la **morphine** (*cf.* Interactions) et aux **IMAO**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réduire la posologie dans les cas suivants : insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, sujet âgé.
Sportifs : risque de réaction positive aux tests de contrôle antidopage.
En raison du risque de somnolence il est déconseillé de conduire un véhicule et d'utiliser une machine.

EFFETS SECONDAIRES

Habituellement : somnolence, nausées, vomissements, sueurs, lipothymies et sensations vertigineuses.
Plus rarement dépression respiratoire.
Très rarement hallucinations.
Risque faible de dépendance physique et psychique (utilisation abusive).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées : **morphine**, **IMAO**.
Association déconseillée avec l'alcool : majoration de l'effet sédatif des **analgésiques morphiniques**.
Association à prendre en compte : dépresseurs du système nerveux central (*cf.* **Sulfate de morphine**, plus haut).

ANTALGIQUES OPIACÉS (8) - AUTRES OPIACÉS (2)

■ Tramadol

TOPALGIC					
Posologie variable ; dose initiale 100 mg Ne pas dépasser 400 mg/j	30 gél. 50 mg 100 gél. 50 mg 5 amp. 100 mg	5,35 HOP HOP	I I I	65 %	0,18
TOPALGIC LP Idem **TOPALGIC** Sujets âgés de 65 à 75 ans : 1 cp. 100 mg matin et soir	30 cp. LP 100 mg 30 cp. LP 150 mg 30 cp. LP 200 mg	13,40 18,99 22,29	I I I	65 % 65 % 65 %	0,45 0,63 0,74
CONTRAMAL					
Idem **TOPALGIC** Dose d'attaque de 100 mg Ne pas dépasser 600 mg/j	30 gél. 50 mg 100 gél. 50 mg 5 amp. 100 mg	5,35 HOP HOP	I I I	65 %	0,18
CONTRAMAL LP Posologie variable ; dose initiale 100 mg Ne pas dépasser 400 mg/j	30 cp. LP 100 mg 30 cp. LP 150 mg 30 cp. LP 200 mg	13,40 18,99 22,29	I I I	65 % 65 % 65 %	0,45 0,63 0,74
MONOCRIXO LP					
Posologie variable ; dose initiale 100 mg Ne pas dépasser 400 mg/j	15 gél. 100 mg 15 gél. 150 mg 15 gél. 200 mg	6,78 8,94 11,12	I I I	65 % 65 % 65 %	0,45 0,60 0,74

PROPRIÉTÉS

Analgésique opioïde, central. Les autres effets des opioïdes sont moindres.

INDICATIONS

Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : innocuité non démontrée.
Allaitement : contre-indication par prudence.
Hypersensibilité connue au **tramadol** ou aux opiacés.
Intoxication aiguë ou surdosage avec des dépresseurs du SNC, dont l'alcool.
Insuffisances respiratoire sévère et hépatocellulaire grave.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Consommation d'alcool déconseillée.
Réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance respiratoire, si sujet âgé.
Prudence en cas d'hypertension intracrânienne.
Sportifs : risque de réaction positive des tests de contrôle antidopage.
En raison du risque de somnolence il est déconseillé de conduire un véhicule et d'utiliser une machine.

EFFETS SECONDAIRES

Habituellement : nausées, vomissements, somnolence, céphalées, vertiges, hypersudation, sécheresse buccale, constipation en cas de prise prolongée.
Plus rarement : douleurs abdominales ; rash ; asthénie, euphorie ; troubles mineurs de la vision.
Très rarement : anaphylaxie, convulsions (par abaissement du seuil épileptogène).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées : **IMAO**.
Association déconseillée avec l'alcool ; les **morphiniques** agonistes-antagonistes (**buprénorphine**), la **carbamazépine** et autres **inducteurs enzymatiques** ; les médicaments pouvant diminuer le seuil épileptogène.
Association à prendre en compte : dépresseurs du système nerveux central (*cf.* **sulfate de morphine**, plus haut), **antitussifs** en particulier chez le sujet âgé.
Antiacides : respecter un intervalle de 2 h entre leur prise et celle du **tramadol**.

ASSOCIATION TRAMADOL + PARACÉTAMOL

■ Tramadol + paracétamol

ZALDIAR					
Tramadol 37,5 mg + **paracétamol** 325 mg Traitement symptomatique des douleurs intenses à modérées ne répondant pas aux antalgiques périphériques utilisés seuls 1 à 2 cp. toutes les 4 à 6 h	20 cp. pell.	6,29	I	65 %	0,31
IXPRIM					
Tramadol 37,5 mg + **paracétamol** 325 mg Idem ***ZALDIAR***	20 cp. pell.	6,29	I	65 %	0,31

PROPRIÉTÉS

Antalgique de palier II, qui permet d'agir sur 3 niveaux de la douleur : en périphérie par le **paracétamol**, sur les récepteurs opioïdes centraux et les récepteurs monoaminergiques par le **tramadol**.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs intenses à modérées ne répondant pas aux antalgiques périphériques utilisés seuls. Réservé à l'adulte.
Dans la douleur d'origine dentaire, il est apparu que cette association a une efficacité supérieure à celle de chacun des composants pris isolément ; la tolérance semble également meilleure que celle du **tramadol**, utilisé seul.

CONTRE-INDICATIONS

Celles du **tramadol**, surtout, et celles du **paracétamol**.
Insuffisance rénale sévère.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Celles du **tramadol**, surtout, et celles du **paracétamol**.
Chez le sujet âgé de plus de 75 ans, il est recommandé d'espacer les prises de 9 h.
En cas d'insuffisance rénale modérée (clairance entre 10 et 30 mL/min) : augmenter de 2 fois l'intervalle entre les prises, soit toutes les 12 h.
Dans les douleurs chroniques s'assurer, le cas échéant avec des pauses thérapeutiques, que la poursuite du traitement est nécessaire.

EFFETS SECONDAIRES

Ceux du **tramadol**, surtout, et ceux du **paracétamol**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Celles du **tramadol**, surtout, et celles du **paracétamol**.

NOTES

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (1)

Règles de prescription

Les médications anti-inflammatoires sont utilisées pour lutter contre les mécanismes de l'inflammation, qu'elle soit locale ou généralisée et quelle qu'en soit la cause. Elles appartiennent à des classes chimiques différentes les unes des autres :

– **anti-inflammatoires stéroïdiens**, représentés essentiellement par des **glucocorticoïdes** naturels qui sont les hormones surrénaliennes et les **glucocorticoïdes** synthétiques, beaucoup plus souvent utilisés ;

– **anti-inflammatoires non stéroïdiens**, très nombreux : **dérivés pyrazoliques**, **dérivés arylcarboxyliques**, **dérivés indoliques**, **oxicams**, fénamates, etc., qui sont souvent doués également d'une action analgésique périphérique et d'une action antipyrétique ; **coxibs** récemment introduits sur le marché dont la toxicité digestive serait moindre (*cf.* Mode d'action).

– **dérivés salicylés**, utilisés beaucoup plus pour leur action analgésique que pour leur action anti-inflammatoire plus modeste ;

– autres médications utilisées pour leur effet anti-inflammatoire ; citons : **sels d'or**, **antipaludéens de synthèse**, **colchicine**, etc.

Règles de bon usage des AINS (Afssaps 2006 [1])

AVANT DE PRESCRIRE

• **Évaluer le risque digestif en recherchant les facteurs de risque**

Notamment : antécédents de saignement digestif ou de perforation sous **AINS** ; antécédents d'ulcère gastro-duodénal ou d'hémorragie.

• **Évaluer le risque cardiovasculaire.** Les **AINS** peuvent entraîner :

– une rétention hydrosodée (risque si antécédents d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque, d'œdèmes) ;

– une faible augmentation du risque thrombotique artériel.

En conséquence, les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique avérée, une artériopathie périphérique et/ou une pathologie vasculaire cérébrale, ainsi que ceux présentant des facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme, etc.), doivent faire l'objet d'une évaluation approfondie avant la prescription de tout AINS.

• **Évaluer le risque rénal**

Les **AINS** sont susceptibles d'induire une insuffisance rénale aiguë. Il convient donc d'être particulièrement attentif aux sujets traités par diurétiques, présentant un risque d'hypovolémie ou une altération de la fonction rénale.

LORS DE LA PRESCRIPTION

Le choix d'un **AINS** *doit se faire en tenant compte de son profil de sécurité d'emploi* (sur la base du Résumé des caractéristiques du produit) *et des facteurs de risque individuels du patient.*

Attention en cas de substitution d'un AINS par un autre.

Respecter les indications et la posologie

Les **AINS** *doivent toujours être prescrits et utilisés à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible.*

La poursuite du traitement par **AINS**, y compris par un **coxib**, ne se justifie pas en dehors des manifestations symptomatiques d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde.

• Respecter les contre-indications et les précautions d'emploi

• Prendre en compte le risque d'interaction médicamenteuse

SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

• Rechercher les effets indésirables, en particulier digestifs

• Être attentif aux éventuelles manifestations cutanées

CONSENSUS

[1] Rappel des règles de bon usage des AINS, *Afssaps*, 2006, www.agmed.sante.gouv.fr

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (2)

Principaux effets indésirables

ORGANE	EFFETS INDÉSIRABLES	SUJETS à RISQUE	PRÉCAUTIONS
Tube digestif	Nausées, épigastralgies Douleurs abdominales, diarrhées Ulcère gastrique ou duodénal Hémorragies digestives Perforations digestives	Sujets de plus de 65 ans Antécédents d'ulcère, de gastrite ou d'intolérance préalable ; tabagisme Ulcère et perforation peuvent se produire à n'importe quel moment, sans signe avant-coureur	**Antiacides** ou traitement protecteur (**misoprostol**, **inhibiteurs de la pompe à protons**)
Reins	Insuffisance rénale fonctionnelle Néphropathie interstitielle Syndrome néphrotique Rétention hydrosodée, hyponatrémie, hypokaliémie Aggravation d'une HTA	Sujets âgés, déshydratés Traitements associés : **diurétiques**, **IEC**	Surveillance de la fonction rénale
Bronches	Asthme, bronchospasme	Antécédents d'asthme à l'**aspirine**	Interrogatoire
Système nerveux	Acouphènes, surdité Céphalées, vertiges	**Aspirine** à dose toxique ***INDOCID***	Interrogatoire
Peau	Réactions allergiques prurigineuses Purpura vasculaire, syndromes de Lyell, de Stevens-Johnson, érythème polymorphe	Banales Graves	
Hématologie	Agranulocytose, thrombopénie, anémie, voire aplasie médullaire Troubles de la crase sanguine	**Phénylbutazone** Traitements associés	Indications, posologie, durée limitées (8 j) Au cours des traitements prolongés, contrôler la formule sanguine Compte tenu d'un effet antiagrégant plaquettaire durable, prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical, même mineur **Il est parfois conseillé d'arrêter un traitement AINS plusieurs jours avant une intervention chirurgicale**
Foie	Élévation banale des transaminases hépatite cytolytique, cholestatique, ou mixte		Surveillance biologique ALAT, ASAT, GGT, phosphatases alcalines

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (3)

Indications

Tous les syndromes comportant une inflammation, localisée ou généralisée :
– aiguë : la prescription sera alors relativement brève ;
– chronique : ils sont alors souvent utilisés à la dose minimale active, associés ou non à un traitement « de fond » de l'inflammation.
Ils ont souvent aussi une action antalgique propre, une action inhibitrice sur l'agrégation plaquettaire (sauf les **coxibs**).

Mode d'action

L'inhibition des prostaglandines et des leucotriènes est à la base de leur action anti-inflammatoire, mais aussi de certains de leurs effets indésirables. L'effet anti-inflammatoire des **AINS** « classiques » s'explique par le blocage de la cyclo-oxygénase 2 (COX 2) qui s'oppose à l'action pro-inflammatoire des prostaglandines. Malheureusement, ils inhibent en même temps la cyclo-oxygénase 1 (COX 1) qui elle a une action cytoprotectrice digestive en favorisant la synthèse des prostaglandines.
La dernière famille d'**AINS** (dits « coxibs ») agit sélectivement sur la cyclo-oxygénase 2, ne bloquant que l'action pro-inflammatoire des prostaglandines.

Absorption

Pour la plupart, ils sont absorbés par la muqueuse intestinale (voie orale ou rectale) ; ceux qui sont injectables par voie IM sont directement acheminés vers le foie.
Ils se distribuent à tout l'organisme et en particulier aux nerfs, aux séreuses, et aux organes glandulaires (digestifs).
Certains traversent la barrière placentaire, ce qui explique que la grossesse représente une contre-indication habituelle.
Métabolisés par le foie, ils sont éliminés par les reins ; leur demi-vie est variable : 6 à 72 h, selon le produit.

Effets indésirables

Certains sont particuliers à chaque famille, d'autres sont communs à toutes les familles chimiques.
C'est le cas de la toxicité gastrique, d'autant plus grande que l'action anti-inflammatoire est importante et peut justifier l'emploi de protecteurs gastriques ; la toxicité gastrique est augmentée chez le sujet âgé, les sujets tabagiques, et le risque hémorragique doit être constamment présent à l'esprit.

> La toxicité existe quelle que soit la voie d'introduction dans l'organisme.

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (4)

Modalités de prescription

Dans les affections aiguës un certain nombre de modalités communes se retrouvent.

La posologie initiale peut être maximale, dite « d'attaque », et après 2 j on prescrira une posologie moins élevée mais suffisante.
Ni la posologie, ni sa durée, ne peuvent être fixées d'avance, car elles dépendent de l'évolution et de la tolérance.

Dans tous les cas :
– respect des contre-indications classiques et de la BPC évidente de ne pas associer 2 **AINS** ;
– prendre des précautions en fonction du patient et de ses antécédents ;
– ne pas associer un **AINS** et un **antalgique dérivé des AINS** (***ADVIL***, ***NUROFEN***, ***TOPREC***, etc.).

Choix du produit

On ne peut définir de hiérarchie précise entre les différents **anti-inflammatoires non stéroïdiens**, l'essentiel étant d'obtenir un **équilibre entre l'efficacité et la tolérance**. Le choix du produit est guidé par :
– une préférence du patient (intolérance ou efficacité lors d'une prescription préalable) ;
– la chronopharmacologie : les **oxicams** se prescrivent en 1 seule prise quotidienne, ce qui est plus simple chez un sujet polymédicamenté, mais ils ont une demi-vie prolongée, ce qui constitue plutôt un inconvénient chez le sujet âgé ;
– des propriétés particulières : risque de *vertiges et de céphalées* plus grand avec l'***INDOCID***, *risque hématologique* avec la **phénylbutazone**, ces 2 produits étant le plus souvent prescrits quand les autres **AINS** ont été essayés auparavant sans succès.

À titre d'exemple on prescrira :
– ***FELDÈNE 20 mg*** : 1 gél. ou 1 cp. dispersible, 1 ou 2 fois/j pendant 2 j, puis 1 par jour pendant 4 à 8 j ; ou un autre **oxicam** de la même façon : ***BREXIN***, ***CYCLADOL***, ***TILCOTIL***, ***MOBIC 15 mg***, ou un générique;
– ou pendant les 2 à 6 premiers jours, ***VOLTARÈNE 50 mg***, ou ***PROFÉNID 100 mg***, ou ***CEBUTID 100 mg***, ou ***LODINE*** 100 mg, ou un générique : 1 cp. aux 3 repas, ou ***NAPROSYNE*** 500 mg, ou ***APRANAX*** 550 mg : 1 cp. matin et soir aux repas. Une dose moindre sera ensuite prescrite chaque fois que possible.

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (5)

Principales interactions médicamenteuses*

ASSOCIATION	RISQUE DE L'INTERACTION	PRÉCAUTIONS
+ autres **AINS**, + **antalgiques dérivés des AINS**	Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif	Association déconseillée **BPC**
+ **aspirine**	Risque hémorragique	Déconseillé si > 0,5 g/j **BPC**
+ **anticoagulants oraux**	Augmentation du risque hémorragique	Si Tt indispensable, adaptation des **AVK** à TP, INR
+ **héparines**	Augmentation du risque hémorragique	Si Tt indispensable, surveillance clinique et biologique pour les **héparines non fractionnées**
+ diurétiques	Insuffisance rénale aiguë si sujet déshydraté	Hydratation, surveillance de la fonction rénale (au début surtout)
+ **inhibiteurs de l'enzyme de conversion**	Insuffisance rénale aiguë si sujet déshydraté Diminution de l'effet antihypertenseur	Éviter l'association Si traitement indispensable, hydratation, surveillance de la fonction rénale (au début surtout)
+ β-**bloquants**	Réduction de l'effet antihypertenseur	À prendre en compte
+ **ticlopidine**	Risque hémorragique	Éviter l'association
+ **pentoxifylline**	Risque hémorragique	Surveillance clinique, contrôle TS
+ **lithium**	Surdosage	Déconseillé ou contrôle de la lithémie
+ **méthotrexate** à dose élevée (> 15 mg/sem., cancérologie)	Toxicité hématologique accrue (association contre-indiquée pour **phénylbutazone**, déconseillée pour **kétoprofène**)	Contre-indication (mais pas en rhumatologie : doses faibles, d'où simple surveillance biologique)
+ **ciclosporine**	Addition des effets néphrotoxiques, sujet âgé surtout	À prendre en compte
+ **zidovudine**	Toxicité hématologique (réticulocytes)	NFS et réticulocytes 8 et 15 j après le début du traitement
+ **sulfamides hypoglycémiants**	Risque d'hypoglycémie avec les pyrazolés	Éviter l'association
+ stérilet	Risque de grossesse par inefficacité	Prévenir la patiente

* Certains **AINS** ont en outre des interactions médicamenteuses propres, qui sont signalées avec chacun des produits.

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (1)
ARYLCARBOXYLIQUES (1)

■ Kétoprofène

PROFÉNID					
Rhumatismes inflammatoires chroniques ; poussées d'arthrose, de rhumatismes abarticulaires Posologies variables selon le tableau clinique : 100 à 300 mg/j	24 gél. 50 mg 30 cp. 100 mg 12 sup. 100 mg 6 amp. 100 mg pour IM	3,29 7,08 3,53 6,78	II II II II	65 % 65 % 35 % 35 %	0,14 0,24 0,29 1,13
PROFÉNID LP 200 mg Idem ***PROFÉNID***	14 cp. LP 200 mg 14 gél. LP 200 mg	8,24 8,65	II II	65 % 65 %	0,59 0,62
TOPREC					
1 à 3 cp./j	20 cp. 25 mg	3,07		65 %	0,15

■ Diclofénac

VOLTARÈNE					
Rhumatismes inflammatoires chroniques Poussées d'arthrose, de rhumatismes abarticulaires Posologies variables : 75 à 150 mg/j	30 cp. 25 mg 30 cp. 50 mg 10 sup. 100 mg 2 amp. 75 mg	2,12 4,67 3,08 1,40	II II II II	65 % 65 % 35 % 35 %	0,07 0,16 0,31 0,70
VOLTARÈNE LP Idem ***VOLTARÈNE***	30 cp. LP 75 mg 15 cp. LP 100 mg	10,21 6,71	II II	65 % 65 %	0,34 0,45
FLECTOR					
Idem ***VOLTARÈNE***	21 sach.-dose 50 mg	4,14	II	65 %	0,20

■ Acéclofénac

CARTREX					
Idem ***VOLTARÈNE*** 100 à 200 mg/j	30 cp. 100 mg	6,32	II	65 %	0,21

■ Diclofénac + misoprostol

ARTOTEC					
Traitement symptomatique des affections rhumatismales chez les patients à risque Posologie variable : 50 à 150 mg/j Traitement des poussées aiguës, limité à 10 j : 2 cp./j	30 cp. **diclofénac** 50 mg + **misoprostol** 0,2 mg 20 cp. **diclofénac** 75 mg + **misoprostol** 0,2 mg	12,61 9,78	I I	35 % 35 %	0,42 0,49

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (2)
ARYLCARBOXYLIQUES (2)

■ Naproxène

NAPROSYNE					
Rhumatismes inflammatoires chroniques ; poussées d'arthrose, de rhumatismes abarticulaires Posologies variables : 500 à 1 000 mg/j	12 cp. 250 mg 15 cp. 500 mg 15 cp. 750 mg 8 cp. 1 g 12 sup. 500 mg	1,97 4,99 7,29 4,86 4,22	II II II II II	65 % 65 % 65 % 65 % 35 %	0,16 0,33 0,49 0,61 0,35
APRANAX					
Idem ***NAPROSYNE***	10 cp. 275 mg 30 cp. 275 mg 16 sach. 500 mg 12 sup. 500 mg 16 cp. séc. 550 mg 15 cp. 750 mg	1,86 4,35 5,60 3,85 3,56 7,29	II II II II II II	65 % 65 % 65 % 35 % 65 % 65 %	0,19 0,15 0,35 0,32 0,22 0,49
ALEVE					
Idem ***NAPROSYNE***	20 cp. 220 mg	3,07	II	65 %	0,15

■ Ibuprofène

BRUFEN					
Rhumatismes inflammatoires chroniques ; poussées d'arthrose, de rhumatismes abarticulaires Posologies variables selon le tableau clinique : 1 200 à 2 400 mg/j	30 cp. pell. 400 mg	3,11	II	65 %	0,10

■ Flurbiprofène

CEBUTID					
Rhumatismes inflammatoires chroniques ; poussées d'arthrose, de rhumatismes abarticulaires Posologies variables selon le tableau clinique : 100 à 300 mg/j Proposé comme antiagrégant plaquettaire à demi-vie courte (relais **aspirine** ou **clopidogrel**) : 50 mg/j en 2 prises	30 cp. 50 mg 15 cp. 100 mg	4,04 4,04	II II	65 % 65 %	0,13 0,27
CEBUTID LP 200 mg Idem ***CEBUTID***	16 gél. LP 200 mg	8,75	II	65 %	0,55

■ Étodolac

LODINE					
Rhumatismes inflammatoires chroniques ; poussées d'arthrose, de rhumatismes abarticulaires Posologies variables selon le tableau clinique : 200 à 400 mg/j	30 cp. 200 mg 20 cp. 300 mg	8,39 7,99	II II	65 % 65 %	0,28 0,40

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (3) ARYLCARBOXYLIQUES (3) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique ; action inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines, et sur l'agrégation plaquettaire.

INDICATIONS

Traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques, et de certaines arthroses ; traitement de courte durée de poussées de rhumatisme abarticulaire, d'arthrite microcristalline, d'arthrose, de lombalgies, de cervicalgies, de radiculalgies sévères.

CONTRE-INDICATIONS

Celles des **AINS** en général, plus :
– **grossesse** : à partir du 6e mois ;
– **allaitement**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Celles des **AINS** en général, celles liées à la forme galénique.
Au cours des traitements prolongés, contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

EFFETS SECONDAIRES

Ceux des **AINS** en général.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Celles des **AINS** en général, et en particulier le **méthotrexate** à dose supérieure à 15 mg/sem.
Pour le **naproxène** : interférence possible avec le dosage urinaire des 17-cétostéroïdes et de l'acide 5-hydroxy-indolacétique (cesser l'administration 48 h avant le dosage).

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (4) - OXICAMS

■ Piroxicam

FELDÈNE					
Rhumatismes inflammatoires chroniques ; arthrose, rhumatismes abarticulaires Posologies variables selon le tableau clinique : 10 à 20 mg/j, en 1 seule prise ; rarement 40 mg/j ***FELDÈNE*** dispersible	30 gél. 10 mg 15 gél. 20 mg 15 sup. 20 mg 1 amp. 20 mg IM 2 amp. 20 mg IM 15 cp. séc. disp. 20 mg	3,67 3,97 6,96 1,58 2,61 3,97	I I I I I I	65 % 65 % 35 % 35 % 35 % 65 %	0,12 0,26 0,46 1,58 1,31 0,26

■ Piroxicam-bêta-cyclodextrine

BREXIN					
Idem ***FELDÈNE***	14 cp. séc. 20 mg 14 cp. efferv. 20 mg	7,65 7,65	I I	65 % 65 %	0,55 0,55
CYCLADOL					
Idem ***FELDÈNE***	14 cp. séc. 20 mg 14 cp. efferv. 20 mg	7,65 7,65	I I	65 % 65 %	0,55 0,55

Pour la **cyclodextrine**, dégradée en glucose, limiter l'utilisation prolongée chez le diabétique.

■ Ténoxicam

TILCOTIL					
Idem ***FELDÈNE***	15 cp. séc. 20 mg 10 sup. 20 mg	8,65 5,90	I I	65 % 35 %	0,58 0,59

■ Méloxicam

MOBIC					
Posologie variable : 7,5 à 15 mg x 1/j	14 cp. 7,5 mg 14 cp. séc. 15 mg 12 sup. 7,5 mg 12 sup. 15 mg	3,62 6,71 6,04 11,53	I I I I	65 % 65 % 35 % 35 %	0,26 0,48 0,50 0,96

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (5) - INDOLIQUES

■ Indométacine

INDOCID					
Rhumatismes inflammatoires chroniques ; poussées d'arthrose, de rhumatismes abarticulaires Posologies variables selon le tableau clinique : 50 à 150 mg/j	30 gél. 25 mg 10 sup. 50 mg 10 sup. 100 mg	2,58 2,40 3,14	I I I	65 % 35 % 35 %	0,09 0,24 0,31

■ Sulindac

ARTHROCINE					
Idem ***INDOCID***	40 cp. séc. 100 mg 30 cp. séc. 200 mg	6,25 9,60	I I	65 % 65 %	0,16 0,32

PROPRIÉTÉS

Anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique.
Action inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines, et sur l'agrégation plaquettaire.

INDICATIONS

Traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques, et de certaines arthroses ; traitement de courte durée de poussées de rhumatisme abarticulaire, d'arthrite microcristalline, d'arthrose, de lombalgies, de cervicalgies, de radiculalgies sévères.

CONTRE-INDICATIONS

Celles des **AINS** en général, plus :
– antécédents d'allergie aux composants, à l'**aspirine** et autres **AINS** ;
– insuffisance hépatique ou rénale sévère.
Grossesse et **allaitement**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Celles des **AINS** en général, plus :
– celles liées à la forme galénique ;
– sujet âgé (plus d'effets indésirables), troubles psychiques, Parkinson, épilepsie.
Au cours des traitements prolongés : contrôle de la formule sanguine, des fonctions hépatique et rénale, et nécessité de surveillance oculaire.

EFFETS SECONDAIRES

Ceux des **AINS** en général, plus :
– céphalées, sensations d'étourdissement, de tête vide, acouphènes, surtout au début (souvent transitoires ; prévenir le patient, tester la 1re prise le soir au coucher) ;
– anomalies rétiniennes et cornéennes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Celles des **AINS** en général, plus :
– **desmopressine** (***MINIRIN*** ; action potentialisée) ;
– **topiques gastro-intestinaux** : diminution de l'absorption de l'**indométacine** ; prendre les **antiacides** à distance (2 h).

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (6) - PYRAZOLÉS

■ Phénylbutazone

BUTAZOLIDINE					
Spondylarthrite, goutte : 100 à 400 mg/j, limité à 8 j	20 cp. 100 mg	1,12	I	65 %	0,06

PROPRIÉTÉS

Anti-inflammatoire puissant.

INDICATIONS

Formes sévères de spondylarthrite et d'accès goutteux, limitée à 8 j.

CONTRE-INDICATIONS

Celles des **AINS** en général, plus : association à **anticoagulants oraux**, **méthotrexate**.
Grossesse : contre-indication à partir du 3e trimestre. Prudence avant.
Allaitement : déconseillé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Celles des **AINS** en général, plus :
– celles liées à la forme galénique ;
– restriction sodée, surveillance de la fonction rénale.

EFFETS SECONDAIRES

Ceux des **AINS** en général, plus : risque d'aplasie médullaire, de rétention hydrosodée, de céphalées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Celles des **AINS** en général, plus : **sulfamides hypoglycémiants**, **phénytoïne**, ***ALLOCHRYSINE*** (associations déconseillées).

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (7) INHIBITEURS PRÉFÉRENTIELS COX 2

■ Nabumétone

NABUCOX					
Rhumatismes inflammatoires chroniques, poussées d'arthrose, de rhumatismes articulaires Posologie : 1 à 2 g/j	28 cp. pell. à 500 mg 14 cp. disp. à 1 g 28 cp. disp. à 1 g	6,89 6,89 12,60	I I I	65 % 65 % 65 %	0,25 0,49 0,45

■ Nimésulide

NEXEN					
Idem ***NABUCOX*** Posologie : 200 mg/j	30 cp. à 100 mg 30 sach. 100 mg	7,40 7,40	I I	65 % 65 %	0,25 0,25

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (8)
INHIBITEURS SÉLECTIFS COX 2

■ Célécoxib

CELEBREX					
Arthrose : 200 mg en 1 ou 2 prises à augmenter si besoin à 200 mg x 2/j	30 gél. à 100 mg 100 gél. à 100 mg	13,12	I I	65 %	0,44
Polyarthrite rhumatoïde : 200 à 400 mg en 2 prises	30 gél. à 200 mg 100 gél. à 200 mg	25,69	I I	65 %	0,86

PROPRIÉTÉS

Anti-inflammatoire, par effet inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase 2.
Alors que les **AINS** classiques, en inhibant la cyclo-oxygénase 1, bloquent l'action cytoprotectrice des prostaglandines, ce qui explique leur effet délétère sur la muqueuse gastrique, cet **AINS** agit sélectivement sur la cyclo-oxygénase 2, ne bloquant que l'action pro-inflammatoire des prostaglandines.
L'action anti-inflammatoire reste équivalente à celle des autres **AINS**. Les **coxibs** semblent être mieux tolérés sur le plan digestif, n'allongent pas le temps de saignement et interfèrent peu avec les **AVK**.

INDICATIONS

Traitement symptomatique de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde.

CONTRE-INDICATIONS

Antécédent d'hypersensibilité à l'un des excipients du produit.
Ulcère gastroduodénal évolutif ou saignement gastro-intestinal.
Insuffisance hépatique modérée ou sévère.
Clairance de la créatinine estimée < 30 mL/min.
Antécédent d'asthme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'œdème de Quincke ou d'urticaire déclenchés par la prise d'**aspirine** ou d'autres **AINS**.
Maladie inflammatoire de l'intestin.
Insuffisance cardiaque congestive sévère.
À partir du 3e mois de la grossesse et au cours de l'allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Au cours des études cliniques des perforations, ulcères ou saignements (PUS) ont été rapportés chez certains patients arthrosiques. Les patients ayant des antécédents de PUS et ceux âgés de plus de 65 ans semblaient les plus exposés.
À des doses > 25 mg/j : risque de symptômes gastro-intestinaux, d'œdème ou d'HTA augmenté.
Réhydratation préalable des patients déshydratés.
Surveillance attentive de la fonction rénale chez les sujets ayant une altération significative de la fonction rénale, une insuffisance cardiaque non compensée ou une cirrhose hépatique.
Surveillance médicale appropriée chez le sujet âgé.
Attention particulière chez les sujets ayant des œdèmes préexistants de toute nature, et prudence chez les sujets ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance ventriculaire gauche, d'HTA.

> Les coxibs ne sont pas un substitut de l'**aspirine** utilisée à visée antiagrégante plaquettaire dans la prévention des affections cardiovasculaires ; une telle prescription d'une faible dose d'**aspirine** doit donc être poursuivie pendant le traitement. Le **célécoxib** (***CELEBREX***) entraîne une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires (IDM). Le traitement avec cette molécule doit être le plus bref possible.

Des élévations des transaminases (> 3N) ont été rapportées chez environ 1 % des patients ; le traitement devra être interrompu en cas de persistance des anomalies.
Les patients présentant des étourdissements, des vertiges ou une somnolence au cours du traitement doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (9) - INHIBITEURS PRÉFÉRENTIELS ET SÉLECTIFS COX 2 - PHARMACOLOGIE

EFFETS SECONDAIRES

Au cours des études cliniques les effets indésirables suivants, imputés au médicament, ont été rapportés avec une incidence supérieure à celle du placebo.

Fréquents (entre 1/100 et 1/10)

Œdème, rétention liquidienne, douleur abdominale, étourdissement ; HTA ; brûlures d'estomac, gêne épigastrique, diarrhée, nausée, dyspepsie ; céphalée ; prurit.

Peu fréquents (entre 1/1 000 et 1/100)

Asthénie, fatigue ; ballonnement abdominal ; douleur thoracique ; constipation, ulcération buccale, vomissement, gaz, reflux acide ; acouphènes ; prise de poids ; crampes musculaires ; insomnie, somnolence, vertige ; dépression, diminution de l'activité intellectuelle ; dyspnée ; rash cutané, dermite atopique.

Rarement

Réactions modérées d'hypersensibilité.

Événements indésirables biologiques relevés

► *Fréquents (entre 1/100 et 1/10)*
Élévation des transaminases (ALAT et ASAT) ; diminution de l'hématocrite.

► *Peu fréquents (entre 1/1 000 et 1/100)*
Élévation de l'urée sanguine, de la créatininémie ; diminution de l'hémoglobine ; élévation des phosphatases acides ; protéinurie ; diminution des érythrocytes et des leucocytes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Warfarine : chez les sujets stabilisés, l'administration de 25 mg/j de **rofécoxib** a augmenté d'environ 8 % le temps de Quick exprimé en INR.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : risque de diminution de l'effet antihypertenseur, et de détérioration supplémentaire de la fonction rénale.

Aspirine : à la dose de 50 mg/j le **rofécoxib** n'a pas eu d'effet sur l'activité antiplaquettaire d'une faible dose d'**aspirine** (81 mg/j). L'administration concomitante de doses plus élevées d'**aspirine** ou d'un autre **AINS** devra être évitée.

Ciclosporine, **tacrolimus** : risque d'augmentation de l'effet néphrotoxique de ces produits.

Méthotrexate au cours de la polyarthrite rhumatoïde : nécessité de surveillance de la toxicité.

Attention particulière en cas de co-administration de **théophylline**, **amitriptyline**, **tacrine** et **zileuton**.

Pas d'effet cliniquement important sur les paramètres pharmacocinétiques de : **prednisone**, **prednisolone**, ou **contraceptifs oraux**.

Rifampicine : diminution de la concentration plasmatique du **rofécoxib**. Attention particulière avec les inducteurs puissants du métabolisme hépatique.

GELS ANTI-INFLAMMATOIRES (1)

■ Diclofénac

VOLTARÈNE ÉMULGEL					
Tendinites ; œdèmes postopératoires et post-traumatiques x 2 à 4/j	50 g gel appl. loc. à 1 % 100 mL gel flacon press. à 1 %	2,67 4,36	II	35 % 35 %	0,05 0,04
VOLTARENACTIGO					
Idem ***VOLTARÈNE ÉMULGEL***	1 g gel appl. loc. à 1 %	6,06		NR	6,06
XÉNID gel					
Idem ***VOLTARÈNE ÉMULGEL***	60 g gel appl. loc. à 1 %	2,72		35 %	0,05
FLECTOR					
Idem ***VOLTARÈNE ÉMULGEL***	60 g gel appl. loc. à 1 %	2,72		35 %	0,05
FLECTORTISSUGELEP					
Arthrose du genou, douleur tendino-ligamentaire : 1 appl. matin et soir pendant 7 j	5 sach. emplâtre	13,90		NR	2,78

■ Kétoprofène

PROFÉNID gel					
Arthrose des petites articulations, tendinites, entorses x 2/j	60 g gel appl. loc. à 2,5 %	2,29	II	35 %	0,04
KÉTUM gel					
Idem ***PROFÉNID gel***	60 g gel appl. loc. à 2,5 % 120 g gel appl. loc. à 2,5 % (en tube doseur)	2,29 3,71	II II	35 % 35 %	0,04 0,03

■ Piroxicam

GELDÈNE					
Tendinites ; traumatologie bénigne 2 à 4 appl. locales/j	50 g gel appl. loc. à 0,5 %	3,04	I	35 %	0,06

GELS ANTI-INFLAMMATOIRES (2)

■ Acide niflumique

NIFLUGEL					
Tendinites ; traumatologie bénigne 1 appl. x 3/j de 5 à 10 cm^3	60 g gel appl. loc. à 2,5 %	2,81		35 %	0,05

■ Ibuprofène

CLIPTOL					
Traumatologie bénigne : 1 appl. x 3/j Traitement de 5 j max	50 g gel appl. loc. à 5 %	6,56		NR	0,13
IBUTOP					
Idem ***CLIPTOL***	50 g gel appl. loc. à 5 %	7,55		NR	0,15
TIBURON					
Idem ***CLIPTOL***	50 g gel appl. loc. à 5 %	5,98		NR	0,12
NUROFEN					
Idem ***CLIPTOL***	50 g gel appl. loc. à 5 %	6,14		NR	0,12
ADVIL gel					
Idem ***CLIPTOL***	60 g gel appl. loc. à 5 % 100 g gel appl. loc. à 5 %	2,83 4,17		35 % 35 %	0,05 0,04

GELS ANTI-INFLAMMATOIRES (3) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Action anti-inflammatoire (**AINS**) et antalgique locale.

INDICATIONS

Arthrose des petites articulations.
Tendinites des membres supérieurs et inférieurs.
Traumatologie bénigne (entorses).
Traitement symptomatique de la lombalgie aiguë.
Traitement des veinites post-sclérothérapie, en cas de réaction inflammatoire intense.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : contre-indication à partir du 6e mois.
Allaitement : à éviter, par prudence.
Allergie au produit et aux substances d'activité proches telles que autres **AINS**, **aspirine**.
Allergie à l'un des excipients.
Peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.
Enfant (moins de 15 ans).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réservé à l'adulte.
Faire pénétrer le gel par un massage doux et prolongé.
Bien se laver les mains après chaque utilisation. Ne pas appliquer sur les muqueuses ni sur les yeux.
Il est déconseillé d'appliquer le gel sous pansement occlusif.
L'apparition d'une éruption après application du gel impose l'arrêt immédiat.

EFFETS SECONDAIRES

Effets liés à la voie d'administration :
– réactions cutanées locales à type de rougeur, prurit et sensations de brûlures ;
– exceptionnellement, réactions plus sévères à type d'eczéma bulleux ou phlycténulaires, pouvant s'étendre ou se généraliser secondairement ;
– réactions cutanées de photosensibilisation.
Réactions d'hypersensibilité :
– dermatologiques ;
– respiratoires : la survenue de crises d'asthme peut être liée chez certains sujets à une allergie à l'**aspirine** ou à un **AINS**. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué ;
– générales : réactions de type anaphylactique.
Autres effets systémiques des **AINS** : ils sont fonction du passage transdermique du principe actif et donc de la quantité de gel appliquée, de la surface traitée, du degré d'intégrité cutanée, de la durée de traitement et de l'utilisation ou non d'un pansement occlusif (effets digestifs, rénaux).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Peu probables pour un usage normal.

CORTICOTHÉRAPIE GÉNÉRALE (1)

Classification

À côté des **glucocorticoïdes** naturels (cortisol et cortisone), un certain nombre de produits de synthèse ont été préparés avec pour but principal l'augmentation de l'activité anti-inflammatoire.

Ainsi on a pu synthétiser :

– la **prednisone** ou delta-cortisone (***CORTANCYL***) et la **prednisolone** (***SOLUPRED***) dont l'effet anti-inflammatoire est cinq fois supérieur à celui de l'**hydrocortisone** ;

– une action anti-inflammatoire encore plus puissante est obtenue avec : **méthylprednisolone** (***MÉDROL***, ***DÉPO-MÉDROL***), **dexaméthasone** (***DECTANCYL***), **bétaméthasone** (***BETNESOL***, ***CÉLESTÈNE***), **triamcinolone** (***KENACORT RETARD***, ***HEXATRIONE***), **cortivazol** (***ALTIM***), pour ne citer que les plus couramment utilisés.

Le ***CORTANCYL*** reste le produit de référence.

Hormone	Dose équivalente (mg)	Puissance anti-inflammatoire	Puissance minéralocorticoïde	Durée d'action moyenne (heures)
Cortisol (hydrocortisone)	20	1	1	8
Cortisone	25	0,8	1	8
Prednisone	5	4	0,8	8
Prednisolone	5	4	0,8	24
Méthylprednisolone	4	0,5	0,5	36
Dexaméthasone Bétaméthasone	0,75	25	0	72

Utilisation

Voie orale

L'utilisation en tant qu'agent anti-inflammatoire de ces produits se fait essentiellement par voie orale.

D'une façon générale, il existe entre les différentes préparations commercialisées une correspondance approximative : l'action anti-inflammatoire d'un comprimé de ***CORTANCYL*** à 5 mg correspond approximativement à celle d'un comprimé de **triamcinolone** à 4 mg, etc.

La posologie anti-inflammatoire varie en fonction de chaque cas, et se situe en moyenne entre 10 et 30 mg/j de **prednisone**.

Assaut cortisonique, ou « bolus »

C'est une méthode réservée à des cas très particuliers en milieu hospitalier spécialisé : formes graves de rhumatismes inflammatoires chroniques, de maladies systémiques, formes pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elle consiste à administrer une dose très élevée d'un **corticoïde**, par exemple 300 à 1 000 mg de ***SOLUMÉDROL***, en perfusion dans 250 mL de sérum physiologique, pendant 3 h, 3 j de suite.

Un bilan cardiovasculaire préalable est indispensable, ainsi qu'une surveillance rigoureuse.

Mécanisme d'action

Action anti-inflammatoire.

Effet immunodépresseur ou immunomodulateur.

Action hyperglycémiante.

Négativation du bilan azoté par augmentation du catabolisme protéique, responsable entre autres d'arrêt de la croissance, d'atrophie musculaire et d'ostéoporose.

Diminution de l'absorption intestinale du calcium, contribuant aussi à l'ostéoporose.

Rétention de Na^+ et excrétion du K^+.

Action ulcérogène gastrique, etc.

CORTICOTHÉRAPIE GÉNÉRALE (2)

Effets indésirables

Ils sont très nombreux.

Accidents de surcharge hormonale

Ils sont liés à la posologie prolongée ou élevée nécessaire au traitement : syndrome cushingoïde, rétention sodée, hypokaliémie, diabète, ostéoporose et amyotrophie.

> La prévention de l'ostéoporose induite par la corticothérapie est importante.

Accidents liés au « terrain »

Ils ne sont pas nécessairement proportionnels à la posologie et à la prolongation du traitement : accidents digestifs, accidents psychiques : états d'agitation, syndromes maniaques, psychoses hallucinatoires ou obsessionnelles, accidents oculaires, ostéonécrose aseptique de la tête fémorale, etc.

Surinfections

Réveil d'une tuberculose ancienne qui doit particulièrement être redouté et surveillé, plus encore chez le sujet âgé ; surinfection à germes banals, assez fréquente, nécessitant alors une antibiothérapie ; mycoses généralisées, aggravation d'une maladie virale (varicelle), sont plus à craindre si la corticothérapie est prescrite dans une hémopathie.

Accidents de blocage hypophyso-surrénalien

L'atrophie surrénalienne est très fréquente pour peu que le traitement soit supérieur à 20 mg/j de ***CORTANCYL*** et prolongé plus de 3 sem. Habituellement, l'insuffisance surrénale est spontanément régressive à l'arrêt du traitement ; il est de règle, pour éviter les phénomènes de rebond et la décompensation de l'insuffisance surrénale, lorsqu'on décide d'arrêter une corticothérapie prolongée, de baisser les doses par paliers : 5 à 10 mg toutes les 1 à 2 sem., puis 1 mg par 1 mg au-dessous de 10 mg. Cette baisse progressive vise surtout à éviter le rebond de la maladie plutôt que l'insuffisance surrénale. En effet, une corticothérapie peut être, si nécessaire, arrêtée brusquement sous couvert d'une prescription temporaire d'**hydrocortisone** (10 à 30 mg/j) pendant quelques jours.

> Les règles d'utilisation des **glucocorticoïdes** doivent être strictes : le moins souvent possible, aux doses les moins élevées possibles, et à condition d'avoir éliminé une contre-indication.

Contre-indications impératives : hypertension artérielle sévère, diabète décompensé, psychopathie aiguë, infection qui ne serait pas « couverte » par une antibiothérapie efficace.

Contre-indications relatives, en fonction du rapport risque/bénéfice : antécédent d'ulcère gastroduodénal, insuffisance rénale, thrombose vasculaire par exemple.

CORTICOÏDES PAR VOIE ORALE (1)

■ Prednisone

CORTANCYL					
Rhumatismes inflammatoires Posologie variable	30 cp. 1 mg 30 cp. séc. 5 mg 20 cp. séc. 20 mg	1,97 2,44 3,92	I I I	65 % 65 % 65 %	0,07 0,08 0,20

■ Prednisolone

SOLUPRED					
Idem ***CORTANCYL***	30 cp. efferv. 5 mg 20 cp. efferv. 20 mg 50 mL sol. buv. 1 mg/mL	3,10 5,46 5,18	I I I	65 % 65 % 65 %	0,10 0,27 0,10

■ Méthylprednisolone

MÉDROL					
Équivalence anti-inflammatoire pour 5 mg de **prednisone** : 4 mg	30 cp. séc. 4 mg 100 cp. séc. 4 mg 20 cp. séc. 16 mg 100 cp. séc. 16 mg 100 cp. séc. 32 mg 30 cp. séc. 100 mg	3,28 HOP 5,81 HOP HOP 40,76	I I I I I I	65 % 65 % 65 %	0,11 0,29 1,36

■ Dexaméthasone

DECTANCYL					
Équivalence anti-inflammatoire pour 5 mg de **prednisone** : 0,75 mg	30 cp. séc. 0,5 mg	4,76	I	65 %	0,16

■ Bétaméthasone

BETNESOL					
Équivalence anti-inflammatoire pour 5 mg de **prednisone** : 0,75 mg	30 cp. efferv. 0,5 mg	2,67	I	65 %	0,09
CÉLESTÈNE					
Équivalence anti-inflammatoire pour 5 mg de **prednisone** : 0,75 mg	20 cp. séc. 2 mg (adulte) 30 mL (fl. de sol. buv. 40 gttes = 1 mL = 0,5 mg)	4,65 4,24	I I	65 % 65 %	0,23 0,14

CORTICOÏDES PAR VOIE ORALE (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Action anti-inflammatoire puissante, effet immunodépresseur, action sur les métabolismes glucidique, phosphocalcique, lipidique, effet minéralocorticoïde.

INDICATIONS

Rhumatismes inflammatoires et collagénoses.
Certaines névralgies sévères.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : retard de croissance possible.
Allaitement : à éviter.
États infectieux ou mycosique non contrôlés, hépatites aiguës.
Herpès et zona ophtalmiques.
États psychotiques.
Vaccins vivants.
Il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque de déséquilibre d'un diabète, de rétention hydrosodée, d'aggravation d'une HTA, de fuite potassique, d'ostéoporose, de réveil d'une tuberculose.
En cas d'antécédent ulcéreux, contrôle fibroscopique et traitement préventif éventuel.
Arrêt progressif du traitement pour limiter le risque d'insuffisance surrénale aiguë, de même en cas de stress quelconque.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vincamine et certains **antiarythmiques** : risque de torsades de pointes.
Digitaliques, autres **hypokaliémiants**, **aspirine**, **héparine** et **AVK**, **antidiabétiques oraux** et insuline, **phénobarbital**, **rifampicine**, **antihypertenseurs**, vaccins vivants atténués, **interféron** α.

EFFETS SECONDAIRES

Ostéoporose, ostéonécrose épiphysaire, atrophie musculaire, myopathie ceinture pelvienne, flatulences, gastralgies, gastrite, ulcère gastrique ou duodénal, hémorragies digestives, perforations coliques, pancréatites.
Acné, érythrose du visage, purpura et hématomes, hirsutisme, vergetures, atrophie cutanée, retard à la cicatrisation.
Obésité, syndrome cushingoïde, retard de croissance (enfant), insuffisance surrénale, hyperglycémie, diabète, rétention sodée : risque d'aggravation d'une HTA, d'une insuffisance cardiaque ou rénale.
Fuite potassique (crampes).
Thrombose vasculaire.
Excitation, insomnie, syndrome maniaque ou dépressif.
Cataracte, glaucome.
Sensibilité aux infections, réveil de tuberculose ancienne.
Anguillulose maligne.

CORTICOTHÉRAPIE LOCALE - INFILTRATIONS (1)

Indications

Traitement, complémentaire ou principal, localisé, de l'atteinte articulaire des rhumatismes inflammatoires, de l'arthrose, de la pathologie péri-articulaire, des névralgies d'origine disco-rachidienne.

Risques et effets secondaires

Effets généraux

Cette voie d'introduction des corticoïdes (infiltrations locales juxta-articulaires, injections intra-articulaires) comporte les mêmes risques que ceux de la voie orale. La répétition des injections réalise une véritable corticothérapie parentérale.

Parmi les effets métaboliques, le plus fréquent est l'effet diabétogène :
– chez un diabétique insuliné, il oblige parfois à augmenter les doses d'insuline (jusqu'à les doubler) ;
– chez un diabétique traité par **hypoglycémiants oraux**, il peut obliger à insuliner le patient de façon habituellement transitoire et parfois définitive ;
– chez un sujet prédisposé, la corticothérapie locale peut déclencher un diabète (une seule injection peut suffire).

Risque de choc anaphylactique

Cette situation, exceptionnelle mais potentiellement grave, est à traiter par :
– injection d'**adrénaline** (***ANAHELP***), 1 ampoule-seringue de 1 mL (1 mg/mL) en SC ou en IM, à la face antéro-externe de la cuisse ;
– oxygénothérapie ;
– appel au service d'urgence compétent.

Complications locales

Ce sont les plus fréquentes, peu graves habituellement, mais obérées par le risque infectieux qui représente en réalité une complication.

Une **réaction douloureuse** dans les toutes premières heures suivant l'infiltration n'est pas exceptionnelle (1 fois sur 10 environ) ; brève, elle ne dure guère plus de 48 h et ne s'accompagne pas de fièvre. Elle est le fait d'une réaction inflammatoire aux produits injectés sous forme de suspension de microcristaux de corticoïde. La prescription d'un **antalgique** peut être utile, celle d'un **AINS** exceptionnelle.

Toute recrudescence douloureuse plus tardive, *a fortiori* en contexte fébrile, doit évoquer une **arthrite septique**, ce qui impose : d'abord une ponction articulaire, avec prélèvement du liquide pour culture, puis un traitement adapté urgent.

L'infection articulaire expose à des séquelles fonctionnelles ; le risque est majoré par l'emploi de corticoïdes.

Une atrophie du tissu cellulaire et graisseux sous-cutané est possible au lieu même de l'injection et semble le fait de certains produits ou d'injections répétées.

On a accusé les injections locales de corticoïdes de fragiliser les tendons et de les exposer à la rupture.

CORTICOÏDES INJECTABLES PAR VOIE LOCALE (1)

Prednisolone

HYDROCORTANCYL					
Voie locale Indications : celles de la corticothérapie générale Injection intra-articulaire : 0,5 à 2 mL Injection péri-articulaire : 0,5 à 2 mL Injection épidurale ou intrarachidienne : 75 à 125 mg	1 fl. 5 mL susp. inj. 25 mg/mL	3,74	I	65 %	3,74

Cortivazol

ALTIM					
0,5 à 1,5 mL/inj. (renouvelable après 1 à 3 sem.)	1 ser. 1,5 mL	5,47	I	65 %	5,47

Bétaméthasone

BETNESOL					
Corticothérapie locale (voies intra- et péri-articulaires) : 1/4 à 1 mL, tous les 3 à 21 j	3 amp. inj.	2,83	I	65 %	0,94
CÉLESTÈNE					
Corticothérapie locale (voies intra- et péri-articulaires) : 1/2 à 1 amp. Voies intradurale contre-indiquée, et péridurale déconseillée	3 amp. inj. 1 mL (4 mg)	4,46	I	65 %	1,49
DIPROSTÈNE					
0,5 à 1 mL	1 ser. 1 mL	5,53	I	65 %	5,53

Méthylprednisolone

DÉPO-MÉDROL					
Voies péri-articulaires : 10 à 40 mg, renouvelables tous les 7 à 10 j Voies intra-articulaires : 4 à 80 mg, toutes les 2 sem., puis espacer	1 ser. 1 mL/40 mg 1 ser. 2 mL/80 mg	2,47 3,32	I I	65 % 65 %	2,47 3,32

Triamcinolone

HEXATRIONE					
Voie intra-articulaire : 0,5 à 2 mL x 1/mois	1 amp. 2 mL/40 mg	11,65	I	65 %	11,65
KENACORT RETARD					
Idem ***HEXATRIONE***	1 ser. 1 mL/40 mg 1 ser. 2 mL/80 mg	2,69 4,79	I I	65 % 65 %	2,69 4,79

CORTICOTHÉRAPIE LOCALE - INFILTRATIONS (2)

Précautions à prendre

Précautions générales

Pas d'injection intra-articulaire sans radiographie de l'articulation à infiltrer.
Pas d'infiltration sans avoir éliminé une arthrite infectieuse, *a fortiori* tuberculeuse.
Pas d'infiltration pendant une infection en évolution (angine, bronchite, sinusite, etc.).
Certains s'assurent par une mesure préalable de la VS ou des facteurs de la coagulation de l'absence de syndrome inflammatoire associé ou d'un risque hémorragique, cliniquement inattendu.
Peser les avantages chez les sujets à risques (diabète, sujets sous **anticoagulants** chez qui il faudra éventuellement interrompre les **AVK** en général 3 j avant, etc.).
En cas d'injection épidurale ou intradurale, certains demandent aussi l'arrêt préalable de la prise d'**aspirine** ou d'**antiagrégants plaquettaires**.

Précautions locales : asepsie stricte

Désinfection large de la surface cutanée autour du point d'injection préalablement marqué à l'ongle, point d'injection que l'opérateur ne touchera plus.
Désinfectant efficace, coloré (alcool iodé, ***BÉTADINE***) ou même incolore pourvu qu'il soit efficace (***SEPTÉAL*** ou autres solutions de **chlorhexidine** à 0,5 %, etc. ; attention, certaines solutions dosées à 0,05 % sont insuffisantes).
Désinfectant appliqué avec une compresse stérile.

L'emploi de gants stériles est recommandé par certains, mais il n'est pas obligatoire si la désinfection des mains est faite très soigneusement (lavage au savon, alcool).

Résultats

L'effet bénéfique commence, pour les suspensions, selon les produits entre la 6e et la 24e h après l'infiltration.
Il peut être retardé, et son inefficacité s'apprécie après la première semaine.
L'effet bénéfique est plus rapide pour les produits hydrosolubles.

Produits

Le médecin a le choix entre les dérivés cortisoniques soit sous forme soluble, soit sous forme de suspension.
En principe et en règle générale, les dérivés sous forme de suspension sont moins rapidement absorbés et par conséquent d'efficacité souvent plus prolongée que les dérivés solubles.

Produits sous forme de suspension

- **Cortivazol** : ***ALTIM***, amp.-seringue de 1,5 mL, dosée à 3,75 mg de **cortivazol**.
- **Bétaméthasone** : ***DIPROSTÈNE***, seringue préremplie de 1 mL, dosée à 5 + 2 mg de **bétaméthasone**.
- **Méthylprednisolone** : ***DÉPO-MÉDROL***, amp.-seringue de 1 mL dosée à 40 mg, ou amp.-seringue de 2 mL, dosée à 80 mg de **méthylprednisolone**.

- La présentation en ampoule-seringue limite encore le risque septique.

- **Triamcinolone** : ***HEXATRIONE***, amp. de 2 mL, dosée à 40 mg d'**hexacétonide de triamcinolone** ou ***KENACORT RETARD***, flacon de 1 mL dosé à 40 mg et de 2 mL dosé à 80 mg de **triamcinolone**.
- **Prednisolone** : ***HYDROCORTANCYL*** en flacon de 5 mL dosé à 125 mg de **prednisolone**.

Produits hydrosolubles

- **Bétaméthasone** : ***BETNESOL*** injectable (amp. de 1 mL dosée à 4 mg de **bétaméthasone**) (injection intradurale et péridurale permise pour les radiculalgies).
- **Bétaméthasone** : ***CÉLESTÈNE*** injectable (amp. de 1 mL dosée à 4 mg et seringue préremplie de 2 mL dosée à 8 mg de **bétaméthasone**) (injection intradurale contre-indiquée et injection péridurale déconseillée compte tenu du risque de brèche).

Anesthésique local

Avant de réaliser une infiltration péri-articulaire, il est parfois utile de mélanger au dérivé corticoïde 1 ou 2 mL d'un **anesthésique local**, par exemple : **lidocaïne *XYLOCAÏNE*** à 1 % (flacon de 20 mL), en l'absence d'allergie connue.

CORTICOÏDES INJECTABLES PAR VOIE LOCALE (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Anti-inflammatoires stéroïdiens d'action puissante et rapide.

INDICATIONS

Injection intra-articulaire : arthrite inflammatoire, arthrose en poussées.
Injection dans les parties molles : talalgies, syndrome du canal carpien, maladie de Dupuytren.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : pas de contre-indication pour un traitement local occasionnel.
Allaitement : déconseillé pendant le traitement.
Infection bactérienne ou mycosique non contrôlée par un traitement spécifique.
Certaines infections virales en évolution, notamment varicelle, herpès et zona à manifestations oculaires.
Goutte.
Ulcère gastroduodénal en évolution.
États psychotiques.
Cirrhose alcoolique avec ascite.
Hépatites aiguës à virus A, B ou non A - non B.
Hypersensibilité à l'un des composants.
Toute affection cutanée évolutive au niveau du point d'injection est une contre-indication à la forme injectable.
CÉLESTÈNE : injection intradurale contre-indiquée et injection péridurale déconseillée compte tenu du risque de brèche.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'injection doit être faite en peau saine.
Nécessité d'une asepsie rigoureuse.
La corticothérapie peut favoriser la survenue de complications infectieuses.
L'attention des sportifs est attirée sur la possibilité de réaction positive aux tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

EFFETS SECONDAIRES

Certains ne concernent que des injections répétées, d'autres peuvent suivre 1 seule injection.

• Rares cas de réactions d'hypersensibilité :
– vasodilatation périphérique ;
– lombalgies transitoires ;
– exceptionnellement œdème de Quincke, choc anaphylactique.
• Effets indésirables propres à la voie locale :
– propres à la voie d'administration : arthrites septiques et infections, péridurites et méningites, bursite septique, abcès ;
– propres au corticoïde injecté : atrophie localisée des tissus musculaires, sous-cutanés et cutanés ; risque de rupture tendineuse.
• Désordres hydroélectrolytiques :
Hypokaliémie, alcalose hypokaliémique, rétention hydrosodée avec parfois hypertension artérielle, voire insuffisance cardiaque congestive.
• Troubles endocriniens et métaboliques :
Syndrome de Cushing iatrogène ; inertie de la sécrétion d'ACTH parfois définitive ; atrophie corticosurrénale, parfois définitive ; diminution réversible de la tolérance au glucose ; manifestation d'un diabète sucré latent ; balance azotée négative due au catabolisme protidique ; arrêt de la croissance chez l'enfant ; prise de poids ; parfois irrégularités menstruelles ; hirsutisme.

Le risque de déséquilibre d'un diabète connu est à prendre en compte systématiquement.

• Troubles musculo-squelettiques :
Atrophie musculaire ; ostéoporose, avec parfois tassements vertébraux ; ostéonécrose aseptique des têtes fémorales ; ruptures tendineuses.
• Troubles digestifs :
Ulcères gastroduodénaux, hémorragies ulcéreuses, perforation d'ulcère, ulcérations du grêle.
• Troubles cutanés :
Atrophie cutanée, retard de cicatrisation, purpura, ecchymoses, acné surtout dorsale, hypertrichose.
• Troubles neuropsychiques :
Surexcitation avec euphorie et troubles du sommeil ; rarement : accès d'allure maniaque ; états confusionnels ou confuso-oniriques ; possibilité de convulsions.
• Troubles oculaires :
Certaines formes de glaucome et de cataracte.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Elles ne concernent que les corticothérapies prolongées, donc *a priori* pas les injections locales de corticoïdes, pour un usage habituel.

CORTICOTHÉRAPIE LOCALE - INFILTRATIONS (3)

Technique

Nous envisageons exclusivement les injections intra- ou péri-articulaires d'abord facile qui peuvent être réalisées au cabinet du médecin.

Infiltration de l'épaule

► *Voie péri-articulaire*

Elle se fait par voie sous-acromiale externe ou postéro-externe, destinée à injecter dans la bourse séreuse sous-acromio-deltoïdienne.

Il faut utiliser une aiguille fine de calibre 21G, soit 0,8 mm, et de 50 mm de long.

Le point d'injection se fait au-dessous du bord externe de l'acromion ou de son bord postérieur de manière à ce que l'aiguille glisse entre la tête humérale en bas et la face inférieure de l'acromion en haut.

La quantité injectée sera de 1 à 1,5 mL.

L'indication majeure est la périarthrite scapulo-humérale (tendinite du sus-épineux).

► *Voie intra-articulaire*

Elle se fait par voie antérieure.

On enfonce l'aiguille perpendiculairement à la peau en un point situé à un travers de doigt en dedans et en dessous du bord externe de l'acromion ; en faisant effectuer des mouvements de rotation de l'épaule, le doigt de l'opérateur palpe parfaitement l'interligne.

Il est préférable de disposer d'une aiguille à biseau court, de calibre 21G, soit 0,8 mm, et de 50 mm de long.

L'injection est de 1 à 1,5 mL.

Les indications majeures, limitées, sont la polyarthrite rhumatoïde, l'omarthrose.

Infiltration du coude

► *Voie intra-articulaire*

On la réalise à la face externe de l'articulation du coude, dans l'articulation radio-cubitale.

Le point de repère essentiel est la tête radiale que l'on sent rouler dans les mouvements de prono-supination.

Le coude étant en flexion à 90°, l'injection se fait avec une aiguille fine (de calibre 25G, soit 0,5 mm, et de 25 mm de long) dans le sillon radiocubital, immédiatement au-dessous de l'épicondyle.

L'injection est de 1 mL.

La polyarthrite rhumatoïde, puis la très rare arthrose du coude, sont les indications principales.

► *Voie péri-articulaire*

Elle est utilisée pour l'épicondylite.

On repère le point de l'épicondyle le plus douloureux, que l'on marque avec l'ongle ; puis on marque un autre repère à 1,5 cm au-dessous, dans le corps musculaire des épicondyliens.

On pique avec une aiguille fine (de calibre 25G, soit 0,5 mm, et de 25 mm de long) à l'endroit du 2^{e} repère en se dirigeant vers le 1er repère, sans aller jusqu'au contact osseux.

L'injection de 1 à 1,5 mL se fait sans résistance.

Infiltration du poignet

L'infiltration se fait très facilement dans l'articulation radio-carpienne à la face dorsale du poignet, un peu en dehors (repère « anatomique ») de la styloïde cubitale. On y palpe une dépression.

Il est utile de faire bailler l'interligne en mettant le poignet en légère flexion.

Il faut utiliser une aiguille très fine (de calibre 25G, soit 0,5 mm, et de 25 mm de long) par laquelle on injecte 1 mL du produit.

Les indications principales sont la polyarthrite rhumatoïde et la mono-arthrite rhumatismale du poignet.

CORTICOÏDES PAR VOIE PARENTÉRALE

Méthylprednisolone

SOLUMÉDROL					
Équivalence anti-inflammatoire pour 5 mg de **prednisone** : 4 mg	1 fl. + solv. 20 mg 1 fl. + solv. 40 mg 1 fl. + solv. 120 mg 1 fl. + solv. 500 mg 1 fl. + solv. 1 g	1,83 2,49 5,14 HOP HOP	I I I I	65 % 65 % 65 % 0,00 %	1,83 2,49 5,14

Bétaméthasone

CÉLESTÈNE					
Équivalence anti-inflammatoire pour 5 mg de **prednisone** : 0,75 mg	3 amp. inj. 1 mL (4 mg) 1 amp. 8 mg 1 amp. 20 mg	4,46 3,07 HOP	I I I	65 % 65 %	1,49 3,07
CÉLESTÈNE CHRONODOSE					
Équivalence anti-inflammatoire pour 5 mg de **prednisone**: 0,75 mg	25 amp. de 1 mL : **acétate de B.** 2 mg + **phosphate disodique de B.**. 3 mg	2,67	I	65 %	0,11

CORTICOTHÉRAPIE LOCALE - INFILTRATIONS (4)

Infiltration du canal carpien

L'injection est réalisée avec une aiguille fine (de calibre 25G, soit 0,5 mm, et de 25 mm de long).
Elle est faite juste en dedans du tendon du petit palmaire ou entre les tendons des palmaires, à hauteur du pli de flexion inférieur du poignet, en évitant les veines superficielles, suivant une direction oblique en bas et en profondeur.
Une décharge électrique douloureuse traduirait la piqûre du médian ; il faut alors retirer et déplacer l'aiguille.
On injecte habituellement, sans résistance, 1 à 1,5 mL de solution.

Infiltration péri-articulaire de la hanche

Elle est pratiquée sur un patient en décubitus latéral opposé, cuisse très légèrement fléchie.
On repère et on marque avec l'ongle les points les plus douloureux, en général au contact des versants supérieur et postérieur du grand trochanter, puis on badigeonne la solution antiseptique.
On pique les points repérés avec une aiguille de calibre 21G, soit 0,8 mm, et de 50 mm de long, jusqu'au contact osseux.
On retire à peine l'aiguille, on aspire pour s'assurer de l'absence de sang, et on injecte en tout 1 à 1,5 mL du corticoïde, seul ou éventuellement mélangé à 2 ou 3 mL de **lidocaïne** (***XYLOCAÏNE*** à 1 %), s'il n'y a pas de contre-indication.
Les indications sont généralement la périarthrite de hanche (tendinites d'insertion, ténobursites, bursites).

► *Voie antérieure*

C'est la plus facile, la moins douloureuse, quand il n'y a pas ou peu de liquide.
Le genou étant mis en flexion à 90°, on repère la pointe de la rotule. La piqûre se fera en un point situé à 1 cm en dedans et au-dessous de la pointe de la rotule, où l'on palpe parfaitement une dépression.
L'aiguille de calibre 21G, soit 0,8 mm, et de 50 mm de long, dirigée dans l'axe de la cuisse, pénétrera facilement dans l'articulation en passant dans l'échancrure intercondylienne.

► *Voie latérale externe supra-patellaire*

Elle est facile lorsqu'il existe un épanchement que l'on peut évacuer dans le même temps.
Le genou étant en extension, on enfonce l'aiguille horizontalement dans le cul-de-sac sous-quadricipital, en piquant à 1 cm au-dessus et en dehors du coin supérieur correspondant de la rotule.

► *Dans les deux cas*

On peut injecter 1 à 1,5 mL de produit.
Les indications sont la gonarthrose, la mono-arthrite rhumatismale, la polyarthrite rhumatoïde et les autres rhumatismes inflammatoires, l'hydarthrose intermittente.

Infiltration du genou

L'infiltration intra-articulaire peut se faire par la voie antérieure ou par la voie latérale externe.

Infiltration de la cheville

L'injection intra-articulaire peut se faire par la voie antérieure ou la voie postérieure.

► *Voie antérieure*

L'aiguille de calibre 21G, soit 0,8 mm, et de 50 mm de long, est enfoncée dans l'interligne tibio-tarsien, immédiatement en dehors du tendon du jambier antérieur.
Il est utile que le pied soit placé en légère extension pour faire bâiller l'interligne.

► *Voie postérieure*

Le sujet est placé en décubitus ventral, les pieds dépassant du lit d'examen.
L'aiguille est enfoncée perpendiculairement à la peau dans la gouttière rétro-malléolaire externe à mi-distance entre la pointe de la malléole péronière et le bord externe du tendon d'Achille.
Quelle que soit la voie d'abord, la quantité injectée est de 1 à 1,5 mL.
Les indications sont la polyarthrite rhumatoïde et les autres rhumatismes inflammatoires, l'arthrose de la cheville, très rare.

ARTHROSE

L'origine de l'arthrose étant pratiquement inconnue, le traitement est essentiellement symptomatique lors des poussées douloureuses et/ou « congestives ».

Amélioration de la fonction et diminution de la douleur

C'est donc le premier objectif recherché qui relève d'abord des **antalgiques**.

Les anti-inflammatoires sont utilisés en complément, pour diminuer la part « congestive » des symptômes, mais peut-être trop souvent pour leur effet antalgique propre.

Les risques thérapeutiques, dans un traitement souvent prolongé, doivent donc être mesurés.

Appréciation du handicap

Le handicap pour le genou et la hanche peut être apprécié et suivi par l'indice algofonctionnel de Lequesne.

L'indication opératoire est justifiée si le handicap est important (score de 8 à 10 points) ou très important (11 à 13 points), malgré un traitement médical bien conduit.

Médications dites « antiarthrosiques symptomatiques d'action lente » (AASAL)

Elles peuvent représenter « un traitement d'appoint », en cure discontinue, dans la mesure où, après en général 2 à 3 mois, elles permettent à certains sujets de diminuer leur consommation d'**antalgique**. Leur utilisation prolongée à titre de « traitement de fond », visant à ralentir l'usure du cartilage arthrosique, est en cours d'étude.

- **Diacerhéine** (***ART 50***), 1 puis 2 gél./j.
- **Chondroïtine sulfate sodique** (***CHONDROSULF***) : 1 gél. ou sach. x 3/j, ou (***STRUCTUM***) : 3 gél. x 2/j pendant 3 sem., puis 2 gél. x 2/j.
- **Insaponifiables d'avocat et de soja** (***PIASCLÉDINE 300 mg***) : 1 gél./j.
- **Oxacéprol** (***JONCTUM 200 mg***) : 1 gél. x 3/j, au début des repas.

Citons, parmi les autres thérapeutiques d'appoint, la correction d'une surcharge pondérale, les massages, la rééducation et les cures thermales.

Indice algofonctionnel de Lequesne

I. Douleur ou gêne A. La nuit au lit : – même immobile 2 B. Le matin lors du dérouillage : – pendant 1 à 15 min 1 – pendant plus de 15 min 2 C. Lors de la station debout ou du piétinement pendant 1/2 h 1 D. Lors de la marche : – seulement après quelque distance 1 – très rapidement et de façon croissante 2 E. Hanche : lors de la station assise prolongée (2 h) sans se relever 1 F : Genou : pour se relever d'un siège sans s'aider des bras 1	II. Périmètre de marche maximale (en consentant à souffrir) : – limité mais supérieur à 1 km 1 – environ 1 km (± 15 min) 2 – 500 à 900 m (± 8 à 15 min) 3 – 300 à 500 m 4 – 100 à 300 m 5 – moins de 100 m 6 – 1 canne ou une canne-béquille +1 – 2 cannes ou cannes-béquilles +2
III. Difficultés de la vie quotidienne/hanche : – mettre ses chaussettes par-devant 0 à 2 – ramasser un objet à terre 0 à 2 – monter et descendre un étage 0 à 2 – sortir d'une voiture, d'un fauteuil profond 0 à 2	III. Difficultés de la vie quotidienne/genou : – monter un étage 0 à 2 – descendre un étage 0 à 2 – s'accroupir – marcher en terrain irrégulier 0 à 2
IV. Retentissement sur l'activité sexuelle, seulement pour l'indication opératoire à la hanche chez les femmes en activité génitale 0 à 2	*Cotations III et IV* : – pas de difficulté :0 ; – possible avec difficulté modeste : 0,5 ; – moyenne : 1 ; – importante : 1,5 ; – impossible : 2.

ARTHROSE DES DOIGTS

Les arthroses des doigts réalisent la rhizarthrose du pouce, les nodosités d'Heberden et de Bouchard.
Après une période douloureuse de quelques mois ou années, ces localisations deviennent généralement indolores, même si elles laissent une déformation inesthétique (dans la rhizarthrose la déformation est plus en rapport avec la subluxation du pouce qu'avec l'ostéophytose).
Le traitement ne s'adresse qu'aux manifestations douloureuses.

Traitement local

Repos articulaire/orthèse

En réduisant l'activité, et éventuellement pour le pouce par le port d'un appareil d'immobilisation en abduction, en matériau thermoplastique moulé, qui limite peut-être aussi la déformation.
Prescription : orthèse d'immobilisation du pouce longue (remboursable après entente préalable).

Application locale biquotidienne d'un gel AINS

Elle est très utile si elle est faite avec assiduité.
VOLTARÈNE ÉMULGEL, ***KÉTUM gel***, ***GELDÈNE***, ***NIFLUGEL***, etc.

Infiltrations intra-articulaires de corticoïdes

Les infiltrations sont plus efficaces pour la rhizarthrose que pour les autres localisations : une série de 1 à 3 inj., de 0,3 à 1 mL de **cortivazol** (***ALTIM***), ou **bétaméthasone** (***DIPROSTÈNE***), à 15 ou 30 j d'intervalle, peut donner une amélioration de plusieurs semaines ou mois.
Dans de rares cas, il est possible d'injecter, sous contrôle radiologique, une petite quantité d'un des produits disponibles pour la **visco-supplémentation** (voir plus loin).

Traitement médicamenteux

Antalgiques usuels

- **Aspirine**, si bien tolérée : 500 mg aux 2 ou 3 repas principaux.
- **Paracétamol** : 1 ou 2 cp. à 500 mg aux 2 ou 3 repas principaux, ou occasionnellement, en particulier prise dans la 1/2 h précédant une activité importante.

Prescription éventuelle d'un AASAL

Dans la mesure où, après en général 2 à 3 mois, elle permet de diminuer la consommation d'**antalgique**.
- **Diacerhéine** (***ART 50***) : 1 puis 2 gél./j.
- **Chondroïtine sulfate sodique** (***CHONDROSULF***) : 1 gél. ou sach. x 3/j, ou (***STRUCTUM***) 3 gél. x 2/j pendant 3 sem., puis 2 gél. x 2/j.
- **Insaponifiables d'avocat et de soja** (***PIASCLÉDINE 300 mg***) : 1 gél./j.
- **Oxacéprol** (***JONCTUM 200 mg***) : 1 gél. x 3/j, au début des repas.

Très rarement prescription d'un AINS par voie orale

En cure courte lors d'une poussée congestive, en particulier dans les formes érosives.

Traitement chirurgical de la rhizarthrose

Exceptionnellement en cas d'impotence majeure et durable du pouce, on pourra discuter une intervention chirurgicale : arthroplastie par prothèse ou éventuellement arthrodèse (pour obtenir un pouce stable et indolore chez un travailleur manuel par exemple).
L'Eular a proposé en 2006 des recommandations pour la prise en charge de l'arthrose des mains [1].

CONSENSUS

[1] Prise en charge de l'arthrose des mains, *Eular*, 2006, www.eular.org

ANTIARTHROSIQUES SYMPTOMATIQUES D'ACTION LENTE (1)

■ Diacerhéine

ART 50					
1 gél. matin et soir, au milieu du repas	30 gél. 50 mg	19,60	I	35 %	0,65
ZONDAR					
Idem ***ART 50***	30 gél. 50 mg	19,60	I	35 %	0,65

PROPRIÉTÉS

Antiarthrosique d'action lente (l'effet apparaît vers le 30e j de traitement et est significatif vers le 45e j).
Son mécanisme d'action reste encore mal expliqué.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles de l'arthrose.
Remarque : l'action est différée ; le délai de 30 à 45 j nécessaire au développement de l'effet antalgique peut nécessiter d'initier le traitement par les **antalgiques**/anti-inflammatoires habituels dont l'action est immédiate.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : il est recommandé de ne pas administrer la **diacerhéine** pendant les 3 premiers mois.
Allaitement : contre-indication.
Allergie avérée à la rhéine et aux substances d'activité proche.
Insuffisance hépatique sévère.
Ne pas administrer à l'enfant (moins de 15 ans).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Chez l'insuffisant rénal (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min), les posologies quotidiennes sont à réduire de moitié.

EFFETS SECONDAIRES

L'effet indésirable le plus fréquemment signalé est une diarrhée bénigne ou des selles molles, des douleurs abdominales.
Le traitement peut entraîner une coloration des urines variant du jaune orangé au rouge, voire au marron.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'administration d'un **antiacide** d'action locale simultanée ou décalée de 1 h par rapport à la prise d'***ART 50*** diminue significativement la quantité de rhéine circulante.
L'administration concomitante d'***ART 50*** et d'**anti-H_2** de type **cimétidine** ne modifie pas de façon significative les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques et urinaires de la rhéine.

ARTHROSE DU GENOU (1)

Mesures d'hygiène

Elles sont indiquées dans tous les cas, et en fonction de l'importance des symptômes.

• Déconseiller la station debout prolongée, la marche en terrain accidenté, la montée et la descente des escaliers.

• Conseiller un repos en décubitus et l'utilisation d'une canne du côté le moins douloureux pour diminuer l'appui en cas de poussée particulièrement intense.

• Lutter contre la tendance à l'ankylose et la rétraction du genou, contre l'amyotrophie quadricipitale, par une éventuelle kinésithérapie adaptée, en période de moindre douleur ; autorééducation visant à renforcer les quadriceps.

Traitement médicamenteux

Cas simples

Quand la gonarthrose se résume à une simple gêne ou à un « fond douloureux » peu intense, elle est justiciable de :

– **aspirine**, si bien tolérée : 500 mg aux 2 ou 3 repas principaux ;

– **paracétamol** : 1 ou 2 cp. à 500 mg aux 2 ou 3 repas principaux, ou occasionnellement, en particulier prise dans la 1/2 h précédant une activité importante, et au retour ;

– éventuellement prescription d'un **AASAL** ;

– ***DI-ANTALVIC*** : 1 ou 2 gél. aux 2 ou 3 repas principaux ; ou ***PROPOFAN*** : 1 cp. 3 à 4 fois/j, en cas de douleurs plus fortes ;

– dans certains cas l'injection intra-articulaire d'une ampoule d'un dérivé corticoïde : **cortivazol** (***ALTIM***), **bétaméthasone** (***DIPROSTÈNE***), **triamcinolone** (***HEXATRIONE***) assure une amélioration suffisante permettant de s'abstenir de toute autre thérapeutique pendant une longue période (plusieurs mois ou années parfois).

C'est dans ces formes que l'indication de la **visco-supplémentation** peut se discuter et semble avoir des résultats intéressants : injection de 1 ampoule de l'un des produits disponibles, à renouveler 1 et 2 sem. après, sur un genou sec.

Cas complexes

Quand les manifestations sont plus intenses, et/ou en cas de poussées congestives avec épanchement.

► *Prescription d'un AINS*

Elle est indiquée pour une cure de durée limitée (quelques semaines en général), à dose variable, mais suffisante et adaptée à chaque patient.

Le choix du produit est affaire d'habitudes et de tolérance, avec ou sans protection gastrique systématique.

Chez certains sujets, la prescription d'**AINS** doit être maintenue de façon prolongée, mais alors à la dose minimale active, et en renforçant la surveillance au long cours ;

► *Injection intra-articulaire d'un dérivé corticoïde*

Elle peut utilement remplacer la prescription d'un **AINS**, ou lui être associée (*cf.* Injections intra-articulaires).

Traitement chirurgical

Dans un petit nombre de cas, en regard de la grande fréquence des gonarthroses relativement bien tolérées, un traitement chirurgical peut être envisagé.

Précocement

Alors que le cartilage est encore suffisant :

– *ostéotomie de correction*, lorsqu'un genu valgum ou surtout un genu varum s'aggravant régulièrement augmentent les douleurs ;

– *transposition interne de la tubérosité tibiale antérieure* dans certaines formes d'arthrose fémoro-rotulienne évoluées, avec subluxation externe de la rotule réagissant mal à une rééducation du quadriceps et au traitement médical.

Plus tardivement

Lorsque la destruction cartilagineuse tend à aboutir à la perte irréversible de la fonction articulaire, l'indication de la mise en place d'une **prothèse du genou** doit alors être discutée, en tenant compte de l'état général du sujet et de son autonomie préalable.

Appréciation du handicap

Elle peut se faire à partir de l'indice algo-fonctionnel de Lequesne (*cf.* Arthrose).

Suites opératoires

Elles sont toujours plus longues que pour une prothèse de hanche, la rééducation dans un centre spécialisé étant habituelle et très utile.

ANTIARTHROSIQUES SYMPTOMATIQUES D'ACTION LENTE (2)

■ Chondroïtine sulfate sodique

CHONDROSULF					
1 gél. ou sach. x 3/j, aux repas	84 gél. 400 mg 84 sach. 400 mg	21,31 21,31		35 % 35 %	0,25 0,25
STRUCTUM					
1 gél. x 2/j, aux repas	60 gél. 500 mg	15,64		35 %	0,26

PROPRIÉTÉS

Antiarthrosique d'action lente (l'effet est retardé de 2 mois environ et peut persister après l'arrêt du traitement).

INDICATIONS

Traitement symptomatique à action retardée des manifestations fonctionnelles de l'arthrose (gonarthrose et coxarthrose).

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement** : absence de données.

Allergie à l'un des constituants du produit.
Enfant (moins de 16 ans).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prise au moment des repas.

EFFETS SECONDAIRES

Cutanés : des éruptions érythémateuses de type allergique ont été décrites.
Digestifs : rarement nausées, vomissements.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Non mentionnées.

ARTHROSE DU GENOU (2)

Recommandations de l'Eular 2003 pour la prise en charge de la gonarthrose [1]

1. Le traitement optimal de l'arthrose du genou requiert l'association d'un traitement pharmacologique et non pharmacologique.
2. Ce traitement doit être individualisé en tenant compte des facteurs de risque propres au genou (obésité, contraintes mécaniques, activité physique), des facteurs de risque généraux (âge, polymédication, etc.), de l'intensité de la douleur et du handicap qu'elle entraîne, de la présence de signes inflammatoires (particulièrement les épanchements), de la localisation et du degré de l'atteinte structurelle.
3. Le traitement non pharmacologique doit inclure une éducation régulière du patient, des exercices, l'utilisation de dispositifs d'aide (cannes, semelles, attelles) et une perte de poids.
4. Le **paracétamol** est l'antalgique de premier choix. En cas de succès, la prise doit être poursuivie à long terme.
5. Les applications d'**anti-inflammatoires (AINS)** ou de **capsaïcine** sont efficaces et sans danger.
6. Les **AINS** devraient être utilisés chez les patients qui ne répondent pas au **paracétamol**. En cas de risque gastro-intestinal, il faut préférer les **coxibs**.
7. Les **opioïdes**, avec ou sans **paracétamol**, représentent une option en cas de contre-indication ou d'inefficacité des **AINS**.
8. Les **antiarthrosiques d'action lente** ont un effet symptomatique et peuvent modifier le cours de la maladie.
9. Les injections intra-articulaires de **corticostéroïdes** à longue durée d'action sont indiquées en cas de flambée inflammatoire, surtout s'il y a épanchement concomitant.
10. Les prothèses devraient être proposées aux patients avec douleur réfractaire, handicap certain et évidence radiologique de la gonarthrose.

CONSENSUS

[1] Prise en charge de la gonarthrose, *Eular*, 2003, www.eular.org

ANTIARTHROSIQUES SYMPTOMATIQUES D'ACTION LENTE (3)

■ Oxacéprol

JONCTUM					
1 appl./j 1 gél. x 3/j, au début des repas	30 g (tube de crème stérile à 10 %) 45 gél. 200 mg	6,81 15,54		NR NR	0,23 0,35

■ Insaponifiables de soja et d'avocat

PIASCLÉDINE					
1 gél./j au milieu d'un repas	15 gél. 300 mg	7,86		35 %	0,52

PROPRIÉTÉS

Oxacéprol : dérivé du collagène, à visée trophique.

INDICATIONS

Utilisé en traitement d'appoint des douleurs arthrosiques.

Médication à visée trophique.

EFFETS SECONDAIRES

Rares régurgitations à odeur lipidique qui peuvent être évitées en prenant la gélule au milieu d'un repas.

VISCO-SUPPLÉMENTATION

Il s'agit de produits visant à rétablir les propriétés visco-élastiques du liquide articulaire d'une articulation arthrosique, et, de ce fait, à réduire la douleur et la gêne, et à améliorer la mobilité articulaire. Comme le mécanisme d'action de ces produits est encore partiellement inconnu, certains utilisent la dénomination de visco-induction du fait de leur effet retardé.

Ces produits ne sont pas considérés comme des médicaments mais sont classés dans la catégorie des « dispositifs médicaux » du dictionnaire *Vidal*, sauf l'un d'eux qui bénéficie d'une ancienne AMM. Ils sont regroupés sous la dénomination internationale de hyaluronates, avec trois classes :

– les **hyaluronates de sodium**, dont le poids moléculaire (PM) varie entre 0,5 à 2,7 Md ; ce sont les plus nombreux dans le commerce, leur différence portant sur le PM, l'origine (extrait de crêtes de coq ou par fermentation bactérienne), le mode de stérilisation (thermique ou par ultrafiltration) ;

– les hylanes ou **hylane G-F20**, de haut PM (6 Md), et qui est un gel fluide (***SYNVISC***) ;

– le NASHA (*Non Animal Stabilized Hyaluronic Acid*), qui est un gel de PM beaucoup plus élevé encore (90 Md) (***DUROLANE***).

La plupart sont disponibles en pharmacie, mais certains doivent être commandés directement au laboratoire fabricant avec une ordonnance du prescripteur. Les prix sont très variables, le remboursement (uniquement dans le cadre du traitement de l'arthrose après échec des antalgiques et échec ou intolérance des **AINS**, et dans la limite d'un traitement par an et par articulation), se faisant sur la base d'un tarif de responsabilité de 100 €.

Le choix entre les différents produits reste difficile, malgré des études comparatives entre eux et, en pratique, en plus des habitudes des prescripteurs, le nombre d'injections à réaliser et le prix peuvent entrer en considération.

Le traitement habituel, en particulier au genou, consiste en 3 injections de 1 ampoule de produit à 1 sem. d'intervalle, par voie intra-articulaire, avec les précautions habituelles d'asepsie et après évacuation d'un éventuel épanchement. Pour d'autres articulations, ou pour certains produits, le nombre d'injections ou le rythme peuvent être différents.

Il est recommandé que l'injection, qui doit être faite par un rhumatologue, un chirurgien orthopédiste ou un médecin de médecine physique et de réadaptation, soit suivie d'une période de repos physique, et parfois de l'application d'une poche de glace.

> Au genou, il est préférable de pratiquer l'injection, par voie externe sous-patellaire, environ 1 cm en bas et en dehors de l'angle supéro-externe de la rotule ; en subluxant la rotule en dehors et en mettant en tension la capsule et l'aileron externe, le passage de l'aiguille est facilement perçu après l'avoir enfoncée de 1 cm environ, perpendiculairement à l'axe du membre et avec une direction légèrement ascendante, biseau dirigé vers le haut. La voie antéro-interne n'est pas recommandée, pour ne pas risquer d'injecter le produit dans le paquet adipeux ou la tente des croisés.

Pour la désinfection cutanée, en général, il est conseillé dans les notices d'éviter les produits à base d'ammonium quaternaire (**chlorure de benzalkonium**) ou de **chlorhexidine** qui sont susceptibles d'entraîner une précipitation du produit. Une rougeur ou un œdème local modéré peuvent survenir après l'injection ; très rarement une réaction inflammatoire articulaire conduit à évacuer le genou et à prescrire un **AINS**. Ce traitement ne doit pas être renouvelé dans la même articulation avant 6 à 9 mois.

L'indication principale est l'arthrose du genou, mais une hauteur « suffisante » de cartilage restant semble nécessaire pour que l'effet soit appréciable. Certains des produits peuvent être injectés dans la hanche, voire dans la trapézométacarpienne, la cheville, l'épaule, de préférence sous contrôle radiographique.

Le produit doit être conservé, et injecté, à température ambiante.

VISCO-SUPPLÉMENTATION (1)

■ Hylane (ou G-F20)

SYNVISC					
Arthrose du genou, de la hanche	3 ser. de 2,25 mL (16 mg d'**hylane**)			65 %	

■ Hyaluronate de sodium

SINOVIAL					
Arthrose du genou, de la hanche	3 ser. de 2 mL (20 mg de produit actif)	114		65 %	38,00
OSTENIL					
Douleur et diminution de la mobilité dans les altérations dégénératives et traumatiques du genou et autres articulations synoviales ***OSTENIL*** mini : pour l'atteinte des petites articulations. 1 à 3 inj. à 1 sem. d'intervalle	3 ser. de 2 mL (20 mg de produit actif) 1 ser. de 1 mL (10 mg de produit actif)	114		65 % 65 %	38,00
SUPLASYN					
Traitement symptomatique de l'arthrose	3 ser. de 2 mL (20 mg de produit actif)	114		65 %	38,00
SUPARTZ					
Traitement symptomatique de l'arthrose du genou	3 ser. de 2,5 mL (25 mg de produit actif)	114		65 %	38,00
VISCORNEAL ORTHO					
Traitement symptomatique de l'arthrose du genou	3 ser. de 2 mL	279		65 %	93,00
ARTHRUM H					
Traitement symptomatique de l'arthrose	3 ser. de 2 mL (20 mg de produit actif) 1 ser. de 2 mL	225 75,00		65 % 65 %	75,00 75,00
ADANT					
Idem ***SYNVISC*** + rhizarthrose de degré I, II et III + douleur et limitation de la mobilité d'autres articulations d'origine dégénérative ou traumatique la dose doit être ajustée à la sévérité des symptômes	3 ser. de 2,5 mL (25 mg de produit actif)	114		65 %	38,00
HYALGAN					
Traitement symptomatique de l'arthrose	1 ser. de 2 mL (20 mg de produit actif)	30,46	I	65 %	30,46

■ Acide hyaluronique stabilisé non animal (NASHA)

DUROLANE					
Traitement symptomatique de l'arthrose du genou ou de la hanche	1 ser. de 3 mL	230		NR	230,00

VISCO-SUPPLÉMENTATION (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Agent de remplacement et supplément temporaire du liquide synovial, qui vise à rétablir les propriétés physiologiques et rhéologiques des tissus de l'articulation arthrosique, à réduire la douleur et la gêne, et à accroître l'ampleur du mouvement.

INDICATIONS

Arthrose du genou essentiellement ; plus rarement arthrose de la hanche, voire rhizarthrose du pouce (injection de préférence sous contrôle radiologique).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients.

Ne pas injecter sur un genou infecté ou en cas de poussée inflammatoire importante, ni en cas de stase veineuse ou lymphatique de la jambe, ni en cas d'infection ou de lésion cutanée au site de l'injection.

Le produit n'a pas été évalué chez la femme enceinte ni chez l'enfant, circonstances inhabituelles d'arthrose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas injecter par voie intravasculaire, ni en dehors de la cavité articulaire ou dans le tissu synovial ou la capsule.

Ne pas injecter en cas d'épanchement important ; toujours aspirer un éventuel liquide avant l'injection.

Pour la désinfection cutanée, il est conseillé dans les notices d'éviter les produits à base d'ammonium quaternaire (**chlorure de benzalkonium**) ou de **chlorhexidine** qui sont susceptibles d'entraîner une précipitation du produit.

Il est recommandé que l'injection, qui doit être faite par un rhumatologue, un chirurgien orthopédiste ou un médecin de médecine physique et de réadaptation, soit suivie d'une période de repos physique, et parfois de l'application d'une poche de glace.

EFFETS SECONDAIRES

Réaction d'hypersensibilité (allergie aux produits d'origine aviaire et à certaines protéines) : démangeaison, éruption, urticaire.

Une rougeur ou un œdème local modéré peuvent survenir après l'injection ; très rarement une réaction inflammatoire articulaire conduit à évacuer le genou (le liquide sera systématiquement analysé pour écarter une cause infectieuse ou microcristalline) et à prescrire un **AINS**.

Une asepsie rigoureuse, une injection en dehors de tout contexte infectieux général et local doivent permettre d'éviter le risque d'infection articulaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le produit n'a pas d'effet systémique connu.

SYNDROME FÉMORO-PATELLAIRE

Définition

Le syndrome fémoro-patellaire est caractérisé par une douleur de la face antérieure du genou majorée par les contraintes imposées à l'appareil extenseur : descente d'escaliers, position assise prolongée, accroupissement.
Des épisodes de dérobements ou de faux blocages du genou peuvent s'y associer.
La définition du syndrome fémoro-patellaire est symptomatique et fonctionnelle.
Ce syndrome peut :
– être le témoin d'une arthrose du genou en particulier fémoro-rotulienne, et en précéder l'apparition radiologique ;
– mais aussi survenir chez des sujets jeunes traduisant une chondromalacie ou simplement un surmenage rotulien, parfois un traumatisme.

Traitement

Il comporte :
– la mise au repos relatif ;
– la prescription d'**antalgiques** : **paracétamol** à dose suffisante, 1,5 à 3 g/j ;
– la kinésithérapie éventuellement : 15 séances de rééducation, avec renforcement du quadriceps (et du vaste interne quand il existe aussi une tendance à la subluxation externe de la rotule), suivies d'une autorééducation régulière.
En cas d'épanchement associé, une cure brève d'un **AINS**, ou 1 à 2 **injections intra-articulaires de corticoïdes**, sont indiquées, comme dans la gonarthrose.

Syndrome fémoro-patellaire

• Il n'y a pas lieu de prescrire des séances de masso-kinésithérapie dans les syndromes fémoro-patellaires :
– post-traumatiques contusifs, au cours de la phase aiguë,
– avec épanchement, tant que celui-ci persiste,
– dus à des ostéochondrites.
• Il n'y a pas lieu de prescrire, en première intention, dans le syndrome fémoro-patellaire, plus de 15 séances de rééducation, à raison de 2 à 3 séances par semaine.
• Il n'y a pas lieu de prescrire plus de 30 séances de masso-kinésithérapie dans l'année pour syndrome fémoro-patellaire.

ARTHROSE DE LA HANCHE (1)

Chaque cas de coxarthrose impose un programme thérapeutique « personnalisé ».
Les traitements médical et chirurgical se complètent ou se succèdent dans un grand nombre de cas.
Le traitement chirurgical ne doit pas être considéré comme vivant des échecs du traitement médical ; il doit être discuté, sinon indiqué, au cours de l'évolution d'une coxarthrose, afin de poser à temps l'indication de l'opération la mieux adaptée, qu'il s'agisse d'une coxarthrose primitive ou secondaire.

Mesures d'hygiène

Elles sont indiquées dans tous les cas, et en fonction de l'importance des symptômes.

- Cure d'une surcharge pondérale.
- Réduire et fractionner la station debout et la marche.
- Éviter la montée et la descente des escaliers.
- Utiliser la bicyclette et pratiquer la natation.
- Conseiller tous les jours une demi-heure de repos en décubitus ventral pour éviter l'attitude vicieuse en flexion de la hanche.
- Utiliser une canne du côté le moins douloureux pour diminuer l'appui.

Kinésithérapie

Elle a une valeur certaine chez les sujets coopérants. Elle vise surtout la rééducation active des fessiers et du quadriceps.
Son but est de lutter contre l'enraidissement progressif, l'amyotrophie avec sensation de faiblesse ou d'instabilité, l'attitude vicieuse en flessum, les mauvaises habitudes concernant la marche.
Elle sera au mieux réalisée dans un centre disposant d'une piscine.
Elle doit être indolore.
Prescription initiale de 15 séances de massages et rééducation de la hanche, en piscine et en salle, avec poursuite d'une prescription discontinue d'entretien.

Traitement médicamenteux

Le traitement médical est toujours indiqué dans les coxarthroses récentes, primitives ou secondaires, tant que le retentissement en est tolérable et que l'aggravation radiologique reste discrète.
Quand la coxarthrose se résume à une simple gêne ou à un « fond douloureux » peu intense, il comporte essentiellement la prescription d'**antalgiques usuels**.
• **Aspirine**, si bien tolérée : 500 mg aux 2 ou 3 repas principaux.
• **Paracétamol** : 1 ou 2 cp. à 500 mg aux 2 ou 3 repas principaux, ou occasionnellement, en particulier prise dans la 1/2 h précédant une activité importante, et au retour.
• ***DI-ANTALVIC*** : 1 ou 2 gél. aux 2 ou 3 repas principaux ; ou ***PROPOFAN*** : 1 cp. 3 à 4 fois/j, en cas de douleurs plus fortes.
• Éventuellement prescription d'un « **antiarthrosique symptomatique d'action lente** » (**AASAL**).
• Dans de rares cas il est possible d'injecter en intra-articulaire, et sous contrôle radiologique, 1 ampoule d'un des produits disponibles pour la **visco-supplémentation**.
Quand les manifestations sont plus intenses, la prescription d'un AINS est indiquée :
– associée aux **antalgiques** ;
– pour une cure de durée limitée (quelques semaines en général) ;
– à dose variable mais suffisante, et adaptée à chaque patient (le choix du produit étant affaire d'habitudes et de tolérance) ;
– avec ou sans protection gastrique systématique.
Chez certains sujets la prescription d'**AINS** doit être maintenue de façon prolongée, mais dans ce cas à la dose minimale active, et en renforçant la surveillance au long cours.

ARTHROSE DE LA HANCHE (2)

Traitement chirurgical

Dysplasie ou subluxation congénitale « pré-arthrosique »

Les manifestations cliniques douloureuses et fonctionnelles qui leur sont associées, avant qu'elles n'aboutissent à une coxarthrose évoluée, peuvent bénéficier d'une chirurgie précoce à visée correctrice, après un bilan médico-chirurgical (épreuve de reposition en abduction).

• En cas d'insuffisance de couverture cotyloïdienne pure, c'est la **butée ostéoplastique** qui est l'opération de choix ; elle nécessite une hospitalisation de moins de 15 j, une rééducation pendant 2 à 4 mois, la reprise de l'appui se faisant progressivement après 6 sem. de mise en décharge.

• En cas de coxa valga pure, ou associée à une insuffisance cotyloïdienne, on envisagera une **ostéotomie de varisation** (Pauwels) ; elle nécessite un alitement de 1 mois environ, une rééducation du 2e au 6e mois, l'appui étant autorisé après 3 mois.

Ces indications deviennent rares, si le sujet peut attendre « l'âge » de la prothèse.

Autres formes de coxarthrose

L'indication de la mise en place d'une **prothèse totale de hanche** est justifiée devant une forme évoluée anatomiquement, responsable d'une gêne fonctionnelle et d'une douleur non contrôlées par le traitement médical, si l'état du patient le permet.

► *Éléments de décision*

• Handicap

Il peut être apprécié en s'aidant de l'indice algofonctionnel des coxopathies de Lequesne (*cf.* Arthrose).

L'indication opératoire est justifiée si le handicap est important (score de 8 à 10 points) ou très important (11 à 13 points), malgré un traitement médical bien conduit.

• Âge

Il est habituel de n'envisager la prothèse que chez des sujets de plus de 60 ans, en raison de la limitation potentielle de sa longévité.

Chez des sujets plus jeunes, dont le handicap est important, la décision peut se prendre après avoir abordé les risques encourus.

► *Résultats habituels*

Ils sont souvent très brillants et rapides sur la douleur.

Le lever avec reprise de l'appui est très précoce, dans la semaine qui suit l'intervention.

► *Suites opératoires*

Elles peuvent être grevées de complications mineures ou sévères :

– *complications postopératoires* classiques ;

– *sciatique*, parfois paralysante, habituellement régressive ;

– *ossifications périprothétiques* ;

– *luxation de la prothèse* que le patient doit éviter en ne croisant pas le membre opéré sur l'autre ;

– *infection*, immédiate ou retardée, qui doit être prévenue par une antibiothérapie au moment de l'intervention, par la détection et le traitement de foyers infectieux avant et après l'intervention ;

– *descellement aseptique*, cause la plus fréquente des échecs, qui peut être favorisé par un surmenage de la prothèse. La mise en place d'une nouvelle prothèse est alors envisageable, mais ses résultats sont parfois moins brillants.

Il n'en reste pas moins que la mise en place d'une prothèse est un acte thérapeutique très bénéfique pour la majorité des patients ne relevant pas du traitement médical.

ARTHROSE DE LA HANCHE (3)

Prothèse

Conseils pratiques à donner au patient porteur d'une prothèse de hanche

► *Rééducation*
Pouvant se faire à domicile, elle sera poursuivie, de façon à renforcer les muscles fessiers et à obtenir une bonne stabilité.

► *Aide d'une canne ou d'une canne anglaise*
Prise de la main opposée au côté de la prothèse, elle est utile au début seulement.

► *Mouvement interdit*
Il faut bien préciser au patient qu'est interdite, de façon définitive : l'association de flexion + adduction + rotation interne de la hanche opérée, c'est-à-dire la hanche fléchie, avec le genou vers le côté opposé.

> Il est définitivement interdit de croiser la jambe du côté opéré en station assise.

Pendant environ deux mois

► *Pour se coucher*
Surélever les pieds du lit d'environ 15 à 20 cm (livres, briques, etc.), mettre un oreiller entre les jambes si l'on dort sur le côté.

► *Pour s'asseoir*
Les jambes écartées, sur des sièges hauts et fermes, en évitant les sièges bas et mous.

► *Pour se vêtir*
S'asseoir pour enfiler les collants, chaussettes, slip, pantalon, écarter les genoux et, si besoin, se faire aider.

► *Pour se chausser*
Éviter les chaussures à lacets, boucles, fermeture éclair, bottes, s'aider d'un chausse-pied long, et préférer les mocassins, les escarpins qui ne nécessitent pas de se pencher en avant.

► *Pour la toilette*
Éviter la baignoire et préférer la douche.

► *Pour ramasser les objets à terre*
Ne pas s'accroupir ni se mettre sur le genou du côté opéré. Éviter les objets lourds et s'aider éventuellement pour les petits objets d'une pince télescopique.

► *En voiture*
Éviter de conduire pendant les 2 premiers mois (trajets longs) ; pour rentrer, s'asseoir dos à la voiture puis pivoter, les 2 jambes en même temps. Reculer le siège le plus possible, et le rehausser éventuellement pour éviter une trop forte flexion de la hanche.

► *Pour les rapports sexuels*
Ils sont permis, mais il faut respecter les positions interdites.

Après le 2e mois

- La vie normale est autorisée.
- La marche et la natation sont possibles ; les sports violents sont cependant interdits.

> Toute infection dentaire, urinaire, cutanée ou bronchopulmonaire doit faire consulter et être traitée, pour éviter que l'infection ne se propage à la prothèse.

Les injections intramusculaires sont interdites du côté opéré.

ARTHROSE DE LA HANCHE (4)

Recommandations de l'Eular 2004 pour la prise en charge de la coxarthrose [1]

1.La prise en charge optimale de la coxarthrose repose sur une combinaison de traitements non pharmacologiques et pharmacologiques.
2.Le traitement de la coxarthrose doit être adapté en fonction :
– des facteurs de risque (obésité, paramètres mécaniques défavorables, activité physique, dysplasie, etc.) ;
– des facteurs de risque généraux (âge, sexe, comorbidité, cotraitements) ;
– de l'intensité de la douleur et du handicap ;
– de la localisation et du degré des lésions structurelles ;
– des souhaits et des attentes du patient.
3.Les traitements non pharmacologiques de la coxarthrose devraient inclure des mesures d'éducation, des exercices physiques (kinésithérapie) afin de maintenir la trophicité musculaire et la mobilité de la hanche, des aides techniques (cannes, semelles), et une réduction du poids en cas d'obésité ou de surpoids.
4.En raison de son efficacité et de sa tolérance, le **paracétamol** (jusqu'à une dose de 4 g/j) est l'antalgique oral de premier choix pour les douleurs légères à modérées et, en cas de succès, l'antalgique oral à long terme de préférence.
5.Les **AINS**, à la dose efficace la plus faible possible, peuvent être associés ou substitués chez les malades ne répondant pas au **paracétamol**. Chez les patients à risque digestif, une association **AINS** non sélectif avec gastroprotecteur peut être utilisée.
6.Les antalgiques à base d'opioïdes, avec ou sans **paracétamol**, sont des alternatives utiles pour les patients chez qui les **AINS** sont contre-indiqués, inefficaces et (ou) mal tolérés.
7.Les **antiarthrosiques d'action retardée** (**glucosamine**, **chondroïtine sulfate**, **diacerhéine**, extraits d'**insaponifiables d'avocat ou de soja**, et **acide hyaluronique**) ont un effet symptomatique et une faible toxicité, mais les effets-taille sont faibles, les patients susceptibles d'en bénéficier le plus ne sont pas identifiés, les modifications structurelles cliniquement significatives et les aspects pharmaco-économiques ne sont pas correctement établis.
8.Les injections intra-articulaires de corticoïdes (radio- ou écho-guidées) peuvent être envisagées chez les patients souffrant d'une poussée évolutive ne répondant pas aux antalgiques ou aux **AINS**.
9.L'ostéotomie ou les mesures de chirurgie préventive peuvent être envisagées chez les adultes jeunes souffrant d'une coxarthrose, en particulier en cas de dysplasie ou de coxa vara/valga.
10.La mise en place d'une prothèse de hanche peut être envisagée chez les patients avec une coxarthrose radiologiquement évidente qui souffrent d'une douleur rebelle ou d'un handicap.

CONSENSUS

[1] Prise en charge de la coxarthrose, *Eular*, 2004, www.eular.org

CERVICALGIES (1) AIGUËS - TORTICOLIS

Très fréquente chez le sujet jeune, soit après un effort, soit spontanément, sans que le mécanisme puisse toujours être affirmé (accident de blocage discal, entorse, contracture musculaire, épisode viral), la crise aiguë du torticolis est souvent associée après la trentaine à une cervicarthrose.

Il ne faut pas méconnaître la situation, très rare, où elle représente la première manifestation d'une spondylodiscite infectieuse, d'une métastase cancéreuse, ou de certaines formes de chondrocalcinose.

Son évolution habituelle se fait vers la guérison en 1 sem. ou moins, le traitement ne paraissant pas raccourcir l'évolution.

Formes mineures

Certaines formes mineures, qui peuvent ne durer que 24 à 36 h, ne nécessitent parfois aucun traitement, si ce n'est la prescription d'**aspirine** ou de **paracétamol**, à la dose de 1,5 à 3 g/j, régulièrement répartie.

Formes habituelles

On associera :

• Le repos relatif, la chaleur locale.

• Les **antalgiques usuels** pendant 4 à 6 j : **aspirine** ou **paracétamol**, 1,5 à 3 g/j.

• Un **myorelaxant**, dont le choix peut être déterminé par l'activité nécessaire au patient, les uns pouvant induire une somnolence, les autres une diarrhée :

– **tétrazépam** : ***MYOLASTAN*** : 1 cp. au coucher, et éventuellement 1/2 cp. x 1 à 2/j,

– **thiocolchicoside** : ***MIOREL-Gé***, ou ***COLTRAMYL***, 1 gél. ou 1 cp. x 2 à 4/j.

Formes aiguës ou prolongées

On pourra ajouter :

– un **antalgique** plus puissant ;

– un **AINS** pendant 2 à 4 j ;

– une immobilisation par collier cervical souple, en mousse, amovible (modèle C1).

Formes hyperalgiques

Dans ces formes exceptionnelles, après s'être assuré de l'absence de lésion osseuse autre qu'arthrosique, ou avoir mis en évidence une calcification péri-odontoïdienne de chondrocalcinose, il peut être nécessaire de prescrire pour une courte durée :

– ***CORTANCYL*** (cp. à 5 mg) : 30 mg/j le 1er ou les 2 premiers jours, en diminuant de 5 à 10 mg/j sur 4 à 8 j ;

– exceptionnellement un **antalgique** plus puissant.

• Les manipulations vertébrales n'ont pas d'indication dans les formes aiguës.

• Les infiltrations locales d'**anesthésiques** et/ou de **corticoïdes** ne semblent pas nécessaires.

MYORELAXANTS (1)

■ Tétrazépam

MYOLASTAN					
Contractures musculaires ; posologie variable, 25 à 100 mg/j	20 cp. séc. 50 mg 50 cp. séc. 50 mg	5,35 HOP	I I	35 %	0,27

PROPRIÉTÉS

Benzodiazépine à effet myorelaxant, anxiolytique, sédatif, hypnotique, anticonvulsivant et amnésiant.

INDICATIONS

Traitement d'appoint des contractures douloureuses en rhumatologie.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux diazépines, insuffisance respiratoire sévère, apnées du sommeil, insuffisance hépatique sévère.
Contre-indications relatives : myasthénie, alcool, allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : ne prescrire que si nécessaire pendant le 1er trimestre, et éviter les doses élevées pendant le 3e trimestre.
Allaitement : éviter l'allaitement (risque d'effets sédatifs chez l'enfant).
Arrêter progressivement tout traitement prolongé.
Réduire la posologie chez le sujet âgé, ou insuffisant rénal ou hépatique.
Avec prudence chez l'insuffisant respiratoire et chez le sujet myasthénique.
Prévenir les conducteurs et utilisateurs de machines du risque de somnolence.

EFFETS SECONDAIRES

Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient :
– sensations d'ébriété, asthénie, baisse de la vigilance (conducteurs de véhicules et de machines), somnolence, hypotonie musculaire ;
– amnésie antérograde, réaction paradoxale ;
– syndrome de sevrage ou de rebond ;
– éruption cutanée prurigineuse ou non ;
– modification de la libido.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'association avec l'alcool est déconseillée, majorant l'effet sédatif.
Éviter les autres dépresseurs du système nerveux central.
Clozapine : risque accru de collapsus.

CERVICALGIES (2) CHRONIQUES - CERVICARTHROSE

Le traitement, qui comporte 2 volets, médicamenteux et non médicamenteux, doit tenir compte de l'intensité de la douleur et de la gêne fonctionnelle, de la durée de la poussée, des facteurs d'entretien.

Repos

Il doit être ici relatif et « adapté ».

• Il faut éviter la fatigue et le port de paquets lourds, les positions du cou trop longtemps maintenues en flexion, en extension ou en inclinaison latérale.

• Pour les longs trajets en voiture et transports en commun, appuie-tête, collier cervical souple (modèle C 1).

• Pour le travail devant un écran, faire très régulièrement des mouvements du cou, voire l'interrompre brièvement par intermittence.

• La chaleur locale, l'utilisation d'un coussin spécial avec un creux pour le coucher peuvent améliorer le confort.

• La prescription d'un arrêt de travail n'est qu'exceptionnellement indiquée.

Traitements « physiques »

Ils ont une place certaine si la responsabilité de l'arthrose est reconnue, et à la condition formelle de ne pas aggraver les douleurs.

• La **kinésithérapie cervicale**, précédée ou associée à des massages des muscles cervicaux et scapulaires, est souvent utile ; on prescrira d'abord une série de 10 à 15 séances, au cours desquelles le patient apprendra les mouvements qu'il devra poursuivre chez lui, elles pourront être renouvelées 1 fois dans l'année.

• La **physiothérapie** locale antalgique (infrarouges, ondes courtes, fangothérapie) y est associée par certains.

• Les **manipulations vertébrales**, faites par un médecin rhumatologue entraîné, peuvent donner de très bons résultats, mais il ne faut pas insister quand aucun résultat n'est obtenu au bout de 2 à 3 séances.

Traitements médicamenteux

Pour des douleurs subaiguës et modérées, on prescrit seul ou on associe de façon variable :

– un **antalgique usuel**, **aspirine** ou **paracétamol**, à la dose de 1,5 à 3 g/j ;

– un **myorelaxant**, en prise unique vespérale ;

qui peuvent être poursuivis pendant plusieurs semaines ou mois, s'ils sont efficaces et bien tolérés.

Dans les poussées intercurrentes plus douloureuses, on pourra prescrire :

– soit des **antalgiques** plus puissants, comme ceux **dérivés des AINS** à la dose de 1, 2 à 3 fois/j, ou ceux comportant une association à base de **paracétamol** ;

– soit une cure de 2 à 4 sem. d'un **AINS**, par exemple un **oxicam** : 1/j au dîner ; les comprimés sécables pouvant fournir l'occasion de diminuer la posologie en fonction de l'efficacité, ou un **dérivé arylcarboxylique**, dans une forme à libération prolongée : ***VOLTARÈNE LP 100 mg***, ou ***PROFÉNID LP 200 mg***, 1 cp./j au dîner, ou un autre **AINS**.

Dans les cas où des manifestations neurovégétatives existent, impressions vertigineuses, bourdonnements d'oreille, dont l'examen ORL n'aura pas mis en évidence de cause précise et dont la relation directe avec la cervicarthrose n'est pas prouvée, on pourra associer, par cures de 1 à 2 mois :

– soit un **antivertigineux**, par exemple : ***SERC***, 1 cp., 2 à 3 fois/j ;

– soit un **anxiolytique**, quand une participation anxieuse paraît évidente ;

– voire, pour certains, des médications à visée anti-ischémique (***VASTAREL 20 mg***), 1 cp., 2 à 3 fois/j.

MYORELAXANTS (2)

■ Thiocolchicoside

COLTRAMYL					
Posologie variable : *per os*, jusqu'à 16 mg/j initialement, puis 8 mg/j	12 cp. 4 mg	4,03	I	35 %	0,34
MIOREL-Gé					
Idem ***COLTRAMYL***	12 gél. 4 mg 24 gél. 4 mg	3,43 6,11	I I	35 % 35 %	0,29 0,25

PROPRIÉTÉS
Myorelaxant non benzodiazépinique.

INDICATIONS
Traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie ; en pathologie rachidienne aiguë pour la voie IM.

CONTRE-INDICATIONS
Grossesse : à éviter.
Allaitement : utilisation déconseillée.
Allergie au **thiocolchicoside**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Réduire la posologie en cas de diarrhée.

EFFETS SECONDAIRES
Possibilités de manifestations allergiques. Gastralgies, diarrhées. Pour la forme injectable, rares cas d'excitation ou d'obnubilation passagère.

DORSALGIES CHRONIQUES - DORSAGO

Les dorsalgies n'étant qu'un symptôme, il faut s'attacher à leur retrouver ou à écarter une de leurs causes organiques :
– en cas de dorsalgie nocturne ou de décubitus, penser à un ostéome ostéoïde ou à une tumeur intrarachidienne (affections rares) ;
– en l'absence de signes rachidiens, penser à une affection viscérale à distance (aortique, pleurale, médiastinale).
Les diagnostics retenus ensuite sont :
– insuffisance dorsale douloureuse des jeunes femmes (dorsalgie essentielle) ;
– dorsarthrose, car celle-ci est dans l'immense majorité des cas indolore.

Dorsalgies symptomatiques d'une affection organique
- Spondylarthrite ankylosante.
- Spondylodiscites à germes banals et mal de Pott.
- Ostéoporose (à l'occasion d'un tassement vertébral).
- Cancer secondaire des os ; myélome.
- Scoliose.
- Maladie de Scheuermann.

Dorsarthrose

Le plus souvent latente, elle n'entraîne que rarement des douleurs, et pratiquement jamais de radiculalgies qui doivent faire rechercher une autre lésion associée.
Elle relève en période douloureuse :
– d'**antalgiques banals** : **paracétamol** 1,5 à 3 g/j, **aspirine** 2 g ;
– d'anxiolytiques : **bromazépam** (***LEXOMIL***), 1/4 de cp. 2 à 3 fois/j ;
– ou d'**antidépresseurs** sous surveillance stricte, qui sont parfois indiqués en fonction du psychisme du sujet ;
– éventuellement de la kinésithérapie et/ou de la physiothérapie, comme dans l'arthrose cervicale chronique.

Insuffisance dorsale douloureuse des femmes jeunes

Ce tableau clinique, très fréquent, est caractérisé par la survenue de dorsalgies moyennes, déclenchées ou aggravées par la position assise : secrétaires, dactylos, saisie informatique devant un écran, couturières, mécanographes, etc., à l'occasion d'un surmenage dorsal et surtout d'un état dépressif.
La sensation de brûlures dorsales en est très évocatrice.
Le traitement en est difficile, malgré le bon pronostic du syndrome.
- Repos, toujours utile : ménager la colonne dorsale, éviter le port d'objets lourds, la position prolongée en cyphose, conseiller un siège avec appui dorsal dur.
- Éventuellement massages et rééducation portant sur les muscles dorsaux (15 séances avec poursuite, à domicile, des mouvements appris).
- **Antalgiques** mineurs.
- **Sédatifs** ou **psychotoniques** en fonction du psychisme de la patiente.
- Une psychothérapie, dont les premiers éléments sont une écoute patiente, attentive et un examen clinique rigoureux, est parfois indiquée.
- Il est très rarement nécessaire de conseiller un changement de profession.

Dans certaines formes chroniques invalidantes malgré les prescriptions précédentes, on peut être amené à prescrire une cure d'**amitriptyline** (***LAROXYL***), à dose progressivement croissante, par exemple : 8 à 10 gttes/j la 1re sem., puis augmentation de 1 gtte toutes les semaines jusqu'à 15 à 20 gttes/j, pendant 3 à 4 mois, puis diminution progressive, la dose pouvant être fractionnée dans la journée en 2 à 3 prises selon l'activité et la tolérance.

Dorsago

Le tableau de dorsalgie aiguë doit d'abord évoquer et faire écarter une affection dont elle ne serait que le symptôme apparent, comme dans les dorsalgies chroniques.
Deux tableaux cliniques particuliers peuvent être envisagés, en plus.
Le dorsago d'origine discale, bien que moins fréquent que le lumbago, relève d'un traitement semblable.
La dorsalgie aiguë fébrile, lorsque rien n'évoque une origine infectieuse, doit faire évoquer une calcification discale aiguë, confirmée par des radiographies, qui relève d'un bref traitement **AINS** et d'**antalgiques** à dose suffisante.

NOTES

NÉVRALGIE CERVICO-BRACHIALE (1)

Névralgie cervico-brachiale (NCB) commune

Dans la majorité des NCB, il existe une phase initiale nettement plus douloureuse, avec souvent recrudescence nocturne, qui dure 2 à 3 sem. 80 % des névralgies cervico-brachiales communes guérissent dans un délai maximum de 8 sem.

Période initiale

On associera :

► *Repos et limitation des mouvements du cou*

• Collier de soutien cervical souple C1, léger et amovible, à bord mousse.

• Parfois collier cervical semi-rigide C2 (non réglable en hauteur).

• Voire collier C3 (réglable en hauteur et avec appui mentonnier), souvent bénéfiques et parfois indispensables.

Un arrêt de travail peut se justifier.

► *Précautions*

• Éviter le port de charges, l'exposition au froid.

• La nuit, le dos et la nuque seront calés confortablement avec des oreillers ; certains patients sont soulagés en position demi-assise.

► *Médications*

• Des **antalgiques** : **paracétamol**, seul, ou plus souvent en association, en particulier pour la prise du soir qui sera retardée autant que possible.

• Un **myorelaxant** : éventuellement, en privilégiant ceux ayant une action sédative : **tétrazépam** : ***MYOLASTAN*** : 1 cp. au coucher, et éventuellement 1/2 cp. 1 ou 2 fois dans la journée.

• Un **AINS** : par voie orale, mais parfois par voie rectale, avec une prise plus importante le soir, par exemple un **arylcarboxylique** : ***VOLTARÈNE LP 100 mg***, ou ***PROFÉNID LP 200 mg***, 1 cp. au dîner ; ou ***VOLTARÈNE 100 mg*** ou ***PROFÉNID LP 100 mg***, 1 sup. au coucher ; ou un **oxicam** : ***FELDÈNE***, ***BREXIN***, ***CYCLADOL*** ou autre, 1 cp. (ou suppositoire), le soir, pendant 2 à 3 sem.

Période secondaire

Après cette période de 2 à 3 sem., deux circonstances sont à envisager.

► *Amélioration satisfaisante*

La reprise de l'activité sera progressive, en évitant le surmenage du rachis cervical ; un **antalgique usuel** peut être utile.

► *Névralgie non guérie*

Des douleurs, traînantes mais tolérables, peuvent persister pendant parfois plusieurs mois. Après avoir confirmé le caractère « commun » de la NCB (analyse clinique critique, radiographies et biologie usuelles avant d'envisager une IRM ou un scanner), le traitement précédent sera poursuivi, à la posologie minimale active, en s'assurant de sa bonne tolérance.

Un **anxiolytique** peut lui être associé parfois.

Il faut signaler la persistance parfois très prolongée de paresthésies, désagréables plus que douloureuses, pour lesquelles la prescription classique de **vitamines du groupe B** n'est pas toujours efficace.

Névralgie cervico-brachiale

Il n'y a pas lieu d'effectuer un EMG dans la névralgie cervico-brachiale typique avant l'épreuve du traitement médical, sous réserve que les deux conditions suivantes soient réunies :

– absence d'anomalies neurologiques laissant préjuger de la gravité de l'atteinte radiculaire ;

– absence de doute diagnostique.

NÉVRALGIE CERVICO-BRACHIALE (2)

Névralgie cervico-brachiale sévère

Traitement d'une forme hyperalgique

Lorsque la douleur est d'emblée majeure, ou lorsqu'elle n'a pas été atténuée par quelques jours du traitement d'une névralgie cervico-brachiale commune, tout en s'assurant qu'il ne s'agit pas d'une NCB « symptomatique », il devient indispensable de prescrire un traitement plus actif.

• **Antalgiques** majeurs, pour une courte période, par exemple :

– **tramadol** (***TOPALGIC***, ***CONTRAMAL***, etc.), 100 à 200 mg/j, sur ordonnance simple ;

– ou **buprénorphine** (***TEMGÉSIC***), 1 cp. sublingual, 1 à 3 fois/j, prescription sur ordonnance sécurisée ;

– ou autre **dérivé morphinique**, en prenant en compte la possibilité d'effets secondaires.

• **Corticothérapie par voie orale**, en remplacement des **AINS**, et sous réserve des contre-indications ou précautions habituelles, selon un schéma dégressif, par exemple **prednisolone** (***CORTANCYL***) 5 mg (2 boîtes de 30 cp. suffisent) :

– 30 mg/j les 2 ou 3 premiers jours ;
– 25 mg/j les 2 ou 3 j suivants ;
– 20 mg/j les 2 ou 3 j suivants ;
– 15 mg/j les 2 ou 3 j suivants ;
– 10 mg/j les 2 ou 3 j suivants ;

en fractionnant la dose en 2 prises, la plus élevée le soir.

• Régime peu salé, et apport éventuel de potassium.

Corticothérapie locale, par voie intradurale :

– selon la technique de Luccherini (ponction lombaire), en milieu hospitalier ;
– 1 ou 2 injections, à 3 ou 4 j d'intervalle d'***HYDROCORTANCYL*** (75 à 125 mg, d'une ampoule dosée à 125 mg).

Cette voie donne d'excellents résultats, mais peut entraîner un syndrome post-PL et d'exceptionnelles complications graves : thrombo-phlébites cérébrales, infection, qui doivent toujours être prises en considération par le prescripteur.

Après cette phase hyperalgique, le traitement rejoint celui de la forme d'intensité moyenne.

Traitement des formes réellement rebelles

Au-delà de 2 à 3 mois d'un traitement médical bien conduit et bien suivi, il peut être légitime de discuter les indications d'un geste neurochirurgical, après avoir vérifié, en général par une IRM, l'existence d'une hernie discale concordante avec la clinique.

Cette situation reste exceptionnelle en pratique.

LUMBAGO (1)

Affection bénigne, mais invalidante, **guérissant spontanément en moins de 1 sem.**, rarement 2, le lumbago ne doit pas être aggravé par des manipulations, des tractions, une kinésithérapie vertébrale en période aiguë, des mobilisations intempestives, qui risquent de le transformer en sciatique.

Les clichés du rachis dorso-lombaire, lorsqu'ils sont nécessaires (première crise de lumbago, lumbagos atypiques), seront faits après la guérison.

L'interrogatoire suffit souvent à reconnaître l'origine discale de l'accident. Il est cependant des lumbagos symptomatiques d'affections rachidiennes inflammatoires, infectieuses ou malignes, justifiant de répéter l'examen clinique, de demander une vitesse de sédimentation, de relire les clichés lorsqu'un lumbago se prolonge.

Le repos, voire l'arrêt de travail, doivent être relatifs et adaptés à chaque cas.

Formes mineures

Elles peuvent ne durer que quelques jours, et ne nécessitent parfois comme traitement que la prescription d'**aspirine** ou de **paracétamol**, à la dose de 1,5 à 3 g/j, régulièrement répartie, et un **repos relatif**.

Formes habituelles

Le traitement comporte :

• le **repos**, plus ou moins strict, en fonction de l'impotence fonctionnelle et de l'activité du sujet ;

• des **antalgiques usuels** pendant 4 à 6 j : **aspirine** ou **paracétamol**, 1,5 à 3 g/j ;

• un **myorelaxant**, dont le choix peut être déterminé par l'activité nécessaire au patient, les uns pouvant induire une somnolence, les autres une diarrhée :

– **tétrazépam** : ***MYOLASTAN*** : 1 cp. au coucher, et éventuellement 1/2, 1 ou 2 fois dans la journée ;

– **thiocolchicoside** : ***MIOREL-Gé***, ou ***COLTRAMYL***, 1 gél. ou 1 cp. x 2 à 4/j ;

– les **AINS** ne sont pas indispensables initialement.

Formes aiguës

On pourra ajouter :

• **un antalgique plus puissant :**

– **dextropropoxyphène + paracétamol** (***DIANTALVIC***), 1 à 2 gél. x 3/j,

– **paracétamol + caféine + dextropropoxyphène** (***PROPOFAN***), 1 cp. 4 à 6 fois/j, etc. ;

• un **AINS** : la prescription semble légitime lorsque les **antalgiques usuels** n'ont pas eu d'efficacité sur la douleur au bout de 24 à 48 h ; en cure brève de quelques jours, par voie orale le plus souvent, éventuellement par voie IM les 2 premiers jours,

– soit **diclofénac** (***VOLTARÈNE 50 mg***) ou **kétoprofène** (***PROFÉNID 100 mg***), 1 cp. x 3/j aux repas,

– soit **piroxicam** : ***FELDÈNE 20 mg*** , 1 ou 2 gél. ou cp. dispers. le 1er j, puis 1 seul/j, etc. ;

• le repos s'impose, au lit, en recherchant la position la plus confortable, pendant quelques jours, un lever trop précoce risquant de prolonger l'évolution ; la station assise est déconseillée.

Il convient, en outre, de rassurer le malade, très vite inquiété par la sensation de blocage et l'intensité de la douleur.

Lumbago

Il n'y a pas lieu de demander ou de pratiquer un scanner et/ou une IRM, devant une lombalgie aiguë ou un lumbago d'effort, en dehors des cas où les données cliniques et/ou paracliniques font craindre une lombalgie symptomatique.

Par lombalgie symptomatique, on entend les lombalgies révélatrices d'une pathologie infectieuse, inflammatoire, tumorale ou extra-rachidienne.

LUMBAGO (2)

Après la phase aiguë

La reprise du travail sera prudente et adaptée : le port d'une ceinture de contention lombaire (type *LOMBAX*) peut être utile.

Il faut éviter :
– le port de charges ;
– les efforts de soulèvement ;
– les mouvements brusques de flexion-extension du rachis lombaire ;
– la station assise prolongée, les voyages ou trajets prolongés en voiture, train, etc.

Ces précautions sont également utiles pour **tenter** de diminuer le risque de récidives à plus ou moins long terme.

La prescription d'**antalgiques** peut être justifiée pour accélérer la disparition du fond douloureux qui persiste souvent après le lumbago aigu.

À distance de la période douloureuse

10 à 15 séances de gymnastique vertébrale (en évitant tout surmenage et tout effort brutal) sont un complément justifié pour renforcer la musculature lombaire et abdominale (« verrouillage lombaire »), et il faut faire prendre conscience au patient des mouvements à éviter et de ceux qui sont préférables.

Nous pensons qu'il y a intérêt à conseiller au sujet une activité physique régulière, par exemple la natation.

Il faut expliquer au patient qu'il a fait un « accident de parcours », certes susceptible de récidiver, voire de se compliquer de sciatique, mais qu'il ne doit pas se considérer comme un « invalide de la colonne vertébrale ».

Dans les métiers exposés aux efforts, des aménagements de poste peuvent être demandés, temporairement ou définitivement, mais le changement de profession ne doit pas être demandé sans en avoir pesé tous les inconvénients.

Lumbago

Il n'y a pas lieu, dans la lombalgie aiguë, de prescrire des séances de rééducation fonctionnelle. La lombalgie aiguë est définie par une douleur évoluant depuis moins de 3 mois et dont l'intensité est telle que l'activité quotidienne personnelle ou professionnelle ne peut être maintenue au même niveau.

LOMBALGIES (1)

Lombalgie statique

Caractérisation

• Survenue de douleurs de type mécanique en position assise et debout prolongée, en fin de journée ou en fin de matinée.
• Dissociation entre l'importance des douleurs décrites et, à l'examen, une mobilité assez bien conservée voire indolore en antéflexion.
• Divers facteurs organiques dont le rôle relatif n'est pas toujours évident à préciser : spondylolisthésis, arthrose interapophysaire postérieure, hyperlordose, insuffisance musculaire, discopathie.
• Fréquents facteurs psychologiques et socioprofessionnels, qui devront être appréciés et discutés avec le patient car ils entretiennent les poussées.

Traitement

• **Antalgiques usuels** à dose suffisante.
• Kinésithérapie : 15 séances de rééducation avec renforcement de la musculature lombo-abdominale et gymnastique en cyphose, en particulier dans les hyperlordoses.
• Dans certains cas où le rôle d'une articulation inter-apophysaire postérieure peut être retenu, il peut être indiqué de faire une **injection locale de corticoïde**, sous contrôle radiologique.

Lombalgie fonctionnelle

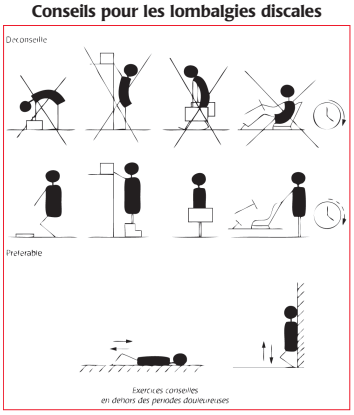
Caractérisation

• Prédominance des éléments psychologiques : sensation de brûlure permanente, non influencée par les mouvements ni par l'horaire mais par la fatigue et les contrariétés.
• À l'examen clinique : une bonne mobilité du rachis mais des douleurs surtout à la pression des masses musculaires.

Traitement

Il commence par un interrogatoire attentif, par un examen minutieux, par un diagnostic rassurant de bénignité, éléments importants d'une psychothérapie indispensable.
Il sera complété par quelques **antalgiques usuels** non agressifs à dose modérée, et éventuellement par des massages et une rééducation à condition qu'ils soient bien tolérés et n'aggravent pas les douleurs.
Dans certains cas où la lombalgie ne fait que témoigner d'une authentique dépression nerveuse, un traitement antidépresseur peut être nécessaire.

Conseils pour les lombalgies discales



LOMBALGIES (2)

Lombalgie commune discale

La **lombalgie commune** correspond à une définition négative, « d'exclusion ».
Il convient d'avoir écarté les causes des « **lombalgies symptomatiques** » : spondylodiscites, spondylarthrite ankylosante et spondylarthropathies inflammatoires, tumeurs bénignes ou malignes rachidiennes ou intrarachidiennes, myélome, métastases osseuses et épidurites néoplasiques, tassements vertébraux ostéoporotiques, pathologies de voisinage diverses.
La **lombalgie commune discale** (discopathie, discarthrose lombaire) est spontanée ou secondaire à un lumbago, voire à une sciatique. La poussée peut durer 1 à 2 mois ou plus.

En cas de douleur de type mécanique

Le repos relatif est souvent utile au début, associé à des **antalgiques** : **paracétamol**, 1,5 à 3 g/j et/ou **aspirine**, 1,5 à 2 g/j.
Lorsqu'il existe aussi une douleur au réveil ou une douleur nocturne lors des mouvements, on peut y adjoindre :
– un **myorelaxant** : **tétrazépam** (***MYOLASTAN***) : 1/2 ou 1 cp. au coucher ;
– ou pendant 1 à 2 sem. un **AINS**, par exemple : **diclofénac** (***VOLTARÈNE***), 1 sup. au coucher ou 1 cp. à 75 mg à libération prolongée au dîner.

En cas de formes très prolongées

• Soit une cure d'un **AINS**, pendant quelques semaines.
• Voire 1 ou 2 inj. épidurales de **corticoïdes** à 1 ou 2 sem. d'intervalle (**cortivazol** : ***ALTIM***, **prednisolone** : ***HYDROCORTANCYL***).

En cas de formes récidivantes

Il faut souvent proposer en plus :
– une gymnastique de rééducation : 15 séances de renforcement de la musculature lombo-abdominale avec exercices de « verrouillage », progressives pour ne pas aggraver les douleurs et de préférence en piscine. Le sujet devra par la suite faire régulièrement lui-même les exercices.
Chez le sujet exerçant un travail éprouvant pour le rachis, avant d'envisager une réorientation professionnelle, il peut être utile de prescrire, en particulier lors de la reprise du travail :
– soit une ceinture de contention lombaire type *Lombax* ou *CSL Gibortho*, ou lombo-abdominale type *Lombacross* ou *Gibortho* ;
– beaucoup plus rarement un corset d'immobilisation vertébrale, type *CIVA* pour une immobilisation légère, ou CIVB pour une immobilisation plus importante. Il faut préciser la hauteur, en général D12, parfois D9.

Dans tous les cas

Des conseils de ménagement du rachis sont nécessaires et ils devront être appliqués même à distance des crises.
Il est nécessaire de rassurer les sujets, et souvent de rappeler qu'il n'y a aucun parallélisme entre les manifestations douloureuses et l'importance des images radiologiques.

Dans les lombalgies communes

– Les méthodes de masso-kinésithérapie dites à effet antalgique direct sont le plus souvent perçues comme sédatives par le patient, notamment le massage et le réchauffement local. Il n'existe cependant aucune preuve de leur efficacité durable dans le traitement de la lombalgie chronique.
– Les méthodes dites à effet antalgique direct ne sont qu'adjuvantes et ne doivent donc pas résumer la séance de masso-kinésithérapie.
– Les soins de masso-kinésithérapie ne peuvent qu'être prescrits après une évaluation médicale orientant vers des objectifs thérapeutiques précis et qui seront pris en compte dans l'appréciation des résultats.
– Il n'y a pas lieu de prescrire en première intention plus de 15 séances de masso-kinésithérapie dans la lombalgie chronique.

NÉVRALGIE CRURALE - CRURALGIE

Comme la lombosciatique, la névralgie crurale est habituellement le fait d'une hernie discale, mais un certain nombre de points différents méritent d'être soulignés : l'évolution habituelle dure 2 à 3 mois avec assez souvent une diminution franche des douleurs après la 3e sem.

55 % des névralgies crurales guérissent en 6 sem., et 85 % en 12 sem. ; presque toutes dans un délai plus long.

Il est très rare qu'une intervention radicale soit nécessaire.

Une recrudescence nocturne est habituelle, au début, dans la névralgie crurale, et n'est pas nécessairement le fait d'une tumeur intrarachidienne ou d'un cancer secondaire du rachis.

Étiologie

Le plus souvent une hernie discale dont le siège est souvent foraminal.

Il ne faut pas méconnaître une étiologie autre : métastases osseuses, spondylodiscite, tumeur intrarachidienne.

Les clichés standards doivent être lus attentivement, une enquête biologique minimum effectuée.

En l'absence de signes rachidiens à l'examen clinique, il faut penser à une atteinte tronculaire.

La névralgie crurale dite idiopathique est particulièrement douloureuse et fréquente chez le sujet âgé.

L'association à un diabète est *possible* et mérite d'être recherchée, au moins pour certains traitements.

Conduite du traitement

Le traitement de la névralgie crurale, discale ou idiopathique, est conduit de la même façon que pour une sciatique discale commune, avec quelques particularités.

Pendant la phase aiguë

• **Antalgiques** plus puissants : en particulier pour la nuit, par exemple (***LAMALINE***) : 1 sup. le soir au coucher, ou **tramadol** (***TOPALGIC***) : 1 à 2 gél. à 50 mg, 1 à 3 fois/j, voire un **dérivé morphinique**.

• **Myorelaxant** : il peut être utile pour la nuit : **tétrazépam** (***MYOLASTAN***) : 1 cp. au coucher, et éventuellement 1/2 cp. 1 ou 2 fois dans la journée.

• Anti-inflammatoires par voie générale : ils sont souvent indiqués dès le début, mais les **AINS** s'avèrent vite insuffisants ; on aura recours alors à la corticothérapie : **prednisolone** (***CORTANCYL***) :

– en l'absence de diabète et avec les précautions habituelles à cette prescription ;

– 30 à 40 mg/j, pendant 2 à 3 j, en 2 prises ;

– et en diminuant de 10 puis de 5 mg, par paliers de 2 à 3 j, par exemple.

• **Traitement corticoïde par voie locale** : une épidurale voire une intradurale peuvent être rapidement envisagées, de préférence en milieu hospitalier.

Après la phase aiguë

Le traitement et les conseils sont ceux de la sciatique.

Des paresthésies et des dysesthésies dans le territoire du crural persistent assez souvent après la guérison de la douleur.

Une rééducation musculaire peut aider à la récupération de la force musculaire du quadriceps et du psoas.

Névralgie crurale prolongée ou récidivante à court terme

Dans cette éventualité rare, après un traitement bien conduit et suivi, et après épreuve du repos strict au lit, on peut envisager une indication opératoire après confirmation de la hernie discale par une tomodensitométrie, voire une IRM.

NÉVRALGIE DU FÉMORO-CUTANÉ

Cette affection est souvent appelée *méralgie paresthésique*.
Le tableau se caractérise par des **dysesthésies** à tonalité plus désagréable que douloureuse à la face externe de la cuisse (**en raquette** à manche supérieur). Il n'y a pas de signes moteurs.
Son origine est parfois au rachis (irritation d'une des racines du fémoro-cutané : L2 et L3) ou au bassin, mais le plus souvent la névralgie résulte d'une irritation du nerf lors de son passage sous le fascia iliaca à la hauteur de l'épine iliaque antéro-supérieure, à la suite de microtraumatismes répétés (appui de sac à dos par exemple).
Son pronostic est bénin, et il faut rassurer le malade, mais le traitement est fréquemment décevant et les paresthésies peuvent perdurer des années, mais souvent de manière intermittente.

> Le diabète sucré peut être en cause dans cette névralgie.

Formes canalaires habituelles

L'abstention, ou la simple prescription d'un **antalgique**, peuvent suffire.
Les infiltrations locales sont parfois utiles : on injecte un dérivé de la cortisone, **cortivazol** (***ALTIM***), ampoule seringue de 1,5 mL, ou **triamcinolone** (***HEXATRIONE***) 2 mL, parfois mélangé à un **anesthésique**, **lidocaïne** (***XYLOCAÏNE*** 1 %) : 1 à 3 mL au niveau de l'émergence du nerf sous l'épine iliaque antéro-supérieure.
Elles seront éventuellement répétées : 2 à 4 par série à 10 ou 15 j d'intervalle.
Dans les formes rebelles ou récidivantes et gênantes, la résection de l'épaississement du fascia iliaca avec libération du nerf comprimé a été proposée et a donné des résultats favorables.

Formes d'origine rachidienne

Le repos relatif, les **antalgiques mineurs** peuvent suffire, mais un traitement AINS est parfois nécessaire, pour une courte période.

Formes d'origine pelvienne

Il est parfois possible d'identifier un éventuel facteur de compression extrinsèque du nerf, sur lequel un geste est parfois envisagé, en fonction de la nature présumée de la compression.

NÉVRALGIE SCIATIQUE (1)

Lombosciatique discale

Traitement principal

Le traitement de la majorité des sciatiques par hernie discale est presque exclusivement médical.

La guérison de la **douleur sciatique** survient en 6 sem. dans 50 % des cas, en 12 sem. dans 70 % des cas, dans un délai plus long dans 90 à 95 % des cas.

> Après guérison de la douleur sciatique la lombalgie peut disparaître ou persister (*cf.* Lombalgie commune discale).

► *Formes mineures*

Dans ces formes très fréquentes, la gêne occasionnée par la lombalgie est habituellement supérieure à celle de la douleur sciatique.

En outre celle-ci n'est pas toujours permanente, ni complète.

On pourrait employer le terme de sciatalgie (douleur sciatique) plutôt que celui de névralgie sciatique.

Le traitement doit se rapprocher de celui de la lombalgie commune discale tant que la sciatalgie n'est qu'un épiphénomène.

► *Formes habituelles*

Il s'agit de névralgie sciatique discale commune, récente, d'intensité moyenne mais invalidante.

Le traitement associe plusieurs éléments.

• Le repos :

– plus ou moins strict selon l'impotence : au lit, ou en limitant les stations assise et debout prolongées ;

– pendant quelques jours ou quelques semaines, en fonction de l'amélioration et en expliquant au malade qu'une reprise trop rapide de l'activité normale risque d'aggraver ou de prolonger la crise ;

– en choisissant l'attitude qui soulage le mieux le malade, éventuellement sur un lit dur, ou en interposant une planche entre le sommier et le matelas.

• Les **antalgiques** :

– **aspirine** et/ou **paracétamol**, à dose suffisante (1,5 à 3 g/j) ;

– ou associations à base de **paracétamol**;

– il n'y a jamais d'indication à prescrire des opiacés ou **antalgiques** voisins, dans ce type de sciatique.

• Un **myorelaxant** : le choix peut être déterminé par l'activité nécessaire au patient, les uns pouvant induire une somnolence, les autres une diarrhée :

tétrazépam (***MYOLASTAN***) : 1 cp. au coucher, et éventuellement 1/2 cp. x 1 à 2/j ; **thiocolchicoside** (***MIOREL-Gé***), ou (***COLTRAMYL***), gél. ou 1 cp. x 2 à 4/j.

• Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens**, sous réserve des contre-indications et des précautions habituelles, sont indiqués :

– lorsqu'il existe une douleur nocturne, dans les premiers jours de la crise ;

– lorsque après 24 à 48 h du traitement précédent l'amélioration ne s'amorce pas.

On prescrit :

– soit **diclofénac** : ***VOLTARÈNE 50 mg*** ou **kétoprofène** : ***PROFÉNID 100 mg***, 1 cp. x 3/j aux repas ;

– soit **piroxicam** : ***FELDÈNE 20 mg***, 1 gél. ou 1 cp. dispersible/j, etc.

Généralement ils sont prescrits par la voie orale qui est suffisante ; dans les cas où elle est employée, la voie IM sera brève.

La posologie est adaptée en fonction de l'évolution.

NÉVRALGIE SCIATIQUE (2)

Traitements secondaires

Ils prennent place après évaluation des résultats du traitement initial de la sciatique.

► *Si l'amélioration est manifeste*

Le repos relatif se justifie, avec éventuellement la prescription d'une ceinture de contention lombaire type ***LOMBAX***, etc.

Les **antalgiques** et **AINS** seront poursuivis à posologie suffisante, pendant quelques semaines.

La reprise de l'activité sera prudente et progressive, adaptée à chaque cas.

► *S'il n'y a pas de tendance à l'amélioration*

Tout en reconsidérant le caractère discal de la sciatique :

– une immobilisation plâtrée ou par matériau thermoformé pendant 3 à 4 sem. peut être proposée ;

– une épreuve de repos strict est nécessaire, pendant 5 à 7 j, au besoin en hospitalisation ;

– les **antalgiques** et **AINS** seront adaptés ;

– des injections épidurales de **corticoïdes** sont envisagées.

> En milieu hospitalier de préférence, ou par un médecin maîtrisant bien la technique, soit par le premier trou sacré, soit par l'espace inter-épineux en utilisant la technique de la rachicentèse, mais en arrêtant la progression dès que l'on a franchi le ligament jaune ; dans les 2 cas, en s'assurant que l'on ne retire pas de LCR.

Injection de 1 à 2 mL d'un dérivé cortisonique en général sous forme de suspension : **cortivazol** (***ALTIM***), ou **prednisolone** (***HYDROCORTANCYL***).

Les injections sont répétées à un rythme variable (tous les 4 à 7 j) en fonction du résultat thérapeutique.

Exceptionnellement des injections intradurales de **corticoïdes** sont envisagées.

Après la phase aiguë

► *Reprise de l'activité*

Elle sera prudente.

Il faut éviter le port de charges, les efforts de soulèvement, les mouvements brusques de flexion-extension du rachis lombaire, la station assise prolongée, les voyages ou trajets longs en voiture, train, etc.

Ces précautions sont également utiles pour tenter de diminuer le risque de récidives à plus ou moins long terme.

► *Prescription d'antalgiques*

Elle peut être justifiée pour accélérer la disparition du fond douloureux qui persiste souvent après l'épisode aigu de sciatique. Des paresthésies et des dysesthésies dans le territoire sciatique persistent assez souvent après la guérison de la douleur ; elles n'ont pas de caractère de gravité.

► *À distance*

10 à 15 séances de gymnastique vertébrale (en évitant tout surmenage et tout effort brutal) sont un complément justifié pour renforcer la musculature lombaire et abdominale (« verrouillage lombaire ») et faire prendre conscience au patient des mouvements à éviter et de ceux qui sont préférables.

Il y a intérêt à conseiller au sujet une activité physique régulière, par exemple la natation.

Il faut expliquer au patient qu'il a fait un « accident de parcours », certes susceptible de récidiver, mais qu'il ne doit pas se considérer comme un « invalide de la colonne vertébrale ».

Dans les métiers exposés aux efforts, des aménagements de poste peuvent être demandés, temporairement ou définitivement, mais le changement de profession ne doit pas être demandé sans en avoir pesé tous les inconvénients.

NÉVRALGIE SCIATIQUE (3)

Formes graves

Sciatique rebelle ou récidivante

Lorsqu'au terme de 1 à 2 mois la sciatique ne s'améliore pas, malgré un traitement médical **correctement suivi** et ayant comporté une effective **épreuve de repos** complet au lit, ou lorsqu'une sciatique récidive à court ou moyen terme, constituant effectivement une gêne, professionnelle ou dans la vie active, il faut envisager, avec l'accord formel du malade, une solution chirurgicale.

L'existence de signes cliniques objectifs est indispensable pour poser une telle indication. La mise en évidence et la localisation exacte de la hernie discale par scanner, ou éventuellement IRM, sont justifiées.

Sciatique hyperalgique

Dans cette éventualité rare (tout mouvement est quasiment impossible et le malade ne peut pas poser le pied), les prescriptions habituelles sont indiquées mais insuffisantes.

Les **antalgiques majeurs** pourront être utilisés pendant une brève période (3 à 4 j).

La prescription d'**AINS** par voie générale (IM, voire en perfusion IV) est plus volontiers justifiée, ou celle d'une courte corticothérapie parfois.

La **corticothérapie locale** est souvent nécessaire :

– soit **épidurale**, comme précédemment ;

– soit par voie **intradurale**, sous-arachnoïdienne, selon la technique de Luccherini (ponction lombaire), en milieu hospitalier ; 1 ou 2 inj., à 3 ou 4 j d'intervalle, de **prednisolone** (***HYDROCORTANCYL***) : 75 à 125 mg, d'une amp. dosée à 125 mg ; après avoir retiré par l'aiguille de ponction lombaire 1 mL de LCR que l'on analyse systématiquement.

Cette voie donne d'excellents résultats, mais peut entraîner un syndrome post-PL et d'exceptionnelles complications graves : thrombo-phlébites cérébrales, infection, qui doivent toujours rester à l'esprit du prescripteur.

Une **solution chirurgicale précoce** est parfois envisagée, en cas d'échec d'un traitement médical mené au maximum de ses possibilités.

Sciatique paralysante

C'est l'intensité du déficit moteur qui définit les formes dites paralysantes, et non l'intensité de la douleur.

L'existence d'un déficit moteur discret est assez fréquente au cours d'une sciatique commune ; il ne s'agit pas alors d'une sciatique paralysante, et son pronostic est habituellement très favorable.

Nous envisageons ici les déficits nets, se traduisant par un steppage (L5) ou l'impossibilité de se tenir sur la pointe du pied (S1).

L'EMG n'est pratiquement jamais nécessaire, et fait l'objet d'une BPC (*cf.* encadré ci-dessous).

► *Si la paralysie est vue précocement*

L'indication chirurgicale est justifiée pour la majorité des auteurs, surtout lorsqu'elle ne coïncide pas avec la disparition des douleurs, toutefois les chances de récupération sont meilleures avant 50 ans qu'après, et il faut en tenir compte.

► *Si la paralysie est vue tardivement*

Pas d'indication chirurgicale. Le déficit relève d'une rééducation souvent longue.

► *Si la paralysie fait partie d'un syndrome de la queue de cheval*

L'indication est impérative et représente une *urgence neurochirurgicale*.

Névralgie sciatique

Il n'y a pas lieu d'effectuer un EMG dans la sciatique commune avant l'épreuve du traitement médical, sous réserve que les deux conditions suivantes soient réunies : absence d'anomalies neurologiques laissant préjuger de la gravité de l'atteinte radiculaire et absence de doute diagnostique.

NÉVRALGIE SCIATIQUE (4)

Traitement « radical » de la sciatique

Dans les formes qui, après un traitement médical bien conduit, dépassent le délai habituel de guérison (6 à 8 sem.), ou dans certaines formes hyperalgiques ou compliquées, on est amené à discuter d'un traitement plus « radical ».

Critères et objectif

Le siège du conflit disco-radiculaire doit être précisé par une imagerie, et l'on doit s'assurer de sa concordance avec le tableau clinique.

Il est indispensable de tenir compte du psychisme du sujet, de la notion éventuelle d'accident de travail.

L'objectif est la guérison de la douleur « radiculaire » sciatique, qui est alors obtenue dans la grande majorité des cas, mais il ne met pas nécessairement le malade à l'abri de douleurs lombaires ultérieures, car le disque traité est déjà pathologique, ni de sciatique par hernie à un autre étage.

Choix de la technique

En accord avec le patient, en fonction de critères anatomiques et cliniques propres à chaque méthode, le choix se fait entre 2 types de traitement :

► *Traitement chirurgical conventionnel*

• Exérèse de la hernie discale et curetage du disque pathologique pour limiter le risque de récidives.

• L'intervention se fait sous anesthésie générale ; le résultat est satisfaisant dans 9 cas sur 10 environ.

• Les suites opératoires sont simples, avec sortie vers le 10^{e} j, et reprise de l'activité habituelle, lorsqu'elle n'est pas déconseillée, entre la 4^{e} et la 12^{e} sem.

• Ce traitement chirurgical conventionnel peut être fait, après un certain délai et un bilan précis, en cas d'échec des méthodes précédentes.

► *Nucléotomie chirurgicale percutanée, nucléotomie au laser, en milieu spécialisé*

• Ces interventions, qui doivent répondre à des conditions anatomiques précises (hernie de petit volume et non « exclue »), ont des suites plus courtes.

• Elles se font sous neuroleptanalgésie en salle d'opération et sous contrôle radiologique ; le résultat est satisfaisant dans 6 à 8 cas sur 10 sur la douleur sciatique ; les échecs peuvent bénéficier de la chirurgie.

• Le résultat ne peut en être apprécié avant 1 mois ; pendant cette période les lombalgies sont fréquentes, parfois plus importantes qu'au début, pouvant justifier la prescription d'**antalgiques** et d'**anti-inflammatoires non stéroïdiens** et le port d'un lombostat plâtré.

CANAL LOMBAIRE ÉTROIT

Symptomatologie

Nous n'envisagerons ici que les symptômes en rapport avec le canal lombaire rétréci par l'arthrose, chez un sujet âgé, cas le plus fréquent.

Les manifestations, d'abord dysesthésiques et volontiers plantaires, puis douloureuses, de type radiculaire uni- ou bilatéral, surviennent à la marche et vont progressivement raccourcir le périmètre de marche.

Pour se soulager, le sujet a tendance à marcher penché en avant.

Il faut toujours s'assurer de l'absence d'artériopathie des membres inférieurs.

Conduite du traitement

Dans les formes mineures

Amaigrissement, rééducation du rachis lombaire, visant à renforcer la musculature abdominale, et **antalgiques** peuvent suffire.

Dans les formes plus invalidantes

• En plus des méthodes précédentes, les injections épidurales de **corticoïdes** par voie inter-épineuse, comme dans la sciatique, ont souvent un effet bénéfique parfois pendant plusieurs mois ou plus. Dans ces cas il est légitime de répéter les injections en fonction de la reprise des symptômes, mais en se fixant une limite (arbitraire : 3 ou 4 pour 12 mois consécutifs).

• L'existence d'un diabète qui pourrait être déséquilibré peut limiter cette indication.

• Toujours penser à demander au sujet âgé s'il n'est pas sous **anticoagulants**.

Dans les formes sévères ou rebelles

• Si l'état général du patient le permet, si le bénéfice attendu est supérieur aux inconvénients de la méthode, on peut discuter un traitement chirurgical (laminectomie, parfois complétée par un geste sur une hernie discale associée).

• C'est uniquement dans de tels cas que la prescription d'une IRM, ou pour certains d'une saccoradiculographie, est nécessaire pour apprécier l'étendue en hauteur de la sténose, dont va dépendre l'étendue de la libération chirurgicale.

• Le résultat, dans les cas bien sélectionnés, en est habituellement favorable, mais n'est pas exempt de récidives à plus ou moins long terme.

SCOLIOSES

Nosologie

La scoliose est définie par une déformation du rachis dans les 3 plans de l'espace, et sur des radiographies de face par une courbure anormale dans le plan frontal associée à une rotation des corps vertébraux.
Il faut opposer :
– d'une part les scolioses idiopathiques et les scolioses secondaires : scolioses post-paralytiques, scolioses secondaires à des tumeurs rachidiennes d'évolution lente ou des malformations vertébrales, scolioses associées à des dysplasies conjonctives et/ou osseuses ;
– d'autre part les scolioses survenant avant maturité osseuse et les scolioses de l'adulte.

Scolioses idiopathiques de l'adolescent

Les décisions thérapeutiques tiennent compte :
– du temps de croissance restant et du statut pubertaire, de la tendance évolutive, avec mesure de l'angle de Cobb apprécié sur des radiographies **en position couchée**, comparables, à 4 mois d'intervalle ;
– du retentissement somatique éventuel, respiratoire voire neurologique ;
– du retentissement psychoaffectif.

Scolioses inférieures à 30°

Elles ne nécessitent pas de traitement tant qu'elles ne sont pas évolutives.
Dans le cas contraire, elles relèvent :
– d'une rééducation avec corset orthopédique la nuit avant la puberté ;
– d'une immobilisation plus conséquente en phase pubertaire ;
– d'une rééducation seule après la poussée pubertaire.

Scolioses supérieures à 30°

Elles justifient l'avis et la prise en charge éventuelle en service spécialisé :
– tant pour les décisions d'immobilisation par plâtres successifs ou corsets ;
– que pour les décisions chirurgicales qui sont envisagées quand l'angle de Cobb est supérieur à 50°.

Scolioses de l'adulte

Elles sont habituellement longtemps bien tolérées.
Dans certains cas la survenue répétée de lombo-radiculalgies mécaniques fait discuter la responsabilité directe de la scoliose ; celle-ci ne doit être envisagée que lorsque les symptômes ne régressent pas après un traitement classique.
Les indications opératoires sont exceptionnelles, et les complications semblent plus fréquentes que chez l'enfant. Il est alors très important de pouvoir disposer de radios permettant d'apprécier l'évolution sur plusieurs années.

Attitudes scoliotiques

L'attitude scoliotique, à la différence de la scoliose vraie, disparaît dans le décubitus, et dans la flexion antérieure du rachis.

Elles sont envisagées ici pour rappeler :
– que les douleurs qui leur sont attribuées ou associées sont souvent d'origine musculaire ;
– que les **antalgiques** ne sont pas toujours nécessaires et encore moins les **AINS** ;
– que la kinésithérapie est certes utile pour corriger la mauvaise posture, mais qu'elle ne doit pas être prolongée trop longtemps ;
– que l'activité sportive doit être encouragée, en particulier la natation, mais aussi toute activité physique « gratifiante » donc susceptible d'être poursuivie régulièrement ;
– qu'il ne faut pas transformer ces sujets jeunes en malades potentiels chroniques, et qu'il faut dédramatiser certaines situations, en particulier les comparaisons familiales ;
– que la prise en charge psycho-affective est très importante.

MONOARTHRITES INAUGURALES

Généralités

La plupart des affections rhumatismales peuvent se révéler, ou se manifester, par un tableau de monoarthrite isolée en apparence.

Dans cette circonstance l'enquête étiologique doit être pragmatique et privilégier la recherche d'une cause relevant d'un traitement urgent (antibiothérapie des arthrites septiques), spécifique (colchicinothérapie dans la goutte), ou presque (chondrocalcinose) ; ces situations écartées le traitement consiste habituellement en la prescription d'un **AINS** à dose suffisante, par exemple :
– **piroxicam** (***FELDÈNE 20 mg***) ou générique : 1 gél. ou 1 cp. dispersible 1 ou 2 fois/j pendant 2 j, puis 1/j pendant 4 à 8 j ; ou un autre **oxicam** de la même façon (***BREXIN***, ***CYCLADOL***, ***TILCOTIL***, ***MOBIC 15 mg***), ou générique ;
– ou pendant les 2 à 6 premiers jours, **diclofénac** (***VOLTARÈNE 50 mg***), ou **kétoprofène** (***PROFÉNID 100 mg***), ou **flurbiprofène** (***CEBUTID 100 mg***) : 1 cp. aux 3 repas, ou génériques.
Ensuite une posologie inférieure sera prescrite chaque fois que possible.

Monoarthrites (MA) inaugurales

	PENSER D'ABORD À	CONTEXTE CLINIQUE	DEMANDER	PLUS RAREMENT
Monoarthrites infectieuses	arthrite septique	après infiltration urétrite gonococcique contexte infectieux	culture du liquide prélèvement urétral hémocultures ECBU	autres arthrites septiques, tuberculose, brucellose, MA parasitaire
Monoarthrites microcristallines	goutte	homme, siège au pied (1e MTP), genou	cristaux d'urate dans le liquide synovial, uricémie élevée	
	chondrocalcinose	sujet âgé (H, F) postopératoire	uricémie normale, cristaux de pyrophosphate dans le liquide synovial, radios des poignets des genoux	
Monoarthrites imflammatoires	MA rhumatoïde	femme 35 à 55 ans	Latex Waaler-Rose	parfois : spondylarthrite et spondylarthropathies, rh. psoriasique, plus rarement : autres rhumatismes inflammatoires
	MA rhumatismale isolée, d'étiologie inconnue	fréquence + pronostic habituel favorable en quelques mois mais réserves	diagnostic d'élimination	

Monoarthrite rhumatismale

Cette entité clinique, d'étiologie indéterminée, est caractérisée par son pronostic en règle générale favorable, et guérit sans séquelles dans un délai de 2 à 3 mois, voire 6 à 9 mois.

Le **traitement** repose sur les **AINS**, ou une injection intra-articulaire de **corticoïdes**, voire une synoviorthèse chimique (acide osmique) ou par isotope radioactif, dans les formes prolongées.

Comme il s'agit d'un diagnostic d'élimination une réserve s'impose : certaines affections rhumatismales définies peuvent se démasquer tardivement (maladie rhumatoïde, spondylarthrite, psoriaris, etc.).

POLYARTHRITE INAUGURALE

D'abord	penser à écarter une **septicémie**, une **endocardite**, qui relèvent d'une antibiothérapie urgente
	chez un **sujet jeune**, évoquer : – une polyarthrite gonococcique : antibiothérapie urgente, – un syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter : AINS
Ensuite	évoquer les **rares** formes polyarticulaires de **goutte** et **chondrocalcinose** : ***COLCHICINE*** et/ou AINS
Les autres polyarthrites inaugurales relèvent au début de :	Traitement symptomatique, en fonction de : intensité des symptômes sujet âgé ↓ PPR ↓ Aspirine ⟶ AINS ⟶ Corticothérapie

CHONDROCALCINOSE ARTICULAIRE

Diagnostic de la crise aiguë

Il repose sur la clinique évoquant une crise de goutte particulière par :
– sa survenue sur une grosse articulation (genou surtout) ;
– l'absence d'hyperuricémie ;
– l'existence de cristaux pathognomoniques de pyrophosphate de calcium dans le liquide de ponction articulaire ;
– et la présence de calcifications cartilagineuses au niveau de l'article intéressé et, de façon quasi constante, sur le cliché de face des poignets (calcification du ligament triangulaire) et sur les clichés de face et de profil des genoux, sous forme d'un liseré doublant à 1 ou 2 mm le rebord épiphysaire, et/ou de calcifications méniscales.
Bien que cette affection soit le plus souvent primitive en apparence, il importe de connaître l'existence de formes « secondaires » ou « associées » (hyperparathyroïdie, hémochromatose, diabète, en particulier).

Il n'y a pas de traitement de fond et le traitement ne concerne que les crises.

Traitement d'un accès aigu

• **Repos**, selon l'impotence.
• **Anti-inflammatoires non stéroïdiens :**
– **piroxicam** (***FELDÈNE***) ou générique, 20 mg, 1 gél. ou 1 cp. disp./j ou un autre **oxicam** de la même façon (***BREXIN***, ***CYCLADOL***, ***TILCOTIL***, ***MOBIC 15 mg***), ou générique ;
– ou **diclofénac** (***VOLTARÈNE***) : 100 à 150 mg/j, ou **kétoprofène** (***PROFÉNID***) : 200 à 300 mg/j ou générique ;
– ou d'autres produits à dose efficace et prolongés jusqu'à la fin de l'accès.
• **Ponction évacuatrice de l'articulation**, éventuellement, qui peut être complétée par infiltration intra-articulaire de **corticoïdes** :
– avec une asepsie stricte ;
– ex. : 1,5 mL de **cortivazol** (***ALTIM***) ;
– que l'on pourra répéter 1 ou 2 fois à un intervalle de 8 à 15 j.
À signaler que la ***COLCHICINE*** est assez souvent efficace : 3 mg/j les 2 premiers jours, 2 mg/j les jours suivants, 1 mg/j ensuite.

GOUTTE (1)

Accès aigu

Le traitement comporte 2 volets qui se complètent, et le malade doit en être averti ; il doit participer à son traitement et bien comprendre la différence entre :
– le traitement symptomatique de l'accès goutteux, qui repose sur la **colchicine** et/ou les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** ;
– le traitement de fond, qui cherche à prévenir de nouveaux accès goutteux.

Traitement symptomatique

► *Premier accès aigu*
Dans ce cas, lorsque le diagnostic n'est pas assuré par une uricémie, la colchicinothérapie, par sa spécificité, doit toujours être tentée.

> La **colchicine** ne modifie pas l'uricémie. Elle est plus efficace si elle est instituée précocement et à doses suffisantes.

Le schéma thérapeutique sera le suivant : ***COLCHICINE*** (cp. séc. à 1 mg) : 3 mg/j les 1er et 2e j ; 2 mg/j les 3e et 4e j ; 1 mg/j ensuite. En fonction de chaque cas particulier on peut être amené à modifier ce schéma mais sans dépasser la dose maximale de 4 mg/j.

> Ne jamais prescrire 2 cp. à la fois. Chaque prise de 1 cp. doit être séparée de la suivante de 3 à 4 h.

En cas de diarrhée, on peut prescrire une préparation de **colchicine** dosée à 1 mg et contenant de la poudre d'opium : ***COLCHIMAX***. Il sera prescrit aux mêmes doses que la **colchicine** et réservé de préférence aux colitiques.
Contre-indications relatives de la **colchicine** lors des accès aigus : l'intolérance digestive sévère traduisant l'hypersensibilité du malade ; l'existence d'une affection digestive en évolution, notamment une colopathie ; l'âge et l'athéromatose diffuse en raison d'un risque de déshydratation aiguë avec ses conséquences.

► *Crises aiguës chez un goutteux connu*
Le traitement dans ce cas est fonction de la sensibilité et des préférences des malades.
La **colchicine**, chaque fois qu'elle est bien tolérée, doit être préférée.
Les **AINS** sont également efficaces.
Pendant les 4 à 8 premiers jours :
– soit **diclofénac** (***VOLTARÈNE 50 mg***), ou **kétoprofène** (***PROFÉNID 100 mg***), ou **flurbiprofène** (***CEBUTID 100 mg***) : 1 cp. aux 3 repas ;
– soit **piroxicam** (***FELDÈNE 20 mg***) : 1 gél. ou 1 cp. dispersible, 1 ou 2 fois/j pendant 2 j, puis 1/j pendant 4 à 6 j ; ou un autre **oxicam** de la même façon : ***BREXIN***, ***CYCLADOL***, ***TILCOTIL***, ***MOBIC 15 mg*** ou génériques.
Ensuite une posologie inférieure sera prescrite. Les **AINS** peuvent être associés à la **colchicine**, ou lui succéder, lorsqu'elle est mal tolérée ou peu efficace.

► *Accès aigus sévères et rebelles*
Dans de telles formes **réellement** rebelles à l'association **colchicine** et **AINS** par voie orale ou rectale, on peut utiliser :
– soit la **voie IM** pour certains **AINS** : **kétoprofène** (***PROFÉNID 100 mg***), ou **diclofénac** (***VOLTARÈNE***) 75 mg : 1 amp. 2/j en IM, ou **piroxicam** (***FELDÈNE***) 20 mg : 2 amp. à la fois en IM le 1er j, puis 1/j, pendant 2 à 4 j environ en respectant les contre-indications habituelles, et avec une prudence accrue chez le sujet âgé ;
– soit la **phénylbutazone** (***BUTAZOLIDINE***), cp. à 100 mg, 1 à 2 cp. x 3/j le 1er ou les 2 premiers jours, puis 1 cp. x 3/j les 2 j suivants. Son risque hématologique en limite l'emploi ;
– exceptionnellement la corticothérapie, assez efficace, mais peu utilisée en raison du risque de rebond après l'accès.

Conduite à tenir

- Repos relatif au lit pendant la phase aiguë.
- Protection de la jointure enflammée par un cerceau pour éviter le poids des draps.
- Boissons abondantes : 2 à 3 L/j.
- Suppression formelle de toute boisson alcoolisée.
- Ration calorique suffisante de 2 000 calories à prédominance glucidique.

ANTIGOUTTEUX (1) - COLCHICINE

■ Colchicine

COLCHICINE OPOCALCIUM					
Accès aigu de goutte : – J1 : 3 mg en 3 prises – J2 et J3 : 2 mg en 2 prises – J4 et après : 1 mg le soir Prophylaxie des accès de goutte : 1 mg le soir	20 cp. 1 mg	2,90	I	65 %	0,15

PROPRIÉTÉS

Antigoutteux, anti-inflammatoire, par diminution de l'afflux leucocytaire, inhibition de la phagocytose des microcristaux.

INDICATIONS

Accès aigu de goutte, de chondrocalcinose, et de rhumatismes à hydroxyapatite.
Prévention des accès goutteux.
Maladie périodique, maladie de Behçet.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement** : en cas de grossesse le traitement peut être poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse si la pathologie le justifie.
Insuffisance rénale grave.
Insuffisance hépatique sévère.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance attentive des patients en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
En cas de traitement au long cours : surveillance de l'hémogramme.
Garder le produit hors de portée, en raison de sa grande toxicité.

INTOXICATION

Il s'agit habituellement d'intoxications volontaires. La dose toxique est atteinte dès 10 mg et mortelle au-delà de 40 mg. Il n'existe pas d'antidote. Le traitement est uniquement symptomatique, en milieu hospitalier, après lavage d'estomac puis aspiration duodénale.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs : diarrhée, nausées, vomissements. Ce sont les premiers signes d'un surdosage ; il faut réduire les doses ou arrêter le traitement. Éventuellement remplacer par ***COLCHIMAX***, ou ajouter un **antidiarrhéique**.
Urticaire et éruptions morbilliformes.
Troubles hématologiques exceptionnels : leucopénie, neutropénie, thrombopénie.
Azoospermie.
Troubles neuromyopathiques, réversibles à l'arrêt du traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune.

■ Tiémonium + opium + colchicine

COLCHIMAX					
Idem **colchicine**	20 cp. 1 mg	4,74	I	65 %	0,24

PROPRIÉTÉS

Celles de la **colchicine**.
Le **tiémonium** et la poudre d'**opium** sont destinés à limiter l'apparition des phénomènes diarrhéiques dus à la **colchicine**.

CONTRE-INDICATIONS

Celles de la **colchicine**, plus :
– glaucome à angle fermé ;
– hypertrophie prostatique.
Allaitement : contre-indication, en raison du risque d'effets atropiniques chez l'enfant.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : le traitement peut être poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse si la pathologie le justifie.
Précautions d'emploi de la **colchicine**, plus celles liées au **tiémonium** : hypertrophie prostatique (risque de rétention urinaire) ; insuffisance coronarienne, troubles du rythme ; hyperthyroïdie ; bronchite chronique ; iléus paralytique, atonie intestinale chez le sujet âgé, mégacôlon toxique.

EFFETS SECONDAIRES

Ceux de la **colchicine**, plus ceux liés au **tiémonium** : sécheresse buccale, épaississement des sécrétions bronchiques, diminution de la sécrétion lacrymale, troubles de l'accommodation, tachycardie, palpitations, constipation, rétention urinaire, excitabilité, irritabilité, confusion mentale chez les personnes âgées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Atropine et substances atropiniques (**antidépresseurs imipraminiques**, **antihistaminiques H_1**, **sédatifs**, **antiparkinsoniens**, **anticholinergiques**).

GOUTTE (2)

Traitement de fond

Il a pour but de raréfier les crises aiguës, de minimiser les destructions articulaires, de retarder l'atteinte rénale.
On dispose de deux médications : soit la **colchicine**, soit les **hypo-uricémiants**, qui se complètent le plus souvent, mais répondent à des indications bien précises.

Colchicinothérapie continue

Son but est de prévenir les récidives inflammatoires, mais elle n'influence nullement les arthropathies uratiques ni les complications rénales, car elle ne fait pas baisser l'uricémie.

L'indication majeure est représentée par les gouttes sévères comportant plusieurs crises aiguës annuelles, et les impossibilités de prescription de l'**allopurinol**.
Il suffit d'administrer 1 cp. de ***COLCHICINE*** 1 mg tous les jours, ou bien 3 à 4 j/sem.
En cas d'accès aigu il faut traiter le malade à la même posologie qu'à un premier accès.
Ce traitement est habituellement parfaitement toléré et ne nécessite comme surveillance qu'un hémogramme par 6 mois.

Hypo-uricémiants

Le but des **hypo-uricémiants** est d'abaisser l'uricémie à un taux dit de sécurité, c'est-à-dire inférieur à 430 µmol/L (70 mg/L), pour prévenir ou faire régresser les dépôts uratiques, pour retarder ou empêcher la survenue de la néphropathie goutteuse.

On utilise de préférence un **inhibiteur de l'uricosynthèse** : **allopurinol** (***ZYLORIC***). Il est indispensable de le commencer à distance d'une crise aiguë (au moins un mois), pour éviter la survenue d'accès goutteux.

► *Inhibiteurs de l'uricosynthèse*

Indications

Toutes les gouttes, mais nécessairement les cas de goutte suivants :
- gouttes avec lithiase urique ;
- gouttes avec hyperuraturie ;
- gouttes avec insuffisance rénale sévère (ce sont les contre-indications des **uricosuriques**).

Modalités de prescription

- Posologie progressive en commençant par 100 mg/j puis en en augmentant de 100 mg après quelques semaines, par exemple : **allopurinol** (***ZYLORIC 100 mg***) ou générique, 1 cp./j le 1er mois, puis adaptation en fonction de la baisse de l'uricémie.
- Colchicinothérapie associée impérative : ***COLCHICINE***, 1 mg, 1 cp. /j, pendant 2 à 3 mois, puis 1 cp. tous les 2 j pendant quelques mois.
- Apport liquidien et alcalinisation des urines (*cf.* ci-après Régime).
- L'arrêt de l'**allopurinol** est suivi de la remontée très rapide de l'uricémie, en 7 à 10 j.
- La **rasburicase** (***FASTURTEC***) est un nouvel **inhibiteur de l'uricosynthèse**, réservé à l'usage hospitalier, indiqué dans le traitement et la prévention des hyperuricémies induites par les chimiothérapies, qui a été exceptionnellement utilisé chez des patients atteints de goutte tophacée en échec d'un traitement antérieur par **allopurinol** (par intolérance ou inefficacité secondaire à la présence d'une insuffisance rénale).

► *Uricosuriques*

Indications

- Devenues exceptionnelles, limitées aux impossibilités d'utiliser les **inhibiteurs de l'uricosynthèse**, dans les formes sévères de goutte nécessitant absolument d'abaisser l'uricémie.
- Et sous réserve des conditions suivantes : absence d'insuffisance rénale, uraturie < 600 mg/24 h.

Modalités de prescription

- Le **probénécide** (***BENEMIDE***, voir pharmacologie), n'est disponible qu'en pharmacie hospitalière, et après prescription initiale hospitalière.
- La **benzbromarone** (***DESURIC***), après avoir été retirée du commerce, est disponible après demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

ANTIGOUTTEUX (2) - INHIBITEURS DE L'URICOSYNTHÈSE

■ Allopurinol

ZYLORIC					
Traitement de l'hyperuricémie symptomatique, de la goutte Posologie variable : 100 à 300 mg/j	28 cp. 100 mg 28 cp. 200 mg 28 cp. 300 mg	1,90 2,69 3,29	I I I	65 % 65 % 65 %	0,07 0,10 0,12

PROPRIÉTÉS

Hypo-uricémiant rapide par inhibition de l'uricosynthèse ; diminue l'uricémie et l'uraturie.

INDICATIONS

Hyperuricémies symptomatiques, primitives ou secondaires.
Goutte, goutte tophacée, arthropathies uratiques.
Hyperuricuries et hyperuraturies ; lithiase urique.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : prescription déconseillée.
Allaitement : prescription déconseillée.
Hypersensibilité à l'**allopurinol**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne jamais commencer un traitement pendant une crise de goutte, ni pendant le mois suivant.
Associer la colchicine pendant les 2 à 3 premiers mois du traitement.
Attention particulière en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.
Prendre les comprimés de préférence après le repas.

EFFETS SECONDAIRES

Crises de goutte, surtout en début de traitement (associer la **colchicine**).
Épigastralgies, nausées, diarrhée, rarement importantes.
Réactions cutanées rares : éruptions prurigineuses, papulo-érythémateuses ou eczématiformes, devant faire arrêter le traitement. La réintroduction du traitement est parfois possible après désensibilisation.
Hypersensibilité généralisée (en particulier en cas d'insuffisance rénale) : arrêt immédiat et définitif.
Très rarement : cytopénies voire aplasie médullaire (en particulier en cas d'insuffisance rénale) ; céphalées, vertiges, neuropathies ; gynécomastie ; hépatite granulomateuse.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Association déconseillée avec les **pénicillines du groupe A** (risque accru de réactions cutanées), et avec la **vidarabine** (risque accru de troubles neurologiques).
Précautions d'emploi avec : **anticoagulants oraux** (potentialisation, contrôler plus souvent TP et INR), **cytostatiques-antimétabolites** (**azathioprine** et **mercaptopurine**, diminuer leur dose), **chlorpropamide** chez l'insuffisant rénal (risque d'hypoglycémie), **théophylline** (augmentation de la théophyllinémie pour de très fortes doses d'**allopurinol** : 600 mg/j).

GOUTTE (3)

Régime au cours de la goutte

Il reste utile et classique mais ne constitue qu'un volet de cette thérapeutique de fond. Il comporte les éléments suivants.

- *Régime hypocalorique* et cure d'une obésité éventuelle.
- *Éviction des aliments riches en purines,* notamment : ris de veau, foie, rognons, cervelle, anchois, sardines, harengs, extrait de viande.
- *Régime pauvre en lipides* : éviter les œufs le lait et les produits laitiers, la charcuterie.
- *Sont autorisés :* jambon, poulet, poisson, 1 fois/j, 6 j/sem.
- Suppression souhaitable des *boissons alcoolisées.*
- *Cure de diurèse* nécessitant l'absorption de 2 à 3 L d'eau par jour, par exemple : *Évian, Vittel, ou Contrexéville*.
- *Alcalinisation* conseillée pour éviter la précipitation urinaire de l'acide urique ; elle peut être réalisée soit par l'eau de Vichy (1/2 L/j), soit par le *Foncitril 4 000*, un paquet trois fois par jour dans un verre d'eau, 1 j/2 ou 20 j/mois par exemple. Dans les 2 cas tenir compte de l'apport sodé.

Précautions à prendre chez les goutteux

Certains médicaments peuvent favoriser une crise de goutte :
– certains **diurétiques**, les salidiurétiques surtout ;
– les extraits hépatiques ;
– la **vitamine B12** ;
– certains **antibiotiques** : **pénicilline**, **érythromycine** ;
– certains **anticoagulants**, les dérivés de la coumarine notamment.

LE PATIENT GOUTTEUX DOIT ÊTRE AVERTI ET COMPRENDRE

– Que le traitement de la crise aiguë et celui de la maladie goutteuse ont des objectifs différents : ils se complètent mais ne se remplacent pas.
– Qu'une uricémie normale ne le met pas à l'abri d'une crise de goutte, même si elle en diminue considérablement la fréquence.
– Que certaines circonstances sont susceptibles de déclencher une crise : **interventions chirurgicales**, voyages, traumatismes, certains aliments spécifiques à un malade, d'où l'utilité, parfois, d'administrer préventivement de la **colchicine**.
– **Qu'il ne doit pas interrompre ses médicaments, sans avis médical, même en cas de crise de goutte intercurrente** qui doit être traitée par la **colchicine**.

Toute intervention chirurgicale est susceptible de déclencher un accès aigu.
Chez un goutteux avéré, elle peut être encadrée par une thérapeutique préventive anti-inflammatoire, ***COLCHICINE*** : 1 cp./j, les 2 j précédant l'intervention et les 8 j suivants.
Tout traumatisme est susceptible de déclencher une crise aiguë.
Les cures thermales sont à conseiller loin d'un épisode aigu et ne doivent comporter qu'une cure de diurèse.

Hyperuricémie isolée sans manifestation articulaire goutteuse

Au cours des hémopathies malignes

Le traitement doit être préventif et institué avant la mise en route des agents cytolytiques.
Allopurinol : 100 à 300 mg/j en fonction du chiffre initial.
Si le malade a un antécédent d'accès articulaire goutteux on y adjoindra 1 cp./j de **colchicine**.

Hyperuricémies découvertes fortuitement

Certains auteurs préconisent, pour prévenir l'apparition d'une éventuelle néphropathie goutteuse, un traitement médicamenteux systématique par l'**allopurinol**.
Il semble suffisant de ne le faire que lorsque l'uricémie reste supérieure à 480 µmol/L (80 mg/L) après régime et cure de diurèse alcaline efficaces.
L'Eular a proposé en 2006 des recommandations pour la prise en charge de la goutte [1].

CONSENSUS

[1] Prise en charge de la coxarthrose, *Eular*, 2004, www.eular.orgPrise en charge de la goutte, *Eular*, 2006, www.eular.org

ANTIGOUTTEUX (3) - URICOSURIQUES

■ Probénécide

BENEMIDE					
Traitement de fond des hyperuricémies : 1 cp./j en association avec la **colchicine** pendant 1 sem. puis 2 à 3 cp./j en entretien	30 cp. 500 mg	2,94	II	35 %	0,10

PROPRIÉTÉS

Hypo-uricémiant par effet uricosurique puissant.

INDICATIONS

Devenues exceptionnelles, limitées aux impossibilités d'utiliser les **inhibiteurs de l'uricosynthèse**, dans les formes sévères de goutte, nécessitant absolument d'abaisser l'uricémie, et sous réserve des conditions suivantes :
– absence d'insuffisance rénale ;
– uraturie < 600 mg/24 h.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement** : prescription à éviter.
Hypersensibilité à la **probénécide**.
Insuffisance rénale modérée ou sévère.
Antécédent de lithiase rénale.
Uricurie ≥ 700 mg/24 h.
Goutte secondaire aux hémopathies.
Intolérance au gluten.
Certaines associations médicamenteuses.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Association contre-indiquée avec le **méthotrexate**.
Éviter la coprescription de médications hépatotoxiques et de **salicylés**.
Ne jamais commencer un traitement pendant une crise de goutte, ni pendant le mois suivant.
Associer la **colchicine** pendant les 2 à 3 premiers mois du traitement.
Vérifier l'uricémie et l'uraturie des 24 h régulièrement.
Associer une cure de diurèse et un alcalinisant.

EFFETS SECONDAIRES

Crises de goutte, surtout en début de traitement (associer la **colchicine**).
Nausées, diarrhée, céphalée, anorexie.
Miction fréquente, colique néphrétique et lithiase rénale.
Hypersensibilité généralisée, fièvre, urticaire, prurit, dermite allergique.
Nécrose hépatique.
Anémie aplastique, anémie hémolytique en cas de déficit en G6PD.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Salicylés : diminution de l'effet uricosurique.
Augmentation des taux de **diprophylline** et de **zidovudine**.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (1)

La prise en charge thérapeutique initiale d'une PR doit avoir comme objectifs :
– le soulagement rapide des symptômes ;
– la prévention des lésions destructrices dont l'installation peut être très rapide ;
– l'individualité du patient.

Recommandations de l'Eular pour la prise en charge des arthrites débutantes (2006) [1]

1. Une arthrite est caractérisée par la présence d'un gonflement articulaire associé à une douleur ou une raideur. Les patients présentant une arthrite de plus d'une articulation devraient être adressés à un rhumatologue idéalement dans les 6 sem. après le début des symptômes.
2.L'examen clinique est la méthode de choix pour détecter les synovites. En cas de doute, l'échographie, le Doppler couleur et l'IRM pourraient être utiles pour détecter les synovites.
3.L'exclusion d'autres maladies que la polyarthrite rhumatoïde nécessite un interrogatoire et un examen clinique précis et doit inclure au moins les examens biologiques suivants : hémogramme complet, analyse d'urine, transaminases, anticorps antinucléaires.
4.Chez tout patient se présentant avec une arthrite débutante chez le rhumatologue, les facteurs prédictifs d'une maladie persistante et érosive suivants devraient être mesurés : nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses, VS ou CRP, facteur rhumatoïde, anticorps anti-CCP et érosions radiographiques.
5.Les patients à risque de développer une arthrite persistante et/ou érosive devraient recevoir un traitement de fond aussi précocement que possible, même s'ils ne remplissent pas encore les critères de classification d'un rhumatisme défini.
6.L'information du patient sur la maladie, son traitement et son évolution est importante. Les programmes d'éducation visant à enseigner, à faire face à la douleur, au handicap et au maintien de l'activité professionnelle peuvent être utilisés en intervention complémentaire.
7.Les **AINS** doivent être envisagés chez les patients symptomatiques après évaluation de l'état gastro-intestinal, rénal et cardiovasculaire.
8.Les **glucocorticoïdes** par voie générale réduisent la douleur et le gonflement et doivent être considérés comme un traitement complémentaire (surtout temporaire) dans le cadre du traitement de fond. Les injections intra-articulaires de glucocorticoïdes doivent être envisagées pour le soulagement des symptômes inflammatoires locaux.
9.Parmi les traitements de fond, le **méthotrexate** est considéré comme la "pierre angulaire" et doit être utilisé en premier chez les patients à risque de développer une arthrite persistante.
10.L'objectif principal du traitement de fond est d'obtenir la rémission. Le suivi régulier de l'activité de la maladie et des effets indésirables doit guider les décisions de choix et d'adaptation des stratégies thérapeutiques (traitements de fond y compris les biothérapies).
11.Les interventions non pharmacologiques, comme la balnéothérapie, l'ergothérapie et les exercices dynamiques peuvent être utilisées en complément des traitements pharmacologiques chez les patients atteints d'arthrite débutante.
12.La surveillance de l'activité de la maladie doit inclure le compte des articulations douloureuses et gonflées, l'évaluation globale du patient et du médecin, la VS et la CRP. L'activité des arthrites doit être évaluée tous les 1 à 3 mois tant que la rémission n'a pas été obtenue. Les lésions structurales doivent être évaluées par radiographies tous les 6 à 12 mois pendant les premières années. L'évaluation fonctionnelle (telle le HAQ*) peut être utilisée en complément de la surveillance de l'activité de la maladie et des dommages structuraux.

CONSENSUS

[1] Prise en charge des arthrites débutantes, *Eular*, 2006, www.eular.org

* *Health Assessment Questionnaire*

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (2)

Il est essentiel de reconnaître les patients atteints d'une forme de *PR de progression rapide*, qui doivent bénéficier d'un traitement intensif contrôlant rapidement et durablement l'inflammation, sur :

– l'appréciation du degré de sévérité de la maladie qui repose sur la définition du nombre de réveils nocturnes et de la durée de la raideur matinale, l'examen clinique (nombre d'articulations douloureuses et d'articulations gonflées), voire une échographie, la biologie (VS et CRP, hémoglobine). L'indice DAS 28 est un outil utile en ce domaine (téléchargeable sur le site : www.masef.com/freewares3/-das28.htm) : une valeur > 5,1 est le témoin d'une activité inflammatoire importante ;

– l'évolutivité structurale qui est définie par l'apparition et/ou l'aggravation des lésions sur deux examens radiographiques successifs (tous les 6 à 12 mois pendant les premières années).

Cette appréciation, qui doit se faire dès le début, doit aussi être régulièrement répétée pour guider les ajustements ou les modifications thérapeutiques nécessaires.

Le statut du patient doit être apprécié dans son ensemble :

– âge, sexe, désirs de procréation ;

– antécédents : allergiques, hépatiques, digestifs ;

– statut vis-à-vis de la tuberculose ;

– travail et conditions de vie.

Le traitement comporte plusieurs volets qui s'associent et se complètent, faute de traitement étiologique :

– traitement symptomatique d'effet immédiat mais non durable, par voie générale : **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** et **antalgiques**, voire corticoïdes, ou par voie locale : infiltrations, synoviorthèses ;

– traitement « de fond », qui utilise des drogues à action plus lente dont certaines semblent actuellement susceptibles de freiner la destruction articulaire.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (3)

Traitement symptomatique par voie générale

Aspirine et ses dérivés

On prescrit 2 à 4 g/j en fractionnant les doses et en prenant une dose suffisante au réveil pour écourter le « dérouillage matinal ».
Il faut faciliter la tolérance médicamenteuse en conseillant la prise des comprimés au milieu ou à la fin du repas, dissous dans un verre d'eau ou en choisissant parmi certaines spécialités celle qui sera le mieux acceptée par le malade : ***ASPÉGIC***, ***CATALGINE***, ***ASPIRINE pH 8***, etc.
Ce traitement, qui peut parfois suffire dans les formes mineures ou dans l'intervalle des poussées, ou dans les formes anciennes stabilisées, est ailleurs un complément non négligeable.

Antalgiques usuels

Peuvent être utilement associés :
– **paracétamol** : 1,5 à 3 g/j ;
– autres **antalgiques** à base de **paracétamol**, à dose suffisante.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les **AINS** sont habituellement indispensables.
Leur choix est fonction des préférences personnelles mais aussi de l'efficacité et de la tolérance propres au malade :
– un **oxicam** : ***FELDÈNE 20 mg***, ou ***BREXIN***, ou ***CYCLADOL***, ou ***TILCOTIL***, ou ***MOBIC 15 mg*** ;
– ou un dérivé aryl-carboxylique : ***VOLTARÈNE***, ou ***PROFÉNID***, ou ***CEBUTID***, ou ***LODINE***, ou ***NAPROSYNE***, ou ***APRANAX***, etc. ;
– ou, moins souvent en pratique, ***INDOCID***.

La posologie, constamment adaptée, sera prescrite à la dose minimale active et nécessaire chaque fois que possible.

Il est essentiel de respecter les contre-indications et les précautions d'usage pour l'emploi prolongé de ces anti-inflammatoires et de s'en tenir à la posologie à la fois la plus basse et la plus efficace.
La toxicité est essentiellement gastrique, parfois cutanée, hépatique, ou rénale en particulier chez le sujet âgé.

Polyarthrite rhumatoïde
Il n'y a pas lieu d'associer un **AINS** par voie générale à l'**aspirine** prise à dose supérieure à 500 mg/j ou de l'associer à un autre **AINS**, même à doses antalgiques.

Corticothérapie au long cours

Bien qu'il soit légitime de considérer la corticothérapie comme un traitement symptomatique de l'inflammation, car elle ne freine que peu le génie destructeur de la maladie rhumatoïde, elle doit être envisagée séparément car, une fois commencée, il s'agit presque toujours d'un traitement majeur au long cours. Elle expose de ce fait à la multiplication des effets indésirables et à la rechute lors de son arrêt éventuel, qui ne doit jamais être brutal.
Elle nécessite des précautions d'emploi : régime pauvre en sel, apport complémentaire éventuel de potassium, prévention éventuelle de l'ostéoporose.

Elle doit être utilisée :
– à faible posologie : 8 à 12 mg/j de **prednisone** (***CORTANCYL***), en augmentant de 1 mg/j, par paliers de quelques jours.
– dans les formes ayant résisté ou échappé aux **AINS** et à l'**aspirine**, et après essai d'un traitement de fond.
Certains l'emploient volontiers en première intention chez le sujet âgé en raison de son effet plus rapide.
Dans les formes sévères ou graves, il peut être légitime d'utiliser une corticothérapie à forte dose par voie orale ou sous forme de « bolus » en perfusion, pour passer un cap difficile, avec les précautions d'usage.

Assauts cortisoniques (« bolus »)

Ils sont intéressants surtout pour passer un cap difficile.
On utilise, en général, **méthylprednisolone** (***SOLUMÉDROL***) : 300 à 1 000 mg, en perfusion IV dans 250 mL de sérum physiologique, pendant 3 h, 3 j de suite, dont le bénéfice peut persister 3 à 6 sem.
Un bilan cardiovasculaire préalable est indispensable, ainsi qu'une surveillance rigoureuse en milieu hospitalier.

ANTIMALARIQUE

■ Hydroxychloroquine

PLAQUENIL					
400 à 600 mg/j	30 cp. 200 mg	5,37		65 %	0,18

PROPRIÉTÉS

Antimalarique ; antirhumatismal d'action lente.

INDICATIONS

Polyarthrite rhumatoïde. Lupus érythémateux subaigu. Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques.

CONTRE-INDICATIONS

Rétinopathie. Allergie aux dérivés de la **chloroquine**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement** : le risque étant inconnu, il est recommandé de s'abstenir.
Surveillance oculaire en début de traitement puis tous les 6 à 12 mois.
Prudence en cas de psoriasis et de déficit en G6PD.

EFFETS SECONDAIRES

Anorexie, gastralgies, état nauséeux.
Bourdonnements d'oreille, vertiges, céphalées, insomnie.
Éruption cutanéo-muqueuse.
Troubles hématologiques portant sur les différentes lignées sanguines.
Neuromyopathies, pouvant imposer l'arrêt du traitement.
Exceptionnellement : rétinopathies, psychoses.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Topiques gastro-intestinaux : diminution de l'absorption de la **chloroquine**.

SALAZOPYRIDINE

■ Sulfasalazine

SALAZOPYRINE					
En rhumatologie : 2 g/j	100 cp. 500 mg	14,40	I	65 %	0,14

PROPRIÉTÉS

Action anti-inflammatoire ; action immunosuppressive probable.

INDICATIONS

En rhumatologie : polyarthrite rhumatoïde (est aussi utilisée dans certaines spondylarthropathies).
En gastro-entérologie : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux **sulfamides** et aux **salicylés**.
Déficit en G6PD.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement** : le traitement peut être poursuivi, en utilisant la dose minimale efficace.
Assurer une ration hydrique importante.
Dans les traitements prolongés contrôler régulièrement l'hémogramme (tous les mois le 1er trimestre, puis tous les 2 à 3 mois) et la diurèse.
La surveillance régulière des transaminases est plus controversée.
En cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, réduire la posologie.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles digestifs, qui cèdent à la diminution de la posologie.
Oligospermie lentement réversible.
Les urines peuvent être colorées en brun pendant le traitement.
Certains effets secondaires imposent l'arrêt du traitement :
– réactions cutanées d'hypersensibilité ;
– risque d'anémie hémolytique, ou immunoallergique, de neutropénie, de thrombopénie, et exceptionnellement d'aplasie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Anticoagulants oraux de type coumarinique : augmentation de l'activité anticoagulante.
Antidiabétiques oraux de type sulfonyluré : risque d'hypoglycémie.
Les **ralentisseurs du transit**, en particulier les opiacés, favoriseraient une plus grande absorption du produit.
Acide folique : diminution de l'absorption.
Digoxine : diminution de la digoxinémie.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (4)

Traitements de fond

Traitements « classiques » (DMARD : *Disease Modifying Antirheumatic Drugs*)

► *Méthotrexate (MTX)*

Le **méthotrexate**, dont l'efficacité est fréquemment rapide, dont la tolérance est habituellement bonne aux doses utilisées en rhumatologie, est considéré comme la « pierre angulaire » du traitement. Son taux de maintenance thérapeutique est > 50 % à 5 ans. Il est très utile chez le sujet âgé, mais ne doit pas être utilisé d'emblée chez la femme jeune.

L'efficacité clinique apparaît en 4 à 6 sem. et il existe un effet-dose. La posologie efficace se situe entre 7,5 et 15 mg/sem. Il est parfois justifié d'atteindre 20 mg/sem.

La réponse maximale a lieu dans les 6 premiers mois. Une rémission est obtenue dans 6 à 14 % des cas.

L'effet d'épargne des **corticoïdes** est important (30 à 65 % de la dose initiale).

Prescription

On prescrit : **méthotrexate**, soit ***MÉTHOTREXATE BELLON***, soit ***NOVATREX***, sous forme de comprimés dosés à 2,5 mg, et, pour le premier seulement, sous forme d'ampoules dosées à 5 mg pour la voie IM, soit ***METOJECT*** pour la voie injectable, à différents dosages.

La posologie initiale est de 7,5 mg/sem., en 1 ou en 2 à 3 prises réparties sur 24 à 36 h pour la voie orale, la plus utilisée, ou 1 inj. IM hebdomadaire de 1 amp. et demi-dosée à 5 mg.

Cette posologie peut être augmentée de 2,5 à 5 mg tous les mois, sans dépasser habituellement 20 mg/sem.

En cas d'efficacité la prescription peut être longtemps poursuivie, mais sans desserrer la surveillance clinique et biologique.

Cette posologie « rhumatologique » ne contre-indique pas formellement la coprescription d'**AINS**, mais nécessite une surveillance hématologique régulière.

Une surveillance de l'hémogramme est recommandée toutes les semaines pendant les 3 premiers mois, puis tous les mois. La surveillance hépatique et rénale est mensuelle.

L'adjonction d'**acide folique** (***SPÉCIAFOLDINE***), cp. à 5 mg, dont on préconise une posologie égale à celle du **MTX**, 1 cp. 3 fois/sem., le lendemain de la prise du **MTX** ou répartie sur les jours sans **MTX**, diminue certains effets indésirables : stomatite, alopécie, troubles gastro-intestinaux, élévation des transaminases, cytopénie.

Attirer l'attention des patients sur la prescription **hebdomadaire** du **MTX**.

MÉTHOTREXATE

■ Méthotrexate

MÉTHOTREXATE BELLON					
Posologie rhumatologique habituelle : 7,5 à 15 mg/sem. Ne pas dépasser 20 mg/sem.	20 cp. 2,5 mg 1 fl. 5 mg + solv. 2 mL, pour IM	5,37 2,25	I I	100 % 100 %	0,27 2,25
NOVATREX					
Idem ***MÉTHOTREXATE BELLON***	12 cp. 2,5 mg	4,04	I	65 %	0,34
METOJECT					
Idem ***MÉTHOTREXATE BELLON***	1 ser. 7,5 mg/ 0,75 mL 1 ser. 10 mg/1 mL 1 ser. 15 mg/1,5 mL 1 ser. 20 mg/2 mL 1 ser. 25 mg/2,5 mL	17,90 19,12 21,93 24,36 28,32	I I I I I	65 % 65 % 65 % 65 % 65 %	17,90 19,12 21,93 24,36 28,32

PROPRIÉTÉS

Antinéoplasique cytostatique du groupe des antifoliques, agissant comme antimétabolite des acides nucléiques.

INDICATIONS

AMM : polyarthrite rhumatoïde, psoriasis.
Est également prescrit en milieu spécialisé dans certaines formes sévères de spondylarthropathies et de rhumatisme psoriasique.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et absence de contraception efficace : contre-indication formelle.
Allaitement : contre-indication.
Autres contre-indications absolues :
– insuffisance respiratoire chronique, insuffisance rénale chronique, atteinte hépatique évolutive et alcoolisme chronique sévère ;
– leucopénie, thrombopénie, anémie ;
– infection aiguë ou chronique, en particulier aux virus VIH ;
– cancer, hémopathie associée.
Contre-indications relatives :
– tabagisme, obésité ; antécédents d'affection hépatique, pulmonaire, rénale ou hématopoïétique ;
– diabète insulinodépendant, ulcère gastro-duodénal évolutif.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Voir texte ci-contre, en particulier pour le tabagisme, les antécédents pulmonaires, et le rythme de la surveillance biologique.
Recherche préalable et en cours de traitement de foyers infectieux, à traiter.

EFFETS SECONDAIRES

Voir texte ci-contre.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certaines associations sont contre-indiquées, même aux doses rhumatologiques : **phénylbutazone**, **probénécide**, **sulfaméthoxazole-triméthoprime**, **triméthoprime**.
Certaines associations doivent faire prendre des précautions :
– **AINS**, bien que la prescription soit possible si **méthotrexate** < 15 mg/sem.
– Pour le **kétoprofène**, respecter un délai de 12 h par rapport à la prise de **MTX**.
– **Ciclosporine**, **sulfamides antibactériens**, **phénytoïne**, **phénobarbital**, du fait d'une augmentation de la toxicité hématologique.
– Vaccins vivants atténués.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (5)

Effets indésirables

Les plus fréquents sont gastro-intestinaux, les plus graves sont pulmonaires et hématopoïétiques.

• Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, anorexie, stomatite.

• Érythème des extrémités, rash cutané ; ulcérations cutanées ou muqueuses superficielles.

• **Pneumopathie interstitielle** de mécanisme immunoallergique, dont le risque est imprévisible.

Une toux, une dyspnée, une fièvre doivent alerter le patient et son médecin et faire rechercher la présence d'infiltrats interstitiels sur la radiographie thoracique. Des antécédents d'insuffisance respiratoire chronique sont une contre-indication absolue à l'utilisation du **MTX**, alors que le tabagisme constitue une contre-indication relative mais impose l'étude de la fonction respiratoire. Un cliché thoracique, voire pour certains des explorations fonctionnelles respiratoires, sont nécessaires avant de commencer le **MTX**, en particulier chez le sujet âgé.

• **Complications hématologiques**, dominées par la baisse d'une ou de plusieurs lignées. Les facteurs de risque sont l'insuffisance rénale, la carence en folates, les infections, les coprescriptions. Lymphomes, régressifs à l'arrêt du traitement. Ceci incite à ne pas prescrire le **MTX** en cas de syndrome de Gougerot-Sjögren.

• **Toxicité hépatique**. Les facteurs de risque sont l'âge, la durée du traitement, le diabète, l'obésité, l'intoxication éthylique ; mais le risque est faible.

Une atteinte hépatique évolutive, l'intoxication alcoolique sévère sont des contre-indications absolues au traitement. On observe une élévation isolée des transaminases chez 20 % des patients. Si le chiffre atteint 3 fois la normale, il faut réduire la dose de **MTX** ou ajouter de l'**acide folique**. Une élévation prolongée des transaminases lors des contrôles successifs, alors que la dose cumulative de 1,5 g est atteinte, conduirait à la ponction-biopsie hépatique afin de décider de l'arrêt ou de la poursuite du traitement en fonction du grade lésionnel.

• Effets plus rares : hyperthermie ; aménorrhée, azoospermie, perte de la libido, impuissance ; pneumothorax ; troubles cognitifs légers et transitoires, troubles de l'humeur et dysesthésies crâniennes.

Aucun effet carcinogène n'est prouvé chez l'homme, mais le **MTX** est tératogène et abortif. Il impose une contraception efficace. Il est contre-indiqué lors de la grossesse et de l'allaitement.

ACIDE FOLIQUE

■ Acide folique

SPÉCIAFOLDINE					
En complément du **méthotrexate** en rhumatologie : 10 à 20 mg/sem.	20 cp. 5 mg	2,14		65 %	0,11

PROPRIÉTÉS
Acide folique antianémique.

INDICATIONS
Compensation des carences en **acide folique**.
Prévention ou traitement de certains effets secondaires du **méthotrexate** (MTX).

CONTRE-INDICATIONS
Allergie à l'un des constituants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Prendre le produit le lendemain de la prise du **MTX** ou réparti sur les jours sans **MTX**.

EFFETS SECONDAIRES
Très rares cas de réactions cutanées allergiques.
Possibilité de troubles gastro-intestinaux.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Phénobarbital, **phénytoïne**, **primidone** : diminution du taux des **anticonvulsivants**.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (6)

► *Léflunomide (ARAVA)*

Le **léflunomide** a une efficacité relativement comparable à celle du **méthotrexate**. L'efficacité clinique de l'***ARAVA*** se manifeste habituellement en 4 à 6 sem., et peut s'améliorer par la suite jusqu'à 4 à 6 mois de traitement.

L'administration concomitante de traitements de fond hépatotoxiques ou hématotoxiques n'est pas souhaitable. La mise en route d'un tel traitement doit être initiée par un médecin spécialiste averti, qui doit évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risques. Des effets indésirables graves peuvent survenir, même après l'arrêt du **léflunomide** qui peut persister longtemps dans l'organisme, justifiant une procédure de wash-out.

Un contrôle de l'hémogramme et des transaminases doit être réalisé avant le début du traitement, puis toutes les 2 sem. pendant les 6 premiers mois, puis toutes les 8 sem.

Le traitement doit commencer par une dose de charge de 100 mg administrée 1 fois/j pendant 3 j. La dose d'entretien recommandée ensuite est de 10 à 20 mg, 1 fois/j. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les sujets ayant une insuffisance rénale légère ni après 65 ans.

► *Salazopyrine*

Son efficacité n'est pas à négliger.

On prescrit : **sulfasalazine** (***SALAZOPYRINE***) :

– à posologie progressive : 1 cp. à 500 mg/j la 1re sem., 2 cp./j la 2e sem., 3 cp./j la 3e sem., et 4 cp./j ensuite,

– en 2 ou 3 prises quotidiennes ;

– dans certains cas il peut être nécessaire de prescrire jusqu'à 3 g/j en l'absence de réponse après 2 à 3 mois.

Il faut assurer une bonne diurèse et surveiller, tous les mois au début, l'hémogramme, en raison du risque de troubles hématologiques qui imposent l'arrêt du traitement, tout comme la survenue éventuelle de réactions cutanées d'hypersensibilité.

Parmi les effets indésirables citons les troubles digestifs, qui cèdent à la diminution de la posologie ; une oligospermie lentement réversible.

Les urines sont colorées en brun pendant le traitement.

LÉFLUNOMIDE (1)

■ Léflunomide

ARAVA					
100 mg/j les 3 premiers jours Puis 10 à 20 mg/j	30 cp. 10 mg 30 cp. 20 mg 3 cp. 100 mg	76,05 76,05 44,57	I I I	65 % 65 % 65 %	2,54 2,54 14,86

PROPRIÉTÉS

Immunosuppresseur sélectif dont le métabolite actif a une action antiproliférative.

INDICATIONS

Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **léflunomide** (notamment antécédent de syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell ou érythème polymorphe).
Insuffisance hépatique.
Patients ayant un état d'immunodéficience grave, par exemple les patients atteints du sida.
Dysfonction médullaire grave, ou anémie, leucopénie, neutropénie, ou thrombopénie profonde d'origine autre que la polyarthrite rhumatoïde ou infections graves.
Insuffisance rénale modérée à sévère, hypoprotéinémie sévère.
Femmes enceintes ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable pendant le traitement par le **léflunomide**. L'existence d'une grossesse devra être exclue avant la mise en route du traitement. Les femmes ne doivent pas allaiter.
Les patients masculins devront être prévenus d'une possible toxicité fœtale transmise par le père. Il convient d'assurer une contraception efficace pendant le traitement avec le **léflunomide**.
Déconseillé chez les patients de moins de 18 ans.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (7)

► *Antipaludéens de synthèse (APS)*
Ils donnent de bons résultats dans un nombre non négligeable de cas, mais il faut attendre 1 à 3 mois pour juger de leur efficacité.
On prescrit le plus souvent : **hydroxychloroquine** (***PLAQUENIL***) : 1 cp. x 2/j, puis éventuellement x 3/j.
À ces doses les traitements au long cours ont une toxicité oculaire potentielle et nécessitent une surveillance régulière, avant traitement (FO, acuité visuelle, champ visuel, vision des couleurs, grille d'Amsler et ERG), puis tous les 6 mois par l'ophtalmologiste.
Des effets indésirables sont possibles.
Lorsque ce traitement de fond a été efficace, il est logique après 1 ou 2 ans d'utilisation (alors que le risque de toxicité oculaire augmente) de diminuer la posologie, voire même d'essayer de le suspendre.

► *Sels d'or (chrysothérapie), dérivés thiolés (pénicillamine, tiopronine)*
Leur efficacité est certaine mais relativement lente et s'accompagne d'effets secondaires ; ils sont actuellement moins souvent utilisés. Leur taux de maintenance thérapeutique n'excède pas 20 % à 5 ans.

► *Immunosuppresseurs « classiques »*
Azathioprine (***IMUREL***), **chlorambucil** (***CHLORAMINOPHÈNE***), **ciclosporine** (***NÉORAL***) sont également beaucoup moins souvent utilisés.

Biothérapies

Il s'agit d'une classe d'**agents immunosuppresseurs sélectifs** qui, en inhibant l'action du TNF-alpha (*Tumor Necrosis Factor alpha*), ou de l'interleukine IL-1, ou de l'antigène CD20 des lymphocytes B, diminuent la réaction inflammatoire synoviale et les destructions ostéo-cartilagineuses.
Leur introduction récente a permis de mieux contrôler de nombreuses formes avec progression rapide, améliorant le confort des malades et limitant la destruction articulaire. Ils sont généralement associés au **méthotrexate**.
Ils imposent des conditions d'initiation et une surveillance rigoureuse, car tous leurs effets secondaires à moyen ou long terme ne sont pas connus, ou mal évalués. La 1re prescription, sur une ordonnance de médicament d'exception, se fait en milieu spécialisé hospitalier.

LÉFLUNOMIDE (2) - PHARMACOLOGIE

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le médicament ne doit être prescrit que par des médecins spécialistes ayant une bonne expérience dans le traitement des maladies rhumatoïdes. Un traitement récent ou concomitant avec un autre traitement de fond hépatotoxique ou hématotoxique (par exemple le **méthotrexate**) peut entraîner un risque accru d'effets indésirables.
Ceux-ci peuvent être graves et survenir même après l'arrêt du **léflunomide**, qui peut persister longtemps dans l'organisme, justifiant alors une procédure de wash-out, en particulier :
– si le taux des ALAT (SGPT) s'élève après adaptation de la posologie, si des anomalies hématologiques apparaissent ;
– en cas de syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell (une stomatite ulcéreuse doit faire arrêter le traitement) ;
– en cas d'infection sévère non contrôlée. Les patients ayant une réaction positive à la tuberculine doivent être étroitement surveillés en raison du risque de réactivation d'une tuberculose ;
– en cas de remplacement par un autre traitement de fond.

Procédure de wash-out

– Soit par administration de 8 g de **colestyramine**, 3 fois par jour
– Soit par administration de 50 g de charbon activé en poudre, 4 fois par jour.
La durée d'une procédure de wash-out complète est habituellement de 11 j. Cette durée peut être modifiée en fonction des éléments cliniques ou des paramètres biologiques.

EFFETS SECONDAIRES

Appareil cardiovasculaire

Augmentation modérée de la pression artérielle ; rarement HTA sévère.

Système gastro-intestinal, foie

• Fréquents : diarrhée, nausées, vomissements, anorexie, lésions de la muqueuse buccale, douleurs abdominales, élévation des paramètres hépatiques (transaminases en particulier ALAT, plus rarement gamma-GT, phosphatases alcalines, ou bilirubine).
• Rares : hépatite, ictère/cholestase et très rarement, atteintes hépatiques sévères, pancréatites.

Infections

Très rares : infections sévères, septicémies ; le **léflunomide** peut augmenter la sensibilité aux infections (notamment les rhinites, bronchites et pneumonies), y compris aux infections opportunistes.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Amaigrissement, hypokaliémie.

Système nerveux

Céphalées, étourdissements, asthénie, paresthésies ; perturbations du goût, anxiété.

Système musculaire et osseux

• Fréquents : ténosynovite.
• Peu fréquents : rupture tendineuse.

Peau et annexes

• Fréquents : accentuation de la chute naturelle des cheveux, eczéma, sécheresse cutanée.
• Très rares : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe.

Allergie

• Fréquents : réactions allergiques modérées, éruption (notamment éruption maculopapulaire), prurit.
• Peu fréquents : urticaire. Très rares : réactions anaphylactiques.

Troubles respiratoires

Très rares : pneumopathie interstitielle.

Systèmes hématologique et lymphatique

• Fréquents : leucopénie (avec leucocytes > 2 G/L).
• Peu fréquents : anémie, thrombopénie modérée.
• Rares : éosinophilie, leucopénie < 2 G/L, pancytopénie.
• Très rarement : agranulocytose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Une augmentation des effets secondaires peut survenir en cas d'administration récente ou concomitante de produits hépatotoxiques ou hématotoxiques, ou lorsqu'un traitement par le **léflunomide** est mis en route après l'administration de ces produits sans qu'il y ait eu entre-temps de période de wash-out. Par conséquent, une surveillance attentive des paramètres hépatiques et hématologiques est recommandée au début du traitement de relais par le **léflunomide**.
Éviter de prendre de la **colestyramine** ou du charbon activé en poudre, ces produits entraînant une baisse rapide et significative des taux plasmatiques, et de consommer de l'alcool.
Aucune donnée clinique sur l'efficacité et la sécurité des vaccinations au cours d'un traitement par le **léflunomide** n'est disponible. Cependant, les vaccinations avec un vaccin vivant atténué ne sont pas recommandées.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (8)

► *Anti-TNF-alpha*

Il est prescrit en première intention, et après un bilan qui permet d'écarter des contre-indications ou de prévenir le risque de survenue ou de réveil d'une tuberculose (*cf.* encadré). On dispose de :

– **étanercept** (***ENBREL***) : son mécanisme d'action consiste en une inhibition compétitive de la liaison du TNF à ses récepteurs à la surface cellulaire, s'utilise par voie SC, habituellement à la posologie de 25 mg, 2 fois/sem. ou de 50 mg 2 fois/sem. ;

– **infliximab** (***REMICADE***), anticorps monoclonal chimérique qui se lie aux formes solubles et transmembranaires du TNF-alpha, et s'utilise à la posologie de 3 mg/kg en perfusion IV, d'une durée de 2 h, suivie de perfusions supplémentaires les 2, puis 6, puis 8 sem. suivantes, à la même posologie, qui peut néanmoins être adaptée. Les patients doivent être surveillés pendant 1 à 2 h après la perfusion, en raison du risque de réactions aiguës liées à la perfusion; un équipement d'urgence, tel qu'**adrénaline**, **antihistaminiques**, **corticoïdes** ainsi qu'une assistance respiratoire doivent être disponibles. L'**infliximab** doit être associé au **méthotrexate** ;

– **adalimumab** (***HUMIRA***), anticorps anti-TNF-alpha humain recombinant, utilisé en association au **méthotrexate**, à la posologie de 40 mg toutes les 2 sem., en dose unique par voie SC.

► *Antagoniste du récepteur de l'IL-1*

Anakinra (***KINERET***), est une forme recombinante de l'antagoniste spécifique du récepteur de l'IL-1 humaine (IL-1 Ra). Le produit, présenté en seringue préremplie, est administré à la posologie de 100 mg/j en injection SC, en alternant les sites d'injection.

► *Anti-lymphocyte B CD20*

Le **rituximab (RTX)** (***MABTHERA***) est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 indiqué, en association au **méthotrexate**, dans le traitement des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un **anti-TNF-alpha**. Le risque de tuberculose semble moins important mais celui d'une réactivation d'une hépatite B est possible. Le produit est contre-indiqué en cas d'hypogammaglobulinémie, d'insuffisance cardiaque sévère, d'infection sévère active.

La posologie recommandée est de 1 000 mg, par perfusion IV, suivie d'une deuxième perfusion à 2 sem. d'intervalle. Le retraitement, qui n'est pas envisagé avant la 24e sem., est proposé chez les sujets initialement répondeurs.

Les patients doivent recevoir 100 mg de **méthylprednisolone** par voie IV 30 min avant la perfusion pour diminuer la fréquence et la sévérité de réactions lors des perfusions.

La survenue d'une neutropénie en règle tardive a été constatée dans 8 % des cas. Il n'y a pas d'élément en faveur à l'heure actuelle d'une augmentation possible du risque d'affection néoplasique.

SELS D'OR

■ Aurothiopropanolsulfonate de sodium

ALLOCHRYSINE LUMIÈRE					
Posologie progressive pour atteindre 1,2 à 1,5 g au total pour la 1re cure Traitement d'entretien : 50 à 100 mg/mois aussi longtemps que bien toléré et efficace	1 amp. 25 mg + diluant isotonique de NaCl 8 mL	4,12	I	65 %	4,12
	1 amp. 50 mg + diluant isotonique de NaCl 8 mL	4,51	I	65 %	4,51
	1 amp. 100 mg + diluant isotonique de NaCl 8 mL	5,37	I	65 %	5,37

■ Auranofine

RIDAURAN					
Posologie habituelle : 6 mg/j	60 cp. 3 mg	41,18	I	35 %	0,69

PROPRIÉTÉS

Antirhumatismal d'action lente.

INDICATIONS

Traitement de fond des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment la polyarthrite rhumatoïde.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : contre-indication.
Allaitement : à éviter.
Antécédents d'accidents graves aux sels d'or (cutanés, hématologiques, rectocoliques).
Néphropathie hématurique et protéinurique.
Insuffisances hépatique ou rénale, cardiaque.
Altérations hématologiques importantes, antécédents de dépression médullaire toxique.
Stomatite ; eczéma ou dermatoses évolutives.
Lupus érythémateux disséminé.
L'**auranofine** ne doit pas être prescrite chez le colopathe.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Certaines sont à formuler sur l'ordonnance :
• s'assurer, avant chaque injection, de l'absence de protéinurie, et de l'absence de signes d'intolérance lors de l'injection préalable : céphalée, malaise général, fièvre, prurit, éruption cutanée, ecchymose ou purpura, stomatite ou gingivite ;
• contrôler tous les 30 j, ou tous les 15 j pour certains, l'hémogramme :
– une éosinophilie > 800/mm³,
– une leucopénie < 4 000/mm³,
– une thrombopénie < 100 000/mm³,commandent l'arrêt du traitement.
Faire en plus régulièrement un bilan biologique hépatique et rénal.
Prudence en cas d'association avec un médicament pouvant provoquer une aplasie médullaire (**phénylbutazone**, etc.)

EFFETS SECONDAIRES

Certains ne doivent pas faire interrompre le traitement : irritation locale au point d'injection ; arthralgies passagères les jours suivant l'injection.
D'autres nécessitent l'arrêt du traitement :
– signes cutanés : stomatite ; prurit, éruptions, érythrodermies, lichen aurique ;
– néphropathies avec protéinurie ;
– altérations hématologiques avec atteinte d'une lignée : éosinophilie, neutropénie, thrombopénie ; ou aplasie médullaire avec pancytopénie ;
– atteinte hépatique avec cholestase ;
– atteinte digestive : vomissements, diarrhée, saignements, douleurs abdominales ;
– pneumopathie aurique ;
– névrite aurique, myopathie aurique ;
– dépôts cornéens (chrysiase cornéenne).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Éviter l'association à la **phénylbutazone**, en raison de la majoration du risque d'aplasie.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (9)

Traitements locaux

Injections intra-articulaires de dérivés cortisoniques

Elles sont indiquées à toutes les étapes de la maladie, en particulier lorsque le processus inflammatoire se localise à une articulation d'abord facile.
Une série de 1 à 3 infiltrations (1 à 2 mL de l'un de ces produits : **méthylprednisolone** (***DÉPO-MÉDROL***), **cortivazol** (***ALTIM***), **triamcinolone** (***HEXATRIONE***), etc.) à 7 ou 15 j d'intervalle permet parfois de franchir un cap difficile, évitant en particulier d'augmenter le traitement général.

> Les règles d'asepsie doivent être rigoureusement appliquées, le risque infectieux local mais aussi général étant particulièrement important au cours des polyarthrites rhumatoïdes habituelles et plus encore chez des malades soumis à une corticothérapie générale au long cours ou à un traitement immunosuppresseur.

Synoviorthèse

C'est la destruction de la synoviale articulaire enflammée, par injection intra-articulaire **d'isotope radioactif** (à éviter chez les sujets jeunes et les femmes en période d'activité génitale) ou **d'acide osmique** (pour les grosses articulations).
Elle est indiquée lorsque le traitement général s'avère insuffisant à juguler l'inflammation au niveau d'une articulation particulièrement accessible à ce traitement, le genou surtout, mais aussi le coude, la tibiotarsienne et les doigts.
Elle semble plus efficace lorsqu'il n'y a pas de destruction ostéo-cartilagineuse. Son effet peut s'étendre sur plusieurs mois ou années. Elle ne nécessite pas d'hospitalisation prolongée mais ne peut être faite qu'en milieu spécialisé.

Indications chirurgicales

Elles doivent être discutées en fonction du bénéfice que peut en espérer le malade, en milieu médico-chirurgical spécialisé.
Nous ne ferons que citer quelques indications :

- La synovectomie chirurgicale :
  – toujours incomplète ;
  – qui tend à être supplantée par la synoviorthèse pour les articulations ;
  – mais qui reste utile dans la prévention du risque de rupture tendineuse (doigts).
- Les réparations tendineuses.
- La correction chirurgicale des déformations articulaires et des raideurs articulaires, qui ne doit être envisagée qu'à distance d'une poussée évolutive :
  – correction d'un flessum irréductible du genou, d'un coup de vent cubital ;
  – ostéotomie de correction d'une déviation latérale du genou ;
  – arthroplastie de la hanche et surtout prothèse totale ;
  – prothèses du genou, du coude parfois ;
  – prothèse en silastic des doigts.

Vaccinations et rhumatismes inflammatoires

Si des manifestations articulaires, souvent fugaces, peuvent survenir après de nombreuses vaccinations, des cas de polyarthrite ont été décrits après vaccination contre la rubéole, la grippe, l'hépatite B, mais ces cas restent très rares et la relation avec le vaccin n'est pas prouvée.
D'une façon générale :
1- Il est préférable de ne pas vacciner des sujets ayant des antécédents allergiques à l'un des vaccins.
2- Il faut éviter les vaccinations lors des poussées inflammatoires ou des phases évolutives, et les vaccinations rapprochées.
3- Il n'y a pas de contre-indication aux vaccins tués et aux vaccins reconstitués par génie génétique.
4- En cas de vaccins vivants atténués :
– contre-indication si l'immunodépression du sujet est notable ;
– dans les formes stables de polyarthrite rhumatoïde ou de lupus, la tolérance du vaccin antigrippal est bonne ;
– le risque de complications sévères existe en cas d'immunodépression (corticothérapie = 20 mg/j de **prednisone**) pour les vaccins contre la typhoïde, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la fièvre jaune et pour le BCG. Le risque doit donc être évalué pour chaque patient.

DÉRIVÉS THIOLÉS

■ Pénicillamine

TROLOVOL					
Posologie progressive, 300 mg puis 600 mg/j Ne pas dépasser 900 mg/j	30 cp. séc. 300 mg	17,97	I	65 %	0,60

■ Tiopronine

ACADIONE					
Dose efficace : 1 g/j Ne pas dépasser 1,5 g/j	120 cp. 250 mg	42,49	I	65 %	0,35

PROPRIÉTÉS

Antirhumatismal d'action lente.

INDICATIONS

Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : interrompre le traitement, et ne pas le prescrire chez une femme susceptible d'être enceinte.
Allaitement : interrompre l'allaitement.
Néphropathies hématurique et protéinurique.
Altérations hématologiques importantes.
Dermatoses sévères.
Maladie lupique, myasthénie.
Allergie aux **pénicillines** et **céphalosporines**.
Antécédents d'accident grave avec des dérivés thiols : aplasie, pemphigus, myasthénie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prudence en cas d'association avec un médicament pouvant provoquer une aplasie.
Surveillance clinique et biologique régulière : hémogramme, créatininémie, recherche de protéinurie, voire d'hématurie.
Une fièvre ou un état infectieux doivent faire pratiquer un hémogramme.
En cas de dyspnée inexpliquée, cesser le traitement et faire un bilan radiographique et fonctionnel respiratoire.
Attendre 6 mois pour commencer le traitement s'il est prescrit après l'arrêt d'une chrysothérapie pour effets indésirables.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles cutanés et muqueux : prurit, érythème ; plus rarement, mais imposant l'arrêt du traitement : toxidermie, pemphigus, stomatite, gingivite, lésion aphtoïde.
Nausées, vomissements, anorexie, perte du goût (agueusie).
Protéinurie isolée, à rechercher systématiquement tous les 15 j au moins.Certains auteurs n'interrompent la **pénicillamine** que si la protéinurie est > 1 g/24 h. D'autres préfèrent l'arrêter plus tôt car elle expose à la survenue d'un syndrome néphrotique, lentement régressif après l'arrêt du traitement.
Pneumopathie interstitielle ou bronchiolite oblitérante.
Troubles hématologiques : thrombopénie, leucopénie, voire agranulocytose.
Troubles dysimmunitaires : apparition de facteurs antinucléaires ; lupus induit, myasthénie, dermatomyosite, thyroïdite, anémie hémolytique, pemphigus, nécessitant l'arrêt du traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne pas associer aux **pyrazolés** en raison du risque hématologique.
Les **sels de fer**, les **topiques intestinaux** doivent être pris à distance de la **pénicillamine**, dont l'absorption serait diminuée.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (10)

Traitements complémentaires

Traitement orthopédique

Instauré dès la phase initiale de la maladie, plus ou moins facile à accepter, il comporte trois éléments importants.

► *Règles d'hygiène posturale*

Le malade doit coucher sur un lit assez dur, n'utiliser qu'un mince oreiller, garder les genoux en extension, mettre éventuellement un cerceau au pied du lit.

Il faut interdire l'usage du fauteuil pour un temps prolongé.

► *Exercices de posture*

Ils doivent permettre de s'opposer aux attitudes antalgiques. Plusieurs fois par jour il faut :

– pour le membre supérieur mettre les épaules en abduction, les coudes en flexion, les poignets en extension, les doigts en demi-flexion, les pouces en abduction ;

– pour le membre inférieur, mettre les hanches en extension, les genoux en extension, les pieds en flexion dorsale.

► *Attelles de posture*

Elles cherchent à s'opposer aux déformations articulaires ; tant que persiste l'inflammation, le malade reposera l'article douloureux plusieurs fois par jour, puis seulement la nuit.

L'attelle doit être faite, sur mesure, en matériau thermoplastique, dans la position de fonction.

Le traitement orthopédique est utile dès le début de la maladie car il permet de lutter contre les attitudes vicieuses.

Crénothérapie

Elle ne représente qu'un traitement d'appoint, favorisant la kinésithérapie en particulier.

En dehors des poussées évolutives on peut conseiller : Aix-les-Bains, Luchon, Ax-les-Thermes, Amélie-les-Bains, etc.

En cas de manifestations articulaires récentes, il est préférable d'adresser le malade dans des stations sédatives : Néris, Lamalou, Bourbon Lancy, Bourbon L'Archambault, Bourbonne les Bains.

Prise en charge sociale

À tous les stades de la maladie, il est important de considérer et d'aider à résoudre les problèmes socioprofessionnels, conséquences de cette affection chronique, mais également facteurs d'entretien des poussées évolutives.

Lorsque la maladie commence chez un sujet relativement jeune, il est utile d'envisager un reclassement professionnel, tenant compte des possibilités de la malade.

Les formes graves font partie de la liste des **affections de longue durée** (ALD 30) donnant droit à une prise en charge à 100 % des frais médicaux par la sécurité sociale.

On veillera à l'aménagement des conditions de vie : logement, matériel domestique adapté, etc.

Certains malades peuvent aussi bénéficier de l'aide fournie par des **associations**.

ANTI-TNF-ALPHA (1)

■ Étanercept

ENBREL					
Adulte : 25 mg x 2/sem. De 4 à 17 ans : 0,4 mg/kg, avec un intervalle de 3 à 4 j entre 2 injections SC	4 fl. 25 mg + solv. 4 fl. 50 mg + solv.	571,47 1117,3	I I	65 % 65 %	142,87 279,33

PROPRIÉTÉS

Par inhibition compétitive de la liaison du TNF à ses récepteurs, il diminue la réaction inflammatoire synoviale et les destructions ostéo-cartilagineuses.

INDICATIONS

***ENBREL* 25 et 50 mg**

• *Polyarthrite rhumatoïde :*

– en association au **méthotrexate** pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le **méthotrexate** (sauf contre-indication) ;

– en monothérapie en cas d'intolérance au **méthotrexate** ou lorsque la poursuite du traitement avec le **méthotrexate** est inadaptée ;

– dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par le **méthotrexate**.

Il a été montré qu'***ENBREL***, seul ou en association avec le **méthotrexate**, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

• *Rhumatisme psoriasique* actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur.

• *Spondylarthrite ankylosante* sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

***ENBREL* 25 mg**

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active de l'enfant et l'adolescent âgés de 4 à 17 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au **méthotrexate**.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients. Septicémie ou risque. Éviter en cas d'infection évolutive, chronique ou localisée. Éviter en cas de maladie démyélinisante ou de risque.

Grossesse et **allaitement** : déconseillé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Écarter une infection évolutive, dont la tuberculose, avant de commencer le traitement. L'arrêter en cas d'infection grave, de varicelle, de réaction allergique, de pancytopénie.

Prudence en cas d'insuffisance cardiaque congestive (risque d'aggravation).

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement.

EFFETS SECONDAIRES

Très fréquemment, réactions au site d'injection (érythème, démangeaison, douleur, gonflement), ne nécessitant en général pas de traitement, et, fréquemment : fièvre.

Infections fréquentes : voies aériennes supérieures, bronchites, cystites, infections cutanées.

Infections graves, peu fréquentes : septicémies, pneumonies, cellulites, arthrites septiques. Tuberculose, infection fongique.

Hématologie : thrombocytopénie, anémie, leucopénie, pancytopénie et très rarement aplasie.

Réactions allergiques cutanées et sous-cutanées fréquentes (prurit, et plus rarement urticaire, angio-œdème). Rares réactions allergiques/anaphylactiques graves.

Formation d'auto-anticorps.

Rarement : convulsions, épisodes de démyélinisation du type SEP ou localisée (névrite optique, myélite transverse).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

On ne dispose pas d'études particulières. Dans les essais cliniques, aucune interaction n'a été observée avec les **glucocorticoïdes**, les **salicylés**, les **AINS**, les **analgésiques** ou le **méthotrexate**.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (11)

Comment décider du choix thérapeutique

Dans les formes manifestement peu agressives

– **Antipaludéen de synthèse**.
– **Sulfasalazine**.

Dans les formes apparemment plus agressives (sévères)

• En premier :
– soit **MTX** soit **léflunomide** ;
– soit d'emblée association de 2 **DMARD**.

• En cas d'inefficacité, ou d'échappement rapide :
– soit **MTX** associé à une biothérapie ;
– soit biothérapie seule.

• En cas d'échec d'une biothérapie : unchangement de biothérapie (« switch ») peut être envisagé.

Règles d'utilisation des anti-TNF-alpha

• Indications :
– PR certaine, diagnostiquée par un médecin spécialiste expérimenté.
– Activité inflammatoire persistant depuis 1 mois au moins, et évolutivité structurale sur 2 radios successives.
– PR en échec du **MTX**, pris pendant au moins 3 mois.
• Contre-indications absolues : infections actives, aiguës ou chroniques, néoplasie ou hémopathie, de moins de 5 ans, insuffisance cardiaque classe III et IV (NYHA), maladie démyélinisante, grossesse ou allaitement.
• Bilan pré-thérapeutique indispensable (dont recherche et traitement d'une tuberculose latente).
• Il n'y a pas de hiérarchie des molécules fondée sur l'efficacité.
• L'association au **MTX** est généralement recommandée quel que soit l'**anti-TNF-alpha**.
Pour plus de détails : Club rhumatismes et inflammations (CRI) section de la Société française de rhumatologie (http://www.crinet.com).

En cas de rémission

• On estime qu'il y a rémission clinique lorsque 5 des 6 critères suivants sont retrouvés pendant au moins 2 mois consécutifs : raideur matinale < 15 min, absence de fatigue, absence de douleur articulaire, absence de sensibilité ou de douleur à la mobilisation articulaire, absence de gonflement articulaire ou des gaines tendineuses, VS < 30 mm pour la 1re h chez la femme et < 20 mm chez l'homme.

• Il est alors possible d'envisager une modulation du traitement (voir le site du CRI).

Association française de lutte antirhumatismale (AFLAR) : aflar.unice.fr.
Association française des polyarthritiques (AFP) : www.polyarthrite.org.
Association nationale de défense contre l'arthrite rhumatoïde (ANDAR) : www.polyarthrite-andar.com.
Association de recherche sur la polyarthrite (ARP) : www.arp-fr.org.

ANTI-TNF-ALPHA (2)

■ Infliximab

REMICADE					
PR de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le **méthotrexate** Formes sévères de spondylarthrite ankylosante Maladie de Crohn active et sévère Adulte : 3 mg/kg en perfusion IV, d'une durée de 2 h, suivie de perfusions supplémentaires les 2, puis 6, puis 8 sem. suivantes, en association au **méthotrexate**	1 fl. 100 mg	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Anticorps monoclonal chimérique qui se lie aux formes solubles et transmembranaires du TNF-alpha, il diminue la réaction inflammatoire synoviale et les destructions ostéo-cartilagineuses.

INDICATIONS

• *Polyarthrite rhumatoïde* : en association avec le **méthotrexate**. Réduction des signes et symptômes, mais aussi amélioration des capacités fonctionnelles, chez :
– les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le **méthotrexate**, a été inappropriée ;
– les patients ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le **méthotrexate** ni les autres **DMARD**.
• *Spondylarthrite ankylosante* chez les patients qui ont des signes axiaux sévères, des marqueurs sérologiques de l'activité inflammatoire élevés et qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.
• *Rhumatisme psoriasique* actif et évolutif chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate aux **DMARD** (*Disease Modifying Antirheumatic Drug*) :
– en association avec le **méthotrexate** ;
– ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au **méthotrexate** ou chez lesquels il est contre-indiqué.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients. Septicémie ou risque. Éviter en cas d'infection évolutive, chronique ou localisée. Éviter en cas de maladie démyélinisante ou de risque, en cas d'insuffisance cardiaque.
Grossesse et **allaitement** : déconseillé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La survenue possible de réactions aiguës liées à la perfusion, dont des chocs anaphylactiques et des réactions d'hypersensibilité retardée, qui peuvent survenir dès les premières secondes de la perfusion ou durant les quelques heures qui la suivent, en particulier lors des premières perfusions, impose l'arrêt de la perfusion et un traitement adapté. Les réactions mineures imposent de ralentir le débit, et peuvent éventuellement être prévenues ultérieurement par l'administration d'un **antihistaminique** ou de **paracétamol**.
Écarter une infection évolutive, dont la tuberculose, avant de commencer le traitement. L'arrêter en cas d'infection grave, de varicelle, de réaction allergique, de pancytopénie.
Prudence en cas d'insuffisance cardiaque congestive (risque d'aggravation).
Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement.

ANTI-TNF-ALPHA (3)

EFFETS SECONDAIRES

Très fréquemment, réactions liées à la perfusion (*cf.* supra) : fatigue, douleur thoracique, fièvre ou frissons, prurit ou urticaire, bouffées de chaleur, hypo ou hypertension, dyspnée, beaucoup plus rarement réactions anaphylactiques. Ces signes peuvent survenir également quelques jours après la perfusion (hypersensibilité retardée).
Infections virales fréquentes : grippe, herpès.
Infections des voies respiratoires, fréquentes.
Infections graves, peu fréquentes : septicémie, abcès, cellulite, mauvaise cicatrisation, infection bactérienne. Tuberculose, infection fongique.
Hématologie : anémie, leucopénie, lymphadénopathie, lymphocytose, lymphopénie, neutropénie, thrombocytopénie.
Réactions allergiques cutanées fréquentes : rash, prurit, urticaire, sudation augmentée, sécheresse cutanée. Autres réactions cutanées plus rares.
Formation d'anticorps anti-infliximab, d'auto-anticorps et exceptionnellement apparition d'un syndrome lupique.
Fréquemment : céphalées, vertiges, étourdissement. Peu souvent : dépression, confusion, agitation, amnésie, apathie, nervosité, somnolence. Rarement : convulsions, épisodes de démyélinisation du type SEP ou localisée (névrite optique, myélite transverse).
Fréquemment : syncope, bradycardie, arythmie, palpitations, vasospasme, cyanose, thrombophlébite, ischémie périphérique, aggravation d'une insuffisance cardiaque. Anomalies de la fonction hépatique, fréquentes (à surveiller).
Fréquemment : nausée, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie ; peu fréquemment : constipation, reflux gastro-œsophagien, chéilite, cholécystite.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

On ne dispose pas d'études particulières. Dans les essais cliniques, aucune interaction n'a été observée avec les **glucocorticoïdes**, les **salicylés**, les **AINS**, les **analgésiques** ou le **méthotrexate**.

ANTI-TNF-ALPHA (4)

■ Adalimumab

HUMIRA					
1 dose unique de 40 mg toutes les 2 sem. par voie SC, en association avec le **méthotrexate**	2 ser. prér. 40 mg (0,8 mL)	1137,06	I	65 %	568,53
	2 stylos prér. 40 mg (0,8 mL)	1137,06	I	65 %	568,53

PROPRIÉTÉS

L'**adalimumab** se combine avec, et bloque, les récepteurs du TNF ; il diminue ainsi la réaction inflammatoire synoviale et les destructions ostéo-cartilagineuses.

INDICATIONS

Traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. Pour le traitement d'induction, ***HUMIRA*** doit être administré en association avec des corticoïdes. ***HUMIRA*** peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance aux corticoïdes ou lorsque la poursuite du traitement corticoïde n'est pas appropriée.

En association au **méthotrexate** :

• *Polyarthrite rhumatoïde* :

– forme modérément à sévèrement active de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le **méthotrexate**, est inadéquate ;

– forme sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le **méthotrexate**.

• *Rhumatisme psoriasique* actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate.

• *Spondylarthrite ankylosante* sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.

CONTRE-INDICATIONS

• Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

• Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis et infections opportunistes.

• Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV).

Grossesse : l'administration d'**adalimumab** n'est pas recommandée pendant la grossesse. Les femmes en mesure de procréer doivent utiliser une méthode de contraception appropriée et la poursuivre pendant 5 mois au moins après la dernière administration d'***HUMIRA***.

Allaitement : comme les immunoglobulines humaines passent dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 5 mois après la dernière administration d'***HUMIRA***.

ANTI-TNF-ALPHA (5)

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'administration de **méthotrexate** doit être continuée pendant le traitement par ***HUMIRA***.

Le traitement par ***HUMIRA*** doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique ou de la spondylarthrite ankylosante (sur une ordonnance de « médicament d'exception »). Une carte spéciale de surveillance sera remise aux patients traités par ***HUMIRA***.

Après une formation correcte à la technique d'injection, les patients peuvent s'auto-injecter ***HUMIRA***, sous le couvert d'un suivi médical approprié. La réponse clinique est habituellement obtenue en 12 sem. de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

• *Infections*

– Dépister des infections (y compris la tuberculose, voir encadré) avant, pendant et après le traitement par ***HUMIRA***.

– Ne pas commencer le traitement tant que les infections évolutives, y compris les infections chroniques ou localisées, ne sont pas contrôlées.

– En cas d'apparition d'une infection grave, l'administration d'***HUMIRA*** doit être interrompue jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

• *Événements neurologiques*

La prudence est recommandée avant de traiter avec ***HUMIRA*** les patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central, préexistante ou de survenue récente.

• *Réactions allergiques*

En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration d'***HUMIRA*** doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre.

• *Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs*

Dans l'état actuel des connaissances, la possibilité d'un risque de développer des lymphomes ou autres maladies malignes chez les patients traités par **anti-TNF** ne peut être exclue.

Une prudence accrue devra être observée lorsqu'on envisage un traitement des patients avec antécédents de tumeurs malignes par ***HUMIRA***.

• *Réactions hématologiques*

Des effets indésirables du système sanguin comprenant des cytopénies médicalement significatives ont été peu souvent observés avec ***HUMIRA***. Il doit être conseillé à tous les patients de demander immédiatement un avis médical s'ils ont des signes ou des symptômes suggérant des troubles sanguins (par exemple : fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur) sous ***HUMIRA***. L'arrêt du traitement par ***HUMIRA*** devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies sanguines significatives seront confirmées.

• *Vaccinations*

Chez la plupart des patients recevant ***HUMIRA*** est apparue une réponse immunitaire efficace aux vaccins utilisant des polysaccharides pneumococciques.

Compte tenu du manque de données, il est recommandé d'éviter d'associer des vaccins vivants et ***HUMIRA***.

• *Insuffisance cardiaque congestive*

Le traitement par ***HUMIRA*** doit être arrêté chez les patients présentant de nouveaux symptômes ou une aggravation de leurs symptômes d'insuffisance cardiaque congestive.

• *Processus auto-immuns*

Le traitement par ***HUMIRA*** peut entraîner la formation d'anticorps auto-immuns. L'impact d'un traitement à long terme par ***HUMIRA*** sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu.

• *Chirurgie*

La longue demi-vie de l'**adalimumab** doit être prise en compte si une intervention chirurgicale est prévue. Un patient traité par ***HUMIRA*** nécessitant une intervention chirurgicale doit être attentivement surveillé afin de dépister des infections et des actions appropriées doivent être entreprises.

ANTI-TNF-ALPHA (6)

EFFETS SECONDAIRES

Les réactions au point d'injection (érythème et/ou prurit, saignement, douleur ou tuméfaction) sont fréquentes mais ne conduisent généralement pas à l'arrêt du médicament.

Les infections sont assez fréquentes, en particulier celles des voies respiratoires supérieures. Certaines peuvent être graves, et sont redoutées : tuberculose, infections opportunistes.

Moins fréquentes : infections des voies respiratoires basses, urinaires, à virus herpès, grippe, mycoses superficielles ; parfois infection articulaire, infections des plaies, abcès, infection de la peau (cellulite et impétigo), infections pileuses (furoncles, anthrax), périonyxis, éruption pustuleuse, infection dentaire et du parodonte, otite, gastroentérite, candidose oropharyngée, infection vaginale.

Troubles sanguins et du système lymphatique : lymphopénie, anémie, et moins souvent, leucopénie, leucocytose, lymphadénopathie, neutropénie, thrombocytopénie.

Troubles du système nerveux et psychiatriques : céphalées, sensations vertigineuses, paresthésies.

Troubles visuels, conjonctivite, inflammation oculaire (y compris œdème, douleur, rougeur), œdème palpébral, glaucome, blépharite, sécheresse oculaire.

Hypertension artérielle.

Toux, douleur nasopharyngée, congestion nasale.

Troubles gastro-intestinaux :

– fréquents : nausée, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, ulcération buccale ;

– peu fréquents : vomissements, ballonnements, constipation, reflux gastro-oesophagien, gastrite, colite, saignements hémorroïdaux, hémorroïdes, œdème buccal, douleurs dentaires, sécheresse de la bouche, gingivite, ulcération de la langue, dysphagie, stomatite (y compris stomatite aphteuse).

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :

– fréquents : rash, prurit, rash érythémateux, rash prurigineux, perte des cheveux ;

– peu fréquents : rash maculeux ou papuleux, peau sèche, eczéma, dermatite, hyperhidrose, psoriasis, lésion cutanée, urticaire, ecchymoses et contusions accrues, purpura, acné, ulcération de la peau, angio-œdème, réaction cutanée, anomalie unguéale, sueurs nocturnes, réactions de photosensibilité, exfoliation cutanée.

Troubles rénaux et urinairespeu fréquents : hématurie, dysurie, énurésie nocturne, pollakiurie, douleur rénale.

Fatigue (incluant asthénie et malaise), syndrome grippal.

Anomalies biologiques :

– fréquente : augmentation des enzymes hépatiques ;

– peu fréquents : augmentation des triglycérides, allongement du temps de céphaline activé partiel, augmentation des phosphatases alcalines, de la CPK, de la LDH ; diminution du potassium sanguin ; neutropénie ; augmentation de l'urée sanguine, de la créatinine sanguine, albumine urinaire ; anticorps ADN positif, anticorps antinucléaire positif.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'administration d'***HUMIRA*** sans **méthotrexate** a entraîné une augmentation de la formation d'anticorps et une augmentation de la clairance de l'**adalimumab**.

L'administration simultanée d'**anti-TNF-alpha** et d'**anakinra** n'est pas recommandée (majoration du risque infectieux).

ANTI-TNF-ALPHA (7)

■ Abatacept

ORENCIA					
1 inj. IVL en 30 min > 60 kg : 500 mg 60-100 kg : 750 mg > 100 kg : 1 000 mg 2 et et 3e inj. les 2e et 4e sem. puis 1 inj. toutes les 4 sem.	1 fl. pdre 250 mg + ser.		I		

PROPRIÉTÉS

L'**abatacept** diminue l'activation des lymphocytes T et la production spécifique du TNF alpha, de l'IFN (interféron) gamma et de l'IL-2 (interleukine 2) par les lymphocytes T ; il diminue ainsi la réaction inflammatoire synoviale et les destructions ostéo-cartilagineuses.

INDICATIONS

En association au **méthotrexate** : polyarthrite rhumatoïde, forme modérément à sévèrement active de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond incluant au moins un **anti-TNF**, est insuffisante.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis et infections opportunistes.
- **Grossesse**.
- **Allaitement** : comme les immunoglobulines humaines passent dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 14 sem. après la dernière administration d'***ORENCIA***.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement par ***ORENCIA*** doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique ou de la spondylarthrite ankylosante (sur une ordonnance de « médicament d'exception »).

- *Infections :*

– dépister des infections (y compris la tuberculose, voir encadré page suivante) avant, pendant et après le traitement par ***ORENCIA*** ;

– ne pas commencer le traitement tant que les infections évolutives, y compris les infections chroniques ou localisées, ne sont pas contrôlées ;

– en cas d'apparition d'une infection grave, l'administration d'***ORENCIA*** doit être interrompue jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

- *Événements neurologiques :*

La prudence est recommandée avant de traiter avec ***ORENCIA*** les patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central, préexistante ou de survenue récente.

- *Réactions allergiques :*

En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration d'***ORENCIA*** doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre.

- *Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs :*

Dans l'état actuel des connaissances, la possibilité d'un risque de développer des lymphomes ou autres maladies malignes chez les patients traités par **anti-TNF** ne peut être exclue. Une prudence accrue devra être observée lorsqu'on envisage un traitement des patients avec antécédents.

ANTI-TNF-ALPHA (8)

Anti-TNF-alpha et tuberculose

Avant l'instauration du traitement par anti-TNF-alpha, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche d'infection tuberculeuse active ou non (latente).

Ce bilan doit comprendre un interrogatoire médical complet avec recherche des antécédents personnels de tuberculose ou d'exposition antérieure possible à des sujets atteints de tuberculose active et/ou d'un traitement immunosuppresseur actuel ou ancien.

Une intradermoréaction à la tuberculine et une radiographie pulmonaire doivent être effectuées chez tous les patients (conformément aux recommandations locales).

Il est conseillé de noter la réalisation de ces tests dans la carte de surveillance du patient.

Le test dermique à la tuberculine peut donner des faux négatifs, notamment chez les patients gravement malades ou immunodéprimés. L'intradermoréaction est actuellement considérée comme significative à partir de 5 mm d'induration.

En cas de diagnostic d'une tuberculose active, le traitement par **anti-TNF-alpha** ne doit pas être instauré.

En cas de diagnostic d'une tuberculose latente, une prophylaxie antituberculeuse appropriée, conforme aux recommandations locales, doit être mise en œuvre avant de commencer le traitement. Dans un tel cas, il convient de bien peser les bénéfices et les risques du traitement par **anti-TNF-alpha**.

Les patients devront être informés qu'il leur faudra consulter leur médecin en cas de survenue de signes ou symptômes (par exemple toux persistante, cachexie/amaigrissement, fébricule), évocateurs d'une infection tuberculeuse, pendant ou après le traitement.

ANTAGONISTE DU RÉCEPTEUR DE L'IL-1

■ Anakinra

KINERET					
PR de l'adulte, en association au **méthotrexate**, en cas de réponse inadéquate au **méthotrexate** seul Adulte : 100 mg, 1 fois/j, en injection SC Alterner les sites d'injection.	7 ser. 100 mg préremplies à 0,67 mL	244,88	I	65 %	34,98

PROPRIÉTÉS

Forme recombinante de l'antagoniste spécifique du récepteur de l'interleukine-1 (IL-1) humaine (IL-1 Ra), agent immunosuppresseur, il diminue la réaction inflammatoire synoviale et les destructions ostéo-cartilagineuses.

INDICATIONS

Traitement de la PR de l'adulte, en association au **méthotrexate**, en cas de réponse inadéquate au **méthotrexate** seul.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active, à l'un de ses excipients ou à des protéines provenant ou dérivant d'*E. coli*.
Insuffisance rénale sévère.
Grossesse et **allaitement** : déconseillé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Écarter une infection évolutive, dont la tuberculose, avant de commencer le traitement. L'arrêter en cas d'infection grave, de varicelle, de réaction allergique, de neutropénie.
Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement.

EFFETS SECONDAIRES

Très fréquemment, réactions au site d'injection (érythème, ecchymoses, inflammation, douleur), généralement pendant les premières semaines du traitement seulement.
Très fréquemment : céphalées.
Dans les études cliniques, le risque d'infection grave a été plus élevé chez les patients ayant un antécédent d'asthme.
Hématologie : neutropénie.
Réactions allergiques rares : éruptions maculo-papuleuses ou urticariennes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

On ne dispose pas d'études particulières. Dans les essais cliniques, aucune interaction n'a été observée avec les **glucocorticoïdes**, les **salicylés**, les **AINS**, les **analgésiques** ou le **méthotrexate**.

ANTILYMPHOCYTE B CD20

■ Rituximab

MABTHERA					
Polyarthrite rhumatoïde : 2 perf. IV de 1 000 mg à 2 sem. d'intervalle. Évaluation de la réponse à la 16e sem. Retraitement à partir de la 24e sem. chez les sujets initialement répondeurs. *Lymphomes non hodgkiniens :* 375 mg/m² x 1/sem. à adapter au protocole de chimiothérapie (CHOP ou CVP)	2 fl. de 10 mL à 100 mg 1 fl. de 50 mL à 500 mg	HOP HOP	I I		

PROPRIÉTÉS

Anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 qui, en inhibant l'antigène CD20 des lymphocytes B, diminue la réaction inflammatoire synoviale et les destructions ostéo-cartilagineuses.

INDICATIONS

En association au **méthotrexate** : traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un **anti-TNF-alpha**.

CONTRE-INDICATIONS

Hypogammaglobulinémie, infections sévères actives et insuffisance cardiaque sévère.
Grossesse et allaitement : comme les IgG passent la barrière placentaire et dans le lait, l'utilisation de **rituximab** ne devra être envisagée au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu paraît supérieur au risque potentiel ; l'allaitement est contre-indiqué.
Les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement et pendant 12 mois après son arrêt.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les patients doivent recevoir 100 mg de **méthylprednisolone** par voie IV pendant 30 min avant ***MABTHERA*** pour diminuer la fréquence et la sévérité des réactions lors des perfusions.
La présence d'anticorps humains antichimériques peut être associée à une aggravation des réactions liées à la perfusion ou à des réactions allergiques suivant la seconde perfusion des traitements ultérieurs.
Toutes les vaccinations devront être terminées au moins 4 sem. avant la première administration de ***MABTHERA***. Les vaccins vivants sont déconseillés en cas de déplétion en lymphocytes B.

EFFETS SECONDAIRES

- Réactions lors des perfusions dans 30 à 35 % des cas (première perfusion) : HTA ou hypotension, nausées, fièvre, rash, prurit, urticaire, rhinite.
- Certains patients ont développé des anticorps humains antichimériques.
- Légère augmentation des infections sévères, mais on n'a pas constaté sous **rituximab** d'infections opportunistes. Réactivation d'une hépatite B.
- La survenue d'une neutropénie en règle tardive a été constatée dans 8 % des cas.
- Arthralgies, douleurs ostéo-musculaires.
- Beaucoup plus rares : asthénie, troubles digestifs, neurologiques.
- Il n'y a pas à l'heure actuelle d'élément en faveur d'une augmentation possible du risque d'affection néoplasique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Peu documentées, elles n'ont pas été relevées pour l'utilisation du **méthotrexate** et autres traitements de fond "classiques", des **AINS**, de la corticothérapie.

RHUMATISME PSORIASIQUE

Rattacher une mono-arthrite, ou une polyarthrite séro-négative à un psoriasis n'est pas toujours facile, faute d'évoquer ce diagnostic et de rechercher systématiquement les lésions cutanées en leurs sièges de prédilection : cuir chevelu, coudes et genoux, ongles et région périunguéale.

En général le psoriasis et l'atteinte articulaire ont une évolution parallèle ; ce fait n'est cependant pas constant, et le rhumatisme peut même précéder le psoriasis.

L'évolution est très capricieuse, et d'une façon schématique le rhumatisme psoriasique évolue :

– soit, et souvent, sous une forme mono- ou oligo-articulaire peu invalidante ;

– soit comme une polyarthrite rhumatoïde particulière par son atteinte asymétrique et la localisation aux articulations interphalangiennes distales (IPD) ;

– soit comme une spondylarthrite (rhumatisme axial) ;

– parfois les deux.

Le traitement est fonction de l'intensité des symptômes, des modalités évolutives, périphérique ou axiale (*cf.* Polyarthrite rhumatoïde et Spondylarthrite ankylosante), avec quelques particularités que nous soulignerons.

Formes mineures

On prescrit un traitement AINS, à dose suffisante, associé à des **antalgiques** à base de **paracétamol**, et éventuellement un **traitement local** (infiltration de **corticoïdes**, en évitant de piquer une lésion cutanée ; synoviorthèse, etc.).

Formes installées

Elles relèvent souvent d'un **traitement de fond** comme dans la polyarthrite rhumatoïde, avec certaines précautions.

Produits les plus utilisés

Ils ont fait preuve d'efficacité et d'une tolérance acceptable :

– la **sulfasalazine**, dans les formes de moyenne gravité ; la posologie peut parfois atteindre 3 g/j ;

– le **méthotrexate**, par voie parentérale dans les formes sévères qui peuvent justifier son utilisation rapide (avec les précautions d'usage, en particulier chez le sujet jeune). On peut rappeler que le **méthotrexate** a souvent aussi un effet bénéfique sur le psoriasis.

Autres médicaments

Ils peuvent être utilisés, mais leur efficacité semble moindre et ils imposent des **précautions** liées au psoriasis.

• Les **corticoïdes** par voie générale sont déconseillés par les dermatologues, car ils risquent de déstabiliser le psoriasis ; leur emploi doit rester exceptionnel.

• Les **antipaludéens** sont contre-indiqués de façon habituelle car ils peuvent aggraver le psoriasis (au moins initialement), et être responsables d'une érythrodermie.

• Les **sels d'or** sont classiquement écartés en cas de psoriasis pustuleux ; dans les formes habituelles, il est indispensable de surveiller rigoureusement la peau et d'arrêter ce traitement au moindre incident cutané.

• Les **salicylés** doivent être utilisés avec réserve car ils risquent d'aggraver les psoriasis pustuleux.

• Les **rétinoïdes** sont peu utilisés, car d'action lente, et s'accompagnant d'effets indésirables qui rendent difficile la poursuite d'un traitement prolongé.

Formes graves

Ce sont les formes ayant échappé aux thérapeutiques précédentes.

Elles peuvent justifier la prescription d'**anti-TNF-alpha** (***ENBREL***, ***REMICADE***, ***HUMIRA***) [1] et des biothérapies employées dans la polyarthrite rhumatoïde.

CONSENSUS

[1] Recommandations pour l'utilisation des anti-TNF-alpha dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique, *SFR et CRI*, 2007, www.rhumatologie.asso.fr, www.crinet.com

SYNDROME DE FIESSINGER-LEROY-REITER

C'est un rhumatisme inflammatoire caractérisé par une triade symptomatique : **syndrome conjonctivo-urétro-synovial** survenant ou non au décours d'un épisode entérocolitique.
Un prélèvement génital ou un sérodiagnostic des *Chlamydiae* est utile pour préciser l'étiologie. L'arthrite du syndrome de FLR, qui est l'exemple caractéristique des **arthrites réactionnelles**, est en effet fréquemment secondaire à une infection par *Chlamydia trachomatis*, mais d'autres germes peuvent être en cause.
La recherche de l'antigène HLA-B 27 a un intérêt relatif, mais peut être utile pour étayer un diagnostic difficile.

Il faut connaître l'évolution possible, à long terme, vers un tableau de spondylarthrite ankylosante.

Traitement de la phase aiguë

• Le repos est souvent nécessaire.
• Les **antalgiques** à dose suffisante sont utiles.
• Les **AINS** représentent le traitement essentiel :
– soit un **oxicam** : **piroxicam**, ***BREXIN*** : 1 cp. 1 ou 2 fois/j pendant 2 j, puis 1 cp./j pendant 4 à 8 j ; ou un autre **oxicam** de la même façon : ***FELDÈNE 20 mg***, ***CYCLADOL***, ***TILCOTIL***, ***MOBIC 15 mg*** ;
– soit un **dérivé aryl-carboxylique**, par exemple : pendant les 2 à 6 premiers jours, **diclofénac**, ***VOLTARÈNE*** 50 mg, ou **kétoprofène**, ***PROFÉNID 100 mg*** : 1 cp. aux 3 repas, ou générique ;
– ensuite une posologie inférieure sera prescrite chaque fois que possible, jusqu'à la fin de la poussée (recherche de la dose minimale active) ;
– la **phénylbutazone**, très active, pourra être employée dans les formes rebelles aux autres **AINS** ; cette indication dispose de l'AMM.

• L'antibiothérapie ne constitue pas, classiquement, le traitement de la poussée du syndrome de FLR, dont les manifestations articulaires ne sont pas influencées, mais celui d'une éventuelle infection génitale, en particulier à *Chlamydiae*. Dans ce cas on prescrira la **tétracycline**, ou la **doxycycline**, sans omettre de traiter le partenaire. Certains, toutefois, estiment justifié de traiter par **antibiotiques**, pendant 3 mois, toutes les arthrites réactionnelles dont le germe est identifié, en particulier *Chlamydiae*.
En cas de récidive d'une urétrite, l'antibiothérapie précoce semble très utile car elle diminuerait la fréquence des rechutes articulaires.

Traitement de la poussée durable, installée

On peut être conduit à prescrire un traitement de fond comme dans la polyarthrite rhumatoïde, et en particulier la ***SALAZOPYRINE***.
En cas d'évolution vers une spondylarthrite, le traitement rejoint celui de cette affection.

Mesures générales

Le malade pourra encore bénéficier :
– des mesures de protection orthopédique pour éviter les attitudes vicieuses ;
– de la rééducation précoce et active ;
– de synoviorthèses si l'atteinte d'une articulation a tendance à évoluer vers la chronicité.

La place des infiltrations locales de cortisoniques est discutée, en raison de la mise en évidence d'un agent septique dans les prélèvements faits au cours de certaines arthrites réactionnelles. Elles sont néanmoins possibles et souvent utiles, et peuvent être encadrées par une antibiothérapie.

SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE (1)

Le traitement anti-inflammatoire n'est que symptomatique. Il est habituellement réservé aux seules poussées douloureuses de la maladie. Son efficacité se juge avant tout sur la clinique : disparition des douleurs. Appliqué précocement, il permet de raccourcir la durée des poussées en diminuant l'inflammation et, par-là même, de freiner probablement l'évolution vers l'ankylose du rachis, qui n'est pas inéluctable.

Traitement médical

En poussée évolutive

- Repos, en fonction de la poussée.
- **AINS**, qui sont la prescription de base.

Leur choix est fonction des préférences personnelles mais aussi de l'efficacité et de la tolérance propres au malade :
– soit un **oxicam** : ***FELDÈNE 20 mg***, ou ***BREXIN***, ou ***CYCLADOL***, ou ***TILCOTIL***, ou ***MOBIC 15 mg*** ;
– soit un **dérivé aryl-carboxylique** : ***VOLTARÈNE***, ou ***PROFÉNID***, ou ***CEBUTID***, ou ***LODINE***, ou ***NAPROSYNE***, ou ***APRANAX***.
La posologie doit être adaptée : à dose d'emblée suffisante, poursuivie jusqu'au contrôle de la poussée, puis diminution progressive, à la **recherche de la dose minimale active**, jusqu'à la fin de la poussée.

> La **phénylbutazone** est le médicament le plus efficace mais à la toxicité habituelle s'ajoute un risque d'agranulocytose ; on doit la réserver aux formes rebelles et la prescrire en cures courtes (10 j), si possible.

En dehors des poussées

Le traitement est adapté à chaque cas particulier et doit être le moins agressif possible :
– malades n'ayant aucune manifestation clinique : l'abstention paraît légitime ;
– malades ayant une vie quasi normale, grâce à la prise d'**aspirine** : 1 ou 2 g/j ;
– malades stabilisés grâce à de petites doses d'un **AINS** ;
– dans tous les cas les mesures orthopédiques sont indispensables.
Les spondylarthrites ankylosantes graves font partie des affections de longue durée donnant droit à une prise en charge à 100 % par la sécurité sociale.

Indications particulières

Les arthrites des membres, peu sensibles au traitement général, peuvent bénéficier :
– d'infiltrations intra-articulaires de corticoïdes : avec l'asepsie de rigueur, 1 à 1,5 mL de **cortivazol** (***ALTIM***) ou de **triamcinolone** (***HEXATRIONE***), etc.,
– ou même, dans certaines formes évoluant sur un mode chronique, d'une synoviorthèse comme dans la polyarthrite rhumatoïde.
Certaines poussées très invalidantes et rebelles d'arthrite sacro-iliaque peuvent aussi bénéficier de l'injection intra-articulaire, sous contrôle radiologique, d'un dérivé corticoïde.

Complications évolutives, formes sévères

- Traitement « de fond », comme dans la polyarthrite rhumatoïde : ***SALAZOPYRINE*** ou ***MÉTHOTREXATE BELLON*** (avec prudence chez les sujets jeunes), voire les nouveaux produits utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, **anti-TNF-alpha** : **étanercept** (***ENBREL***), **adalimumab** (***HUMIRA***) et **infliximab** (***REMICADE***) [1].
- Arthroplastie en cas de coxite sévère, malgré le risque, après l'intervention, d'une tendance à l'ankylose.
- Immobilisation plâtrée ou en matériau thermoplastique, en cas de fracture sur une colonne bambou.

SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE (2)

Traitement orthopédique

Les mesures orthopédiques ont une place importante dès le début de l'affection, et même en dehors des poussées, permettant de prévenir ou de limiter les conséquences d'une ankylose en mauvaise position.

• Coucher sur un plan dur (interposition éventuelle d'une planche entre matelas et sommier) ; il faut tolérer un mince traversin.

• Des mouvements en extension lutteront contre la tendance à la cyphose dorsale.

• Gymnastique posturale, dos au mur, le corps touchant le mur par les talons, les épines iliaques postérieures, les omoplates et l'occiput. La mesure de la flèche entre le mur et le creux de la nuque étant l'élément de surveillance.

• Exercices respiratoires quotidiens visant à limiter la diminution de l'amplitude respiratoire.

• Prescription éventuelle de 15 séances de kinésithérapie, 1 ou 2 fois/an, pour faciliter la compréhension et le suivi des conseils précédents.

Critères diagnostiques de New York modifiés de spondylarthrite ankylosante

• Critère radiologique
– Sacro-iliite de grade ≥ 2 si sacro-iliite bilatérale ou
– Sacro-iliite de grade ≥ 3 si sacro-iliite unilatérale

• Critères cliniques (au moins 1)
– Lombalgies et raideur lombaire de plus de 3 mois améliorées par l'activité physique et non soulagées par le repos.
– Limitation de la mobilité du rachis lombaire dans le plan sagittal et frontal.
– Limitation de l'expansion thoracique par rapport aux valeurs de sujets de même âge et même sexe.

CONSENSUS

[1] Recommandations pour l'utilisation des anti-TNF-alpha dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique, *SFR et CRI*, 2007, www.rhumatologie.asso.fr, www.crinet.com

RHUMATISME POST-ANGINEUX, POST-STREPTOCOCCIQUE

Nous n'envisagerons ici ce cadre, relativement **rare par rapport aux autres rhumatismes**, qu'en raison des incidences thérapeutiques qui lui sont propres : la nécessité d'un traitement antibiotique par la **pénicilline**.
En particulier lorsque l'atteinte articulaire, généralement subaiguë, a été précédée d'une angine, ou d'un état infectieux, ou lorsque l'on découvre une ascension **significative** du taux des antistreptodornases ou des antistreptokinases, plus spécifique que l'élévation des antistreptolysines O.

Si le tableau est proche de celui du rhumatisme articulaire aigu, surtout chez l'adulte jeune ou l'adolescent, il semble préférable de le traiter comme tel.

Traitement

Traitement anti-inflammatoire

Il repose surtout sur l'**acide acétylsalicylique**, à la dose de 3, voire 4 g/j (qui sera réduite progressivement après la 6e sem. pour éviter un rebond), plus que les **AINS**.

La corticothérapie n'est employée que dans les rares formes évoluant comme un RAA, en cas de localisation cardiaque.

Pénicilline

Elle transforme l'évolution
Pénicilline G, 2 à 4 M UI/j par voie IM pendant 10 à 15 j environ.
• Ou, par voie orale : **amoxicilline** (***CLAMOXYL*** ou générique) : 1 gél. à 500 mg, matin midi et soir, pendant 10 à 15 j.
• Puis, traitement d'entretien pour éviter les rechutes, pendant 3 à 6 mois : soit par ***EXTENCILLINE*** : 1 200 000 UI tous les 15 j, ou 2 400 000 UI toutes les 3 à 4 sem., en inj. IM profonde ; soit par ***ORACILLINE*** : 1 cp./j dosé à 1 million d'unités.
• Lorsque le rhumatisme est guéri (2 à 3 mois) il faut envisager sous pénicillinothérapie la cure des éventuels foyers streptococciques : amygdaliens, dentaires, sinusiens, etc.
• En cas d'allergie à la **pénicilline** on utilisera l'**érythromycine**, à la posologie de 1,5 g/j.

ARTÉRITE TEMPORALE (MALADIE DE HORTON)

Urgence thérapeutique

Elle doit avoir pour objectifs l'efficacité rapide et la prévention des complications dont le malade est menacé :
– l'une rare, mais redoutable et imprévisible : la cécité, en règle définitive ;
– l'autre plus fréquente et de nature iatrogène : les tassements vertébraux de la corticothérapie au long cours.
Comme celle-ci représente le seul traitement, le diagnostic mérite d'être étayé par un examen histologique positif.
La biopsie de l'artère temporale ne doit pas être retardée, ni négativée par quelques jours de corticothérapie. Dans les cas où, malgré un prélèvement suffisant, elle serait négative, il est certes possible de faire une biopsie controlatérale, mais si les arguments cliniques et biologiques sont très évocateurs il est légitime de ne pas attendre pour traiter.
Il est toujours légitime de s'assurer :
– de l'absence de contre-indication, ou des précautions supplémentaires rendues nécessaires par une pathologie associée ;
– que le risque oculaire n'est pas immédiatement menaçant, auquel cas la corticothérapie devrait précéder la biopsie de l'artère temporale.

Traitement

C'est la corticothérapie au long cours.
En pratique le produit le plus utilisé est la **prednisone**, ***CORTANCYL*** (cp. dosés à 1 mg, 5 mg et 20 mg).

> Il est souvent possible (en l'absence de signes fonctionnels oculaires menaçants) de commencer par une posologie de 30 mg/j seulement, dont l'effet est habituellement aussi rapide en 24 à 48 h que la posologie classique de 40 à 60 mg/j.

• La dose journalière peut être fractionnée, en donnant une dose un peu plus forte le soir.
• Cette dose initiale est réduite très progressivement, au début par paliers de 5 mg, toutes les 2 à 4 sem. par exemple, en surveillant parallèlement la VS **et les signes fonctionnels**.
• À partir de 15 mg/j, la réduction des doses doit encore être plus lente, de l'ordre de 1 mg à chaque palier, pour parvenir à une dose d'entretien voisine de 10 mg/j. Ensuite la baisse se fera mg par mg, à un rythme adapté à chaque cas.
• L'ajustement thérapeutique bénéficie d'une participation éclairée du malade.
• En cas de rechute des signes cliniques ou d'augmentation significative de la VS on reviendra à la posologie précédente.
• Le traitement, finalement, a une durée moyenne de 2 à 3 ans, voire plus.
• Sa complication majeure est le tassement vertébral ostéoporotique.

Formes nécessitant de fortes doses de corticoïdes

On peut envisager d'associer d'autres médicaments permettant de réduire la corticothérapie : moins les **antipaludéens de synthèse**, peu efficaces, ou la **dapsone**, relativement iatrogène, que le **méthotrexate** comme dans la polyarthrite rhumatoïde, mais les données publiées ne révèlent pas un haut niveau d'évidence de leur efficacité.

Précautions liées à la corticothérapie

Elles sont d'autant plus impératives qu'il s'agit de sujets âgés ; citons les plus importantes.
• Régime sans sel et surveillance tensionnelle ; apport de potassium.
• Prévention de l'aggravation prévisible de l'ostéoporose du sujet âgé : par apport de **calcium** et de **vitamine D** : ***OROCAL*** D3, ou ***CALTRATE VIT. D3***, de préférence 2 cp./j, voire en y associant un **biphosphonate** (*cf.* Ostéoporose).
• Détection et équilibration éventuelle d'un diabète.
• Surveillance de la tolérance gastrique, en général bonne, et intestinale.
• Surveillance pulmonaire par des clichés thoraciques réguliers pour déceler la survenue ou le réveil d'une tuberculose chez le sujet âgé.

Traitement antiagrégant plaquettaire

Certains le recommandent chez les patients "à risque" :
– signes ischémiques, même fugaces ;
– hyperfibrinogénémie > 6 g/L ;
– thrombocytose > 450 000/mm^3.
Par exemple : **aspirine**, 100 à 300 mg/j, sauf contre-indications.

PSEUDOPOLYARTHRITE RHIZOMÉLIQUE (PPR)

Diagnostic

Le diagnostic de PPR est clinique.

• La raideur douloureuse des ceintures chez un sujet de plus de 60 ans est d'autant plus évocatrice qu'elle est importante au réveil, qu'elle s'accompagne d'une altération de l'état général avec fébricule et amaigrissement, d'une augmentation de la VS et d'une anémie de type inflammatoire.

• L'indication d'une biopsie de l'artère temporale ne paraît pas devoir être systématique, mais réservée aux cas où il existe quelques céphalées. S'il y a des signes histologiques d'artérite giganto-cellulaire, le patient sera traité comme pour une maladie de Horton.

• Le diagnostic avec une polyarthrite rhumatoïde est parfois difficile : soit que la PPR s'accompagne de manifestations articulaires périphériques en plus de l'atteinte des ceintures, soit qu'elle s'accompagne d'une sérologie rhumatoïde positive (assez souvent positive chez des sujets âgés, en dehors de la maladie rhumatoïde) : l'évolution tranchera en règle.

Traitement

La corticothérapie au long cours résume le traitement, comme dans l'artérite temporale, *mais la posologie initiale nécessaire est moindre.*

Traitement initial

On commence par 15 mg/j (voire 20 mg/j) de **prednisone**, ***CORTANCYL***, et l'on diminue mg par mg, par paliers de 4 sem. environ jusqu'à 10 mg.

Il est exceptionnel de prescrire des doses plus élevées.

L'efficacité se juge sur la clinique et sur la normalisation de VS, habituellement retardée par rapport à l'amélioration clinique.

Traitement d'entretien

Il sera poursuivi à la **dose minimale active**, diminuée mg par mg jusqu'à extinction de la maladie, qui peut durer plusieurs années.

L'ajustement thérapeutique bénéficie d'une participation éclairée du malade.

En cas de rechute des signes cliniques ou d'augmentation significative de la VS, on reviendra à la posologie précédente.

Précautions liées à la corticothérapie

Ce sont les mêmes que pour l'artérite temporale, mais les tassements vertébraux ostéoporotiques sont heureusement beaucoup moins fréquents aux doses utilisées dans la PPR.

LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE (1)

L'atteinte pluriviscérale de la maladie lupique explique que le traitement symptomatique tienne une place considérable, parallèlement au traitement « de fond ».

Diagnostic du LES

Le problème essentiel est d'évoquer le diagnostic, que le lupus se présente :
– sous une forme aiguë : maladie évolutive avec signes généraux graves et localisations multiples ;
– ou sous une forme subaiguë ou monosymptomatique (pleurésie, monoarthrite, syndrome néphrotique).

Critères diagnostiques du lupus
- Éruption du visage en aile de papillon.
- Lupus discoïde.
- Photosensibilité.
- Ulcérations buccales ou nasopharyngées.
- Polyarthrite non érosive.
- Pleurésie ou péricardite.
- Atteinte rénale : protéinurie > 0,50 g/j ou cylindres urinaires.
- Atteinte neurologique : convulsions ou psychose.
- Atteinte hématologique : anémie hémolytique avec hyperréticulocytose, ou leucopénie < 4 000/mm³ ou lymphopénie < 1 500/mm³, ou thrombocytopénie < 100 000/mm³.
- Désordres immunologiques : présence de cellules LE ou d'anticorps anti-ADN natif, ou d'anti-Sm ou d'une fausse sérologie syphilitique.
- Présence d'un titre anormal d'anticorps antinucléaires en l'absence de médicaments pouvant en susciter.

La présence de 4 critères sur les 11 permet de retenir le diagnostic de LES avec une très grande sensibilité et spécificité.

Les médicaments susceptibles d'induire un syndrome proche du LES sont très nombreux, dont : ***RIMIFON***, ***TROLOVOL***, ***LARGACTIL***, ***DI-HYDAN***, ***TÉGRÉTOL***, ***ZARONTIN***, ***SECTRAL***, ***TRANDATE***, ***VISKEN***, ***ALDOMET***, etc.

Contraception et LES

On sait actuellement que les œstroprogestatifs peuvent être bien tolérés, non délétères chez les femmes lupiques, mais, si une autre contraception n'est pas souhaitée, les critères de sélection doivent être stricts :
– lupus en rémission ;
– absence d'antécédent thrombotique ou thromboembolique ;
– absence d'anticorps antiphospholipides.

Grossesse et LES

La grossesse est contre-indiquée pendant une poussée.
Elle peut être envisagée après 6 à 12 mois de rémission, et en l'absence d'atteinte cardiaque ou rénale.
En cas de présence d'anticoagulant circulant, il y a un risque accru d'avortement.
En cas d'anticorps anti-SSA il y a un risque de bloc cardiaque congénital chez le fœtus.
Pendant une grossesse, celle-ci sera surveillée comme une grossesse à « haut risque ». Si la patiente est déjà sous corticothérapie, celle-ci sera augmentée en fin de grossesse ; dans le cas contraire elle sera commencée au cours du dernier trimestre.
Il semble recommandé de continuer l'hydroxychloroquine pendant une grossesse car elle n'est pas responsable de toxicité fœtale et diminue l'activité de la maladie.
Après la grossesse il faut déconseiller l'allaitement et attendre plusieurs mois avant d'envisager la diminution de la posologie.

LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE (2)

Un certain nombre de mesures générales doivent être appliquées.
- Se reposer pendant les poussées.
- Éviter la lumière solaire en cas de photosensibilité.
- Éviter les produits allergisants.
- Les vaccinations sont toutefois possibles.

Le traitement médicamenteux est difficile à codifier.

- Il est essentiellement symptomatique et, de ce fait, bien différent dans les formes mineures (formes articulaires ou cutanées), dans les formes « moyennes », et dans les formes graves qui mettent en jeu le pronostic vital.
- Il n'est pas possible de fixer une durée au traitement symptomatique ; il ne doit pas être arrêté brusquement mais progressivement en fonction de l'évolution clinique et biologique.
- Il doit être constamment ajusté au cours de l'évolution, de façon à n'utiliser que la dose minimale nécessaire pour être efficace et pour limiter les effets secondaires.
- Les infections constituent la principale cause de morbidité et de mortalité des patients.

Formes mineures

Par exemple une polyarthrite modérément invalidante, une pleurésie ou péricardite discrètes, l'**aspirine** ou les **AINS** peuvent suffire pour atténuer les symptômes.
Lorsqu'une polyarthrite tend à devenir chronique il est possible, si elle est modérément invalidante, de prescrire comme **traitement de fond** un **antipaludéen de synthèse**.
On prescrit le plus souvent : **hydroxychloroquine** (***PLAQUENIL***) : 1 cp. x 3/j pendant plusieurs semaines, puis diminuer à 2 cp./j pendant plusieurs mois.
À ces doses les traitements au long cours ont une **toxicité oculaire potentielle** et nécessitent une surveillance régulière, avant traitement, puis tous les 6 mois par l'ophtalmologiste.
Des effets indésirables sont possibles.
Rappelons que la **D-pénicillamine** et les **sels d'or** sont contre-indiqués dans le LES.
Dans les formes cutanées les **antipaludéens de synthèse** sont aussi une bonne indication, avec en plus dans le lupus discoïde une pommade à base de **corticoïde**.
La fièvre est souvent favorablement influencée par l'**aspirine**.

Formes plus sévères, ou échappant aux mesures précédentes

La corticothérapie est indispensable : habituellement **prednisone**, ***CORTANCYL*** (cp. à 5 mg et à 20 mg) mais d'autres produits sont possibles, à des doses variables selon la localisation et sa gravité :
- Polyarthrites sévères : 20 à 40 mg/j.
- Anémie hémolytique, purpura thrombopénique : 1 mg/kg/j.
- Péricardite avec gros épanchement, myocardite : 0,50 à 1 mg/kg/j.
- Encéphalopathie lupique : 1 à 1,5 mg/kg/j.
- Glomérulonéphrite proliférative diffuse : 1,5 mg/kg/j pour laquelle certains associent systématiquement un **immunosuppresseur**. La glomérulonéphrite focale peut bénéficier d'une corticothérapie adaptée à son activité. La glomérulonéphrite extramembraneuse ne justifie pas de traitement.
- Vascularites lupiques : 1 mg/kg/j.

La posologie initiale est poursuivie jusqu'au contrôle des symptômes, puis réduite progressivement, cas par cas, par exemple de 10 % par semaine jusqu'à 20 mg/j, puis de façon plus lente.
La prescription associée de ***PLAQUENIL***, en traitement de fond, peut aider à atteindre la dose minimale efficace.
Il faut toujours tenir compte des effets secondaires de la corticothérapie au long cours.

LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE (3)

Formes graves

Dans les formes qui mettent en jeu le pronostic vital immédiat, ou celles qui échappent aux traitements précédents, mais parfois aussi systématiquement pour certains, des **traitements plus agressifs** sont envisagés. Il est certain que **leur emploi nécessite une réflexion particulière pour chaque malade**, une mise en route et une surveillance en milieu hospitalier et spécialisé. Il s'agit :

– des **immunosuppresseurs** : **azathioprine** (***IMUREL***) : 2 à 3 mg/kg/j, ou **cyclophosphamide** (***ENDOXAN ASTA***) : 2,5 à 5 mg/kg/j, ou **chlorambucil** (***CHLORAMINOPHÈNE***) : 0,2 mg/kg/j ou (***MÉTHOTREXATE***) : 2,5 à 5 mg/j, nécessitant une surveillance hématologique et hépatique, une contraception efficace, et une posologie constamment ajustée ; ils peuvent être associés à la corticothérapie ou la relayer ;

– des **plasmaphérèses**, dans les vascularites graves et certaines glomérulonéphrites prolifératives diffuses ;

– des **assauts cortisoniques** (bolus) : par exemple et à titre simplement indicatif : **méthylprednisolone** (***SOLUMÉDROL***) 7,5 à 15 mg/kg/j, pendant 1 à 3 j, en perfusion, avec une surveillance attentive en raison de risques parfois vitaux.

– des biothérapies peuvent être proposées dans des cas particuliers de LES, avec atteinte rénale ou du système nerveux central, réfractaires aux **immunosuppresseur** : **anti-TNF-alpha**, **antilymphocyte B CD20** (voir Polyarthrite rhumatoïde).

Cas particuliers

Les phlébites relèvent des **anticoagulants**. L'hypertension artérielle, l'épilepsie justifient un traitement propre ; il n'y a pas de contre-indication à utiliser si nécessaire les médications susceptibles de favoriser un lupus induit.

Une insuffisance rénale avancée peut nécessiter une hémodialyse ou une transplantation.

PÉRIARTÉRITE NOUEUSE

Le traitement de la périartérite noueuse (PAN) reste un traitement symptomatique, nécessairement adapté à l'expression clinique de la maladie, très diverse dans le regroupement des symptômes, ses modalités évolutives et surtout dans sa gravité.
La fréquence des multinévrites parmi les circonstances révélatrices est connue. Le groupement que réalise l'association d'un amaigrissement rapide, d'une fièvre, de myalgies, d'arthralgies et de multinévrite est très évocateur de PAN.
Parmi les autres signes de la maladie (purpura, asthme) certains ont en outre une valeur pronostique : hypertension artérielle et surtout insuffisance rénale.
Affirmer la PAN repose sur l'examen histologique : par biopsie nerveuse et musculaire, par biopsie d'un élément cutané, ou par biopsie rénale.
La corticothérapie représente le traitement principal qui a permis une augmentation nette des survies à 5 ans, encore faut-il tenir compte de l'évolution spontanée parfois lente et bien tolérée de certaines périartérites noueuses.

Formes de gravité moyenne

La corticothérapie orale peut suffire. Le traitement corticoïde d'attaque, adapté à chaque malade et chaque forme de la maladie, comporte jusqu'à 0,5 à 1 mg/k/j de **prednisone**, ***CORTANCYL*** (cp. à 5 et à 20 mg), pour une période de quelques semaines.
Le traitement d'entretien est adapté en fonction du résultat obtenu, en diminuant la corticothérapie par paliers de 5 mg, sur plusieurs mois en général ; l'association au **cyclophosphamide** (***ENDOXAN ASTA***) peut permettre de diminuer la posologie nécessaire.
Rappelons que la corticothérapie prolongée expose à de nombreux effets secondaires ; les risques de tassements vertébraux ostéoporotiques et de tuberculose, qui sont les plus à craindre, doivent être prévenus.

Formes cliniquement sévères

– Formes avec altération de l'état général, pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
– Multinévrites sévères.
– Insuffisance rénale rapidement progressive.

Assauts cortisoniques (bolus IV)

À titre simplement indicatif : **méthylprednisolone** (***SOLUMÉDROL***) 7,5 à 15 mg/kg/j, pendant 1 à 3 j, en perfusion et avec une surveillance très attentive, puis relais par corticothérapie orale. La prescription de **cyclophosphamide** (***ENDOXAN ASTA***), 400 mg en perfusion, lui est souvent associée.

Immunosuppresseurs

Ils représentent la base habituelle du traitement, en association avec la corticothérapie ; on utilise, soit l'**azathioprine** (***IMUREL***) : 2 à 3 mg/kg/j, soit surtout le **cyclophosphamide** (***ENDOXAN ASTA***), par voie orale : 1 à 2 mg/kg/j ou en perfusion, selon un rythme à discuter en fonction de chaque cas.

Plasmaphérèses, immunoglobuline humaine

Les plasmaphérèses, l'**immunoglobuline humaine** normale (***TÉGÉLINE***), en milieu spécialisé, peuvent donner de bons résultats, seules ou associées aux autres traitements.

PAN secondaire à l'infection par le virus de l'hépatite B

La prise en charge, en milieu spécialisé, associe un traitement antiviral à des échanges plasmatiques.

POLYMYOSITE - DERMATOMYOSITE

La cause de la maladie est toujours inconnue et il n'y a pas de traitement étiologique.
Les possibilités thérapeutiques sont donc limitées à la corticothérapie, au traitement symptomatique des diverses manifestations et complications, et aux tentatives de traitement complémentaire, et elles dépendent toutes de la forme clinique évolutive que prend la maladie.
Parfois, des dermatomyosites sont associées à des tumeurs malignes, à une infection par le VIH, qu'il faut rechercher.

Corticothérapie

Elle est la base du traitement.
Elle est instituée, par voie orale, à forte dose dans les poussées : 1 à 1,5 mg/kg/j de **prednisone** (***CORTANCYL***) (cp. à 5 mg et à 20 mg), pendant plusieurs semaines, avant d'envisager une diminution progressive lorsqu'elle a été efficace, par paliers de 5 mg, ceci sur plusieurs mois en général, le traitement pouvant être indéfiniment prolongé.
Dans les formes cliniquement sévères la corticothérapie par bolus IV pour une courte période semble justifiée, en particulier en cas d'atteinte respiratoire.

Traitements complémentaires

Ils peuvent être institués en général après échec, ou insuffisance, de la corticothérapie, mais parfois d'emblée.
On utilise avant tout le **méthotrexate**, à la dose de 7,5 à 25 mg/sem., en inj. IM (surveillance du même type que dans la polyarthrite rhumatoïde) parfois **azathioprine**, ou **cyclophosphamide**, **ciclosporine**, etc.
Dans certains cas on peut utiliser des injections intraveineuses mensuelles de gammaglobulines polyvalentes, ou des échanges plasmatiques, dont l'indication justifie une décision en milieu spécialisé.
Des essais thérapeutiques ont eu lieu avec certaines biothérapies (**rituximab**).

SCLÉRODERMIE

La cause de la maladie est toujours inconnue et il n'y a pas de traitement étiologique.
Les possibilités thérapeutiques sont donc limitées au traitement symptomatique des diverses manifestations et aux tentatives de traitement de fond, que nous ne ferons que citer.
Elle atteint surtout l'adulte et plus souvent la femme. On peut schématiquement opposer 2 formes de pronostic différent :
– une forme cutanée limitée ;
– une forme cutanée diffuse, plus grave car souvent rapidement compliquée.

Traitements « de fond »

Leur efficacité étant très discutée, leur indication justifie une décision en milieu spécialisé.

Traitements symptomatiques

Ils sont très utiles et doivent être adaptés aux manifestations cliniques ; nous ne ferons que citer les principales d'entre elles :
– le syndrome de Raynaud doit bénéficier de la prescription de **nifédipine** (***ADALATE***) ou d'autres **inhibiteurs des canaux calciques**, et parfois de perfusions de prostacycline dans les cas graves ;
– l'atteinte œsophagienne d'un traitement du reflux et de l'œsophagite ;
– l'atteinte rénale et l'hypertension artérielle relèvent au début des **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** ;
– l'atteinte pulmonaire interstitielle peut parfois bénéficier de la prescription de **cyclophosphamide** (***ENDOXAN ASTA***), au moins temporairement ;
– l'hypertension artérielle pulmonaire, associée à une sclérodermie sans pathologie interstitielle significative associée, peut bénéficier de la prescription de **bosentan** (***TRACLEER***), prescrit et surveillé en milieu spécialisé.

TENDINITES ET TENDINOPATHIES

Définitions

Tendinopathies d'insertion

Les tendinopathies d'insertion sont d'origine avant tout dégénérative, microtraumatiques reconnues ou non, mais parfois le fait de précipitations calcaires (hydroxyapatite), voire de certains rhumatismes inflammatoires (enthésopathies au cours des spondylarthropathies plus que de la polyarthrite rhumatoïde).
Ces tendinopathies d'insertion peuvent être associées à des bursites de voisinage (ténobursites), à une réaction périostée (ténopériostite).

Ténosynovites

La tendinite est associée à une réaction inflammatoire de la gaine du tendon, qui peut elle aussi être d'origine microtraumatique, ou parfois infectieuse.
Elles s'intègrent volontiers dans un tableau de rhumatisme inflammatoire en général évident.

Mesures générales

Le traitement des formes douloureuses de tendinopathies est assez univoque.
- Mise au repos du tendon affecté.
- Traitement anti-inflammatoire allant de l'application d'un gel **AINS**, à la prescription d'un **AINS** par voie orale ou à la réalisation d'une série de 1 à 4 injections locales d'un **corticoïde**, en fonction : de l'intensité des symptômes, de leur durée préalable, de contre-indications éventuelles, de préférences personnelles du patient ou du médecin.

Modalités thérapeutiques

Repos

Il doit être relatif, adapté à l'activité préalable du sujet, mais il concerne plus particulièrement la suspension des mouvements itératifs qui ont favorisé et entretiennent la réaction inflammatoire.
Dans certaines formes une immobilisation par attelle ou orthèse est utile.

Médications antalgiques

Elles peuvent constituer un appoint, en particulier dans les formes réellement hyperalgiques (rares), mais aussi lorsque le traitement AINS est contre-indiqué.
On s'adresse habituellement au **paracétamol**, à la posologie de 1,5 à 3 g/j, seul ou éventuellement associé, par exemple au **dextropropoxyphène** (***DI-ANTALVIC***) : 1 à 2 gél. x 2 à 3/j.

Gels anti-inflammatoires locaux

Ils peuvent être utiles dans les formes très superficielles de tendinopathie, en général d'intensité symptomatique modérée, à condition d'être appliqués régulièrement 2 à 3 fois/j et pendant une durée prolongée, plusieurs semaines habituellement.
On prescrira : **diclofénac** (***VOLTARÈNE ÉMULGEL*** ou ***FLECTOR***) ; ou **piroxicam** (***GELDÈNE***) ; ou **kétoprofène** (***PROFÉNID gel*** ou ***KÉTUM gel***), etc.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Ils représentent, avec les injections locales de **corticoïdes**, l'un des 2 traitements habituellement efficaces des tendinopathies.

> Il est important de respecter leurs contre-indications et précautions d'emploi, d'autant que la prescription doit souvent être prolongée quelques semaines pour éviter un rebond à leur arrêt.

Selon les habitudes personnelles :
– soit un **oxicam**, à la dose de 1/j (et si possible 1/2 seulement, après amélioration) : **piroxicam** (***FELDÈNE 20 mg***) (gélule ou comprimé dispersible), ou ***BREXIN***, ou ***CYCLADOL***, ou **ténoxicam** (***TILCOTIL***), ou générique ;
– soit un dérivé aryl-carboxylique, à posologie adaptée, par exemple **diclofénac**, (***VOLTARÈNE***) (100 à 150 mg/j), ou **kétoprofène** (***PROFÉNID***) (200 à 300 mg/j), etc., ou génériques.

Injections locales de corticoïdes

Elles représentent l'autre traitement habituellement efficace des tendinopathies, à condition de **respecter quelques règles** :
– ne pas répéter le geste s'il n'a pas fait preuve d'efficacité après la 2e injection ;
– effet ayant duré au moins une quinzaine de jours ;
– espacer d'au moins 10 à 20 j les 2 premières injections, et en général plus les suivantes ;
– ne pas dépasser 4 injections pour une série, et d'une façon générale 6 injections pour une période de 12 mois consécutifs (arbitraire) ;
– asepsie rigoureuse et technique bien maîtrisée.

TENDINITES DU MEMBRE SUPÉRIEUR PÉRIARTHRITE SCAPULO-HUMÉRALE

Périarthrite scapulo-humérale (PASH)

Formes habituelles

Le traitement habituel (**AINS** ou injections locales de **corticoïdes**) est efficace, à condition d'être suffisamment poursuivi.

Certaines formes d'emblée hyperalgiques, avec grande impotence, correspondent à une poussée de calcification tendineuse ou dans la bourse adjacente. Elles réagissent très bien et très vite à la prescription d'un **AINS** à la dose maximale autorisée ; une brève corticothérapie par voie orale peut lui être substituée en cas de contre-indication aux **AINS**.

Ici, les infiltrations sont à éviter, au moins les premiers jours, car elles risquent d'accentuer la douleur.

Formes chroniques

Il faut éviter la répétition des infiltrations en particulier si leur action n'est pas durable, éviter les **AINS** lorsque la douleur est modérée.

Quand il est manifeste que l'accrochage tendineux est responsable de la gêne fonctionnelle, on peut envisager un geste chirurgical après bilan radiologique complémentaire (arthroscanner, IRM).

Lorsque la gêne est liée à une calcification, on peut envisager l'aspiration de la calcification sous contrôle radiologique et anesthésie locale.

D'une façon générale la rééducation n'est pas utile en phase douloureuse. Sa meilleure indication concerne les formes chroniques. Elle consiste à apprendre au patient comment mobiliser l'épaule pour éviter l'accrochage du tendon : 15 séances de rééducation avec exercices de décoaptation.

Épicondylite

Formes mineures

Contre la douleur intermittente, avec gêne modérée, on peut essayer pendant quelques semaines le repos relatif (éviter les mouvements de pronosupination, le port de charges coude fléchi), l'application locale 2 à 3 fois/j d'un gel **AINS**.

Formes habituelles, invalidantes

Le traitement comporte :

– en plus du repos (arrêt de l'activité sportive déclenchante, modification du matériel ou du geste : *cf.* ci-après, Tennis elbow) et de l'application éventuelle d'un gel **AINS** ;

– soit un traitement **AINS** par voie générale, souvent pendant plusieurs semaines, s'il s'avère efficace ce qui n'est pas constant ;

– soit, et plus volontiers, un traitement local par infiltration de **corticoïdes**, à condition d'obtenir un résultat favorable.

Formes chroniques et invalidantes

Un traitement chirurgical peut être envisagé, après analyse attentive du cas et appréciation de la gêne réelle, bilan complémentaire (IRM). Le geste consiste en général en la désinsertion des muscles épicondyliens.

En pratique l'intervention chirurgicale est exceptionnellement indiquée dans une maladie qui finit par guérir en 6 mois à 2 ans.

Tennis elbow

Il existe des facteurs favorisants :

– le changement trop rapide de modèle de raquette ;

– certaines raquettes lourdes en tête, trop tendues (> 25 kg), avec un tamis trop petit,

– un manche trop fin ;

– certains mouvements : lift de revers, arrêt trop brusque du geste lors de la frappe ;

– une frappe de balle décentrée, en particulier vers le haut ;

– les balles trop dures.

Il en résulte un excès de vibrations nocives, ce qui déclenche un réflexe de serrage et de préhension violente du manche, d'autant plus fort et plus durable que le grip est petit, et entraîne de ce fait une contracture des muscles épicondyliens et épitrochléens.

Le port d'une coudière, d'un bracelet voire d'une orthèse « anti-épicondylite » semble utile à certains patients.

TENDINITES DU MEMBRE INFÉRIEUR
PÉRIARTHRITE DE HANCHE

Périarthrite de hanche (ou ténobursite trochantérienne, ou tendinite du moyen fessier)

Formes habituelles

Le traitement comportera en plus du ménagement physique :
– soit un traitement AINS par voie générale, souvent pendant plusieurs semaines ;
– soit un traitement local par infiltration de **corticoïdes**, dont le résultat est souvent plus rapide et plus brillant.

> Le produit sera injecté aux points les plus douloureux, en général au contact des versants supérieur et postérieur du grand trochanter, seul ou mélangé à 2 ou 3 mL de **lidocaïne** (***XYLOCAÏNE*** à 1 %), s'il n'y a pas de contre-indication.

Formes traînantes, avec bursite

L'injection pourra être guidée sous échographie.

Tendinite rotulienne

Fréquente chez le sportif, cette ténopériostite de la pointe de la rotule est justiciable de la mise au repos, d'un traitement médicamenteux, d'une physiothérapie. Il est préférable d'éviter, ou de retarder, l'indication d'une infiltration au contact de la pointe de la rotule (risque de rupture) ; dans ce cas, le repos est indispensable, et il faut prévoir pour les sportifs de compétition de remplir un formulaire AUT (autorisation d'usage à des fins thérapeutiques) abrégée, car les corticoïdes font partie de la liste des produits « dopants ».

Tendinite de la patte d'oie

Lorsque le traitement local est choisi, l'injection se fera avec une aiguille fine, au contact du point le plus douloureux de la patte d'oie, ou dans la bourse péritendineuse en cas de bursite associée.

Tendinites achilléennes

Tendinites achilléennes d'insertion

Elles se traduisent par une douleur et un empâtement du tendon à sa terminaison. Elles surviennent surtout chez les sportifs, parfois chez un goutteux ou après traitement antibiotique par une **fluoroquinolone** qui doit être arrêtée.

Le traitement associe le repos (le port de bottillons, d'une petite talonnette, peut être utile), les **antalgiques** et **AINS** selon les modalités habituelles. Les récidives ne sont pas exceptionnelles.
Il est préférable d'éviter les infiltrations de **corticoïdes** au contact du tendon, qui peuvent avoir un effet favorable, mais qui ont été accusées par certains auteurs de favoriser les ruptures tendineuses.
Chez le sportif, diverses méthodes complémentaires sont proposées : ration hydrique importante (2 L au minimum), réduction de l'apport protidique ; semelle thermoformée ; ultrasons ; strapping puis rééducation avec massage transverse profond, étirements du tendon, stretching et réentraînement, etc.
Dans les formes rebelles à un traitement bien conduit et longtemps prolongé, un « peignage chirurgical » du tendon peut parfois être envisagé, qui provoque un épaississement cicatriciel indolore du tendon.

Tendinites achilléennes nodulaires

Variété particulière où existe, au-dessus et à plus de 2 cm de l'insertion, un nodule palpable, douloureux, qui constitue le foyer cicatriciel d'une rupture partielle limitée.
Les infiltrations sont formellement contre-indiquées. Le traitement reste classique par ailleurs.
Dans les formes rebelles et invalidantes, il est possible d'immobiliser le tendon dans une botte de marche en résine, pendant 6 sem.

Ténobursites pré-achilléennes

Elles surviennent plus souvent dans les rhumatismes inflammatoires et peuvent être révélatrices (spondylarthropathies plus que maladie rhumatoïde). Le traitement est celui du rhumatisme en cause, mais un traitement local peut être utilement associé.

Ténobursites superficielles rétro-achilléennes

Elles sont dues au frottement du contrefort des chaussures et justifient un repos, le port de chaussures bien adaptées, un gel **AINS** localement, et plus rarement un bref traitement AINS ou 1 à 2 infiltrations de **corticoïdes** au contact.
Parfois, il existe en plus une déformation de la tubérosité postérieure du calcanéum (maladie de Haglund) qui peut nécessiter une résection chirurgicale.

TALALGIE (ÉPINE CALCANÉENNE) MYOAPONÉVROSITE PLANTAIRE

La myoaponévrosite plantaire ou talalgie plantaire (ou épine calcanéenne, talonnade) est caractérisée cliniquement par une douleur plantaire sous-calcanéenne, survenant lors de la mise en charge.
Elle est le plus souvent d'origine microtraumatique par sollicitation excessive, mais parfois en relation avec une spondylarthropathie.

Traitement

- Repos relatif.
- Port d'une talonnette amortissante (*VISCOGIB* ou *VISCOHEEL*, non remboursées), ou d'une simple talonnette mousse évidée au contact du point le plus douloureux.
- Traitement AINS classique.
- Ou série de 1 à 3 infiltrations locales d'un **corticoïde** au contact. On repère le point le plus douloureux par pression de la face plantaire et de la face interne ; l'aiguille est enfoncée au point douloureux interne, perpendiculairement à la peau, en direction du point douloureux plantaire. Le produit est utilisé seul ou associé à 2 ou 3 mL de **lidocaïne** (***XYLOCAÏNE*** à 1 %). Certains préfèrent faire auparavant une anesthésie du nerf tibial postérieur dans la gouttière rétromalléolaire interne.
En cas d'échec d'une 1re infiltration, il est légitime d'en envisager une 2e sous contrôle échographique.

Évolution

- Il n'est pas rare que les symptômes soient rebelles au traitement ; dans ce cas il faut éviter de multiplier les infiltrations, prescrire les médications à la dose minimale active, insister sur le port d'une talonnette, et patienter.
- Lorsqu'il existe une « épine calcanéenne » sur les radiographies, il faut expliquer au patient qu'elle n'est nullement la cause des douleurs, mais la conséquence des sollicitations myotendineuses et de la réaction inflammatoire. De ce fait l'exérèse chirurgicale de l'épine est bien entendu à proscrire.

TÉNOSYNOVITES

Ténosynovites simples (exsudatives ou crépitantes)

Ce sont des atteintes inflammatoires des tendons et de leurs gaines synoviales. Il faut toujours écarter les ténosynovites infectieuses par porte d'entrée locale, infection génitale, voire tuberculose.
Elles atteignent :
– les extenseurs à la face dorsale du carpe ;
– les radiaux : « aï crépitant » au 1/3 inférieur de la face dorsale de l'avant-bras ;
– les fléchisseurs des doigts, avec ou sans syndrome du canal carpien (*cf.* Syndrome du canal carpien) ;
– les péroniers latéraux, le jambier antérieur, les extenseurs des orteils.
Les ténosynovites réagissent habituellement à la mise au repos, à un traitement AINS par voie générale.
Dans les cas rebelles, ou en cas de contre-indication des **AINS**, une série de 1 à 3 infiltrations de **corticoïdes** est justifiée et efficace.

Ténosynovite sténosante de De Quervain

Elle intéresse les tendons jumelés du long abducteur et du court extenseur du pouce : à la face externe du poignet le long de la styloïde radiale où l'on palpe une zone douloureuse et parfois une tuméfaction dure qui paraît collée à l'os.
Son traitement est d'abord médical :
– soit injection locale d'un **dérivé corticoïde** le long ou si possible dans la gaine (1 à 3 injections à 10-15 j d'intervalle pour une série) ;
– soit **AINS** par voie générale et locale en gel ;
– l'immobilisation du pouce, par un simple bandage immobilisant le pouce, voire par une orthèse du commerce, ou en matériau thermoplastique, laissant libre l'interphalangienne du pouce.
Dans les formes rebelles, on peut avoir recours à la chirurgie : résection de la gaine des tendons.

Ténosynovite nodulaire

Elle est également dénommée « **doigt à ressaut** » ou « à ressort ».
Sur le tendon du fléchisseur profond d'un doigt, au niveau de la métacarpophalangienne surtout, peut se développer un nodule. Celui-ci, pendant son passage dans la coulisse ostéofibreuse, entraîne lors de l'extension du doigt un ressaut douloureux ou un blocage en position de flexion ; le patient doit alors s'aider de l'autre main pour étendre son doigt.
Volontiers d'origine microtraumatique, on le rencontre aussi au cours des rhumatismes inflammatoires.
L'utilisation d'un gel **AINS** est rarement suffisante, en dehors des formes mineures et récentes.
1 à 2 injections locales d'une petite dose d'un **dérivé corticoïde** (de 0,5 à 1 mL) donnent habituellement un bon résultat.
En cas d'échec et de gêne fonctionnelle importante, ce qui est rare, ou de récidives trop fréquentes, le traitement chirurgical est simple et efficace : section de la gaine fibreuse.

SYNDROME DU CANAL CARPIEN

Les manifestations cliniques sont liées à la souffrance du nerf médian dans son trajet au niveau du poignet.

• Accès de paresthésies et d'*engourdissement des doigts* (respectant en général le 5e doigt), accompagnés de *douleurs* très vives pouvant irradier à l'avant-bras, voire au bras.

• Manifestations souvent bilatérales avec *recrudescence nocturne*, fréquemment génératrice d'insomnie, et au réveil, avec impression de gonflement des doigts, et lors de la répétition de certains travaux (couture, tricot, repassage, tenue d'un livre, etc.).

Il est important pour le traitement de s'assurer de l'absence de déficit moteur du court abducteur et de l'opposant du pouce. Dans les formes prolongées, on peut constater une atrophie des muscles de la partie supéro-externe de l'éminence thénar, rarement réversible.

Le diagnostic est essentiellement clinique ; il est exceptionnellement nécessaire en pratique courante de demander un EMG.

Étiologies

Les étiologies de ce syndrome sont nombreuses et utiles à définir pour certaines formes pouvant bénéficier d'un traitement plus spécifique.

• Très souvent il survient pendant ou après la ménopause sans que l'on ne décèle d'autre facteur favorisant.

• Chez la femme jeune il peut être dû à une polyarthrite rhumatoïde, une ténosynovite non spécifique des fléchisseurs des doigts.

• Il se voit aussi au cours ou au décours de la grossesse, dans l'hypothyroïdie, dans l'amylose (primitive, ou du myélome, ou de l'insuffisant rénal chronique en hémodialyse) ou après des traumatismes du poignet ayant modifié l'anatomie osseuse du canal carpien.

• Chez l'homme il peut être d'origine professionnelle, microtraumatique (surmenage des fléchisseurs, justifiant leur mise au repos).

L'évolution est souvent longue, un an ou beaucoup plus, mais se fait par ondes évolutives, et les symptômes sont intermittents et d'intensité très variable.

Traitement symptomatique

Il n'y a pas de traitement médicamenteux efficace par voie générale, sauf parfois les **AINS** en particulier en cas de ténosynovite.

Dans les formes mineures ou simplement paresthésiantes, l'abstention est possible.

Dans les formes douloureuses habituelles : le traitement le plus efficace consiste en une série de 1 à 3 infiltrations de **corticoïdes** dans le canal carpien, à 2 sem. ou plus d'intervalle, au moment d'une poussée douloureuse : 1/2 à 1 ampoule-seringue, soit de **cortivazol** (***ALTIM***), soit de **bétaméthasone** (***DIPROSTÈNE***), etc.

L'injection doit se faire sans résistance.

Dans la forme bilatérale : on injectera le produit, soit du côté le plus douloureux en appréciant le résultat sur les 2 côtés à la consultation suivante, soit des 2 côtés, en fractionnant la dose en 2.

Ce traitement peut être renouvelé 1 ou 2 fois dans l'année, en se fixant une limite, arbitraire : pas plus de 6 doses pour 12 mois consécutifs. Au-delà il est préférable de choisir une solution chirurgicale.

Traitement étiologique

Il est rarement suffisant : mise au repos dans les formes microtraumatiques, correction d'une hypothyroïdie, etc.

Traitement chirurgical

Il n'est qu'exceptionnellement indiqué (5 % des cas environ), sauf cas particuliers : en cas d'échec des infiltrations ou de récidives trop fréquentes, en cas de déficit moteur décelé cliniquement, et de préférence avant l'apparition d'une amyotrophie.

Dans ces cas, une confirmation électrique (EMG) est demandée par le chirurgien, dans un but médico-légal ainsi qu'une radiographie en incidence « canal carpien » pour mettre en évidence une éventuelle anomalie osseuse. Le geste chirurgical consiste en une section du ligament annulaire du carpe, qui libère le nerf médian.

C'est un geste simple, qui peut se faire par abord chirurgical classique ou par voie endoscopique, par un chirurgien entraîné à ces techniques pour ne pas léser le rameau thénarien du médian.

Il peut se faire en ambulatoire sous anesthésie loco-régionale ; les suites sont courtes et les résultats sont habituellement très favorables.

SYNDROME DU TUNNEL MÉTATARSIEN (MALADIE DE MORTON)

Les symptômes traduisent la compression du nerf digital, dans le tunnel métatarsien, entre la tête des métatarsiens des 2e ou 3e espaces : douleur aiguë, en coup de poignard, ou douleurs lancinantes, de siège plantaire antérieur, survenant à la marche et à l'appui antérieur ; paresthésies, et parfois, à l'examen, hypoesthésie en feuillets de livre ; réveil de la douleur par la pression dorsale de l'espace intermétatarsien, ou la flexion dorsale d'un orteil.

Les étiologies sont essentiellement microtraumatiques, favorisées par le port de chaussures trop serrées ou de talons trop hauts, conditions qu'il faudra corriger pour éviter les récidives.

Traitement orthopédique

- Il est toujours utile et parfois suffisant.
- Correction de l'appui défectueux ou traumatisant.
- Port d'une *semelle de décharge avec appui rétrocapital mousse.*

Traitement symptomatique

- Essentiellement infiltration de **corticoïde** dans l'espace intercapito-métatarsien douloureux, par voie dorsale, comme pour les autres syndromes canalaires.
- On peut ajouter 1 mL de **lidocaïne** (***XYLOCAÏNE*** 1 %) dans l'ampoule-seringue de **corticoïde**, pour une plus grande diffusion locale du produit.

Traitement chirurgical

- Neurolyse, très rarement aussi.
- En cas d'échec des méthodes précédentes.
- De préférence après confirmation du diagnostic par une imagerie : échographie par un opérateur entraîné, voire IRM qui peut montrer un névrome ou une bursite.

BURSITES ET HYGROMAS

On appelle **bursite** l'inflammation d'une bourse séreuse, généralement située autour d'une articulation. L'**hygroma** est une variété de bursite caractérisée par son enkystement.

L'inflammation peut être d'origine traumatique ou microtraumatique locale, d'origine rhumatismale (goutte, dépôts calcaires, etc.), mais **parfois d'origine infectieuse** et cette hypothèse doit toujours être évoquée.

Les **localisations les plus fréquentes** sont le coude (bursite rétro-olécrânienne) ; le genou (hygroma prérotulien) ; puis le talon (bursite rétroachilléenne par frottement, et bursite préachilléenne au cours des rhumatismes inflammatoires ; la hanche (bursite du psoas, ténobursite trochantérienne) ; l'épaule (bursite sous acromio-deltoïdienne).

Le traitement est avant tout médical et local.

• **Ponction** des bursites superficielles avec analyse du liquide, s'il n'est pas clair, pour écarter une origine infectieuse (culture).

• **Injection locale** d'un dérivé **corticoïde** comme pour une infiltration articulaire : 1 ampoule de **bétaméthasone** (***DIPROSTÈNE***), ou de **cortivazol** : (***ALTIM***), etc. qui pourra être renouvelée 10 à 20 j après.

• Ou cure courte d'un **AINS**.

> Lorsqu'on a un doute sur une éventuelle infection, il faut s'abstenir d'injecter un **corticoïde** et, en attendant le résultat de la culture du liquide, prescrire un **AINS**.

• En cas d'infection, antibiothérapie adaptée au germe, parfois suivie d'exérèse chirurgicale.

L'exérèse chirurgicale peut être nécessaire en cas d'échec du traitement médical, de récidive fréquente ou de gêne fonctionnelle après guérison de l'inflammation locale.

KYSTES SYNOVIAUX

Les kystes synoviaux sont le plus souvent l'expression d'une pathologie articulaire sous-jacente (dégénérative ou inflammatoire) dont le traitement ne doit pas être négligé.
Ils siègent le plus souvent au genou (kyste poplité surtout, et plus rarement kyste méniscal), au poignet, au dos du pied, à l'épaule ou à la hanche.

Kyste poplité

Le kyste poplité siège à la face postérieure du genou, et il peut être palpé lorsqu'il est volumineux. Il est habituellement secondaire à une gonarthrose, à une arthrite en particulier rhumatoïde, ou à une autre pathologie articulaire, dont le traitement parallèle est important.
Cliniquement, en plus de la gêne douloureuse postérieure qu'il peut entraîner, il faut connaître les tableaux aigus, simulant une thrombophlébite par compression veineuse ou par rupture du kyste.
Son diagnostic est facilité par une échographie de qualité, avec Doppler qui écarte une lésion vasculaire.
Lorsque le kyste communique manifestement avec la cavité articulaire, gonflée par l'épanchement provoqué par une gonarthrose ou une arthrite, l'injection d'un **corticoïde** dans la cavité articulaire après ponction évacuatrice peut suffire à guérir la poussée douloureuse due au kyste.
Dans les formes peu invalidantes le repos, la prescription d'une cure courte d'un **AINS**, comme dans la gonarthrose, peut suffire.
Dans les formes plus invalidantes l'évacuation du kyste, par un opérateur entraîné, se justifie, avec une aiguille de calibre 18G si l'on pense que son contenu est gélatineux, ou une aiguille plus fine (21G) si l'on pense que le contenu est fluide.
Ce geste est suivi de l'injection d'un dérivé cortisonique dans le kyste : 1 ampoule-seringue de **cortivazol** (***ALTIM***), ou de **bétaméthasone** (***DIPROSTÈNE***), etc.
Ce geste pourra être renouvelé 1 à 2 fois après un intervalle de 2 à 4 sem., si le résultat est insuffisant ou en cas de récidive plus tardive.
Dans les formes récidivantes, le traitement de la pathologie articulaire sous-jacente est nécessaire. Une synoviorthèse (avec de l'acide osmique ou un produit radioactif) peut être discutée et faite en milieu spécialisé.
Le traitement chirurgical est exceptionnellement indiqué car les traitements précédents sont habituellement suffisants.

Kyste synovial du poignet

Le kyste siège habituellement à la face dorsale du poignet ; son volume est très variable. Certains peuvent régresser spontanément, mais lorsqu'ils entraînent une gêne fonctionnelle ou esthétique ils relèvent des traitements suivants.

Ponction-aspiration

Elle représente le geste thérapeutique le plus simple :
– ponction avec une aiguille de calibre 18G, et aspiration de la gelée translucide qui le remplit ;
– suivie d'une compression forte pendant quelques minutes, et d'un pansement compressif pendant quelques jours.
En cas de récidive on peut renouveler le geste, et y associer l'injection d'une petite quantité d'un dérivé **corticoïde** : **cortivazol** (***ALTIM***), ou **prednisolone** (***HYDROCORTANCYL***), etc.

Exérèse chirurgicale

En cas de récidive trop fréquente et de gêne réelle, il est préférable de recourir alors à l'exérèse chirurgicale qui se fait sous anesthésie loco-régionale,
Elle nécessite l'excision complète du kyste et de sa base d'implantation et d'une partie de la capsule articulaire, ce qui peut laisser une cicatrice importante, dont il faut tenir compte dans la décision.

RÉTRACTION CAPSULAIRE - CAPSULITE RÉTRACTILE DE L'ÉPAULE

Étiologie

La rétraction capsulaire de l'épaule, qui ne fait que très rarement partie d'un syndrome épaule-main, est le plus souvent idiopathique, parfois post-traumatique ou iatrogène (**barbituriques**, **isoniazide**, **antirétroviraux**, **antiprotéases**, etc.), mais peut quelquefois être associée à une affection cardiovasculaire (insuffisance coronaire), neurologique (hémiplégie), ou pulmonaire.

Évolution

> Le traitement doit absolument tenir compte du stade évolutif.

En effet deux phases se succèdent :

– *d'abord une phase douloureuse*, pseudo-inflammatoire, avec une douleur qui peut avoir une recrudescence nocturne, en particulier dans le décubitus homolatéral, qui dure 4 à 6 mois ; l'affection ayant un début progressif, elle est souvent confondue au début avec une « périarthrite » ;

– *puis une phase de raideur* : c'est la constatation d'une raideur trop importante et touchant tous les mouvements de l'épaule qui fait redresser le diagnostic.

Pendant cette phase la raideur prédomine sur la douleur, qui n'apparaît le plus souvent qu'aux mouvements extrêmes et brusques.

L'évolution se fait pratiquement toujours vers la guérison complète, même spontanément, mais en 12 à 18 mois en moyenne.

Traitement

Pendant la phase douloureuse initiale

Le traitement comporte :

– les **antalgiques** à posologie suffisante ;

– les **AINS**, en particulier au début, avec les précautions d'usage ;

– ou les infiltrations locales de **corticoïdes**, qui donnent de bons résultats mais seulement sur la douleur, en particulier celle du décubitus homolatéral. 1 à 4 injections de **cortivazol** (***ALTIM***) ou de **bétaméthasone** (***DIPROSTÈNE***), à 2 ou 4 sem. d'intervalle, aident à atteindre la seconde phase évolutive.

La masso-kinésithérapie, systématique et prudente pour certains, semble ne pas être utile à ce stade. Elle ne raccourcit pas l'évolution et est trop souvent source de douleurs.

Certains pratiquent une distension synoviale de l'épaule après arthrographie, injection locale d'**anesthésique** et de **corticoïde**, suivie d'une rééducation intensive, et estiment raccourcir l'évolution. Ce choix, à la phase intermédiaire de l'évolution, dépend de l'importance de la gêne fonctionnelle.

À la phase de raideur

Le traitement médicamenteux peut être allégé : **antalgiques** à dose suffisante.

La rééducation, douce et progressive, peut être entreprise, mais le sujet peut la réaliser lui-même activement.

FIBROMYALGIE - SYNDROME POLYALGIQUE IDIOPATHIQUE DIFFUS

La fibromyalgie, ou **fibrosite**, ou syndrome polyalgique idiopathique diffus (**SPID**), correspond à un syndrome, exclusivement clinique, fait de douleurs chroniques retrouvées à la pression de nombreuses insertions musculo-tendineuses (bilatérales et symétriques), et d'une fatigue musculaire, habituellement chez des femmes jeunes.

Étiologie

Son étiologie n'est pas connue, et sa pathogénie, encore incertaine, fait essentiellement référence à une perturbation psychologique car on retrouve souvent un état anxiodépressif et des conditions de stress psychologique.

Traitement

Son objectif est l'amélioration de la qualité de vie.

Psychothérapie élémentaire

Elle commence par une écoute attentive et patiente de la plainte et de ses facteurs de survenue et d'entretien. Elle est très importante dans la prise en charge des patientes, qu'il faut rassurer sur la « bénignité » de leur cas.
Des exercices de relaxation sont souvent bénéfiques.

Activité physique

Elle n'est nullement contre-indiquée, mais doit être fractionnée pour ne pas aggraver les douleurs. Les techniques de réadaptation musculaire progressive à l'effort, pratiquées par la patiente, peuvent être utiles, et seront poursuivies lorsqu'elle y trouve un bénéfice.

Antalgiques usuels

Ils sont toujours utiles : **paracétamol** ou **aspirine**, à dose suffisante, alors que les **AINS** sont inefficaces et source d'effets secondaires.

Anxiolytiques et myorelaxants

Ils sont parfois utiles et justifiés, quoique peu actifs sur l'élément douloureux, à condition qu'ils n'aggravent pas l'asthénie et la fatigabilité musculaire.

Antidépresseurs tricycliques

Certains **antidépresseurs tricycliques** ont fait preuve d'efficacité, et agissent en général après 2 à 4 sem. de prescription : **amitriptyline** (***LAROXYL***), solution buvable, en flacon compte-gouttes de 20 mL (1 gtte = 1 mg), ou comprimés à 25 mg. On peut le prescrire à dose progressivement croissante, à partir de 10 mg/j, pour aboutir à une dose efficace proche de 25 mg/j, voire 50 mg/j. Il est possible de fractionner la dose, en donnant la dose la plus élevée le soir.
La prescription doit être poursuivie plusieurs mois, à la dose minimale efficace, avant d'envisager une diminution.
D'autres produits ont été essayés, que nous ne ferons que citer :
– **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine** : **paroxétine** (***DEROXAT***) ;
– **anticonvulsivant** : **prégabaline** (***LYRICA***) ;
– voire **antiparkinsonien** : **pramipexole** (***SIFROL***).

COCCYGODYNIE

Définition

On désigne habituellement sous ce terme des douleurs de la région sacrococcygienne survenant presque exclusivement en position assise et ayant comme caractéristique leur évolution souvent prolongée et rebelle.

> Un traumatisme préalable est fréquemment invoqué, mais les formes chroniques paraissent toucher des sujets psychologiquement « fragiles » ou névrosés qu'il importe de rassurer sur la bénignité de l'affection.

Il n'en demeure pas moins qu'il faut écarter par un examen rigoureux des causes exceptionnelles : radiculaires par kyste intrasacré, voire lésion de la queue de cheval ; tumeur rectale ou sacrococcygienne, qui relèvent d'un traitement spécifique.
Des clichés de bonne qualité sont indispensables, qui ne seront répétés ou complétés par une exploration plus poussée (IRM, etc.) qu'en cas de forte suspicion d'organicité.

Traitement

Les méthodes médicales sont le plus souvent utilisées et peuvent se compléter.
Dans tous les cas :
– les **antalgiques** à dose suffisante ;
– parfois les **AINS**, par cures relativement courtes, de 2 à 4 sem., pour éviter des prescriptions trop prolongées dans une pathologie volontiers chronique ;
– l'utilisation d'un coussin, ou d'un coussin avec zone centrale évidée, pour diminuer l'appui sur la zone douloureuse.
Dans beaucoup de cas : un traitement anxiolytique, voire une psychothérapie ou un traitement antidépresseur sont utiles.
Dans certains cas, des traitements locaux :
– les infiltrations dans le tissu précoccygien, d'anesthésique, ou de **corticoïdes** ou des 2 à la fois. Par exemple, 2 fois/sem. faire une infiltration avec une aiguille fine du mélange suivant : 1 mL de **lidocaïne** (***XYLOCAÏNE***) à 1 % et 1 mL de **prednisolone** (***HYDROCORTANCYL***) pour une série de 1 à 3 infiltrations ;
– les infiltrations épidurales, comme pour une lombosciatique discale, en cas d'origine radiculaire ;
– l'injection intradiscale d'***HYDROCORTANCYL***, en cas de luxation sacrococcygienne mise en évidence par le toucher rectal et une discographie.
Très rarement, en cas d'échec de ces moyens thérapeutiques, certains ont proposé une intervention chirurgicale :
– soit résection coccygienne et du disque sacrococcygien ;
– soit résection du nerf coccygien et des cinquièmes racines sacrées.

> C'est une solution extrême qui ne semble pas justifiée car le terrain névrosé expose souvent à un échec thérapeutique.

ANTIDÉPRESSEUR TRICYCLIQUE - ANTALGIQUE

■ Amitriptyline

LAROXYL					
Posologie variable : < 25 mg pour des douleurs « fonctionnelles » 75 à 150 mg/j dans certaines douleurs intenses et rebelles	20 mL sol. buvable, 1 mg/gtte 60 cp. 25 mg 20 cp. 50 mg	3,47 4,39 3,46	I I I	65 % 65 % 65 %	0,17 0,07 0,17

PROPRIÉTÉS

Antidépresseur dit imipraminique, utilisé ici pour son effet antalgique.

INDICATIONS

Épisodes dépressifs majeurs.
Dans des indications non psychiatriques : algies rebelles.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'**amitriptyline** ; risque de glaucome par fermeture d'angle ; risque de rétention urinaire lié à des troubles urétroprostatiques ; infarctus du myocarde récent ; **IMAO**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement** : à éviter.
Prudence en cas d'épilepsie, d'insuffisance hépatique et rénale.
Chez le sujet âgé : risque d'hypotension orthostatique, d'effet sédatif, de constipation, d'hypertrophie prostatique.
Prudence dans certaines affections cardiovasculaires en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs.
Ce médicament peut affaiblir les facultés mentales et physiques nécessaires à l'exécution de certaines tâches dangereuses, telles que la manipulation d'appareils ou la conduite de véhicules à moteur.

EFFETS SECONDAIRES

Liés aux effets périphériques de la molécule, habituellement bénins et cédant le plus souvent à la poursuite du traitement ou à une réduction de la posologie :
– effet anticholinergique : sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation, tachycardie, sueurs, troubles de la miction et éventuellement rétention urinaire ;
– effet adrénolytique : hypotension orthostatique, impuissance.
Liés aux effets centraux :
– fréquemment observés : somnolence ou sédation, plus marquée en début de traitement ;
– beaucoup plus rares : tremblements, crises convulsives sur terrain prédisposé, états confusionnels transitoires, syndrome sérotoninergique (en association).
En cas de maladie dépressive : levée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire ; inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques ; réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques.
Autres effets : prise de poids, troubles de la conduction ou du rythme (avec des doses élevées), troubles endocriniens : hypertrophie mammaire, galactorrhée, bouffées de chaleur ; réactions cutanées allergiques ; dysarthrie ; hépatites cytolytiques ou cholestatiques exceptionnelles ; troubles hématologiques : hyperéosinophilie, leucopénie, agranulocytose, thrombopénie ; syncope.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées

– **IMAO** : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.
– **Sultopride** : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, par addition des effets électrophysiologiques.

Associations déconseillées

– **Adrénaline**, **noradrénaline** (**sympathomimétiques alpha** et **bêta**).
– Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'**antidépresseur**.
– **Clonidine** et apparentés : inhibition de l'effet antihypertenseur.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

– **Anticonvulsivants**, **carbamazépine**, **fluoxétine** : risque de survenue de crises convulsives généralisées. **Fluvoxamine**.

Associations à prendre en compte

– **Antihypertenseurs**, autres dépresseurs du système nerveux central, **atropine** et autres substances atropiniques.
– **Baclofène** : risque d'augmentation de l'hypotonie musculaire.

INFECTIONS OSTÉO-ARTICULAIRES (1)

Règles générales de l'antibiothérapie

Principes

La gravité potentielle des infections ostéo-articulaires, tant dans le domaine fonctionnel que parfois vital, fait que l'antibiothérapie doit obéir à plusieurs principes :
– être adaptée au germe en cause, ce qui suppose sa mise en évidence, ou dans le cas contraire être orientée par le contexte clinique ;
– avoir une bonne pénétration tissulaire, en particulier pour l'os ;
– être active sur le germe, ce qui peut être vérifié si l'on dispose d'un antibiogramme, mais parfois seulement cliniquement ;
– assurer une concentration bactéricide.

Voie d'administration

Il convient en général de commencer le traitement par voie parentérale le plus souvent (sauf pour la tuberculose et certains **antibiotiques**), pendant environ 15 j, avant de prendre le relais par la voie orale, qui sera poursuivie plusieurs semaines.
En outre, il est indispensable de prendre en considération les problèmes de la voie d'abord veineuse, les risques propres à l'immobilisation prolongée, le confort du malade.

Associations

Il faut utiliser des associations synergiques d'**antibiotiques** et donner des doses initialement élevées, en fonction du poids du malade et de sa fonction rénale.

> Il est de bonne règle de rechercher des facteurs favorisants, locaux ou généraux témoins d'une diminution des défenses de l'organisme.

Choix de l'antibiotique

Quand le germe a été isolé

À titre très schématique, et d'après la conférence de consensus sur l'antibiothérapie des infections ostéo-articulaires, pour le traitement initial (voir tableau).

Lorsque le germe n'a pas été mis en évidence

Le contexte peut orienter :
– infection cutanée, infiltration de corticoïdes, prothèse articulaire : staphylocoque doré ;
– infection urinaire ou digestive : bacilles à Gram négatif ;
– infection dentaire ou ORL : streptocoque ;
– infection génitale, sujet jeune (+ ténosynovite) : gonocoque ;
– pneumopathie : pneumocoque ;
– toxicomanie : staphylocoque doré, *Pseudomonas aeruginosa, Serratia, Candida* ;
– sujets immuno-déprimés, hémopathies : pneumocoque, mycoses.

En l'absence d'orientation

Une fois la tuberculose exclue, on prescrit une antibiothérapie à large spectre couvrant à la fois les staphylocoques et les bacilles Gram négatifs, par exemple : **fluoroquinolone (ofloxacine)** + **aminoside (gentamicine)**. Cette association sera éventuellement modifiée si elle s'avérait inefficace, ou si un germe était ultérieurement mis en évidence, ou en fonction d'un antibiogramme.

Modalités particulières

Certaines sont propres à une étiologie, ou à une localisation :
– arthrites septiques à germe banal ;
– arthrite à gonocoque ;
– spondylodiscites infectieuses ;
– tuberculoses ostéo-articulaires.

INFECTIONS OSTÉO-ARTICULAIRES (2)

Staphylocoque doré ou à coagulase négative, méthi-sensible :	• **pénicilline** + **aminoglycoside**, par exemple : ***BRISTOPEN*** + ***GENTALLINE***, • ou **céfazoline** + **aminoglycoside**, par exemple : ***CÉFACIDAL*** + ***GENTALLINE***, • ou **pénicilline M** + **rifampicine**, par exemple : ***BRISTOPEN*** + ***RIFADINE***, • ou **fluoroquinolone** + **rifampicine**.
Staphylocoque doré ou à coagulase négative, méthi-résistant :	• **vancomycine** + **acide fusidique** (***FUCIDINE***), • ou **céfotaxime** + **fosfomycine**, par exemple : ***CLAFORAN*** + ***FOSFOCINE***.
Entérocoque :	• **amoxicilline** + **aminoglycoside**, par exemple : ***CLAMOXYL*** + ***GENTALLINE***.
Cocci à Gram négatif	• **amoxicilline** (***CLAMOXYL*** ou générique)
Bacille à Gram négatif (sauf Pseudomonas) :	• **céphalosporine de 3e génération** + aminoglycoside, par exemple : ***ROCÉPHINE*** + ***GENTALLINE***, • ou **céphalosporine de 3e génération** + **fluoroquinolone**.
Pseudomonas aeruginosa :	• **ceftazidime** (***FORTUM***) + **tobramycine** (***NEBCINE***, ***TOBREX***), • ou **ticarcilline** (***TICARPEN***) + **tobramycine**.
Gonocoque :	• **pénicilline G** en IV, ou **amoxicilline**
Borrelia burgdorferi :	• soit **doxycycline** (***VIBRAMYCINE N***) (200 mg/j), ou **amoxicilline** (***CLAMOXYL***) (2 g/j), pendant 4 sem., • soit **pénicilline G** par voie veineuse (20 millions u/j), ou **ceftriaxone** (***ROCÉPHINE***) (2 g/j), pendant 2 sem.
Brucellose :	• **cycline de 2e génération** + **rifampicine**, par exemple : **doxycycline** + ***RIFADINE***.
Tuberculose :	• les 2 premiers mois triple (ou quadruple) association de **pyrazinamide** (***PIRILÈNE***) + **isoniazide** (***RIMIFON***) + **rifampicine** (***RIFADINE***) **éthambutol** (***MYAMBUTOL*** ou ***DEXAMBUTOL***), • puis bithérapie (en général **isoniazide** + **rifampicine**), pendant 9 mois au total, parfois jusqu'à 12 mois, en fonction de l'antibiogramme éventuel et de l'évolution.
Candida :	• **amphotéricine B** (***FUNGIZONE***) et/ou **5-flucytosine** (***ANCOTIL***), • **fluconazole** (***TRIFLUCAN***).

ARTHRITES SEPTIQUES À GERMES BANALS

Le pronostic d'une arthrite infectieuse est influencé par la précocité du diagnostic et la rapidité de mise en œuvre de l'antibiothérapie efficace.

Identification

Le diagnostic ne pose guère de difficultés au cours d'une septicémie. En revanche il est parfois plus difficile lorsqu'il se discute : après une infiltration de **corticoïdes** (genou, épaule) ; lorsqu'on ne retrouve pas de porte d'entrée ; devant une arthrite inflammatoire dont l'étiologie rhumatismale n'est pas évidente, voire même au cours d'une polyarthrite rhumatoïde qui peut s'infecter.

Ponction articulaire

Dans tous les cas un geste s'impose d'urgence, la ponction articulaire, qui ramène un liquide purulent très riche en polynucléaires et contenant un germe qui doit être mis en culture en vue d'antibiogramme ; mais le liquide peut n'être que trouble et sa mise en culture s'impose aussi.

Autres méthodes

La mise en évidence du germe par d'autres méthodes est aussi indispensable : hémocultures, urocultures, prélèvements génitaux, prélèvements locaux.

> Le traitement ne doit pas être retardé si les arguments cliniques, biologiques sont suffisamment évocateurs, car parfois la mise en évidence du germe est en défaut.

Antibiothérapie adaptée

Elle est commencée dès que la ponction articulaire a été faite.

Choix de l'antibiothérapie

Voir antibiothérapie des infections ostéo-articulaires.

Posologie, durée

• Des doses élevées sont nécessaires pour assurer une concentration bactéricide.
• L'antibiothérapie sera prolongée par voie IV pendant au moins 15 j, avec relais possible par voie orale en cas d'efficacité démontrée et si la biodisponibilité est bonne.
La durée de l'antibiothérapie est difficile à fixer, en général 6 à 8 sem., l'arrêt pouvant être envisagé 1 mois après apyrexie et normalisation de la VS et de la CRP.
Dans l'arthrite gonococcique, si le traitement est rapidement efficace, le traitement pourra éventuellement plus court (10 j).

Traitements complémentaires

Immobilisation de la jointure

En position de fonction, par une gouttière ou un plâtre bivalve pour le genou (voire par traction pour la hanche), elle est également utile dans les premiers temps de la maladie, mais pas de façon prolongée pour éviter une source de raideur supplémentaire.

Évacuation de l'épanchement articulaire

Elle permet de débarrasser l'articulation des substances toxiques qu'elle contient et permet aussi de vérifier l'efficacité du traitement en analysant le liquide qui se stérilise et devient de plus en plus clair.
Elle est réalisée :
– par ponction simple ou ponction-lavage articulaire régulièrement répétées ;
– voire par arthroscopie ou même arthrotomie, en cas d'échec des ponctions ou de persistance du germe, ou parfois d'emblée quand les signes inflammatoires locaux sont particulièrement intenses.

Synovectomie chirurgicale

Très rarement actuellement, dans les formes traînantes malgré le traitement médical. Dans certains cas elle peut être remplacée par une **synoviorthèse à l'acide osmique**.

SPONDYLODISCITES INFECTIEUSES

Comme pour une arthrite infectieuse le pronostic est influencé par la précocité du diagnostic et la rapidité de mise en œuvre de l'antibiothérapie efficace.

Identification

Le diagnostic de spondylodiscite, pour peu qu'on l'évoque, est plus facile à porter actuellement que celui de son origine.

Il est fréquent, jusqu'à 30 % des cas, que l'agent responsable de la spondylodiscite ne soit pas mis en évidence quelle que soit l'importance des moyens mis en œuvre :

– hémocultures, urocultures, prélèvements génitaux, prélèvements locaux ;

– sérodiagnostics de brucellose, de salmonellose ;

– intradermoréaction à la tuberculine, recherche d'autres localisations tuberculeuses ;

– ponction à l'aiguille ou au trocart en milieu spécialisé, avec cultures et examen histologique ;

– voire intervention chirurgicale, à visée diagnostique (et à la fois élément du traitement).

On conçoit ainsi les difficultés thérapeutiques qui peuvent surgir :

– tantôt un diagnostic est affirmé : tuberculose, brucellose, salmonellose, ou isolement d'un pyogène : staphylocoque, entérocoque ; le traitement adapté peut être entrepris sans retard ;

– ailleurs, les étiologies précédentes, en particulier la tuberculose, n'ont pas été prouvées, aucune hémoculture n'a poussé et aucun germe n'a été isolé (parfois du fait d'une antibiothérapie préalable à doses insuffisantes). Il faudra s'adresser à une association d'**antibiotiques** au pouvoir bactéricide puissant.

Antibiothérapie adaptée

Choix de l'antibiothérapie

Cf. Infections ostéo-articulaires.

Posologie, durée

• Doses élevées, pour assurer une concentration bactéricide.

• L'antibiothérapie sera prolongée par voie IV pendant au moins 15 j, avec relais possible par voie orale en cas d'efficacité démontrée et si la biodisponibilité est bonne.

• La durée de l'antibiothérapie est difficile à fixer, en général 3 à 4 mois (plus en cas de tuberculose), l'arrêt pouvant être envisagé, après disparition des douleurs et appréciation de la stabilité radiologique, et 1 mois après apyrexie et normalisation de la VS et de la CRP.

Traitements complémentaires

Surveillance

Elle doit être attentive :
– recherche d'abcès ;
– recherche de complications neurologiques ;
– tolérance du traitement.
Le repos au lit est indispensable au début.

Immobilisation

On utilise une gouttière plâtrée ou un appareil en matériau thermoplastique (rachis dorsal ou lombaire). Elle n'est pas toujours nécessaire.
Elle est surtout fonction de l'importance des lésions vertébrales et de leur instabilité.
Le port d'une minerve est plus souvent justifié pour le rachis cervical.
La durée est affaire de cas particuliers (douleurs mécaniques, instabilité, etc.).

Indications chirurgicales

Elles sont assez rares dans l'ensemble, et se posent en cas d'abcès volumineux et compressifs, non contrôlés par une antibiothérapie efficace, et non ponctionnables, ou d'échec du traitement médical.

OSTÉOMYÉLITE AIGUË

Définition

C'est l'infection aiguë de l'os par le staphylocoque doré.

Elle survient habituellement chez le jeune garçon ou l'adolescent ; elle siège au niveau de la métaphyse d'un os long, souvent près du genou.

Le diagnostic évoqué cliniquement sera confirmé en **urgence** par l'imagerie, radiographie standard et surtout IRM, très sensible.

Tout doit être mis en œuvre pour isoler le germe (hémocultures, recherche des portes d'entrée possibles, ponction d'un abcès sous-périosté, voire ponction métaphysaire). Le plus souvent, mais non toujours, c'est un staphylocoque doré.

> Il est de bonne règle de rechercher les facteurs favorisants (drépanocytose pour les infections à salmonelles, immunodéficience, diabète, etc.).

Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique, qui doit permettre d'éviter l'extension aux articulations de voisinage, grave, et l'évolution vers l'ostéite chronique, désespérante.

Traitement

Antibiothérapie adaptée

Comme pour les infections ostéo-articulaires :
– association de 2 **antibiotiques** à forte pénétration osseuse ;
– à visée antistaphylococcique initialement ;
– à forte posologie et par voie parentérale les 8 à 10 premiers jours ;
– avec relais par voie orale en cas d'efficacité démontrée et si la biodisponibilité est bonne, pendant plusieurs semaines ;
– l'arrêt du traitement antibiotique pouvant être envisagé après guérison clinique et normalisation durable de la VS et de la CRP.

Immobilisation stricte

Immobilisation du membre et des articulations sus et sous-jacentes, dans un plâtre fenêtré ou en bivalve, de durée aussi courte que possible, en fonction de l'amélioration clinique.

Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical n'a qu'une place restreinte :
– évacuation par ponction d'une collection sous-périostée ;
– et en tout cas, sur un os en pleine croissance, il doit toujours être limité.

ALGODYSTROPHIE RÉFLEXE (1)

Le traitement des algodystrophies réflexes (ADR) est surtout fonction du stade évolutif de la maladie et de son intensité, parfois de l'étiologie qui a pu être mise en évidence.

Les symptômes ont habituellement une évolution cyclique s'étendant sur plusieurs mois. La main et l'épaule, le pied et le genou, sont fréquemment touchés.
À la phase « chaude », il existe des signes vasomoteurs d'allure inflammatoire avec une impotence douloureuse importante.
À la phase « froide », ce sont les troubles trophiques qui dominent, avec raideur articulaire.
Le pronostic est généralement favorable en l'espace de quelques mois (jusqu'à 12 ou 18 mois) et le malade doit être averti de ce délai. Des séquelles sous forme de raideur et de douleurs sont possibles.

Étiologies

- Traumatisme ou agression d'un membre.
- Affection neurologique (hémiplégie), cardiaque (coronarite, infarctus du myocarde), pleuropulmonaire, etc. ; enfin au cours d'un traitement médicamenteux (**isoniazide**, **phénobarbital**). Parfois pendant la grossesse, à la hanche.
- Dans 1/4 des cas aucune cause n'est retrouvée, hormis un terrain fait de « dystonie neurovégétative ».

Traitement

Formes habituelles

La mise au repos relatif, sans appareil plâtré, est nécessaire au début, pendant la période douloureuse.
Les **antalgiques**, à dose suffisante, représentent un complément utile : **aspirine**, ou **paracétamol** : 1,5 à 3 g/j, ou **associations antalgiques**.
Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** sont rarement indiqués, malgré l'allure pseudo-inflammatoire des manifestations.
La **calcitonine**, bien qu'elle ne dispose plus de l'AMM dans cette indication, est actuellement le traitement qui semble le plus utile à la phase chaude.
On dispose de plusieurs formes de **calcitonine** :
– en poudre pour usage parentéral IM ou SC : ***CIBACALCINE*** 0,5 mg ;
– en solution injectable IM ou SC : ***CALSYN*** 100 UI ou générique.
Il n'y a pas de schéma de prescription définie ; on peut suggérer :
– 1 inj. IM ou SC, 5 à 6 j sur 7, pour les 10 ou 15 premières ;
– puis une inj. tous les 2 puis 3 j, pour les 10 à 15 suivantes.

Le bénéfice sur la douleur se fait souvent sentir à partir de la 6e inj. ; en cas d'inefficacité après cette 1re cure, il est légitime dans les formes sévères d'envisager un autre traitement. Si elle a été efficace sur la douleur on pourra la poursuivre pendant 1 ou 2 mois, à un rythme plus espacé encore.

Les effets indésirables de la **calcitonine** ne sont pas négligeables (20 à 30 %) ; ils peuvent n'être que transitoires, et n'obligent que rarement à interrompre le traitement :
– nausées, vomissements, peuvent éventuellement être atténués en faisant les injections le soir, à distance du repas, sur un sujet allongé, ou pour la voie IM en ajoutant 1 amp. de ***PRIMPÉRAN*** (ou en remplaçant l'ampoule du solvant) ;
– bouffées vasomotrices, céphalées, etc.

ALGODYSTROPHIE RÉFLEXE (2)

Forces mineures

Les autres traitements médicamenteux sont moins souvent utilisés, ou peuvent l'être dans les formes mineures.

- β**-bloquants**, surtout, en l'absence de contre-indication : **propranolol** (***AVLOCARDYL***), 40 à 160 mg/j, ou **pindolol** (***VISKEN***), 5 à 15 mg/j.
- Vasodilatateurs *per os*, très rarement.
- Des sédatifs peuvent être utiles.

Par voie locale, l'infiltration de **corticoïdes** peut aider à passer un cap douloureux ; cela ne constitue qu'un traitement d'appoint.

La masso-kinésithérapie ne doit pas être entreprise avant la fin de la période algique et œdémateuse, ou du moins respecter la règle de la non-douleur.

> Elle représente l'essentiel de la thérapeutique à la 2e phase (stade de rétractions tendineuses et capsulaires).

Très prudente au début, pour éviter une reprise évolutive, elle doit être modulée selon les réactions du malade et sous contrôle médical attentif, ne devenir active que lorsqu'on peut commencer à diminuer les doses de médicaments.

On peut y associer les moyens de la médecine dite physique (ultrasons, ionisations calciques, diathermie, etc.).

Il ne faut jamais immobiliser le membre atteint par un plâtre (addition d'une ostéoporose d'immobilisation).

La psychothérapie élémentaire est très importante chez les malades anxieux et qui souffrent réellement. Il faut les rassurer, les encourager.

En cas de syndrome algodystrophique iatrogène :

– la poursuite du traitement par ***GARDÉNAL***, lorsque son remplacement n'est pas possible, n'empêche pas l'évolution favorable ;

– il en est de même pour l'**isoniazide** ; cependant l'**éthionamide** associée à l'**isoniazide** doit être supprimée.

Formes rebelles ou sévères

On peut s'adresser, en milieu spécialisé :

– soit à la prescription de **biphosphonates** en perfusion ;

– soit à la pratique de « blocs postganglionnaires » à la **guanéthidine** ou au **buflomédil** ;

– voire, pour les membres inférieurs, à des perfusions intra-artérielles de **buflomédil**.

CALCITONINE

■ Calcitonine humaine de synthèse

CIBACALCINE					
Posologie variable en fonction des indications	5 amp. pdre. + solv., inj. à 0,25 mg	16,53	II	35 %	3,31
	5 amp. pdre. + solv., inj. à 0,50 mg	28,40	II	35 %	5,68

■ Calcitonine synthétique de saumon

CALSYN					
Posologie variable en fonction des indications	1 amp. inj. 50 UI	3,04	II	35 %	3,04
	1 amp. inj. 100 UI	5,06	II	35 %	5,06
CADENS					
Posologie variable en fonction des indications	5 amp. 100 UI	11,69	II	NR	2,34
	5 amp. 100 UI	23,04	II	35 %	4,61

PROPRIÉTÉS

Diminution de la résorption osseuse ostéoclastique.
Action antalgique périphérique, et vraisemblablement centrale.
Action vasomotrice.

INDICATIONS

Maladie de Paget. Algodystrophies. Hypercalcémies.
Traitement du syndrome fracturaire au cours du tassement vertébral ostéoporotique, aigu, récent et douloureux.
Prévention de la perte osseuse chez les sujets immobilisés, notamment au cours de paraplégie.
Hyperphosphatasémies familiales.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement** : par prudence ne pas prescrire.
Allergie ou hypersensibilité à la **calcitonine** (selon la séquence, humaine ou de saumon) ou à l'un de ses constituants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Chez l'enfant, prescription limitée, car il existe un risque théorique de troubles de la croissance osseuse.

EFFETS SECONDAIRES

Gastro-intestinaux : nausées, vomissements, douleurs épigastriques et abdominales, diarrhées, anorexie, goût métallique.
Vasculaires : bouffées vasomotrices, rares cas de troubles tensionnels (hypotension ou hypertension et tachycardie). Ces effets s'atténuent dans la plupart des cas lors de la poursuite du traitement. La tolérance est améliorée lorsque l'injection est pratiquée en soirée (en décubitus et en période post-prandiale).
Généraux : céphalées, vertiges, paresthésies, fièvre, frissons, sensations de froid, tremblements.
Cutanés : réaction locale au site d'injection, éruptions cutanées.
Réactions d'hypersensibilité (la **calcitonine** étant une hormone polypeptidique) : choc anaphylactique, œdème de la face, bronchospasme.
Urinaires : polyurie, pollakiurie.
Métaboliques : des cas d'hypocalcémie ont été rapportés, exceptionnellement symptomatiques.

MALADIE DE PAGET (1)

En raison de la très grande fréquence des formes asymptomatiques de cette dystrophie osseuse bénigne d'origine inconnue, le médecin doit se poser les 3 questions suivantes : quelles sont les formes qui justifient un traitement ? Comment en apprécier l'efficacité ? Quel produit employer ?

Quelles formes est-il utile de traiter médicalement ?

Certaines formes constituent une indication formelle :
– manifestations neurologiques : céphalées, surdité, compression médullaire lente ;
– douleurs osseuses indiscutablement liées à une poussée évolutive, avec douleur exquise, augmentation de la chaleur locale et léger gonflement, sur le tibia, ou le fémur ;
– fissures pagétiques au sommet de l'incurvation d'un os long.

D'autres ne justifient pas de traitement freinateur :
– formes asymptomatiques de découverte fortuite ;
– formes paucisegmentaires ;
– formes biologiquement peu actives.

Entre ces 2 catégories : il existe des formes où le traitement est utile ou possible, en raison des risques que font encourir certaines conditions. Ces risques et le bénéfice escompté doivent être appréciés cas par cas. Il s'agit :
– d'une localisation osseuse particulière : atteinte du rocher (surdité), impression basilaire, rachis dorsal (compression neurologique), incurvations diaphysaires ;
– d'une grande extension squelettique, appréciée par scintigraphie osseuse, et/ou une forte évolutivité biologique : des chiffres de phosphatases alcalines supérieurs à 4 fois la normale, en constituent des indices suffisants pour justifier un traitement freinateur ;
– des manifestations cardiovasculaires formellement rattachées à la maladie, ce qui est rare ;
– d'une immobilisation prolongée, qui expose à une hypercalcémie ;
– d'une intervention chirurgicale sur un os pagétique, ce qui contribue à diminuer le saignement peropératoire.

Comment en apprécier l'efficacité ?

Par l'analyse clinique : diminution des douleurs authentiquement pagétiques, à bien différencier des douleurs arthrosiques associées ; régression de signes neurologiques parfois.

Par la radiographie : surveillance des lésions **ostéolytiques** qui se recalcifient. Mais les clichés ne doivent pas être répétés avant plusieurs mois, et la scintigraphie ne constitue pas un élément de surveillance.

Par la biologie : dosage des phosphatases alcalines, essentiellement, et par le même laboratoire.

Quel produit employer ?

On dispose comme traitement freinateur de la **calcitonine**, qui agit en freinant l'activité ostéoclastique, et des **bisphosphonates** qui inhibent d'une part cette activité et d'autre part la minéralisation osseuse.

> La relativement bonne tolérance des **bisphosphonates** en fait le traitement de choix, la **calcitonine** étant utilisée dans certaines contre-indications des **bisphosphonates**.

L'association **bisphosphonates** et **calcitonine** est tout à fait compatible et a été utilisée avec succès dans le traitement de formes très évolutives.

BIPHOSPHONATES (MALADIE DE PAGET) (1)

■ Étidronate disodique

DIDRONEL					
Posologie recommandée dans la maladie de Paget : 5 mg/kg/j, pour une période initiale maximum de 6 mois	60 cp. 200 mg	38,85	I	35 %	0,65

Les autres **biphosphonates** sont en regard des maladies : Ostéoporose et Hypercalcémie.

■ Acide tiludronique

SKELID					
Maladie de Paget : 400 mg/j pendant 12 sem., pour la 1re cure	28 cp. 200 mg	123,95	I	65 %	4,43

D'autres biphosphonates sont en regard des maladies : Ostéoporose et Hypercalcémie.

■ Risédronate monosodique

ACTONEL					
Maladie osseuse de Paget Adulte : 1 cp./j pdt 2 mois	28 cp. pell. à 30 mg	230,12	I	65 %	8,22

Pour la posologie 30 mg, remboursement à 65 % dans la seule indication : Traitement de la maladie osseuse de Paget.

■ Acide pamidronique

OSTEPAM					
Maladie de Paget : 120-180 mg/j pendant 2 à 3 j consécutifs Possibilité de 2e cure 6 mois après la 1re	4 fl. 1 mL 15 mg/mL 1 fl. 2 mL 15 mg/mL 1 fl. 4 mL 15 mg/mL 1 fl. 6 mL 15 mg/mL	163,63 84,43 163,63 235,33	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	40,91 84,43 163,63 235,33

■ Acide zolédronique

ACLASTA					
1 inj. IV en 15 min Apport de calcium préalable	1 fl. de 5 mg	410,04	I	65 %	410,04

MALADIE DE PAGET (2)

Biphosphonates

• L'**étidronate disodique** (***DIDRONEL 200 mg***) s'utilise *per os*, à la dose de 5 mg/kg/j, soit environ 2 cp./j (non sécables), dans les formes moyennement évolutives, pendant une durée de 6 mois au maximum pour la 1re cure.

• L'**acide tiludronique** (***SKELID***), comprimés dosés à 200 mg, s'utilise *per os*, à la posologie de 400 mg soit 2 cp./j, en une seule prise, pendant une durée de 12 sem. au maximum pour la 1re cure.

• L'**acide risédronique** (***ACTONEL 30 mg***), cp. à 30 mg, s'utilise *per os* à la posologie de 30 mg/j/2 mois pour la 1re cure.

• L'**acide pamidronique** (***OSTEPAM***), s'utilise à la posologie de 120 à 180 mg en perfusion IV sur 2 à 3 j consécutifs pour une 1re cure.

• L'**acide zolédronique** (***ACLASTA***) est administré en perfusion IV de 5 mg pendant au moins 15 min.

Suivi du traitement

• La réponse biologique est variable, et peut être longue à se manifester. Habituellement elle persiste plusieurs mois (3 à 6 mois, voire plus) après l'arrêt du traitement.

• Une 2e cure peut être envisagée, en général au moment de la réascension des phosphatases alcalines (25 % de la valeur atteinte après la fin de la 1re cure), mais toujours après un intervalle libre de **2 mois** pour le **risédronate**, **3 mois** pour l'**étidronate** et le **pamidronate**, **6 mois** pour le **tiludronate**, voire beaucoup plus pour le **zolédronate**, en raison de l'effet rémanent des **bisphosphonates**.

Calcitonine

• En poudre pour usage parentéral IM ou SC : ***CIBACALCINE*** 0,5 mg.

• En solution injectable IM ou SC : ***CALSYN*** 50 ou 100 UI.

Les indications sont :

– les contre-indications des **bisphosphonates** : fracture traumatique, fissures pagétiques ;

– le complément d'un traitement chirurgical orthopédique : ostéotomie de correction, prothèse articulaire, qui peuvent être « encadrées » par une cure de **calcitonine** ;

– la recherche d'un effet antalgique rapide.

On prescrit en général un traitement d'attaque de 0,5 mg ou 50 à 100 UI/j pendant 3 à 4 sem. puis un traitement d'entretien à doses moindres et plus espacées pendant quelques mois.

L'adaptation se fait par paliers en fonction de la baisse des phosphatases alcalines.

Au cours des traitements prolongés peuvent se former des anticorps susceptibles d'expliquer certains échappements ou échecs thérapeutiques.

Médications complémentaires

Les **antalgiques usuels** (**paracétamol**, 1,5 à 3 g/j, **aspirine** 1,5 à 2 g/j) ou les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** en cure courte peuvent apporter un soulagement suffisant et rapide dans certaines formes douloureuses.

Calcium, **vitamine D**, sont utiles en cas de carence manifeste.

Tableaux particuliers

• La coxopathie pagétique et l'arthrose du genou sur os pagétique doivent être traitées comme une arthrose banale, par traitement antalgique et/ou anti-inflammatoire. Pour certains une localisation pagétique autour de l'articulation coxofémorale constitue une indication au traitement antiostéoclastique.

• Les fractures des os des membres consolident facilement et parfois même rapidement. Le matériel d'ostéosynthèse n'est pas contre-indiqué. Les **bisphosphonates** doivent être suspendus, mais la **calcitonine** peut être utilement prescrite.

• Les fissures ou fractures incomplètes, sont justiciables du repos et d'une cure de **calcitonine** (les **bisphosphonates** sont contre-indiqués).

• Les déformations diaphysaires, lorsqu'elles retentissent sur les articulations sus- ou sous-jacentes peuvent bénéficier d'une ostéotomie correctrice.

• En cas de dégénérescence sarcomateuse : radiothérapie, amputation, chimiothérapie, restent d'efficacité très modeste.

BIPHOSPHONATES (MALADIE DE PAGET) (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur de la résorption osseuse ostéoclastique. Effet antalgique sur la douleur pagétique.

INDICATIONS

Traitement de la maladie osseuse de Paget de l'adulte.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients.
Hypocalcémie.
Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).
Fractures traumatiques, fissures pagétiques, ostéotomies.
Maladie de Paget juvénile.
Grossesse et **allaitement**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les patients doivent bénéficier d'un apport suffisant en **calcium** et en **vitamine D**. Les troubles du métabolisme calcique (hypocalcémie, déficit en vitamine D) doivent être contrôlés avant de commencer le traitement.
Il est également conseillé d'administrer des suppléments de calcium (500 mg x 2/j) pendant au moins 10 j suivant l'administration d'***ACLASTA***.
Le mode d'administration des **biphosphonates** est important : les comprimés doivent être avalés entiers, sans être croqués, à distance d'aliments, en position assise ou debout, avec un grand verre d'eau plate faiblement minéralisée en calcium et en magnésium. Les patients ne doivent pas s'allonger au cours des 30 min qui suivent la prise d'un comprimé. Selon les produits, la prise peut avoir lieu :
– soit au moins 30 min avant la première prise alimentaire ou la première boisson (autre que de l'eau) de la journée ;
– soit à tout autre moment de la journée, à au moins 2 h de distance de toute prise d'aliments ou de boissons, et au moins 30 min avant d'aller se coucher.
Les **biphosphonates** par voie IV ne doivent pas être dilués dans des solutions contenant du **calcium**.
Les patients doivent être correctement hydratés avant l'administration d'***ACLASTA*** ; en particulier ceux recevant un traitement diurétique.
ACLASTA n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).
En cas de fracture il est recommandé d'interrompre le traitement, jusqu'à complète consolidation.

EFFETS SECONDAIRES

Ils sont principalement de nature gastro-intestinale : douleurs abdominales ou gastriques, nausées, diarrhées, parfois constipation ; ces effets sont d'intensité légère à modérée et leur incidence est liée à la dose. Ils sont moins fréquents avec la voie IV.
Des douleurs articulaires, osseuses et des crampes sont possibles.
Des cas rares d'asthénie, de sensations vertigineuses, de céphalées, de réactions cutanées, voire d'asthme chez des sujets prédisposés, ont été rapportés.
Avec la voie IV, un syndrome pseudogrippal accompagné de fièvre, malaise, rigidité, asthénie et réactions vasomotrices, peut survenir pendant ou après une perfusion ; il peut être prévenu et disparaît en moins de 4 j.
Troubles métaboliques (*cf.* précautions d'emploi) : hypocalcémies (souvent asymptomatiques), hypophosphatémie, hypomagnésémie.
De très rares cas d'ostéonécrose (principalement de la mâchoire) ont été rapportés chez les patients traités par des biphosphonates.

Biphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire

Un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés devra être pris en considération avant l'instauration d'un traitement par **biphosphonates** chez des patients présentant des facteurs de risque associés (par exemple : cancer, chimiothérapie, corticoïdes ou mauvaise hygiène buccale).
Au cours du traitement, ces patients devront éviter dans la mesure du possible toute intervention dentaire invasive.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les **biphosphonates** doivent être absorbés à distance (plus de 2 h) des **sels de calcium**, du **magnésium**, du **fer** ou de l'**aluminium**, ou de **topiques gastro-intestinaux**, **antiacides**, qui en diminuent l'absorption digestive.
L'association des **biphosphonates** avec des produits susceptibles d'entraîner des troubles de la minéralisation doit être évitée.

OSTÉOPOROSE (1)

Mécanismes

L'ostéoporose se caractérise par une rupture de l'équilibre dynamique physiologique entre la résorption et la formation osseuse du fait d'une insuffisance d'édification de la trame organique ou d'un excès de résorption. à cette diminution quantitative est associée une diminution qualitative de l'architecture osseuse. Les traitements vont tenter d'y remédier.
L'ostéoporose peut prédominer sur la corticale osseuse ou sur le tissu spongieux, trabéculaire.

La fragilité osseuse qui en résulte expose à un risque important de fractures (tassements vertébraux, fractures du poignet et du col fémoral), mais celui-ci n'est pas inéluctable.

Étiologies

Ostéoporose primitive

L'ostéoporose commune est la plus fréquente. Elle atteint essentiellement la femme après la ménopause et elle est liée à la carence œstrogénique ; on en rapproche l'ostéoporose précoce après castration thérapeutique. Elle est aussi appelée ostéoporose de la sénescence quand elle se manifeste après 65 ans.
L'ostéoporose idiopathique de l'homme jeune, entre 40 et 45 ans, est une forme rare.
L'ostéopénie exprime le vieillissement normal du squelette et s'observe chez tous les sujets.

Ostéoporoses dites secondaires

• D'origine endocrinienne, au cours de l'hypercorticisme surrénalien (maladie de Cushing et **surtout corticothérapie au long cours**), l'hyperthyroïdie, l'acromégalie, l'hypogonadisme ; ostéoporose induite par les traitements anticancéreux.
• Elles peuvent s'observer au cours d'affections diverses : hémochromatose, rhumatismes inflammatoires chroniques, alcoolisme et cirrhose hépatique, mastocytose, intoxication par métaux lourds (bismuth), traitements prolongés par l'**héparine**.
• Elles peuvent être d'origine neurotrophique : hémiplégie, maladie de Parkinson, etc. ; ostéoporose d'immobilisation (sujets plâtrés, paralysés ; astronautes).
• Elles peuvent être enfin d'origine génétique : ostéogenèse imparfaite (maladie de Lobstein).

Objectifs du traitement

Ils sont importants à considérer, faute de traitement idéal actuellement.

Chez le sujet jeune et à la ménopause

Le traitement vise à améliorer la qualité du tissu osseux et à augmenter la masse osseuse ou au moins à freiner sa diminution physiologique, ou excessive. Il s'agit d'une **prévention**.

Au stade d'ostéoporose constituée

L'objectif principal est de diminuer le risque de fractures par les médications susceptibles d'améliorer la qualité du tissu osseux et d'augmenter la masse osseuse (cet objectif est nécessairement modeste à l'heure actuelle), mais aussi par toutes les méthodes permettant de limiter les chutes, source principale de fracture.

Au moment des complications

L'objectif du traitement est en fait symptomatique :
– atténuation des douleurs en relation directe avec l'ostéoporose, c'est-à-dire essentiellement les douleurs qui accompagnent un tassement vertébral ;
– c'est aussi le traitement des fractures.

CALCIUM (1)

■ Calcium

CACIT					
Calcithérapie à forte dose : 500 à 1 200 mg/j (calcium-élément)	60 cp. efferv. 500 mg 30 cp. efferv. 1 g	7,62 7,62		65 % 65 %	0,13 0,25
CALCIUM SANDOZ					
Idem ***CACIT***	20 cp. efferv. 500 mg 30 sach. sol. buv. 500 mg	2,90 4,08		65 % 65 %	0,15 0,14
CALCIFORTE					
Idem ***CACIT***	30 amp. buv. 500 mg 30 sach. pdre. 500 mg	5,18 4,08		65 % 65 %	0,17 0,14
CALCIDOSE					
Idem ***CACIT***	60 sach. pdre. 500 mg	7,62		65 %	0,13
CALCIPRAT					
Idem ***CACIT***	60 cp. 500 mg 60 cp. 750 mg 30 cp. 1 000 mg	6,29 11,42 7,57		65 % 65 % 65 %	0,10 0,19 0,25
CALPEROS					
Idem ***CACIT***	60 cp. séc. à sucer 500 mg	7,49		65 %	0,12
CALTRATE					
Idem ***CACIT***	60 cp. à sucer 500 mg 60 cp. séc. 600 mg	7,67 7,62		65 % 65 %	0,13 0,13
DENSICAL					
Idem ***CACIT***	60 cp. à sucer 600 mg	7,62		65 %	0,13
OSTRAM					
Idem ***CACIT***	30 sach. 0,6 g 30 sach. 1,2 g	7,62 4,08		65 % 65 %	0,25 0,14

OSTÉOPOROSE (2)

Prévention

Chez le sujet jeune

Elle est réalisée :
– par des apports protidiques, calciques et vitaminiques D réguliers et suffisants ;
– par une activité physique en charge, mais qui ne doit pas être excessive (ostéoporose des sportives de compétition aménorrhéiques) ;
– pour assurer un capital osseux initial satisfaisant.

À la ménopause

Compte tenu des réserves formulées à l'encontre du traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM), ce traitement, qui a fait preuve de son efficacité sur l'amélioration de la masse osseuse, peut, néanmoins, être encore choisi chez les femmes ayant plusieurs facteurs de risque d'ostéoporose associés : ménopause précoce, patiente maigre, tabagisme, antécédents familiaux de fractures ostéoporotiques, valeurs densitométriques déjà abaissées, ou en cas de mauvaise tolérance aux autres traitements de l'ostéoporose.
L'institution d'un THM pour prévenir l'ostéoporose conduit à faire quelques remarques :
– **Il faut toujours garder à l'esprit que l'objectif final est de diminuer le risque de fractures, et que ce risque n'est pas inéluctable.**
– Il ne doit pas y avoir de contre-indication, le traitement doit être bien « accepté » et toléré, et la patiente doit se soumettre à une surveillance gynécologique régulière.
– La durée de l'hormonothérapie substitutive ne fait pas l'unanimité. On pense qu'elle doit durer au moins 7 ans, voire plus, si elle reste bien tolérée.
Il est vraisemblable que l'apparition d'autres traitements efficaces de l'ostéoporose réduira les indications restantes du THM en ce domaine.

Après la ménopause

Un traitement par le **raloxifène** (***EVISTA***, ***OPTRUMA***) peut être envisagé en « prévention des fractures vertébrales non traumatiques chez les femmes ménopausées à risque accru d'ostéoporose » (AMM) : 1 cp./j dosé à 60 mg (boîte de 28 cp.).
Ce modulateur sélectif de l'activation des récepteurs œstrogènes (SERM) a un effet agoniste sur l'os et partiellement sur le cholestérol, mais n'a pas d'effet sur l'hypothalamus, l'utérus ou le sein.
Il peut être envisagé chez les femmes ayant un risque de cancer du sein, ou abandonnant le traitement hormonal substitutif.
La durée actuelle préconisée pour ce traitement est de 3 ans. La surveillance gynécologique est celle de toute femme après la ménopause. Des bouffées de chaleur sont possibles au cours des 6 premiers mois.
Le traitement est contre-indiqué en cas d'antécédent thromboembolique, d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, de saignement génital inexpliqué, et pour l'instant chez les femmes ayant un cancer de l'endomètre ou du sein.

En cas de corticothérapie au long cours

La prévention commence par la prescription de la dose de **corticoïdes** la plus faible possible.
Un traitement médicamenteux peut être nécessaire : calcithérapie, **vitamine D**, **biphosphonates** éventuellement.

Prévention des chutes

C'est un élément tout aussi important, si ce n'est plus, chez les sujets âgés :
– éviter les somnifères et **benzodiazépines à effet prolongé** ;
– améliorer les troubles de la vue et de l'équilibre ;
– améliorer la force musculaire des membres inférieurs et la marche ;
– aménager l'environnement : tapis qui glissent, meubles mal placés, etc.

CALCIUM (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS
Apport calcique.

INDICATIONS
Carences calciques en période de croissance, de grossesse et d'allaitement.
Traitement d'appoint des ostéoporoses.

CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à l'un des constituants.
Hypercalcémie, hypercalciuries avec lithiase calcique, calcifications tissulaires (néphrocalcinoses).
Immobilisations prolongées s'accompagnant d'hypercalcémie et/ou d'hypercalciurie : le traitement calcique ne doit être utilisé qu'à la reprise de la mobilisation.

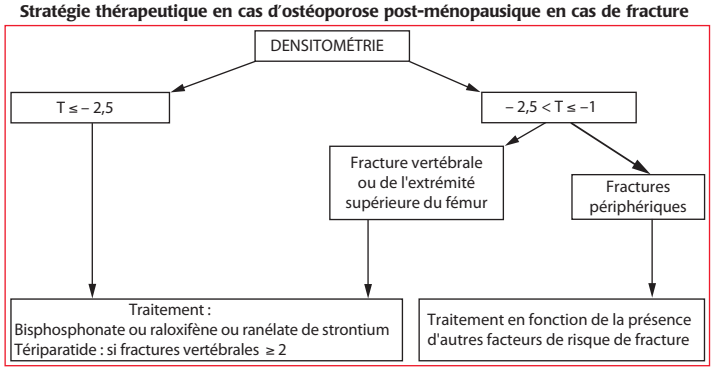
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
En cas d'insuffisance rénale contrôler régulièrement la calcémie et la calciurie et éviter l'administration de fortes doses.
En cas de traitement de longue durée et/ou d'insuffisance rénale, il est nécessaire de contrôler la calciurie et de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h), chez l'adulte.
En cas de traitement associé à base de **digitaliques**, **tétracyclines**, **vitamine D**, **fluorure de sodium** (*cf.* Interactions).
En raison de la présence d'aspartam dans certains produits, l'administration devra alors être évitée en cas de phénylcétonurie.

EFFETS SECONDAIRES
Constipation, flatulence, éructations, nausées ; une sensation de bouche sèche a été signalée au moment de la prise des comprimés.
Hypercalciurie, hypercalcémie en cas de traitement prolongé à fortes doses, ou d'association à la **vitamine D**.
Risque d'hypophosphatémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Digitaliques : l'administration orale de **calcium**, surtout si elle est associée à la **vitamine D**, risquant d'augmenter la toxicité des **digitaliques**, nécessite une stricte surveillance clinique et électrocardiographique.
Tétracyclines par voie orale : il est recommandé de décaler d'au moins 3 h la prise de **calcium** (interférence possible de l'absorption des **tétracyclines**).
Vitamine D à fortes doses : un contrôle hebdomadaire de la calciurie et de la calcémie est indispensable en raison du risque d'hypercalcémie.
En cas de traitement à base de **fluorure de sodium** ou par **biphosphonates**, il est conseillé de prendre le **calcium** à distance de ces produits (respecter un délai minimal de 2 h avant de prendre du **calcium**).
Diurétiques thiazidiques : risque d'hypercalcémie par suite de la réduction de l'élimination urinaire du calcium.

OSTÉOPOROSE (3)

Stratégie thérapeutique en cas d'ostéoporose post-ménopausique en cas de fracture



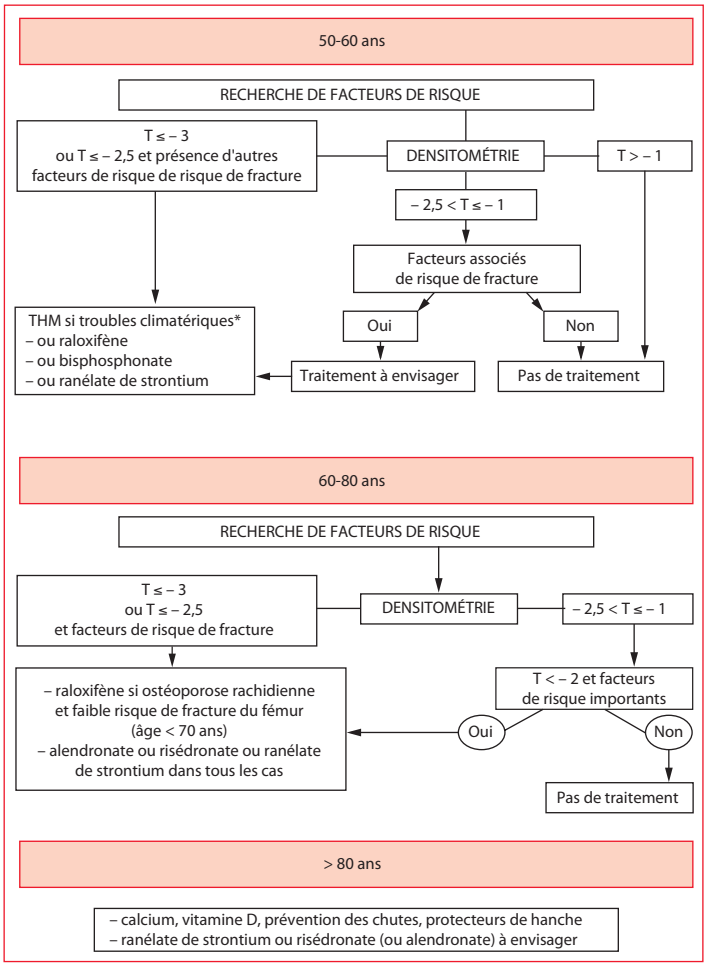
Place des différents traitements de l'ostéoporose post-ménopausique en cas de fracture [1]*

	Raloxifène	Alendronate Risédronate	Ranélate de strontium	Tériparatide
Une fracture vertébrale et risque faible de fracture périphérique	OUI	OUI	OUI	OUI**
Une ou plusieurs fractures vertébrales et risque de fracture périphérique (notamment du fémur) important		OUI	OUI	OUI
Maladie sévère (deux fractures vertébrales ou plus)	OUI	OUI	OUI	OUI

* Le niveau de preuve antifracturaire de l'**étidronate** est inférieur à celui des autres bisphosphonates.
** remboursé si au moins deux fractures vertébrales

OSTÉOPOROSE (4)

Stratégie thérapeutique en cas d'ostéoporose post-ménopausique en l'absence de fracture [1]



* Recommandations de l'Afssaps.

OSTÉOPOROSE (5)

Traitement des douleurs d'un tassement vertébral récent

Rappel clinique

Les douleurs sont d'intensité variable mais généralement assez forte pendant 2 à 3 sem. ; puis elles s'estompent progressivement, la crise douloureuse liée à un tassement pouvant durer 4 à 8 sem.
Des douleurs persistant après ce délai doivent faire penser à la survenue éventuelle d'un nouveau tassement, au réveil d'une arthrose rachidienne associée, voire faire discuter l'origine ostéoporotique du tassement.
Elles siègent dans la région de la vertèbre atteinte, rachis dorsal ou rachis lombaire (mais **jamais le rachis cervical**), et ne s'accompagnent qu'exceptionnellement d'irradiations en ceinture et de signes neurologiques.
Il est essentiel de rappeler que beaucoup de tassements vertébraux se font sans douleurs et sont de découverte radiologique fortuite.
L'immobilisation au lit éventuellement, puis rapidement au fauteuil, est indispensable quand le tassement est récent et quand la douleur est forte ; il s'agit d'une fracture et ce sont les mouvements qui sont douloureux.
Il faut souligner que le risque de nouvelle fracture augmente dans l'année qui suit une 1re fracture ostéoporotique.

Traitement médicamenteux

Les **antalgiques usuels** sont toujours utiles.
• **Paracétamol** seul ou associé, à dose suffisante, pendant les 4 à 8 sem. qui représentent le délai moyen de cicatrisation du tassement.
• Ils peuvent représenter le seul traitement dans les formes moyennement douloureuses.
Les biphosphonates en perfusion sont actuellement souvent utilisés, en milieu hospitalier, dans un but à la fois antalgique immédiat et thérapeutique (**acide pamidronique**, ***OSTEPAM***, *cf.* Hypercalcémie), et en raison de leur meilleure tolérance.
La **calcitonine** peut avoir un intérêt en tant qu'**antalgique** (mais ses effets secondaires en ont limité l'emploi) pendant les 2 à 3 sem. qui suivent le tassement vertébral, alors que les douleurs y sont les plus importantes.
On dispose de plusieurs formes de **calcitonine** :
– en poudre pour usage parentéral IM ou SC : ***CIBACALCINE*** 0,5 mg et 0,25 mg ;
– en solution injectable IM ou SC : ***CALSYN*** 50 ou 100 UI ;
– 1 inj. IM ou SC, 6 j sur 7, pour les 2 premières semaines ;
– de 1 amp. à 0,50 mg, ou à 80 ou 100 UI, en général, ou à dose moindre en cas d'intolérance.
Les effets indésirables de la **calcitonine** ne sont pas négligeables (20 à 30 %) ; ils peuvent n'être que transitoires, et n'obligent que rarement à interrompre le traitement :
– nausées, vomissements, éventuellement atténués par des injections le soir, à distance du repas, sur un sujet allongé, ou pour la voie IM en ajoutant 1 amp. de ***PRIMPÉRAN*** (ou en remplaçant l'ampoule du solvant) ;
– bouffées vasomotrices, céphalées, etc.
La prévention des phlébites et des escarres est indispensable chez ces sujets âgés.

Fracture du sacrum

Dans le cadre de l'ostéoporose cette fracture n'est pas exceptionnelle, et peut survenir quasi spontanément, ou à la suite d'une chute.
La douleur pouvant n'apparaître que quelques jours après, il en résulte souvent un retard au diagnostic, d'autant plus que les radiographies sont rarement « parlantes ». Le recours à une scintigraphie osseuse (fixation en « H » caractéristique), voire à un scanner ou une IRM est utile, dans les cas difficiles.
Le traitement comprend la mise en décharge relative : fauteuil, cannes-béquilles, ce qui peut raccourcir l'évolution spontanée marquée par l'impotence douloureuse qui peut durer 2 à 3 mois ; la prescription d'**antalgiques usuels** et de **calcitonine**, voire d'un **biphosphonate** en perfusion unique, comme pour un tassement vertébral.

MODULATEUR SÉLECTIF DE L'ACTIVATION DES RÉCEPTEURS AUX ŒSTROGÈNES (SERM)

Raloxifène

EVISTA					
Prévention des fractures vertébrales non traumatiques chez les femmes ménopausées à risque accru d'ostéoporose	28 cp. 60 mg 84 cp. 60 mg	31,28 79,92	I I	65 % 65 %	1,12 0,95
OPTRUMA					
Idem ***EVISTA***	28 cp. 50 mg	31,28	I	65 %	1,12

PROPRIÉTÉS

Modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux œstrogènes.

INDICATIONS

Strictement réservé à la prévention des fractures vertébrales non traumatiques chez les femmes ménopausées à risque accru d'ostéoporose.
Il n'y a pas de données sur les fractures extravertébrales.
Lors de la décision du choix par rapport aux œstrogènes (traitement hormonal substitutif : THM) pour une femme ménopausée, il conviendra de prendre en compte les symptômes de la ménopause (***EVISTA*** n'a pas d'effet sur les bouffées de chaleur et les autres symptômes de la ménopause liés au déficit en œstrogènes), les effets sur le sein, et les risques et bénéfices cardiovasculaires.
Les études cliniques ont montré qu'***EVISTA*** à 60 mg/j réduit significativement le cholestérol total et le LDL-cholestérol. Les concentrations de HDL-cholestérol et de triglycérides ne sont pas modifiées. Par rapport aux œstrogènes aucune donnée n'est encore disponible pour démontrer un bénéfice du **raloxifène** sur la maladie cardiovasculaire athéromateuse.
Dans les essais cliniques ***EVISTA*** n'a pas stimulé l'endomètre postménopausique, ni le tissu mammaire. à trois ans, le **raloxifène** n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre, et le risque relatif de cancer du sein nouvellement diagnostiqué était significativement plus faible chez les femmes ménopausées traitées par ***EVISTA*** que chez les femmes ménopausées sous placebo.

CONTRE-INDICATIONS

Femme en âge de procréer : ***EVISTA*** ne doit être utilisé que chez les femmes ménopausées.
Épisode actuel ou antécédent d'accidents thromboemboliques veineux, incluant la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse rétinienne.
Hypersensibilité au **raloxifène** ou aux autres constituants du comprimé.
Insuffisance hépatique, y compris la cholestase.
Insuffisance rénale sévère.
Saignement génital inexpliqué.
Patiente ayant un cancer de l'endomètre ou du sein, la sécurité d'emploi dans ce groupe de patientes n'ayant pas été prouvée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le **raloxifène** est associé à un risque accru d'accident thromboembolique veineux qui semble identique à celui rapporté avec le THM.
EVISTA doit être interrompu dès que possible en cas de maladie ou de situation entraînant une immobilisation prolongée, et 3 j avant une immobilisation programmée.

EFFETS SECONDAIRES

Accidents thromboemboliques veineux : thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et thrombose veineuse rétinienne.
Thrombophlébite superficielle.
Bouffées de chaleur.
Crampes des jambes.
Œdème périphérique.
Faible diminution du nombre de plaquettes.
Rares cas d'augmentation modérée des transaminases.
L'incidence des symptômes mammaires et des saignements d'origine utérine s'est avérée moins forte chez les patientes sous **raloxifène** par rapport aux patientes sous traitement hormonal substitutif.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Dans l'éventualité d'une administration simultanée du **raloxifène** avec de la **warfarine** ou d'autres dérivés de la **coumarine**, le taux de prothrombine devra être surveillé.
Le **raloxifène** ne doit pas être administré en association avec la **colestyramine**, qui réduit l'absorption et le cycle entérohépatique du **raloxifène**.

OSTÉOPOROSE (6)

Traitement médicamenteux

Le traitement médicamenteux de l'ostéoporose est indiqué lorsque l'ostéoporose s'accompagne d'une fracture ou lorsqu'elle est définie par un T score < 2,5 DS. Il n'est pas possible de définir des schémas thérapeutiques. Parmi les différentes méthodes : calcithérapie au long cours, vitaminothérapie D, biphosphonates, ranélate de strontium ouhormone parathyroïde.

Modalités du remboursement des médicaments ostéoporotiques avant la 1re fracture*

Les **biphosphonates** (***ACTONEL*** 5 et 35 mg, ***FOSAVANCE***, ***FOSAMAX*** 10 et 70 mg, ainsi que les génériques de l'**alendronate** dans les 2 dosages), le **raloxifène** (***EVISTA*** 60 mg et ***OPTRUMA*** 60 mg) et le **ranélate de strontium** (***PROTELOS*** 2g) sont désormais remboursés dans le « traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche :

– chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse ;

– en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score ≤ -2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture, en particulier : un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie≥7,5 mg/j d'équivalent prednisolone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans). »

* Source : Journal officiel du 11 octobre 2006

CALCIUM + VITAMINE D3

■ Calcium + cholécalciférol

CACIT VITAMINE D3					
Ostéoporose : 1 sach./j **Ca-élément** 1 000 mg + **vit. D3** 880 UI	30 sach.	7,62		65 %	0,25
CALCIDOSE VITAMINE D					
Ostéoporose : 2 sach./j **Ca-élément** 500 mg + **vit. D3** 400 UI)	60 sach.	7,62		65 %	0,13
CALPEROS D3					
Ostéoporose : 2 cp./j **Ca-élément** 500 mg + **vit. D3** 400 UI	60 cp. à sucer	7,62		65 %	0,13
CALTRATE VITAMINE D3					
Ostéoporose : 2 cp./j ou 2 sach./j **Ca-élément** 500 mg + **vit. D3** 400 UI **Ca-élément** 600 mg + **vit. D3** 400 UI	60 cp. à sucer 60 cp. séc.	7,62 7,62		65 % 65 %	0,13 0,13
DENSICAL VITAMINE D3					
Ostéoporose : 2 cp./j ou 2 sach./j **Ca-élément** 500 mg + **vit. D3** 400 UI	60 cp. à sucer 60 sach.	7,62 7,64		65 % 65 %	0,13 0,13
OSTRAM VITAMINE D3					
Ostéoporose : 1 sach./j **Ca-élément** 1,2 g + **vit. D3** 800 UI	30 sach.	7,62		65 %	0,25
EPTAVIT					
Ostéoporose : 1 cp./j **Ca-élément** 1 g + **vit. D3** 880 UI	30 cp eff.	7,62		65 %	0,25
FIXICAL VITAMINE D3					
Ostéoporose : 1 cp./j **Ca-élément** 1 g + **vit. D3** 800 UI **Ca-élément** 500 mg + **vit. D3** 400 UI	30 cp. 60 cp.	7,62 7,62		65 % 65 %	0,25 0,13

INDICATIONS

Correction des carences vitamino-calciques chez les sujets âgés. Apport vitamino-calcique associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose, chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino D-calcique.

CONTRE-INDICATIONS

Celles de la calcithérapie et celles liées à la **vitamine D**.

Tenir compte de la dose de **vitamine D** par unité de prise et d'une éventuelle autre prescription de **vitamine D**.

Le produit doit être prescrit avec précaution chez les patients atteints de sarcoïdose en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la **vitamine D** en sa forme active. Chez ces patients, il faut surveiller la calcémie et la calciurie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Cf. contre-indications.

EFFETS SECONDAIRES

Ceux de la calcithérapie, plus les risques de surdosage en **vitamine D** : hypercalcémie et hypercalciurie, avec nausées, vomissements, polydipsie, polyurie, constipation, etc.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Celles de la calcithérapie, plus :

– **phénytoïne**, **barbituriques** : diminution possible de l'effet de la **vitamine D3** par inhibition de son métabolisme ;

– **glucocorticoïdes** : diminution possible de l'effet de la **vitamine D3**.

Interaction possible avec des aliments contenant : acide oxalique, phosphates, acide phytique.

OSTÉOPOROSE (7)

Calcithérapie au long cours

Elle reste la médication de base, seule parfois, ou en association avec les médications envisagées ultérieurement.

Les **apports alimentaires** peuvent être calculés et éventuellement corrigés, mais habituellement chez le sujet âgé et même chez le sujet jeune, ils atteignent rarement les valeurs conseillées de 1,2 g/j chez l'adulte et 0,8 g/j chez l'enfant et le sujet âgé.

C'est pourquoi une **supplémentation médicamenteuse** est utile, ou indispensable avec d'autres médications ; elle se situe entre 500 mg et 1,2 g/j de calcium-élément.

► *Contre-indications*

Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique, néphrocalcinose.

► *Précautions d'emploi*

• Contrôle régulier de la calcémie, de la calciurie, en cas d'immobilisation prolongée, de traitement associé à base de **digitaliques**, de **diurétiques thiazidiques**, de **vitamine D** à trop fortes doses, de **tétracyclines**.

• Prises décalées en cas d'association aux **biphosphonates** et au **fluor**.

► *Effets indésirables*

• Le plus sérieux et le plus rare est l'hypercalcémie.

• Le plus fréquent et souvent le plus gênant est la constipation.

• Citons aussi la flatulence, les éructations et les nausées.

► *Produits disponibles*

Ils sont très nombreux et se présentent soit en comprimés à avaler ou à sucer, soit en poudre ou en sachets, soit en ampoules buvables, ce qui permet de **personnaliser la prescription**.

Beaucoup d'entre eux sont aussi commercialisés sous forme d'association calcium-élément (500 à 600 mg) + **vitamine D3** (en général à la dose de 400 UI par unité), ce qui peut aussi faciliter les prises et améliorer l'observance thérapeutique.

On prescrit en général 1 cp. ou 1 sach. x 2/j, de l'un des produits.

Vitaminothérapie D

C'est un traitement complémentaire qui peut être utilisé chez le sujet âgé, habituellement carencé, et qui nécessite une surveillance attentive pour éviter une hypercalcémie.

À la dose 800 UI/j de **vitamine D2** ou **D3**, on peut prescrire :

• ***STÉROGYL*** gouttes, 2 gttes/j, soit 800 UI/j,

• ***STÉROGYL 15 mg*** (600 000 UI/amp.), soit ***STÉROGYL 15 « A »***, 1 amp. buvable, soit ***STÉROGYL 15 « H »***, 1 amp. inj. en IM ; 1 à 2 fois/an. Pour éviter des surdosages accidentels, liés à des coprescriptions de **calcium** associé à de la **vitamine D3**, il semble préférable d'éviter actuellement cette médication pourtant toujours valable et moins coûteuse (*cf.* **Vitamine D**).

• ***DÉDROGYL*** (sol. buv. de 25-OH vit. D3) : 4 gttes/j soit 800 UI.

Actuellement il paraît plus simple lorsque l'on décide d'ajouter une vitaminothérapie D, d'utiliser une spécialité associant **calcium + vitamine D**.

BIPHOSPHONATES (OSTÉOPOROSE) (1)

■ Étidronate disodique

DIDRONEL					
400 mg/j/14 j, tous les 3 mois Traitement curatif de l'ostéoporose postménopausique, avec au moins 1 tassement vertébral Prévention de la perte osseuse en cas de corticothérapie prolongée (> 3 mois) avec équivalent prednisone > 7,5 mg/j	14 cp. 400 mg	18,99	I	65 %	1,36

D'autres biphosphonates sont en regard des maladies : Maladie de Paget et Hypercalcémie.

■ Alendronate monosodique

FOSAMAX					
5 mg : traitement de l'ostéoporose postménopausique avérée : 10 mg/j Traitement de l'ostéoporose masculine	28 cp. 10 mg	32,51	I	65 %	1,16
70 mg : traitement de l'ostéoporose postménopausique : 70 mg/j, 1 j/sem.	4 cp. 70 mg	34,08	I	65 %	8,52
	12 cp. 70 mg	87,46	I	65 %	7,29
FOSAVANCE					
Traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D : 1 cp./sem.	4 cp. 70 mg alendronate/70 µg vit. D3 cholécalciférol (2 800 UI)	34,08	I	65 %	8,52
	12 cp. 70 mg alendronate/70 µg vit. D3 cholécalciférol (2 800 UI)	87,46	I	65 %	7,29
	4 cp. 70 mg alendronate/140 µg vit. D3 cholécalciférol (5 600 UI)	34,08	I	65 %	8,52
	12 cp. 70 mg alendronate/140 µg vit. D3 cholécalciférol (5 600 UI)	87,46	I	65 %	7,29

D'autres biphosphonates sont en regard des maladies : Maladie de Paget et Hypercalcémie.

OSTÉOPOROSE (8)

Biphosphonates

C'est actuellement le traitement médicamenteux non hormonal qui semble le plus efficace et le mieux toléré, et qui est toujours prescrit en parallèle avec du calcium.

On dispose dans le commerce de :

– l'**étidronate disodique** (***DIDRONEL***) de moins en moins utilisé ;

– l'**alendronate monosodique** : ***FOSAMAX*** 10 et 70 mg ;

– le **risédronate monosodique** : ***ACTONEL*** 5 et 35 mg.

La durée de la prescription est certainement prolongée, 2 à 3 ans au moins ; au-delà, il est légitime de s'assurer par mesure de la DMO que le traitement choisi reste actif.

La prescription du ***FOSAMAX*** 70 mg et de l'***ACTONEL*** 35 mg est hebdomadaire, 1 cp./j 1 j par semaine, dans les mêmes conditions de prise et d'association à la calcithérapie.

La prescription du ***DIDRONEL*** est séquentielle :

– d'abord le ***DIDRONEL 400 mg***, 1 cp./j pendant 14 j, soit 1 boîte, le comprimé étant pris à distance des repas, vers 10 h par exemple ;

– puis **calcium** ou **calcium + vitamine D** (***CACIT VITAMINE D3***), 1 sach./j selon la tolérance digestive, pendant 2 mois 1/2 (ou seulement pendant 2 mois, ce qui permet de faire une pause médicamenteuse de 15 j et de « rattraper » les oublis fréquents) ;

– ce cycle thérapeutique dure donc 3 mois, et sera renouvelé de la même façon, tous les 3 mois.

La prescription du ***FOSAMAX*** 10 mg et de ***ACTONEL*** 5 mg est quotidienne :

– 1 cp./j, pris à jeun avec un grand verre d'eau, 1/2 h avant le petit déjeuner, et sans s'allonger dans cet intervalle pour éviter un reflux, ou à au moins de 2 h de toute prise d'aliments ou de boisson et au moins 30 min avant de se coucher. En cas de dysphagie, de douleur rétrosternale, le produit doit être arrêté. Il est contre-indiqué en cas de pathologie œsophagienne, d'hypocalcémie et d'insuffisance rénale sévère ;

– on lui associe **calcium** ou **calcium + vitamine D** : 1 à 2 cp./j selon la tolérance digestive, pris tous les jours également, mais à distance du **biphosphonate**.

L'association **alendronate monosodique (70 mg) + cholécalciférol (70 µg)** (***FOSAVANCE***) a été récemment introduite avec l'indication le traitement de l'ostéoporose postménopausique chez la femme à risque d'insuffisance en vitamine D : 1 cp./sem.

L'**acide ibandronique** (***BONVIVA***, cp. pell. à 150 mg : 1 cp./mois) a pour indication le traitement de l'ostéoporose postménopausique chez la femme à risque augmenté de fracture. Son intérêt réside dans la prise unique, mensuelle. Une réduction du risque de fractures vertébrales a été démontrée ; l'efficacité sur les fractures du col du fémur n'a pas été établie.

Dans certains cas, on peut utiliser les biphosphonates par voie IV, à un rythme de prescription beaucoup plus espacé.

BIPHOSPHONATES (OSTÉOPOROSE) (2)

Risédronate monosodique

ACTONEL					
5 mg : traitement de l'ostéoporose postménopausique, prévention de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes à risque élevé Prévention de la perte osseuse en cas de corticothérapie prolongée (> 3 mois) avec équivalent prednisone > 7,5 mg/j : 5 mg/j	28 cp. pell. 5 mg	34,08	I	65 %	1,22
35 mg : traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales, ou de l'ostéoporose avérée pour diminuer le risque de fracture de la hanche : 35 mg/j, 1 j/sem.	4 cp. pell. 35 mg 12 cp. pell. 35 mg	34,08 87,46	I I	65 % 65 %	8,52 7,29
75 mg : 1 cp./j pdt 2 j consécutifs par mois à débuter toujours le même jour du mois	2 cp. pell. 75 mg 6 cp. pell. 75 mg	36,14 93,33	I I	65 % 65 %	18,07 15,56
ACTONELCOMBI					
Traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D : 1 cp./sem. puis 1 sach./j les 6 j suivants **Risédronate monosodique** 35 mg (cp.)+ **calcium** 1000 mg + **cholécalciférol** 880 UI (sach.)	4/24 cp./sach. 12/72cp./sach.	38,39 99,74	I I	65 % 65 %	9,60 8,31

Ibandronate monosodique

BONVIVA					
Traitement de l'ostéoporose postménopausique chez la femme à risque augmenté de fractures : 1 cp. x 1/mois	1 cp. 150 mg 3 cp. 150 mg	27,21 70,03	I I	65 % 65 %	27,21 23,34
1 inj. IV en 30 s tous les 3 mois	1 ser. prér. 3 mg/3 mL	93,70	I	65 %	93,70

OSTÉOPOROSE (9)

Ranélate de strontium

Schématiquement, le **ranélate de strontium** (***PROTELOS***) augmente la formation osseuse et diminue la résorption osseuse et rééquilibre ainsi le métabolisme osseux en faveur de la formation. Il réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. [1]

La dose quotidienne recommandée est de 1 sachet de 2 g en une seule prise par voie orale, et doit être administrée à distance des repas du fait de la diminution de l'absorption du **ranélate de strontium** par les aliments, le lait et ses produits dérivés.

Étant donné sa lente absorption, ***PROTELOS*** doit être pris au moment du coucher et de préférence au moins 2 h après le dîner. Les patientes doivent recevoir, en plus, du **calcium** et de la **vitamine D** si leurs apports alimentaires sont insuffisants.

Hormone parathyroïde

Deux produits, obtenus selon la technique de l'ADN recombinant par une souche modifiée d'*Escherichia coli*, sont actuellement disponibles :

– le **tériparatide** (***FORSTEO***), remboursé à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception dans la seule indication « traitement de l'ostéoporose postménopausique avérée des femmes présentant au moins deux fractures vertébrales ». La posologie recommandée est de 20 µg, administrée une fois/jour par injection SC dans la cuisse ou l'abdomen. Les patientes doivent être formées pour appliquer les techniques d'injection appropriées ; elles doivent être supplémentées en **calcium** et **vitamine D** si leurs apports alimentaires sont insuffisants. Les données disponibles permettent de recommander une durée maximale de traitement de 18 mois pour ***FORSTEO***. Après interruption du traitement, les patientes peuvent être traitées par un **biphosphonate** pour continuer d'augmenter la densité minérale osseuse ;

– l'**hormone parathyroïdienne** (***PREOTACT***), commercialisée mais pas encore remboursée.

CONSENSUS

[1] Traitement médicamenteux de l'ostéoporose postménopausique, *Afssaps*, 2006, www.agmed.sante.gouv.fr

BIPHOSPHONATES (OSTÉOPOROSE) (3) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur de la résorption osseuse ostéoclastique.

INDICATIONS

Traitement de l'ostéoporose postménopausique.
Avec des libellés d'AMM un peu différents selon les produits, et susceptibles de variation.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients.
Hypocalcémie.
Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).
Maladies de l'œsophage qui ralentissent le transit œsophagien : sténose, achalasie.
Grossesse et **allaitement** : sans objet chez la femme ménopausée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les patients doivent bénéficier d'un apport suffisant en **calcium** et en **vitamine D**. Les troubles du métabolisme calcique (hypocalcémie, déficit en vitamine D) doivent être contrôlés avant de commencer le traitement.
Le mode d'administration des **biphosphonates** est important : les comprimés doivent être avalés entiers, sans être croqués, à distance d'aliments, en position assise ou debout, avec un grand verre d'eau plate faiblement minéralisée en calcium et en magnésium. Les patients ne doivent pas s'allonger au cours des 30 min qui suivent la prise d'un comprimé. Selon les produits, la prise peut avoir lieu :
– soit au moins 30 min avant la première prise alimentaire ou la première boisson (autre que de l'eau) de la journée ;
– soit à tout autre moment de la journée, à au moins 2 h de distance de toute prise d'aliments ou de boissons, et au moins 30 min avant d'aller se coucher.
Prévenir les patientes d'arrêter le **biphosphonate** et de consulter en cas de dysphagie, de déglutition douloureuse ou de douleur rétrosternale.
Prudence chez les patientes ayant une affection gastro-intestinale haute évolutive, telle que : dysphagie, pathologie œsophagienne symptomatique, gastrite, duodénite ou ulcère, ainsi que chez les malades prenant des **AINS** ou de l'**aspirine**.
En cas de fracture il est recommandé d'interrompre le traitement, jusqu'à complète consolidation.

EFFETS SECONDAIRES

Ils sont principalement de nature gastro-intestinale : douleurs abdominales ou gastriques, nausées, diarrhées, parfois constipation ; ces effets sont d'intensité légère à modérée, et leur incidence est liée à la dose. La survenue d'œsophagite, d'ulcérations œsophagiennes favorisée par la prise couchée et/ou avec une faible quantité d'eau est possible.
Des douleurs articulaires, osseuses et des crampes sont possibles. Des cas rares d'asthénie, de sensations vertigineuses, de céphalées, de réactions cutanées, voire d'asthme chez des sujets prédisposés, ont été rapportés.
Une hypocalcémie, en général asymptomatique, a parfois été observée.
Le risque de survenue d'une ostéonécrose de la mâchoire est beaucoup plus faible que lors de l'emploi des **biphosphonates** dans les ostéolyses malignes.

Biphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire

Un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés devra être pris en considération avant l'instauration d'un traitement par **biphosphonates** chez des patients présentant des facteurs de risque associés (par exemple : cancer, chimiothérapie, corticoïdes ou mauvaise hygiène buccale).
Au cours du traitement, ces patients devront éviter dans la mesure du possible toute intervention dentaire invasive.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les **biphosphonates** doivent être avalés à distance des **sels de calcium**, du **magnésium**, du **fer** ou de l'**aluminium**, ou de **topiques gastro-intestinaux**, **antiacides**, qui en diminuent l'absorption digestive.
L'association des **biphosphonates** avec des produits susceptibles d'entraîner des troubles de la minéralisation doit être évitée.
Les patientes doivent attendre au moins 1/2 h après la prise, avant de prendre tout autre médicament.

HORMONES PARATHYROÏDIENNES (OSTÉOPOROSE)

■ Tériparatide

FORSTEO					
Poso. recommandée : 20 µg/j en inj. sous-cutanée Durée : 18 mois Supplémentation vitamino-calcique associée si apports insuffisants	1 styl. 3 mL 20 µg/80 µL	398,79	I	65 %	398,79

PROPRIÉTÉS

Parathormone de synthèse, favorise la formation osseuse en augmentant l'activité ostéoblastique au profit de l'activité ostéoclastique.

INDICATIONS

Traitement de l'ostéoporose postménopausique avérée des femmes présentant au moins 2 fractures vertébrales et selon la procédure des médicaments d'exception.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au tériparatide.
Hypercalcémie.
Maladie métabolique osseuse en dehors de l'ostéoporose primitive.
Hyperparathyroïdie, maladie de Paget.
Élévation inexpliquée des phosphatases alcalines.
Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).
Grossesse et allaitement : sans objet chez la femme ménopausée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Augmentation possible, transitoire, de la calcémie en début de traitement sans nécessité de surveillance.
Hypercalciurie avec risque de lithiase urinaire chez les patientes prédisposées (antécédent de lithiase urinaire).
Hypotension orthostatique parfois observée.
Association avec prudence des **digitaliques**.

EFFETS SECONDAIRES

Douleurs des membres musculo-squelettiques.
Affections hématologiques : anémie.
Hypercalcémie.
Asthénie, dépression.
Céphalées, vertiges, sciatique.
Palpitations, hypotension, dyspnée.
Nausées, vomissements, hernie hiatale, RGO.
Réaction au point d'injection.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'hypercalcémie peut prédisposer au surdosage en **digitaliques** imposant la surveillance de la calcémie chez les patients sous **digitaliques**.

RANÉLATE DE STRONTIUM (OSTÉOPOROSE)

■ Ranélate de strontium

PROTELOS					
1 sach./j en une seule prise par voie orale au moment du coucher et de préférence au moins 2 h après le dîner.	28 sach. 2 g	44,36	I	65 %	1,58

PROPRIÉTÉS

Schématiquement, le **ranélate de strontium** augmente la formation osseuse et diminue la résorption osseuse Il rééquilibre ainsi le métabolisme osseux en faveur de la formation.

INDICATIONS

Traitement de l'ostéoporose postménopausique. Il réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **ranélate de strontium**.
Grossesse et allaitement : sans objet chez la femme ménopausée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Chez les patientes à risque accru d'événements veineux thromboemboliques (EVT), y compris les patientes ayant des antécédents d'EVT.
Déconseillé chez les patientes ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min ; un suivi périodique de la fonction rénale est recommandé chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale chronique.
Le strontium interfère avec les méthodes colorimétriques de dosage du calcium sanguin et urinaire.
Contient de l'aspartam, pouvant être nocif pour les patientes atteintes de phénylcétonurie.

EFFETS SECONDAIRES

Les plus fréquents sont les nausées et diarrhées en début de traitement, les céphalées.
Moins souvent : pertes fécales, dermatites, eczéma. Événements veineux thromboemboliques, troubles de la conscience, pertes de mémoire et crises convulsives.
Des augmentations transitoires de l'activité de la créatine-kinase (fraction musculo-squelettique), > 3 fois la limite supérieure de la normale, ont été rapportées. Dans la plupart des cas, ces valeurs se sont normalisées spontanément sans modification du traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les aliments, le lait et ses produits dérivés et les médicaments contenant du calcium peuvent réduire la biodisponibilité du **ranélate de strontium** d'environ 60 à 70 %.
Par mesure de précaution, le traitement devra être suspendu lors de la prise par voie orale de **tétracyclines** ou de **quinolones**.

OSTÉOMALACIE

L'ostéomalacie, maladie de l'adulte, se définit histologiquement par un défaut de la minéralisation du tissu ostéoïde. Chez l'enfant il y a en plus une anomalie de la maturation des cartilages de conjugaison et on parle de rachitisme.

Étiologie

Les ostéomalacies résultent :

- le plus souvent d'une carence d'absorption en **vitamine D** (malabsorption intestinale par maladie cœliaque de l'adulte surtout, par résection du grêle, par gastrectomie, etc.), ou d'une carence d'apport,
- parfois d'une carence en phosphore (nutrition parentérale, pertes tubulaires rénales),
- d'un déficit de la synthèse de la 1-25 $(OH)_2$ vit. D (au cours de certains traitements par **barbituriques** et **hydantoïnes**),
- ou d'une résistance à l'action de la 1-25 $(OH)_2$ vit. D3 (rachitisme décelé à l'âge adulte, très rare),
- ou d'un trouble local de la minéralisation (hypophosphatasie, intoxication par l'aluminium ou par le fluor, traitement par les **biphosphonates**),
- citons aussi l'ostéomalacie « tumorale » au cours de certaines tumeurs du tissu conjonctif, et de très rares cas de cancer de la prostate métastasé.

Le traitement n'est donc pas nécessairement univoque : il faut non seulement compenser la carence, mais aussi chaque fois que c'est possible agir sur sa cause.

Traitement

Vitaminothérapie D2 ou D3

La correction de la carence repose essentiellement sur la **vitamine D2 (ergocalciférol)** ou la **vitamine D3 (cholécalciférol)**, jusqu'à disparition des douleurs et correction de l'hypocalcémie et de l'hypophosphorémie, et normalisation des phosphatases alcalines ; en réduisant la posologie en cas d'élévation de la calciurie, et en s'assurant de l'absence d'hypercalcémie.

On prescrira :

– soit **ergocalciférol** (***STÉROGYL***) : 10 à 50 gttes/j, (soit 4 000 à 20 000 UI/j, selon l'importance de la carence) ;

– soit **ergocalciférol** : ***STÉROGYL 15 mg*** (600 000 UI/amp.), sous forme de ***STÉROGYL 15 « A »*** (amp. buv.) ou de ***STÉROGYL 15 « H »*** (amp. buv. et injectable en IM) ; 1 amp./sem. ou toutes les 2 sem. ;

– soit **cholécalciférol** (***VITAMINE D3 BON***), en amp. de 5 mg soit 200 000 UI, buvable et injectable en IM, selon un rythme voisin.

Après guérison, une posologie quotidienne de 800 à 2 000 UI environ (2 à 5 gttes/j de ***STÉROGYL***) permettra d'éviter les récidives.

Autres formes de vitamine D

- **Calcifédiol**, ***DÉDROGYL*** (sol. buv. de 25-OH vit. D3) (1 gtte = 400 UI), lorsque l'ostéomalacie est secondaire à une affection hépatique ou à un traitement barbiturique ou anticonvulsivant : 4 à 10 gttes/j.
- **Calcitriol**, ***ROCALTROL*** (calcitriol ou 1,25 $(OH)_2$ vit. D3) (capsules dosées à 0,25 µg) en cas d'ostéomalacie vitaminorésistante : 2 à 4 caps./j.

Dans tous les cas avec la même surveillance qu'avec la vitaminothérapie D2 ou D3.

Cas particuliers

- Une calcithérapie est parfois nécessaire en cas de grande hypocalcémie, sous stricte surveillance biologique également.
- Un apport de phosphore est parfois nécessaire en cas d'hypophosphorémie (diabète phosphoré), par voie orale et en fractionnant les prises pour diminuer les troubles digestifs possibles.
- En cas de maladie cœliaque, un régime sans gluten est nécessaire.
- Dans les ostéomalacies tumorales, l'exérèse de la tumeur peut faire régresser l'ostéomalacie.

VITAMINE D (1)

■ Ergocalciférol (ou vitamine D2)

STÉROGYL					
Ostéoporose : 2 gttes/j Ostéomalacie : 10 à 50 gttes/j au début du traitement, puis 2 à 5 gttes/j	1 fl. 20 mL (gtte = 0,01 mg ou 400 UI)	2,06		65 %	2,06
STÉROGYL 15 « A »					
Ostéoporose : 1/2 à 1 amp./an Ostéomalacie : 1 amp./sem. ou 2 sem., jusqu'à guérison	1 amp. buv. (à 600 000 UI, soit 15 mg)	1,60	II	65 %	1,60
STÉROGYL 15 « H »					
Ostéoporose : 1/2 à 1 amp./an Ostéomalacie : 1 amp./sem. ou 2 sem., jusqu'à guérison	1 amp. buv. ou inj. en IM (à 600 000 UI, soit 15 mg)	1,68	II	65 %	1,68

■ Cholécalciférol (ou vitamine D3)

VITAMINE D3 BON					
Ostéoporose : 1/2 à 1 amp./an Ostéomalacie : 1 amp./sem. ou 2 sem., jusqu'à guérison	1 amp. buv. ou inj. en IM (à 200 000 UI, soit 5 mg)	1,94	II	65 %	1,94
ZYMAD					
Ostéoporose : 2 à 3 gtte/j Max. 600 000 UI/an	1 fl. sol. buv. 10 mL à 10 000 UI	2,72		65 %	2,72
	1 amp. buv. 2 mL à 80 000 UI	1,82	II	65 %	1,82
	1 amp. buv. 2 mL à 200 000 UI	1,82	II	65 %	1,82

PROPRIÉTÉS

La **vitamine D** augmente l'absorption intestinale du **calcium** et des phosphates et favorise la minéralisation osseuse.

INDICATIONS

Traitement et/ou prophylaxie des états de carence en **vitamine D** (rachitisme, ostéomalacie).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.
Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement** : ne pas utiliser le ***STÉROGYL 15 « A »***.
Le ***STÉROGYL 15 mg*** contient une dose très élevée en **vitamine D**. Pour éviter tout surdosage, ne pas administrer plus d'une fois/an et éviter l'association à d'autres traitements contenant cette vitamine.
Surveiller la calciurie et la calcémie et arrêter les apports de **vitamine D** si la calcémie dépasse 105 mg/mL (2,62 mmol/L) ou si la calciurie dépasse 4 mg/kg/j chez l'adulte.
STÉROGYL 15 « A » : tenir compte de la présence d'alcool dans ce médicament.

EFFETS SECONDAIRES

Liés au surdosage en **vitamine D** : hypercalcémie et hypercalciurie, avec nausées, vomissements, polydipsie, polyurie, constipation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Diurétiques thiazidiques : en raison du risque d'hypercalcémie, utiliser la posologie la plus faible recommandée et renforcer la surveillance de la calcémie.
Tenir compte de la présence d'alcool dans le ***STÉROGYL 15 « A »***.

VITAMINE D (2) - MÉTABOLITES (1)

■ Calcifédiol (ou 25-OH vitamine D3)

DÉDROGYL					
Ostéomalacie : 4 à 10 gttes/j	1 fl. 10 mL (goutte = 400 UI de **25-OH vit. D3**)	8,29	II	35 %	8,29

PROPRIÉTÉS

Métabolite de la vitamine D déjà hydroxylé en 25 et court-circuitant ainsi la phase hépatique de métabolisation de la vitamine D.

INDICATIONS

Ostéomalacie.
Traitement de la carence en vitamine D.
Prévention des troubles calciques de la corticothérapie et des **anticonvulsivants**.
Prévention de la carence en vitamine D dans l'insuffisance rénale (voir aussi Hypoparathyroïdie).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.
Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : possible, ne pas dépasser 2 à 3 gttes/j.
Allaitement : possible ; tenir compte du passage dans le lait.
Surveiller la calciurie et la calcémie et arrêter les apports de **vitamine D** si la calcémie dépasse 105 mg/mL (2,62 mmol/L) ou si la calciurie dépasse 4 mg/kg/j chez l'adulte.

EFFETS SECONDAIRES

Liés au surdosage en **vitamine D** : hypercalcémie et hypercalciurie, avec nausées, vomissements, polydipsie, polyurie, constipation, etc.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Diurétiques thiazidiques : en raison du risque d'hypercalcémie, utiliser la posologie la plus faible recommandée et renforcer la surveillance de la calcémie.

VITAMINE D (3) - MÉTABOLITES (2)

■ Alfacalcidol

UN-ALFA					
Ostéomalacie, hypoparathyroïde : 1 à 6 µg/kg/j Ostéomalacie rénale : 1 à 2 µg/j E. : 0,05 µg/g/j	30 caps. à 0,25 µg 30 caps. à 1 µg 1 fl. sol. buv. à 2 µg/mL (10 mL) 10 fl. sol. inj. IV 1 µg/0,5 mL 10 fl. sol. inj. IV 2 µg/mL	7,06 15,32 9,39 HOP HOP	I I I I I	65 % 65 % 65 %	0,24 0,51 9,39

PROPRIÉTÉS

Précurseur de synthèse du métabolite actif de la vitamine D. Ses propriétés sont celles du 1-25$(OH)_2$ cholécalciférol (**calcitriol**). Sa conversion est complète en 12 h et sa demi-vie d'élimination plasmatique de 24 h.

INDICATIONS

Ostéomalacie.

Traitement de la carence en vitamine D.

Prévention des troubles calciques de la corticothérapie et des **anticonvulsivants**.

Prévention de la carence en vitamine D dans l'insuffisance rénale (voir aussi Hypoparathyroïdie).

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : possible, ne pas dépasser 2 à 3 gouttes/j.

Allaitement : possible ; tenir compte du passage dans le lait.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Cf. vitamine D (métabolites)..

EFFETS SECONDAIRES

Cf. vitamine D (métabolites).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Cf. vitamine D (métabolites).

■ Calcitriol (ou 1,25 $(OH)_2$ vitamine D3)

ROCALTROL					
Ostéomalacie vitamino-résistante : 2 à 4 caps./j	30 caps. à 0,25 µg	9,46	I	65 %	0,32

PROPRIÉTÉS

Métabolite actif naturel de la vitamine D. Au niveau de l'intestin, augmente l'absorption du calcium et du phosphore.

Au niveau de l'os, augmente la résorption ostéoclastique, conjointement à la parathormone, permettant la minéralisation du tissu ostéoïde.

Au niveau du rein, augmente la réabsorption tubulaire du phosphore, et peut-être du calcium.

INDICATIONS

Ostéomalacies vitamino-résistantes (et rachitismes).

Ostéodystrophie rénale.

Hypoparathyroïdie.

Pseudo-hypoparathyroïdie.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement**.

Lithiase calcique avec hypercalciurie.

Hyperparathyroïdie primaire.

États connus d'hypersensibilité à la vitamine D.

Hypercalcémies.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance régulière de la calcémie et de la phosphorémie, hebdomadaire en début de traitement ; et de la calciurie en l'absence d'insuffisance rénale.

Dosage mensuel de la créatinine, du magnésium, des phosphatases alcalines sériques.

EFFETS SECONDAIRES

Risque d'hypercalcémie, d'hyperphosphorémie entraînant des précipitations calciques dans les tissus mous.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Cf. vitamine D (métabolites), plus :

– **magnésium**, risque d'hypermagnésémie ;

– **digitaline**, risque d'arythmie ;

– **cholestyramine**, risque de diminution de l'absorption intestinale du **calcitriol**.

ÉPIPHYSITES, APOPHYSITES DE CROISSANCE - MALADIES DE SCHEUERMANN, D'OSGOOD-SCHLATTER

Maladie de Scheuermann

Cette affection, très fréquente à l'adolescence, touche surtout le garçon et s'installe habituellement sans douleur, et cesse d'évoluer, la croissance terminée.
On l'appelle aussi : ostéochondrose vertébrale de croissance, épiphysite vertébrale de croissance, cyphose douloureuse de l'adolescent. Son diagnostic est radiologique : aspect feuilleté des plateaux vertébraux, hernies intraspongieuses ou rétromarginales antérieures.
Certaines images doivent être connues pour ne pas orienter à tort vers d'autres diagnostics, source d'anxiété :
– aspect cunéiforme des vertèbres responsable de la cyphose dorsale, à distinguer d'un tassement vertébral traumatique ;
– image d'épiphyse libre (aux coins antérieurs de la vertèbre) à ne pas confondre avec une fracture ;
– pincement discal en regard d'une hernie intraspongieuse à distinguer d'une spondylodiscite.

À l'adolescence

Le traitement concerne les rares formes avec manifestations douloureuses, mais aussi les formes avec tendance à l'aggravation de la cyphose dorsale, et comporte des conseils d'hygiène du rachis :

- dormir sur un lit dur, la tête à plat, sans oreiller ;
- limiter le port de charges (cartables trop lourds) ;
- éviter les efforts physiques et les sports comportant une réception brutale sur le sol ;
- conseiller la natation, ainsi que le basket et le volley-ball (sports d'extension) ;
- prescrire parfois un repos en décubitus dorsal au milieu de la journée.

La kinésithérapie cherche à corriger les anomalies posturales : 1 seule série de 10 à 15 séances de rééducation avec correction de la tendance à la cyphose dorsale et renforcement de la musculature lombo-abdominale.
Toutes ces prescriptions avec parfois quelques **antalgiques banals** ne seront guère prolongées plus de 6 à 9 mois, c'est-à-dire pendant la phase douloureuse.
Par la suite il conviendra cependant de ménager la colonne vertébrale.
Le port d'un corset ne se conçoit qu'en cas, rare, de cyphose pathologique s'aggravant avant la fin de la maturation osseuse.

À l'âge adulte

- Des lombalgies ou des dorsalgies peuvent se manifester lorsque des lésions d'arthrose secondaire se sont développées, mais les manifestations douloureuses surviennent en général chez des sujets anxieux, neurotoniques.
- Il est fondamental de s'assurer de la responsabilité réelle de ces lésions radiologiques, banales en elles-mêmes, dans le tableau clinique.

La prescription comporte, pendant la poussée douloureuse : le repos relatif, la prescription d'**antalgiques banals** à dose suffisante, **aspirine** : 2 g/j, **paracétamol** : 1,5 à 3 g/j, 10 à 15 séances de rééducation vertébrale avec renforcement de la musculature, correction de la tendance à la cyphose, associée à des massages, rarement un **anxiolytique**.

Maladie d'Osgood-Schlatter

Il s'agit d'une dystrophie de croissance de l'adolescent, un garçon en général, qui touche l'apophyse tibiale antérieure. Une affection voisine touche la pointe de la rotule (maladie de Sinding-Larsen-Johansson).
Les formes douloureuses sont justiciables :
– du repos relatif, réduisant la marche et les escaliers, supprimant la pratique des sauts ;
– de l'application d'un **gel anti-inflammatoire** : **piroxicam** (***FELDÈNE***), ou **diclofénac** (***FLECTOR***), ou autre : 1 appl. matin et soir pendant plusieurs semaines, ou d'une cryothérapie ;
– d'une éventuelle contention élastique adhésive ;
– parfois d'un traitement médicamenteux classique : **antalgique** à dose suffisante, voire **AINS** en cure très brève, mais il faut proscrire les infiltrations de **corticoïdes** ;
– chez les sportifs une rééducation spécialisée peut être utile.

TUMEURS OSSEUSES BÉNIGNES

Le traitement des tumeurs osseuses bénignes dépend de leurs modalités évolutives. Toute biopsie, tout traitement devraient être « planifiés », en milieu spécialisé pour les cas difficiles.

Diagnostic radiologique

On constate une zone radiotransparente, homogène, bien limitée, assez souvent bordée d'une zone de condensation.

• Lorsque la tumeur est très volumineuse, elle paraît dilater l'os intéressé qui reste en tout cas entouré dans une coque osseuse. Les tumeurs bénignes de ce type sont représentées par le kyste anévrismal de l'os ou encore le kyste essentiel.
• Certaines tumeurs bénignes donnent un aspect radiologique différent : fortement radio-opaque. Elles sont constituées partiellement (comme l'ostéochondrome) ou entièrement de tissu osseux, comme l'ostéome ostéoïde.

Tumeurs asymptomatiques

Elles sont de découverte fortuite, à l'âge adulte, sur une radiographie demandée pour une autre raison :
– enchondromes des doigts ;
– lacune corticale métaphysaire bénigne (ou fibrome non ossifiant, ou cortical defect), qui peut régresser spontanément ;
– kyste solitaire vieilli ;
– exostose ostéogénique ossifiée.
Dans ces cas l'abstention est la règle si le diagnostic radio-clinique est certain.

Tumeurs symptomatiques

► *Ostéome ostéoïde*
Il est responsable d'une douleur nocturne ou de décubitus prolongé, calmée par l'**aspirine**, et qui a sur les radiographies un aspect en cocarde : condensé en périphérie, autour d'une zone claire dans laquelle on voit parfois le « nidus » qui caractérise la tumeur.
Son traitement consiste en l'exérèse de la lésion, soit chirurgicale, soit par abord au trocart dans certaines formes accessibles.

► *Tumeurs « actives »*
Elles ont tendance sur les clichés successifs à augmenter de taille ; bien qu'elles puissent souffler la corticale osseuse, elles restent bien limitées. De trop gros volume, elles peuvent fragiliser l'os et devenir alors symptomatiques.
• Certaines sont de diagnostic facile par l'imagerie, du fait de leur localisation et de leur aspect, d'autres le sont moins et demandent une discussion en milieu spécialisé, avant d'envisager une biopsie ou un traitement.
• Parmi ces tumeurs qui peuvent devenir actives, citons : certains enchondromes, le fibrome chondromyxoïde, le kyste solitaire jeune, le kyste anévrismal et la tumeur à cellules géantes.

► *Tumeurs « agressives »*
Elles ont un aspect ostéolytique et un contour mal délimité, elles augmentent rapidement de volume et vont franchir les barrières naturelles osseuses. Elles auront tendance à récidiver si le traitement n'en est pas radical.
Parmi ces tumeurs agressives ; certains kystes anévrismaux, certaines tumeurs à cellules géantes, certains chondroblastomes et certains granulomes éosinophiles.

Traitement chirurgical

Il doit viser à éviter une récidive, mais ne pas fragiliser l'os ou menacer une structure anatomique adjacente noble, en particulier chez l'enfant.

Tumeurs non « agressives »

Il peut s'agir de la résection d'une tumeur périphérique ou du curetage suivi de comblement pour les lésions centrales.
Certains kystes solitaires jeunes ont pu bénéficier de l'injection intrakystique de **corticoïdes**.

Tumeurs « agressives »

Dans ces cas le curetage doit être complet, avec traitement des parois, suivi de comblement ; parfois une résection suivie de reconstruction osseuse s'avère nécessaire.

PATHOLOGIE MUSCULAIRE DU SPORTIF - ÉLONGATION, RUPTURE, OSTÉOME, SYNDROME DE LOGE

Élongation musculaire

Elle se caractérise par une douleur soudaine au cours de l'effort, mais elle est modérée et permet habituellement la poursuite de l'activité à un rythme ralenti ; le muscle est contracturé, douloureux à la palpation, mais il n'y a pas d'ecchymose.

Le traitement comporte :

- le refroidissement immédiat avec une vessie de glace ou une poche réfrigérée type *PHYSIOPACK* ou *COLDHOT*, s'il est possible, puis discontinu ;
- le repos strict pendant 3 j, puis relatif pendant 5 à 10 j, pour éviter un risque de rupture secondaire ;
- des soins locaux avec application de chaleur locale et massages à partir du 3e j ;
- parfois, au début, un **antalgique** et/ou un **AINS** ;
- la reprise du sport ne se fera qu'au 15e j environ, précédée de séances d'échauffement progressif et en évitant les accélérations brutales.

Déchirure musculaire

Elle s'accompagne d'une douleur plus violente, parfois syncopale, qui persiste au repos. L'impotence est majeure d'emblée. À la contracture et à la douleur élective à la pression s'associent une ecchymose, parfois une encoche palpable ou une tuméfaction nodulaire ; l'hématome a tendance à être déclive et peut s'extérioriser à distance.

Le traitement comporte :

- le repos complet,
- le refroidissement immédiat comme pour l'élongation,
- **antalgiques** et **AINS** et éventuellement **myorelaxants** pendant 2 sem. environ,
- l'évacuation éventuelle d'un volumineux hématome (> 30 mL) par ponction sous échographie.

Les massages et les injections locales de **corticoïdes** sont contre-indiqués au début, mais sont parfois envisagés secondairement pour faciliter la fonte d'un noyau fibreux cicatriciel.

La reprise du sport sera très progressive, après 1 à 2 mois au moins d'interruption, et avec les mêmes précautions que pour l'élongation.

Rupture musculaire

Elle se traduit par une douleur violente et une impotence majeure ; la palpation d'une encoche si le sujet est vu très tôt et la rétraction du corps musculaire. L'échographie est très utile pour le bilan des lésions.

Les indications thérapeutiques dépendent du stade évolutif et du niveau sportif.

- Vue tôt, chez un sportif de haut niveau, la rupture doit être confiée au chirurgien, pour suture (bout à bout ou sur une aponévrose) après évacuation de l'hématome. Après 5 sem. d'immobilisation une rééducation sera entreprise ; l'interruption de l'activité sportive se chiffre en mois (4 à 8 mois).
- Vue tardivement, au stade de rétraction et de fibrose le résultat de la chirurgie est incertain. La rééducation, les **antalgiques** apportent une certaine aide.

Ostéome musculaire

Il s'agit de la complication tardive d'une fracture, ou chez le sportif (football) d'un arrachement de l'insertion ou d'une lésion du droit antérieur, ou bien d'une lésion musculaire négligée ou traitée par des massages intempestifs, qui relève d'un traitement **AINS** pour le « refroidir » et limiter le risque d'ossification.

L'exérèse ne se conçoit qu'en cas de gêne fonctionnelle importante et effectivement en rapport avec l'ostéome, dont la surveillance (radiographies et scintigraphie) aura montré l'absence d'évolutivité.

Syndrome de loge

Il s'agit d'un syndrome ischémique, dû à l'augmentation de la pression à l'intérieur d'un compartiment inextensible comme la loge antéro-externe de la jambe.

Le traitement commence par une limitation de l'activité sportive et son adaptation aux besoins, mais peut être chirurgical : aponévrotomie de décompression, après confirmation du diagnostic par imagerie.

PUBALGIES, TENDINOPATHIE DES ADDUCTEURS

Symptomatologie

Le symptôme pubalgie concerne les douleurs de la région pubienne et celles des régions ilio- et ischio-pubiennes, survenant chez les sportifs.
D'origines très diverses, les pubalgies ne sont pas l'apanage exclusif des sportifs, en outre certaines affections préalables peuvent être révélées ou aggravées par le sport. Il faut donc :
• écarter ces affections :
– coxopathie, dysplasie de hanche,
– pathologie pariétale ou viscérale, abdominale, crurale ou inguino-scrotale,
– affections rhumatismales : symphysite ou enthésopathie au cours d'une spondylarthropathie inflammatoire,
– voire, infection de la symphyse pubienne ;
• reconnaître et préciser le mécanisme de la pubalgie :
– tendinopathie des adducteurs,
– ostéo-arthropathie pubienne, microtraumatique,
– pathologie pariétale abdominale.

Traitement

Le traitement initial comporte :
– le repos, qui doit avoir une durée suffisante : 1 à 3 mois au moins ;
– les anti-inflammatoires non stéroïdiens (**AINS**) à dose efficace et prolongée, en l'absence de contre-indication ;
– éventuellement un traitement local, en fonction de chaque cas : physiothérapie, gel **AINS** en application 2 à 3 fois/j, infiltrations de **corticoïdes**.

Infiltrations locales de corticoïdes

Elles sont utiles quand il s'agit d'une tendinite d'insertion, et que le diagnostic ne fait pas de doute.
Elles sont contre-indiquées dans les ostéoarthropathies pubiennes et les formes nodulaires des tendinites.

Kinésithérapie

Elle est souvent utile :
– étirement progressif et assouplissement de la jonction ostéo-tendino-musculaire des adducteurs ;
– rééducation musculaire prolongée dans les formes pariéto-abdominales.

Chirurgie

C'est un geste exceptionnel, réservé aux lésions majeures pariétales ou à certaines tendinites chroniques, chez des sujets jeunes pratiquant le sport à un haut niveau.

HYDARTHROSE POST-TRAUMATIQUE

Étiologie

Devant un gros genou traumatique, 2 questions se posent initialement :
– s'agit-il bien d'un épanchement exclusivement traumatique, car rares sont les cas où cette interprétation n'est pas retenue par le blessé ;
– ne s'agit-il pas d'une hémarthrose et quelle est la gravité des lésions, ce qui n'est pas toujours appréciable au 1er examen.
L'interrogatoire doit faire préciser :
– la date de l'accident invoqué ;
– sa nature, traumatisme franc ou microtraumatisme ;
– ses circonstances de survenue : choc direct, mouvement de torsion en charge, etc. ;
– le mode évolutif ; en l'absence de lésion grave, une hydarthrose traumatique simple ne dure en général pas plus de 4 sem.

Traitement

Traumatisme bénin

► *Dans un premier temps*
Vont permettre la guérison :
– le refroidissement par de la glace dans une poche imperméable ou avec une poche réfrigérée type *PHYSIOPACK* ou *COLDHOT* au tout début ;
– l'évacuation, non imposée d'emblée ;
– le repos avec immobilisation relative ;
– un **antalgique** et/ou un **AINS** éventuellement.

► *Si l'épanchement persiste*
• Une **ponction évacuatrice**, qui doit s'entourer de précautions d'asepsie rigoureuses, soulagera le blessé et permettra d'analyser le liquide, qui est macroscopiquement clair, pauvre en éléments cellulaires et stérile.
• La prescription d'un **AINS** se justifie, pour une durée de 2 sem. environ, par exemple : **diclofénac** (***VOLTARÈNE LP 75 mg***) : 1 cp. matin et soir, ou autre **AINS**, avec les précautions habituelles.
• Ou une injection intra-articulaire de 1 ampoule-seringue de **cortivazol** (***ALTIM***) ou de **bétaméthasone** (***DIPROSTÈNE***).
La persistance de l'épanchement doit faire rechercher une cause soit traumatique (entorse grave, lésion méniscale, fracture parcellaire méconnue, etc.), soit rhumatismale (réveil d'une arthrose associée, rhumatisme inflammatoire).

Traumatisme important

La ponction évacuatrice fait partie du bilan lésionnel, tout comme les radiographies, pour écarter une hémarthrose qui évoquerait alors une lésion d'un ligament croisé.
Lorsqu'il se confirme que le liquide est clair, dans un premier temps le traitement est le même que précédemment, et l'examen clinique sera repris sur un genou asséché pour écarter une lésion méniscale ou ligamentaire nécessitant un traitement propre.

Hydarthrose ayant tendance à persister ou à récidiver

La recherche étiologique doit être reprise, mais en s'aidant de l'imagerie (arthroscanner ou IRM, selon le contexte clinique), voire d'une arthroscopie.

NOTES

HYPERCALCÉMIE

Évaluation de la gravité et du mécanisme

L'hypercalcémie est un symptôme biologique qui peut avoir des conséquences vitales et dont les causes sont multiples. Il faut donc parallèlement :

– apprécier la gravité de l'hypercalcémie : soit sur l'existence de signes cliniques « menaçants » (troubles de la conscience voire coma, soif, polyurie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, quelle que soit la valeur de la calcémie), soit devant une calcémie élevée : > 3,25 mmol/L ou > 130 mg/L, ou augmentant progressivement et rapidement, *a fortiori* avec insuffisance rénale. Dans ces formes menaçantes, le traitement symptomatique doit être appliqué d'extrême urgence, en milieu spécialisé. Ailleurs, et en particulier pour des calcémies < 2,75 mmol/L, il n'y a pas d'urgence thérapeutique. Certaines hypercalcémies bien tolérées (hyperparathyroïdie) peuvent se passer de traitement symptomatique en attendant le traitement étiologique ;

– rechercher le mécanisme et la cause de l'hypercalcémie : le plus fréquemment ostéolyse, surtout par métastase osseuse d'un cancer ostéolytique : sein (parfois lors de l'institution d'une hormonothérapie), poumon, rein, thyroïde, etc., ou myélome multiple ; assez souvent par hyperparathyroïdie primitive ; plus rarement, hyperthyroïdie, immobilisation prolongée, etc.

Certaines hypercalcémies sont liées à une augmentation de l'absorption intestinale du **calcium** : sarcoïdose et autres granulomatoses, intoxication par **vitamine D**.

Traitement

Hypercalcémie grave, menaçante

Dans ces formes, avec insuffisance rénale, le traitement urgent doit être appliqué de préférence en unité de soins intensifs. Il comporte, schématiquement :

- Réhydratation et équilibration électrolytique.
- Perfusion de **furosémide** (***LASILIX***).
- Voire une épuration extrarénale par hémodialyse ou dialyse péritonéale.
- Traitement anti-ostéoclastique, par **biphosphonates** ou par **calcitonine** (en cas d'insuffisance rénale persistante) par voie IV, et avec surveillance quotidienne de la calcémie :

– **biphosphonates**, avec prudence en cas d'insuffisance rénale, d'action retardée (1 à 3 j) mais prolongée (3 à 5 sem.). On dispose du **clodronate** (***CLASTOBAN***) : 300 mg/j, en perfusion de 2 h, pendant 2 à 5 j, du **pamidronate** (***OSTEPAM***) : 30 à 90 mg/j, en perfusion de 4 à 6 h pendant 1 à 3 j, ou de l'**acide zolédronique** (***ZOMETA***), etc. ;

– en cas d'efficacité le relais par un **biphosphonate** par voie orale est à envisager ;

– **calcitonine**, d'action très rapide (quelques heures) mais avec échappement en quelques jours. On dispose de plusieurs formes de **calcitonine** pour perfusion veineuse, par exemple : ***CIBACALCINE*** 0,5 mg. La posologie est de 0,5 à 4 mg/j ou 4 à 8 UI/kg/j. Le produit doit être dilué dans 500 mL de solution isotonique salée, et passé en 6 h. La voie IM est possible, en plusieurs injections quotidiennes. La durée de ce traitement est fonction de la calcémie, en général moins d'une semaine.

Hypercalcémie élevée, sans signe clinique de gravité

- Le traitement doit commencer par une réhydratation avec correction des anomalies électrolytiques, ce qui peut déjà abaisser la calcémie. Puis on s'adresse aux médications hypocalcémiantes (**calcitonine** ou **biphosphonates**) selon l'état de la fonction rénale, la tolérance des produits, le degré de tolérance de l'hypercalcémie et les possibilités de traitement étiologique.
- On dispose de plusieurs formes de **calcitonine**.
- Pour les **biphosphonates** : **clodronate** (***CLASTOBAN***) : 400 mg, 2 gél./j ou **étidronate** (***DIDRONEL*** 200 mg) : 6 cp./j, pendant une durée limitée fonction de l'évolution de la calcémie, et en tenant compte de l'effet rémanent de ces produits, et de l'adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale.
- La corticothérapie, *per os* ou parentérale, peut être utilisée comme traitement adjuvant dans les hypercalcémies malignes du myélome, des lymphomes, ou dans le traitement des hypercalcémies liées à une augmentation de l'absorption intestinale du **calcium** : sarcoïdose, intoxication par la **vitamine D**.

BIPHOSPHONATES (HYPERCALCÉMIE) (1)

■ Pamidronate de sodium

OSTEPAM					
Perf. IV unique (ou plusieurs perf. réparties sur 3-4 j) ; posologie à adapter à la calcémie < 3 mmol/L : 15-30 mg/cure 3-3,5 mmol/L : 30-60 mg/cure 3, 5-4 mmol/ 60-90 mg/cure > 4 mmol/L : 90 mg/cure À répéter en l'absence d'amorce de réduction de la calcémie dans les 48 h suivant le début du traitement	4 fl. 1 mL 15 mg/mL 1 fl. 2 mL 15 mg/mL 1 fl. 4 mL 15 mg/mL 1 fl. 6 mL 15 mg/mL	163,63 84,43 163,63 235,33	I I I I	65 % 65 % 65 % 65 %	40,91 84,43 163,63 235,33

■ Clodronate disodique

CLASTOBAN					
CLASTOBAN ampoule 300 mg/j en 1 perf. de 500 mL d'au moins 2 h jusqu'à normalisation de la calcémie sans dépasser 7 j de traitement	5 amp. 300 mg/5 mL	HOP	I		
CLASTOBAN gélule Ostéolyse sans hypercalcémie : 1 600 mg/j (2 gél. x 2/j) Ostéolyse maligne avec hypercalcémie : 2 400 à 3 200 mg/j en plusieurs prises en relais de la forme IV	60 gél. 400 mg	115,97	I	65 %	1,93
LYTOS					
LYTOS comprimé Idem ***CLASTOBAN gélule*** (1 040 à 2 080 mg/j soit 2 à 4 cp./j)	30 cp. 520 mg	115,73	I	65 %	3,86

BIPHOSPHONATES (HYPERCALCÉMIE) (2)

Ibandronate de sodium

BONDRONAT					
Perf. IV unique de 4 mg dans 500 mL de NaCl 9 ‰ si calcémie > 3 mmol/L	1 fl. 2 mg/2 mL 1 fl. 6 mg/6 mL 5 fl. 6 mg/6 mL	HOP 284,72 HOP	I I I	65 %	284,72

Acide zolédronique

ZOMETA					
Perf. IV unique de 4 mg administrée en 15 min	1 fl. de pdre. à 4 mg/5 mL + solv.	314,76	I	65 %	314,76

D'autres biphosphonates sont en regard des maladies : Ostéoporose et Maladie de Paget.

BIPHOSPHONATES (HYPERCALCÉMIE) (3) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Les **biphosphonates** sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse ostéoclastique. En inhibant l'activité des ostéoclastes, ils semblent retarder ou prévenir les complications cliniques du myélome et des métastases osseuses (fractures, tassements vertébraux, etc.) et normalisent une hypercalcémie maligne.

INDICATIONS

Forme IV : hypercalcémie maligne.

Forme orale : relais de la forme IV ; traitement palliatif des ostéolyses malignes sans ou avec hypercalcémie.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement** : passage placentaire et dans le lait ; à éviter sauf mise en jeu du pronostic vital.

Ne pas administrer chez l'enfant.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Nécessité d'une bonne hydratation avant de débuter le traitement.
- Voie orale : fractionner la dose en plusieurs prises ; administrer en dehors des repas.
- Réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale.
- De très rares cas d'ostéonécrose (principalement de la mâchoire) ont été rapportés chez les patients traités par des **biphosphonates**.

Biphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire

Un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés devra être pris en considération avant l'instauration d'un traitement par **biphosphonates** chez des patients présentant des facteurs de risque associés (par exemple : cancer, chimiothérapie, corticoïdes ou mauvaise hygiène buccale).

Au cours du traitement, ces patients devront éviter dans la mesure du possible toute intervention dentaire invasive.

EFFETS SECONDAIRES

Ils sont généralement modérés et transitoires :
– généraux : fièvre transitoire ; syndrome pseudo-grippal, céphalées ;
– réaction au point d'injection : prurit, érythème, phlébite, induration ;
– douleurs osseuses transitoires, myalgies, arthralgies, douleurs diffuses, crampes musculaires ; hypocalcémie symptomatique ou non, hypophosphatémie ;
– nausées, vomissements, anorexie, diarrhée, constipation, douleurs abdominales ;
– conjonctivite, etc. Un antécédent d'uvéite peut constituer une contre-indication ;
– anémie, leucopénie, thrombopénie transitoires ;
– troubles tensionnels, insuffisance cardiaque congestive par surcharge hydrique ;
– dyskaliémie, perturbation transitoire de la fonction hépatique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Administrer les **antiacides** à distance des **biphosphonates** (2 h).

Diminution de l'absorption des **biphosphonates** en cas de prise concomitante de **sels de fer**, d'aluminium (ou de **calcium** !).

MÉTASTASES OSSEUSES DES CANCERS (1)

Recherche du cancer primitif

Elle est indispensable car elle peut orienter le choix du traitement. Elle ne doit pas faire retarder le traitement des métastases lorsque le cancer n'est pas connu ou qu'il n'est pas découvert d'emblée par la palpation des seins (métastases ostéolytiques ou condensantes ou mixtes), par le toucher rectal (métastases condensantes plus souvent qu'ostéolytiques des cancers de la prostate) ou par la radiographie des poumons (métastases ostéolytiques). L'exploration rénale et thyroïdienne se fera ensuite.

Découverte des métastases osseuses

Elle ne doit pas faire écarter systématiquement la cure du cancer primitif lorsqu'elle est possible, tout particulièrement si la métastase est unique et elle-même accessible à un traitement local.

Le bilan d'extension du cancer, et du retentissement des métastases osseuses doit être fait rapidement :

– scintigraphie osseuse à la recherche de localisations multiples ;

– complétée par des radiographies, un scanner ou une IRM en cas de localisations menaçantes par leur siège ;

– bilan biologique avec marqueurs tumoraux chaque fois que possible.

Trois cancers seront particulièrement recherchés et traités ici en raison de leur fréquente hormono-dépendance : sein, prostate, thyroïde.

Mais dans tous les cas certaines mesures communes peuvent s'imposer, que nous envisagerons ci-après.

Traitements complémentaires

Quelle que soit l'origine des métastases, le traitement à visée spécifique peut être complété par les traitements suivants :

• La radiothérapie locale osseuse :

– soit conventionnelle, sur une métastase osseuse unique, non accessible à une exérèse chirurgicale ;

– soit « flash antalgique » souvent très utile et bien toléré.

• La chirurgie :

– à titre palliatif antalgique, voire curateur en cas de métastase unique accessible ;

– enclouage d'une métastase diaphysaire douloureuse et exposée à une fracture pathologique ;

– mise en place d'une prothèse : métastase cervico-céphalique du fémur ;

– injection de ciment dans une vertèbre douloureuse ;

– laminectomie en cas de menace ou d'installation d'une paraplégie.

• Un traitement médicamenteux antalgique :

– faisant appel à des **antalgiques** puissants éventuellement morphiniques ;

– et prescrits de façon continue pour couvrir le nycthémère, dans les cas graves.

• Une médication antiostéoclastique : les biphosphonates, grâce à leur action directe sur les ostéoclates et à l'inhibition de certains facteurs de croissance, diminuent le risque d'atteinte osseuse et ont un effet antalgique notable.

Il en est ainsi pour les métastases osseuses du cancer du sein avec le **clodronate** ou l'**ibandronate** pour la voie orale, et le **pamidronate**, l'**ibandronate** ou le **zolédronate** pour la voie IV.

Dans le cancer de la prostate, le **zolédronate** a montré une efficacité significative.

Leur presciption prolongée, sous surveillance de la calcémie et de la fonction rénale, doit aussi tenir compte du risque, plus important sur ce terrain, de survenue d'une ostéonécrose de la mâchoire (*cf.* Biphosphonates [hypercalcémie] - pharmacologie).

On peut utiliser :

– **acide clodronique** (***CLASTOBAN***) : 2 gél. dosées à 400 mg, 2 fois/j ;

– **acide ibandronique** (***BONDRONAT***), en perfusion IV ;

– **acide pamidronique** (***OSTEPAM***), en perfusion IV ;

– **acide zolédronique** (***ZOMETA***), en perfusion IV.

• La corticothérapie : **prednisone** (***CORTANCYL***) : à forte dose, 20 à 60 mg/j, soit 1 à 3 cp. à 20 mg/j, peut avoir un effet antalgique pendant un certain temps.

Si l'ensemble de ces méthodes n'aboutit qu'exceptionnellement à la guérison, les rémissions sont néanmoins fréquentes, quelquefois durables, et souvent de qualité satisfaisante pour permettre un confort de vie suffisant, qui doit être l'un des objectifs essentiels du médecin.

MÉTASTASES OSSEUSES DES CANCERS (2) - DE LA PROSTATE

La survie moyenne en cas de métastases osseuses est de 2 ans, mais il existe de très nombreux cas de durée beaucoup plus prolongée.

Castration chirurgicale

La castration par pulpectomie (à distinguer de l'orchidectomie) a le même effet que les œstrogènes sans en avoir les effets secondaires thrombotiques sur les vaisseaux.
En quelques jours les douleurs osseuses s'estompent, ce qui permet de se faire très rapidement une idée de l'efficacité du traitement.
Ultérieurement l'antigène spécifique prostatique peut se normaliser et constitue de ce fait l'examen biologique utile de surveillance.

Castration « médicale »

Elle est effectuée par les **analogues de la LH-RH**.

- Ils entraînent souvent, au début de la prescription, une recrudescence douloureuse et, en cas de localisation rachidienne, peuvent aggraver une compression médullaire qui représente une contre-indication.
- Pour éviter la recrudescence douloureuse, on fait précéder leur prescription par celle d'un **antiandrogène**, qui sera poursuivi 4 sem.

• **Triptoréline** (***DÉCAPEPTYL***) : ampoules à 0,1 mg, et ***DÉCAPEPTYL LP 3 mg*** :
– soit 1 inj. SC quotidienne de ***DÉCAPEPTYL*** 0,1 mg pendant 7 j, puis 1 inj. IM de ***DÉCAPEPTYL*** 3 mg à libération prolongée le 8e j ; cette injection sera répétée toutes les 4 sem. ;
– soit d'emblée, 1 inj. IM de ***DÉCAPEPTYL*** LP 3 mg, renouvelée toutes les 4 sem.
• **Buséréline** (***SUPREFACT***) : solution injectable SC, 2 flacons multidoses de 6 mL (1 mg/mL) et solution pour pulvérisation nasale (100 µg/pulv). On commence par le ***SUPREFACT*** injectable après 7 j d'**antiandrogène** : 1 inj. SC de 0,5 mL x 3/j pendant 1 sem. Puis traitement d'entretien : 2 pulvérisations nasales dans chaque narine, 3 fois/j, ceci sans interruption (***BIGONIST***) : 6,3 mg ; 1 implant inj. SC tous les 2 mois.
• **Leuproréline**, ***ENANTONE LP*** 3,75 et 11,25 mg ; microsphères et solvant pour inj. SC ou IM toutes les 4 ou 12 sem.
• **Goséréline** (***ZOLADEX***) 3,6 et 10,8 mg, implant en seringue préremplie pour inj. SC toutes les 4 ou 12 sem.

Antiandrogènes non stéroïdiens

Ils nécessitent une castration préalable, mais si certains ne les donnent qu'en cas d'échec de la castration, d'autres les prescrivent d'emblée après la castration pour obtenir un blocage androgénique total.
• **Nilutamide** (***ANANDRON***)
Outre un effet antabuse et des troubles de l'accommodation visuelle réversibles, il expose à un syndrome pulmonaire interstitiel et à une hépatite cytolytique.
Les comprimés sont dosés à 50 et 150 mg.
Le traitement d'attaque est de 300 mg/j pendant 4 sem. et le traitement d'entretien de 150 mg/j.
• **Flutamide** (***EULEXINE***)
Il expose à des troubles digestifs, une perturbation transitoire des tests hépatiques.
Les comprimés sont dosés à 250 mg : la posologie est de 1 comprimé à chacun des 3 repas.
• **Bicalutamide** (***CASODEX***) : cp. à 50 mg : 1 cp/j.
Aurait moins d'effets secondaires.

Biphosphonates

Le **zolédronate** (***ZOMETA***) a montré une efficacité significative dans les cancers de la prostate avec métastases osseuses.

En cas d'échappement

• Œstrogénothérapie :
– malgré ses effets secondaires : accidents thromboemboliques, nausées et anorexie, surtout ;
– **diéthylstilbestrol** (***DISTILBÈNE***) 3 cp. à 1 mg x 3/j.
• Un **progestatif de synthèse** : **cyprotérone acétate** (***ANDROCUR***).
Les comprimés, sécables, sont dosés à 50 mg. La posologie est de 200 à 300 mg/j.

MÉTASTASES OSSEUSES DES CANCERS (3) DU SEIN ET DE LA THYROÏDE

Cancer du sein

Le traitement repose sur l'hormonothérapie et la chimiothérapie, seules, successives ou associées.
L'hormonothérapie semble le traitement initial préférentiel en cas :

- de présence de récepteurs hormonaux,
- d'évolution lente, avec délai d'apparition des métastases osseuses tardif,
- de petit nombre de localisations métastatiques osseuses,
- d'absence de localisations viscérales graves.

L'association hormonothérapie et chimiothérapie semble préférable dans les autres cas et en particulier chez la femme jeune.
Les résultats du traitement seront appréciés sur la régression des douleurs osseuses avant tout, sur l'absence d'extension voire la réparation éventuelle des lésions osseuses.

Castration

Par ovariectomie chirurgicale ou radiothérapie ovarienne, c'est un geste thérapeutique souhaitable chez la femme non ménopausée, qui donne de bons résultats, elle est cependant presque toujours associée à une hormonothérapie médicamenteuse.

Anti-œstrogènes

Habituellement prescrits en première intention, ils ont souvent un effet antalgique pendant quelques mois et peuvent induire une rémission.
On prescrit du **tamoxifène**, à la dose de 20 à 40 mg/j, en 1 ou 2 prises quotidiennes : ***NOLVADEX*** cp. à 10 et à 20 mg ou autres formes commercialisées.
Une poussée douloureuse initiale est possible, parfois avec hypercalcémie, qui peut être prévenue par 20 mg/j de ***CORTANCYL***.

Biphosphonates

Le **clodronate** ou l'**ibandronate**, pour la voie orale, et le **pamidronate**, l'**ibandronate** ou le **zolédronate** pour la voie IV, ont fait preuve d'une efficacité en réduisant le taux de morbidité osseuse.

En seconde intention

Après échec ou échappement des **antiœstrogènes** on peut prescrire :
– soit un **inhibiteur de l'aromatase** qui bloque uniquement la biosynthèse des œstrogènes : **anastrozole** (***ARIMIDEX***) 1 mg : 1 cp./j, **létrozole** (***FÉMARA***) 2,5 mg : 1 cp./j ;
– soit un **inhibiteur stéroïdien de l'aromatase** : **exemestane** (***AROMASINE***) 25 mg : 1 cp./j ;
– les progestatifs, **acétate de médroxyprogestérone** (***FARLUTAL*** 500 mg) : 1 à 2 cp./j avant les repas, **mégestrol** (***MEGACE***) 160 mg : 1 cp./j.
Effets secondaires : troubles gastro-intestinaux, aggravation d'une insuffisance veineuse, d'une HTA, prise de poids. Risque d'ictère cholestatique, d'accident thromboembolique ;
– les **androgènes** qui soulagent rapidement les douleurs mais donnent peu de rémissions et ont des effets secondaires virilisants et gênants, les **œstrogènes** sont de moins en moins utilisés.

Cancer de la thyroïde

Lorsque les métastases osseuses, après thyroïdectomie chirurgicale totale, fixent l'iode radioactif à la scintigraphie osseuse, elles relèvent d'une administration thérapeutique d'iode 131, qui peut être renouvelée.
Certaines métastases peuvent en outre bénéficier d'une irradiation externe, voire d'un traitement chirurgical curateur, après embolisation en raison du caractère vasculaire de ces métastases.
La surveillance par scintigraphie et dosage de la thyroglobuline doit être très régulière.

ANTIŒSTROGÈNES

■ Tamoxifène

NOLVADEX					
Traitement des métastases osseuses du cancer du sein : 20 à 40 mg/j	30 cp. 10 mg	8,60	I	100 %	0,29
	30 cp. 20 mg	17,69	I	100 %	0,59

PROPRIÉTÉS

Antiœstrogène par inhibition compétitive de la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs.

INDICATIONS

Traitement du carcinome mammaire, soit en traitement adjuvant (traitement préventif des récidives), soit des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique.
L'efficacité est plus importante si la tumeur contient des récepteurs de l'estradiol et/ou de la progestérone.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse.
Allaitement : le cancer du sein contre-indique l'allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : assurer une contraception efficace, ne faisant pas appel à un dérivé œstrogénique.
Le risque d'apparition d'un cancer de l'endomètre est augmenté dans la population traitée par **tamoxifène**, comparativement à une population témoin non traitée, et justifie une surveillance gynécologique attentive.
Chez l'ensemble des patientes traitées :
– la détermination des taux de récepteurs de l'estradiol et/ou de la progestérone dans la tumeur ou ses métastases, avant de débuter le traitement, a une valeur pronostique ;
– un examen gynécologique complet (anomalie endométriale préexistante) est nécessaire avant la mise en route du traitement, associé ensuite à une surveillance au moins annuelle ;
– la patiente sera avertie de la nécessité d'une consultation rapide devant tout saignement vaginal anormal ;
– surveillance de la fonction hépatique au cours des traitements prolongés.
Chez la femme non ménopausée, il existe un risque de grossesse, théoriquement contre-indiquée en cas de cancer mammaire, et de survenue de kystes fonctionnels de l'ovaire, de ménométrorragies.
L'apparition de ces effets secondaires peut nécessiter la mise au repos de l'ovaire.
Conditions particulières de conservation : tenir à l'abri de la lumière.

EFFETS SECONDAIRES

Chez l'ensemble des patientes traitées :
– accroissement de la fréquence des anomalies endométriales (atrophies pseudo-hyperplasiques, hypertrophies, polypes, cancer) imposant une exploration rapide et approfondie de toute patiente signalant des métrorragies ;
– rares cas d'accidents thromboemboliques ;
– troubles visuels incluant des cataractes, des modifications cornéennes et/ou des rétinopathies dans un petit nombre de cas ;
– bouffées de chaleur et prurit vulvaire en rapport avec l'effet antiœstrogène ;
– phénomènes nauséeux rares cédant au fractionnement de la thérapeutique ; leucorrhées peu importantes ;
– éruptions cutanées ou une alopécie ;
– en début de traitement, sont possibles mais rares : une aggravation transitoire des symptômes du cancer (douleur et/ou augmentation du volume apparent de la tumeur), une hypercalcémie chez quelques patientes présentant des métastases osseuses ;
– leucopénie parfois associée à une anémie et/ou une thrombocytopénie, exceptionnellement, neutropénie sévère ;
– modifications des enzymes hépatiques et, dans de rares cas, anomalies hépatiques : stéatose, cholestase et hépatite ;
– rarement douleurs au niveau de la tumeur et très rarement rétention hydrosodée.
Chez la femme non ménopausée, sont plus spécifiquement rapportées :
– une aménorrhée ou des irrégularités du cycle ;
– une élévation éventuellement importante des taux d'estradiol circulant, associée à des kystes ovariens et/ou des ménométrorragies.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet anticoagulant. Un contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et une surveillance de l'INR sont nécessaires.

INHIBITEURS DE L'AROMATASE (1)

■ Anastrozole

ARIMIDEX					
Métastases osseuses du cancer du sein : 1 cp./j	28 cp. 1 mg	127,70	I	100 %	4,56

PROPRIÉTÉS

Anticancéreux, immunomodulateur. Inhibiteur enzymatique (l'aromatase est une enzyme impliquée dans le métabolisme des œstrogènes) ; inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase, hautement sélectif.

INDICATIONS

Traitement du cancer du sein hormonodépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée après échec du **tamoxifène** ou d'autres **antiœstrogènes**.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement** : ne représentent pas des circonstances où le produit est utilisé (ce médicament étant indiqué chez la femme ménopausée).
Administration concomitante d'**œstrogènes**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Évaluer le rapport bénéfice/risque du traitement en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère.
Il a été signalé des cas d'asthénie et de somnolence associés à l'utilisation d'***ARIMIDEX*** ; la prudence est recommandée dans le cadre de la conduite d'automobiles ou de l'utilisation de machines.

EFFETS SECONDAIRES

Peu sévères en général, ils n'ont que rarement donné lieu à l'arrêt du traitement :
– bouffées de chaleur, sécheresse vaginale et raréfaction des cheveux ;
– troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements et diarrhée), asthénie, somnolence, céphalées ou éruptions cutanées ;
– augmentation des gamma GT ou, plus rarement, des phosphatases alcalines, décrite chez des patientes porteuses d'un cancer du sein à un stade avancé, avec, pour la plupart, des métastases hépatiques et/ou osseuses ;
– de légères augmentations du cholestérol total ont été observées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Association contre-indiquée : œstrogénothérapie, compte tenu du risque d'inversion de l'action pharmacologique.
À ce jour, il n'existe aucune information quant à l'utilisation clinique d'***ARIMIDEX*** en association avec d'autres **anticancéreux**.

INHIBITEURS DE L'AROMATASE (2)

■ Exemestane

AROMASINE					
1 cp. x 1/j, de préférence après un repas	30 cp. 25 mg	144,15	I	100 %	4,81

Non remboursable à la date du 13/12/2005 dans l'indication : Traitement adjuvant du cancer du sein invasif exprimant des récepteurs aux œstrogènes, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par **tamoxifène** (demande d'admission à l'étude).

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur stéroïdien irréversible de l'aromatase, inhibiteur puissant de la synthèse œstrogénique ; effet antinéoplasique.

INDICATIONS

Traitement adjuvant du cancer du sein invasif exprimant des récepteurs aux œstrogènes, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par **tamoxifène**, ou après échec du traitement par **antiœstrogènes**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Des cas d'assoupissement, de somnolence, d'asthénie et de vertiges ont été rapportés lors de l'utilisation d'***AROMASINE*** ; la prudence est recommandée dans le cadre de la conduite d'automobiles ou de l'utilisation de machines.

EFFETS SECONDAIRES

Chez les patientes atteintes de cancer du sein à un stade avancé, les effets indésirables le plus fréquemment rencontrés sont :
– bouffées de chaleur (14 %) et nausées (12 %) ; anorexie ;
– insomnie, céphalées ; sensations vertigineuses, dépression ;
– hypersudation ;
– douleurs articulaires et musculosquelettiques ;
– fatigue ;
– douleurs abdominales, vomissements, constipation, dyspepsie, diarrhée ;
– éruption cutanée transitoire, alopécie ;
– douleurs, œdème périphérique ;
– diminution ponctuelle des lymphocytes, parfois thrombopénie, neutropénie ;
– légère élévation des phosphatases alcalines et de la bilirubine (très fréquemment observée) ; dans la plupart des cas, sans association avec une élévation des enzymes hépatiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

AROMASINE ne doit pas être coadministré avec des médicaments contenant des **œstrogènes** qui pourraient annuler son action pharmacologique.
L'emploi de médicaments connus comme inducteurs du CYP3A4 tels que la **rifampicine**, les **anticonvulsivants** (par exemple **phénytoïne** et **carbamazépine**) et les préparations à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*) pourrait réduire d'efficacité d'***AROMASINE***.

PROGESTATIFS

■ Médroxyprogestérone

FARLUTAL					
Traitement adjuvant des métastases osseuses du cancer du sein : 1 à 2 cp./j 500 à 1 000 mg/j en traitement d'attaque pendant 1 mois, puis 500 mg x 2/sem. en entretien	30 cp. 500 mg 1 amp. inj. IM, 5 mL/500 mg retard	82,85 5,00	I I	100 % 100 %	2,76 5,00

PROPRIÉTÉS

Progestatif de synthèse dérivé de la 17-OH progestérone, dépourvu d'effets œstrogéniques. Freine la prolifération des cancers génitaux hormonodépendants. Son action s'exerce au niveau de la tumeur primitive et des métastases.

INDICATIONS

Cancérologie : traitement adjuvant ou complémentaire de la chirurgie ou de la radiothérapie et des autres traitements dans les cas d'adénocarcinomes du sein ou de l'endomètre hormonodépendants.

CONTRE-INDICATIONS

Hypertension artérielle sévère.
Antécédents thrombophlébitiques.
Troubles hépatiques sévères.
Hypersensibilité connue à l'**acétate de médroxyprogestérone**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant toute institution du traitement, l'hormonodépendance de l'adénocarcinome doit être établie par la mise en évidence de récepteurs aux œstrogènes et/ou aux progestatifs.

En raison de risques thromboemboliques et métaboliques qui ne peuvent être totalement écartés : interruption de l'administration en cas de survenue de troubles oculaires tels que perte de la vision, diplopie, lésions vasculaires de la rétine, d'accidents thromboemboliques veineux ou thrombotiques, de céphalées importantes ; prudence en cas d'antécédents d'infarctus myocardique ou cérébral, d'hypertension et de diabète.

EFFETS SECONDAIRES

Cardiovasculaires : rares cas d'hypertension artérielle modérée, aggravation d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs.
Modification des règles, aménorrhée, saignements intercurrents.
Séborrhée.
Troubles gastro-intestinaux.
Possibilité d'ictère cholestatique et de prurit.
Possibilité de prise de poids.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Risque de diminution de l'efficacité du **progestatif** en association avec : **phénytoïne**, **phénobarbital** et autres **barbituriques**, **rifampicine**, **carbamazépine**, **primidone**.

Urologie

SOMMAIRE

MALADIES

Cancer de la prostate (1) 2074
Cancer de la prostate (2) 2078
Cancer du rein 2080
Cancer du testicule (1) 2082
Cancer du testicule (2) 2083
Colique néphrétique (1) 2084
Colique néphrétique (2) 2085
Cystites aiguës infectieuses (1) 2086
Cystites aiguës infectieuses (2) 2088
Pyélonéphrite aiguë 2089
Épididymite et orchi-épididymite 2090
Prostatite aiguë 2091
Hypertrophie prostatique bénigne - adénome prostatique 2092
Troubles de l'érection (1) 2096
Troubles de l'érection (2) 2098
Incontinence urinaire chez la femme 2102
Lithiase urinaire (1) 2104
Lithiase urinaire (2) 2105
Lithiase urinaire (3) 2106
Lithiase urinaire (4) 2108
Lithiase urinaire (5) 2109
Jonction pyélo-urétérale (syndrome de la) 2110
Tumeurs de la vessie (1) 2111
Tumeurs de la vessie (2) 2112

MÉDICAMENTS

Antiandrogènes 2075
Agonistes de la LH-RH (1) 2076
Agonistes de la LH-RH (2) - pharmacologie 2077
Œstrogènes antiandrogéniques 2079
Antibactériens urinaires (nitrofuranes) ... 2087
Inhibiteurs 5-α réductase - produits extraits de plantes 2093
Alphabloquants (prostate) (1) 2094
Alphabloquants (prostate) (2) - pharmacologie 2095
Inhibiteurs des phosphodiestérases 2097
Injections intracaverneuses 2099
Alphabloquants (troubles de l'érection) (1) 2100
Alphabloquants (troubles de l'érection) (2) 2101
Antispasmodiques anticholinergiques ... 2103
Alcalinisants urinaires 2107

CANCER DE LA PROSTATE (1)

Cancer localisé [1]

Confiné à la prostate (stades T1 ou T2, N0, M0). Souvent décelé sur des copeaux de résection d'adénome de prostate, ou après biopsies prostatiques effectuées pour PSA élevé.
– Cancer à bas risque : score de Gleason ≤ 6 et PSA < 10 ng/mL.
– Cancer à risque intermédiaire : Gleason 7 et PAS 10 à 20 ng/mL.
– Cancer à haut risque : Gleason ≥ 8 ou PSA > 20 ng/mL.

Surveillance seule

Raisonnable et licite si l'espérance de vie est inférieure à 10 ans, pour des cancers à bas risque. Un traitement médical pourra être secondairement proposé en cas de signes d'évolutivité clinique (toucher rectal) ou biologique (augmentation des PSA, dosés tous les 3 mois la première année).

Traitement curatif

Prostatectomie totale ou radiothérapie à dose curative justifiées si l'espérance de vie est supérieure à 10 ans. Les deux traitements ont *a priori* une efficacité comparable.

► *Prostatectomie totale (ou « radicale »)*
• Technique
Si la lymphadénectomie ilio-obturatrice bilatérale première confirme l'absence d'envahissement ganglionnaire : ablation de la prostate, des vésicules séminales et des ampoules déférentielles, contrôle histologique extemporané des marges de résection.
La vessie est suturée au-dessus du sphincter strié. La préservation des nerfs érecteurs est possible si la tumeur est petite et intracapsulaire. La voie d'abord est généralement abdominale, sous-péritonéale, périnéale ou laparoscopique plus rarement.
• Complications
Les troubles de l'érection sont fréquents (80 % des cas), même après conservation des nerfs érecteurs.
L'incontinence permanente est rare mais l'incontinence d'effort est fréquente (20 %, augmente avec l'âge).
La sténose de l'anastomose urétro-vésicale est rare.
Après prostatectomie totale, le taux de PSA à 3 mois doit être < 0,1 ng/mL (théoriquement = 0). Un taux supérieur ou s'élevant ultérieurement témoigne de la présence de tissu cancéreux résiduel justifiant éventuellement une radiothérapie complémentaire ou un traitement médical.

► *Radiothérapie externe ou in situ*
• La radiothérapie est préférable si l'intervention chirurgicale est risquée ou si le patient souhaite avoir plus de chances de conserver l'érection (50 %), ou s'il refuse l'intervention.
La dose d'irradiation délivrée utile est de 60 à 70 Gy sur la prostate et 50 Gy sur les aires ganglionnaires.
• Les complications sont les troubles de l'érection (50 %), l'incontinence (1 à 5 %), les cystites, rectites ou iléites radiques (généralement transitoires), et les sténoses urétrales, plus rarement urétérales.
La chute des PSA est très progressive, s'étalant parfois sur 1 à 2 ans.

Cancer extracapsulaire [1]

Stades T3 N0 ou NxM0

Chez les patients jeunes, une radiothérapie peut être utilisée, avec un espoir (faible) de guérison.

Stades T4, N+ ou M+

Grâce à l'hormono-dépendance du cancer prostatique (80 %) un traitement palliatif par castration est très efficace. Il peut être mis en œuvre dès le diagnostic porté ou dès l'apparition des symptômes cliniques.

► *Castration chirurgicale*
Pulpectomie ou orchidectomie bilatérale : c'est le traitement le plus simple et le moins coûteux.

► *Castration chimique ou médicamenteuse*
En cas de refus du patient ou de contre-indications à la chirurgie, plusieurs traitements hormonaux sont possibles.

ANTIANDROGÈNES

■ Nilutamide

ANANDRON					
300 mg/j pendant 4 sem. puis 150 mg/j	90 cp. 50 mg 30 cp. 150 mg	137,47 128,45	I I	100 % 100 %	1,53 4,28

■ Flutamide

EULEXINE					
1 cp. x 3/j	30 cp. 250 mg	29,01	I	100 %	0,97

■ Bicalutamide

CASODEX					
1 cp./j en continu	30 cp. 50 mg	120,35	I	100 %	4,01
ORMANDYL					
Idem ***CASODEX***	30 cp. 50 mg	77,03	I	100 %	2,57

■ Cyprotérone

ANDROCUR					
4 à 6 cp. /j 2 à 3 cp. /j	20 cp. 50 mg 60 cp. 100 mg	13,69 87,27	I I	65 % 100 %	0,68 1,45
KALIALE					
Idem ***ANDROCUR***	20 cp. 50 mg	13,69	I	65 %	0,68

PROPRIÉTÉS

Antiandrogène non stéroïdien bloquant les récepteurs des androgènes, sans autre activité hormonale.

INDICATIONS

Cancer de la prostate, en prescription simultanée avec une castration chirurgicale ou médicale par **agonistes de la LH-RH** ou en continu pour un blocage androgénique total. Au premier mois de la castration chimique la prescription est destinée à éviter le *flare up* et doit être débutée quelques jours avant.

CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance hépatique.
Nilutamide : insuffisance respiratoire (risque de pneumopathie interstitielle).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveiller les transaminases, l'état respiratoire, la vision. Interrompre le traitement en cas d'élévation des transaminases, de dyspnée, de troubles de l'accommodation et de la vision des couleurs.

EFFETS SECONDAIRES

Troubles de l'érection.
Bouffées de chaleur.
Troubles de l'accommodation à l'obscurité et de la vision des couleurs.
Effet antabuse et hépatite.
Troubles digestifs, nausées, vomissements, diarrhée.
Aplasie médullaire.
Pour le **flutamide** il faut noter la possibilité de méthémoglobinémies et de photosensibilisation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le **nilutamide** peut perturber le métabolisme des **antivitamines K**, **phénytoïne**, **propranolol**, **chlordiazépoxyde**, **diazépam** et **théophylline**.
En cas de traitement anticoagulant : contrôler l'INR et réduire si nécessaire la posologie des **AVK**.

AGONISTES DE LA LH-RH (1)

Triptoréline

DÉCAPEPTYL					
0,1 mg pendant 7 j puis relais par la forme LP	7 amp. 1 mL = 0,1 mg + 7 fl. poudre	41,61	I	100 %	5,94
DÉCAPEPTYL LP					
1 IM/4 sem. 1 IM toutes les 12 sem.	1 fl. de 2 mL = 3 mg 1 fl. de 11,25 mg	134,61 378,84	I I	65 % 65 %	134,61 378,84
GONAPEPTYL					
1 IM ou SC/4 sem.	1 ser. pdre + solv. 3,75 mg	121,67	I	65 %	121,67

Leuproréline

ELIGARD					
ELIGARD 7,5 mg 1 IM/mois	1 ser. pdre + ser. solv. 7,5 mg	124,11	I	100 %	124,11
ELIGARD 22,5 mg 1 IM/3 mois	1 ser. pdre + ser. solv. 22,5 mg	332,96	I	100 %	332,96
ELIGARD 45 mg 1 IM/6 mois	ser. pdre + ser. solv. 45 mg	632,55	I	100 %	
ENANTONE LP					
ENANTONE LP 3,75 mg 1 IM/4 sem.	1 fl. pdre + sol. + ser. + aig.	137,32	I	65 %	137,32
ENANTONE LP 11,25 mg 1 IM toutes les 12 sem.	1 fl. pdre + sol. + ser. + aig.	368,01	I	65 %	368,01
ENANTONE LP30 mg 1 inj. SC toutes les 26 sem. (6 mois)	1 fl. + ser. solv.	699,98	I	100 %	699,98

Buséréline

SUPREFACT					
Forme nasale pour traitement d'entretien : 2 pulv. x 3/j (600 µg/j)	1 fl. sol. nasale : 100 µg/pulv.	49,72	I	NR	49,72
En moyenne, traitement d'induction de 7 j à raison de 500 µg en SC, x 3/j puis x 2/j pulvérisations nasales	2 fl. de 6 mL (mg/mL)	40,05	I	100 %	20,03
BIGONIST					
Un implant à placer dans la paroi abdominale toutes les 8 sem.	1 implant SC de 6,3 mg + ser.	280,93	I	100 %	280,93

Goséréline

ZOLADEX					
1 implant toutes les 4 sem. 1 implant toutes les 12 sem.	1 ser. de 3,6 mg 1 ser. de 10,8 mg	152,79 409,02	I I	100 % 100 %	152,79 409,02

AGONISTES DE LA LH-RH (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Les agonistes de la LH-RH sont des décapeptides de synthèse qui provoquent l'arrêt de la sécrétion de LH hypophysaire. Ils se fixent en effet sur les récepteurs de la LH-RH et empêchent l'action de cette hormone. Ils suppriment ainsi la fonction testiculaire et entraînent une réduction des taux de la testostérone sérique équivalents à ceux d'une castration.

Lors de l'instauration du traitement, il existe une stimulation initiale du taux de LH (effet *flare up*) qui provoque une élévation transitoire de la testostérone et un risque de poussée évolutive d'un cancer. Il convient à ce stade d'associer un **antiandrogène** périphérique, pendant 1 mois environ.

INDICATIONS

Cancer de prostate métastasé.

Cancer de prostate extracapsulaire et cancer localisé évolutif non justiciable d'un traitement curatif.

Cancer de prosatate localisé à risque intermédiaire ou élevé, en association avec la radiothérapie.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux composants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Vérification de l'effet biologique et du PSA tous les 6 mois (et de la testostéronémie en cas de doute sur l'observance).

EFFETS SECONDAIRES

Poussée évolutive lors du début du traitement évitée par l'adjonction systématique d'**antiandrogènes** périphériques.

Manifestations de la castration : bouffées de chaleur, troubles de l'érection, gynécomastie.

Rarement : fièvre, nausées, vomissements, constipation ou diarrhée, arthralgies.

Manifestations cardiovasculaires : hypertension artérielle, tachycardie, palpitations.

Troubles neurologiques et psychiatriques (troubles de la vue, syndrome dépressif, somnolence), chute des cheveux qui doivent faire changer de produit ou interrompre le traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune dans cette indication.

CANCER DE LA PROSTATE (2)

Traitements hormonaux [1]

Blocage antiandrogénique hypophysaire par agonistes de la LH-RH

Les produits les plus utilisés sont les **analogues de la LH-RH** (***ENANTONE LP***, ***ZOLADEX***, ***DÉCAPEPTYL LP***) sous forme d'injections sous-cutanées mensuelles ou trimestrielles. Le traitement est poursuivi à vie avec éventuellement des périodes d'interruption.

Durant le 1er mois l'association d'un antiandrogène périphérique est nécessaire pour éviter une poussée évolutive du cancer liée à l'élévation de testostérone due à l'augmentation temporaire de l'activité hypophysaire (effet *flare up*).

Au-delà du 12e mois, le double blocage par un **agoniste de la LH-RH** et un **antiandrogène** périphérique, le plus souvent non stéroïdien, est très utilisé, sans que le bénéfice en ait été démontré par rapport à un agoniste utilisé seul.

Blocage par antiandrogène périphérique

► *Antiandrogènes stéroïdiens*

L'**acétate de cyprotérone** (***ANDROCUR***) : 4 à 6 cp./j a une double action :
– essentiellement périphérique en empêchant l'action des androgènes sur les organes cibles, dont la prostate ;
– antigonadotrope.

Il peut être utilisé en monothérapie.

► *Antiandrogènes non stéroïdiens*

Ces médicaments : ***ANANDRON***, ***EULEXINE***, ***CASODEX*** sont moins efficaces en monothérapie et prescrits en complément des agonistes.

► *Œstrogènes*

On utilisait ***DISTILBÈNE***. Son emploi est maintenant peu courant, du fait de ses nombreux effets indésirables surtout cardiovasculaires.

Surveillance [1]

La surveillance repose principalement sur le toucher rectal, le taux de PSA, la testostéronémie (dosée à 3 mois : < 1 ng/mL). D'autres examens (fonction rénale, échographie, scintigraphie osseuse, etc.) seront prescrits en fonction des symptômes.

Cancer prostatique localement avancé ou métastatique [1]

Après prostatectomie

Il faut déterminer s'il s'agit d'une récidive locale (biopsies) justifiant une radiothérapie ou d'une évolution métastatique (scintigraphie osseuse) nécessitant un traitement hormonal.

Après castration chirurgicale ou médicamenteuse

Il s'agit d'un échappement au traitement hormonal. Le traitement n'est pas codifié :
– arrêt des **antiandrogènes** périphériques si le blocage a bien été total ;
– ***ESTRACYT*** ;
– chimiothérapies (**taxanes**, taux de réponse 25 %) ou thérapies ciblées (en évaluation) ;
– inhibiteurs de la synthèse des stéroïdes utilisés aussi dans le traitement du cancer du sein.

Complications

• Douleurs osseuses : **antalgiques**, **corticoïdes**, **bisphosphonates** et à plus long terme hormonothérapie sont efficaces. La radiothérapie est prescrite en cas de douleurs rebelles ou de compression neurologique associée.

• *Traitement chirurgical* de l'obstruction urétrale ou urétérale.

CONSENSUS

[1] Tumeurs du rein, tumeurs urothéliales de vessie, tumeurs urothéliales du haut appareil, cancer de la prostate, tumeurs germinales du testicule, *Comité de cancérologie de l'AFU*, 2001

ŒSTROGÈNES ANTIANDROGÉNIQUES

■ Diéthylstilbestrol

DISTILBÈNE					
1 à 3 mg/j	26 cp. 1 mg	14,31	II	100 %	0,55

PROPRIÉTÉS

Les œstrogènes à forte dose (œstradiol retard) et les œstrogènes de synthèse ont une action directe sur le tissu prostatique cancéreux et une action indirecte d'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire induisant la diminution de la sécrétion d'androgènes.

INDICATIONS

Cancer de la prostate hormono-dépendant.

CONTRE-INDICATIONS

Maladies thromboemboliques, cardiovasculaires et hépatiques.
Diabète, obésité, insuffisance rénale.
Intoxication tabagique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance du poids, de la TA, dépistage clinique des symptômes faisant craindre une complication : céphalées, troubles oculaires, épilepsie, asthme, dépression et troubles métaboliques (hyperglycémie, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie).

EFFETS SECONDAIRES

Outre les effets de la castration (gynécomastie, troubles de l'érection, bouffées de chaleur), hypertension artérielle, œdème des membres inférieurs, accidents vasculaires et thromboemboliques, ictère et adénome hépatique, hyperlipidémie, épilepsie.
Douleurs et démangeaisons anogénitales.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Inhibition de l'efficacité de médicaments à métabolisme hépatique : **rifampicine**, **barbituriques**, **hydantoïnes**.

■ Estramustine

ESTRACYT					
2 gél. midi et soir à la fin des repas	40 gél. 140 mg	90,97	I	100 %	2,27
Augmentation des doses possible jusqu'à 6 gél./j	100 gél. 140 mg	217,07	I	100 %	2,17

PROPRIÉTÉS

Double action œstrogénique et chimiothérapeutique.

INDICATIONS

Cancer prostatique métastatique en échappement hormonal.

CONTRE-INDICATIONS

Celle des **œstrogènes** : ne doit pas être utilisé en première intention du cancer prostatique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance de l'hémogramme et des tests hépatiques.
En cas de risque thromboembolique un traitement anticoagulant est justifié.

EFFETS SECONDAIRES

Nausées, vomissements (associer un traitement antiémétique), accidents thromboemboliques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Éviter les produits lactés et les médicaments contenant du **calcium**.
Adapter le traitement des diabétiques (effet hyperglycémiant).

CANCER DU REIN

Le seul traitement curatif est chirurgical. Il faut donc s'efforcer d'enlever une tumeur, même si elle a une extension extrarénale. Une métastase ne contre-indique pas la néphrectomie.

Patient opérable [1]

Néphrectomie élargie

Elle enlève le rein, la graisse périrénale, la surrénale, éventuellement un thrombus cave ou un organe contigu envahi.
Le curage ganglionnaire n'a qu'un intérêt de stadification car le pronostic n'est pas amélioré si les ganglions sont envahis.
La surrénale peut être préservée si la tumeur siège au pôle inférieur.

Traitement « conservateur » : néphrectomie partielle, tumorectomie, radiofréquence

- Ces traitements sont habituellement discutés en cas de cancer bilatéral, cancer sur rein unique, maladie de Von Hippel-Lindau, néphropathie associée.
- Néphrectomie partielle ou tumorectomie sont possibles et licites en cas de tumeur polaire de moins de 4 cm.

Patient inopérable [1]

Tumeur inextirpable, altération de l'état général ou métastases multiples. Plus de 10 % des patients asymptomatiques ont une maladie métastatique peu évolutive autorisant expectative et surveillance rapprochée.

Immunothérapie

Peu efficace et souvent mal tolérée, l'immunothérapie est usuellement entreprise en cas de symptômes cliniques, ou de maladie tumorale évolutive sur les données scannographiques successives.
- **Interféron alpha** : 6 millions d'unités trois fois par semaine. 12 % de réponses (partielles ou totales), le plus souvent transitoires (moins de 2 ans).
- **Interleukine 2** (IV ou sous-cutanée) : 15 à 20 % de réponses transitoires (24 mois en moyenne).

Agents antiangiogéniques

Sunitinib (***SUTENT***) ou **sorafénib** (***NEXAVAR***) améliorent le taux de réponses objectives (exceptionellement complètes), la survie sans progression et la survie globale des patients. Ces produits sont utilisés habituellement en 2e ligne après échec de l'immunothérapie.

Embolisation artérielle

Elle peut être utile en cas d'hématurie incontrôlable.

Néphrectomie partielle

Elle peut être envisagée :
– en cas de succès de l'immunothérapie, pour retirer la masse tumorale résiduelle ;
– en cas de tumeur hyperalgique ou d'hématurie incoercible (éventuellement après embolisation).
L'exérèse d'une métastase solitaire est justifiée si la néphrectomie est possible.

CONSENSUS

[1] Tumeurs du rein, tumeurs urothéliales de vessie, tumeurs urothéliales du haut appareil, cancer de la prostate, tumeurs germinales du testicule, *Comité de cancérologie de l'AFU*, 2001

NOTES

CANCER DU TESTICULE (1)

Premier cancer de l'homme jeune (25-35 ans). Toute tumeur du testicule est cancéreuse jusqu'à preuve du contraire. La survie globale est de 95 % à 5 ans.

Traitement initial : orchidectomie [1]

En préopératoire : dosage sanguin des marqueurs tumoraux bêta-hCG, alpha fœto-protéine et LDH. Examen du testicule controlatéral (clinique + échographie).
Intervention : voie d'abord inguinale, ligature haute et première du cordon, extériorisation rétrograde, insection ± extemporané puis orchidectomie.
En postopératoire : examen anatomopathologique de la pièce opératoire + recherche des marqueurs (immunohistochimie + dosage dans le sang du cordon).

Traitement ultérieur [1]

Il dépend du bilan d'extension et de l'histologie.

Bilan d'extension

- Résultats des marqueurs postopératoires.
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien à la recherche d'adénopathies lombo-aortiques ou médiastinales, de métastases pulmonaires (ou plus rarement hépatiques).

Histologie

- Séminomes purs (marqueurs tumoraux négatifs).
- Tumeurs non séminomateuses (carcinome embryonnaire, chorio-carcinome, tumeur villeuse, tératomes).
- Tumeurs mixtes (la présence d'un contingent non séminomateux fait considérer la tumeur comme non séminomateuse).
- Tumeurs rares.
- Tumeurs de Leydig, sarcomes.

Stades tumoraux

- **Stade I** : tumeur localisée au testicule, marqueurs normaux.
- **Stades II A, B, C** : envahissement ganglionnaire. Selon le diamètre : A < 2 cm ; B 2 à 5 cm ; C > 5 cm.
- **Stade III** : métastases.

Séminomes purs [1]

- **Stade I et stade II A** :
  - **Classiquement** : radiothérapie sous-diaphragmatique lombo-aortique et iliaque ipsilatérale, 20 à 65 Gy. 100 % de guérisons mais >10 % de sarcomes secondaires à long terme.
  - À l'essai : 1 à 2 cycle(s) de **carboplatine** (100 % de guérisons, moins d'effets secondaires à long terme).
- **Stades II B, C, stade III** : chimiothérapie première ± radiothérapie sur d'éventuelles masses résiduelles (après curage ganglionnaire pour certains). Des métastasectomieses sont parfois pratiquées).

CANCER DU TESTICULE (2)

Tumeurs non séminomateuses [1]

Stade I

• Faible risque de dissémination (pas d'emboles vasculaires du cordon, moins de 50 % de carcinome embryonnaire), et patient consentant = surveillance (marqueurs et scanner abdomino-thoracique tous les 2 à 3 mois la première année + testicule controlatéral).

• Haut risque de dissémination : curage ganglionnaire lombo-aortique :

– curage négatif : surveillance (*cf.* ci-dessus) ;

– curage positif : chimiothérapie (BEP) en 2 cycles : **bléomycine** : 30 mg IV toutes les semaines ; **étoposide** : 100 mg/m²/j de J1 à J5 ; **cisplatine** : 20 mg/m²/j de J1 à J5 (voir aussi Chimiothérapie des cancers).

Stades II et III

Chimiothérapie (3 à 4 cycles de BEP).
Puis bilan d'extension :

– marqueurs normaux ; pas de masse résiduelle : surveillance ;

– marqueurs normaux + masses résiduelles : curage lombo-aortique. Surveillance simple en cas de négativité ou chimiothérapie si positif (4 cycles de VEIP : **vinblastine**, **étoposide**, **ifosfamide**, **cisplatine**) ;

– marqueurs élevés + masses résiduelles : chimiothérapie (4 cycles de VEIP ± curage) ;

– maladie réfractaire : chimiothérapie intensive avec auto-greffe de moelle.

CONSENSUS

[1] Tumeurs du rein, tumeurs urothéliales de vessie, tumeurs urothéliales du haut appareil, cancer de la prostate, tumeurs germinales du testicule, *Comité de cancérologie de l'AFU*, 2001

COLIQUE NÉPHRÉTIQUE (1)

La colique néphrétique est l'expression clinique de la distension aiguë de l'appareil urinaire. Le diagnostic clinique est facile, et le premier geste à accomplir est de traiter la douleur. La majorité des coliques néphrétiques sont traitables en ambulatoire et sont dues à une obstruction.

Traitement au domicile

En cas de colique néphrétique simple typique, l'hospitalisation n'est habituellement pas nécessaire. La douleur peut être traitée à domicile ; les examens complémentaires prescrits peuvent être effectués en ambulatoire de façon légèrement différée (24-48 h).

Faire céder la douleur rapidement

► *AINS parentéral*
Le ***PROFÉNID*** 100 mg IM ou IV est le meilleur traitement antalgique en urgence.

► *Si les AINS sont contre-indiqués*
Morphinique par ex. : **chlorhydrate de morphine** : 1 amp. (10 mg) en SC.

Une fois la douleur initiale calmée

- Restriction hydrique (1 000 cm^3/j) initialement : après disparition complète des douleurs, hyperdiurèse pour aider la migration lithiasique.
- Tamiser l'urine (à travers des compresses ou un filtre à café) et conserver tout fragment émis pour analyse.
- **AINS** *per os* ou en suppositoires.
- **Antalgiques** type ***DI-ANTALVIC***, ***LAMALINE***.
- **Antispasmodiques** : ***SPASFON*** *per os*, 6 cp. ou lyocs/j.

Auto-surveillance à domicile et nouvelle consultation en urgence dans les cas suivants

- Absence de mictions.
- Aspect hématique ou purulent de l'urine.
- Fièvre ou frissons.
- Douleurs récurrentes résistantes aux **antalgiques**.

Examens complémentaires à effectuer rapidement

– Créatininémie, NFS, calcémie.
– Bandelette urinaire, ECBU (infection urinaire ?).
– Imagerie de l'appareil urinaire : cliché d'abdomen sans préparation et échographie rénale (adresser rapidement au spécialiste en cas lithiase > 8 mm de diamètre ou de distension échographique des cavités).
– Dans les coliques néphrétiques simples typiques, l'utilité d'une urographie intraveineuse est habituellement discutée à distance de la période algique par le spécialiste.
– Conserver tout fragment émis pour analyse ultérieure.

COLIQUE NÉPHRÉTIQUE (2)

Hospitalisation

Elle est nécessaire dans les cas suivants.

Sujet âgé et/ou fragile

Dans ces cas, le traitement ambulatoire est peu réaliste.

Doute diagnostique

L'urographie intraveineuse est ici effectuée sans délai :
– positive, elle montre un syndrome obstructif aigu ;
– négative, elle (et elle seule) écarte formellement le diagnostic de colique néphrétique. Une échographie rénale négative n'écarte pas le diagnostic de colique néphrétique.

Colique néphrétique résistante

Définie par la résistance des douleurs aux **AINS**. Il y a souvent dans ces cas :
– une obstruction complète avec distension échographique des cavités ;
– une lithiase volumineuse > 8 mm dont les chances de migration spontanées sont minimes.

• Drainage des urines par sonde urétérale ou néphrostomie percutanée en urgence : soulage immédiatement la douleur et met à l'abri des autres complications obstructives (sepsis, destruction du rein).

• À distance, lithotritie extracorporelle (plus rarement, extraction lithiasique par urétéroscopie ou abord chirurgical).

Fièvre : « pyélonéphrite aiguë lithiasique »

• Voie veineuse.
• Antibiothérapie parentérale.
• Bilan préopératoire, patient à jeun.
• Drainage des urines retenues en amont de l'obstacle : sonde urétérale montée par les voies naturelles ou néphrostomie percutanée échoguidée.
• Sonde JJ après 48 h.
• Traitement de la lithiase si possible à distance (3 sem.) du sepsis initial, l'antibiothérapie étant poursuivie *per os* jusqu'à cette date. Mais il peut être nécessaire de supprimer l'obstacle en urgence si le drainage est impossible ou inefficace.

Absence d'urine : « anurie calculeuse » par lithiase obstructive sur rein unique ou obstruction bilatérale

• Antibiothérapie parentérale.
• Drainage des urines retenues en amont de l'obstacle : sonde urétérale ou néphrostomie percutanée.

CYSTITES AIGUËS INFECTIEUSES (1)

Définition

Il s'agit d'une infection limitée à l'urine et à l'urothélium, survenant quasi exclusivement chez la femme.

Critères de diagnostic [1]

Cliniques

• Syndrome de cystite aiguë : pollakiurie, impériosités et brûlures mictionnelles, douleurs sus-pubiennes, parfois dysurie, hématurie totale ou terminale.
• Pyurie (urines troubles).
• Pas d'atteinte parenchymateuse : absence de fièvre et de lombalgies.

Paracliniques

► *Bandelette urinaire*
• Négative (pas de leucocytes, pas de nitrites), elle écarte le diagnostic avec une bonne sécurité (98 %).
• Par contre sa valeur prédictive positive est assez faible (environ 50 %).

► *ECBU (cf. Cystites aiguës infectieuses (2), tableau ECBU : interprétation)*
Prélevé avant le début du traitement, il n'est indispensable qu'en cas de grossesse, cystite compliquée, cystite récidivante, cystite avec bandelette urinaire négative.
Si un ECBU est prélevé, une antibiothérapie probabiliste (adaptée à l'épidémiologie bactérienne) sera débutée sans attendre les résultats.
En cas de cystite simple, un ECBU de contrôle en fin de traitement n'est pas nécessaire.

Bactériologie

E. coli domine : environ 80 %.
S. saprophiticus : 5 à 15 %.
Plus rares : *P. mirabilis*, *Klebsiella* et entérocoques.

Traitement « minute » ou monodose

Ce traitement empirique (pas de documentation bactériologique) est efficace (sauf en cas de staphylocoques) et économique. L'observance est assurée, il y a peu d'effets latéraux et pas de sélection de souches résistantes.
Conditions d'application strictes :

- femme de moins de 65 ans ;
- pas d'immunodépression ;
- pas de diabète ;
- pas de grossesse ;
- pas de fièvre ;
- pas de lombalgies ;
- pas d'uropathie connue ;
- pas d'intervention urologique récente (y compris endoscopie) ;
- premiers symptômes récents (moins de 3 j).

Antibiotiques validés (éviter les **β-lactamines**) :
– ***BACTRIM FORTE*** : 3 cp. ;
– **péfloxacine** (***PÉFLACINE MONODOSE***) : 800 mg ;
– **ofloxacine** (***OFLOCET***) : 400 mg ;
– **ciprofloxacine** (***CIFLOX***, ***UNIFLOX***) : 500 mg ;
– **fosfomycine-trométamol** (***MONURIL***, ***URIDOZ***) : 3 g.
Mesures associées : hyperdiurèse ± **antalgiques**.

Traitement court (3 j) ou conventionnel (7 à 10 j) (en dehors de la grossesse)

Traitement court et conventionnel sont le plus souvent équivalents ; ce dernier sera toutefois préféré en cas de récidive ou rechute, symptômes ≥ 7 j, diabète, âge > 65 ans, ou port d'un diaphragme.
Les **antibiotiques** préconisés actuellement sont :
– **norfloxacine** (***NOROXINE 400***), 400 mg x 2/j ;
– **ofloxacine** (***OFLOCET***), 200 mg x 2 /j ;
– ***BACTRIM FORTE***, 3 cp./j ;
– **loméfloxacine** (***DÉCALOGIFLOX***, ***LOGIFLOX***), 400 mg/j.

CONSENSUS

[1] Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, *Afssaps*, 2008

ANTIBACTÉRIENS URINAIRES (NITROFURANES)

■ Nitrofurantoïne

FURADANTINE					
1 (préventif) à 3 (curatif) gél. x 3/j	21 gél. 50 mg	3,21	I	65 %	0,15
MICRODOINE					
1 (préventif) à 3 (curatif) gél. x 3/j	21 gél. 50 mg	2,49	I	65 %	0,12

PROPRIÉTÉS

Antibiotique bactériostatique à forte élimination urinaire, actif sur de nombreuses souches d'*E. coli* et autres entérobactéries, ainsi que certains streptocoques.

INDICATIONS

Cystites simples (curatif, préventif).

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : au 9e mois (hémolyse possible si déficit en G6PD).
Allaitement : déconseillé.
Insuffisance rénale sévère.
Déficit en G6PD.
Allergie aux furanes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prendre pendant les repas (améliore la tolérance digestive).
Éviter la prise associée d'alcool (effet antabuse).
Efficacité modeste à pH urinaire alcalin (pour certains, acidification urinaire associée).

EFFETS SECONDAIRES

Nausées et vomissements fréquents.
Effet antabuse avec l'alcool.
Réactions immuno-allergiques générales, cutanées, pulmonaires.
Neuropathies optiques et périphériques.
Hypertension intracrânienne.
Hémolyse aiguë (si déficit en G6PD).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Résorption limitée par les **antiacides**.
Antagonisme avec les **quinolones**.

CYSTITES AIGUËS INFECTIEUSES (2)

Cystites récidivantes

• Après une première cystite, environ 20 % des femmes ont une rechute précoce (même germe) ou surtout une récidive tardive (germes différents). On parle de cystites récidivantes à partir de 3 épisodes de cystite (correctement traités) par an.

• Cystographie, cystoscopie et urographie intraveineuse sont peu utiles ici : les anomalies fonctionnelles ou anatomiques de l'appareil urinaire sont exceptionnellement retrouvées.

• Toujours rechercher le BK (culture dans les urines) et les germes des IST (*Chlamydiae*, *Mycoplasma*).

Chez la femme jeune en période d'activité génitale

Les principaux facteurs de risque de cystite récidivante sont la vie sexuelle, l'absence de miction post-coïtale, le port d'un diaphragme ou l'utilisation de spermicides. Les recommandations sont :

- éviter diaphragmes et spermicides,
- toilette périnéale d'avant en arrière,
- traitement des mycoses vaginales,
- traitement de la constipation,
- boissons abondantes, pour obtenir des urines claires,
- mictions régulières, notamment avant le coucher et après un coït.

Trois stratégies d'utilisation des **antibiotiques** sont possibles.

► *1 à 2 cystites/an*

Autotraitement (traitement minute ou traitement court de 3 j).

► *Plus de 3 cystites/an*

Antibioprophylaxie continue, quotidienne ou 3 j/sem., utilisant de faibles doses de ***BACTRIM***, ***FURADANTINE*** ou ***NOROXINE 400*** pendant 6 mois à 1 an. Au terme de cette période, des rechutes sont observées moins d'une fois sur trois.

► *Cystites liées au coït*

Antibiothérapie post-coïtale en prise unique (*cf.* Cystites infectieuses (1) : traitement minute).

Si le traitement médical est insuffisant, l'excision des reliquats hyménéaux périméatiques avec électrocoagulation des glandes para-urétrales peut être efficace.

Chez la femme ménopausée

Deux facteurs favorisants des cystites doivent être recherchés : une vidange vésicale incomplète (souvent par prolapsus génital ou vésical) et surtout une sécheresse vaginale excessive, liée à un manque d'œstrogènes. La correction d'une carence hormonale locale prévient efficacement les récidives de cystites.

Cystites chez l'homme

Certains *E. coli* uropathogènes peuvent être la cause d'authentiques cystites aiguës chez l'homme jeune, avec urétrite, mais sans prostatite ni pyélonéphrite aiguë associée. Les facteurs de risque sont l'homosexualité, la contamination vaginale de la partenaire par des *E. coli* uropathogènes, l'absence de circoncision, et l'infection par le VIH. L'ECBU est impératif ; un traitement par ***BACTRIM*** ou **fluoroquinolone** (7 j) est le plus souvent suffisant, et la recherche d'une uropathie sous-jacente (systématique pour certains) le plus souvent négative.

Fréquemment une cystite chez l'homme est fébrile et il s'agit d'une prostatite.

ECBU : interprétation

	LEUCOCYTES/mL	BACTÉRIES/mL	CULTURE
Urine normale	≤ 10 000	≤ 10 000	Stérile
Infection	> 10 000	> 100 000*	Positive
Leucocyturie aseptique	> 10 000	≤ 10 000	Stérile
Souillure (digestive)	≤ 10 000	> 10 000	Positive
À contrôler	> 10 000	≤ 100 000	Positive

* 10^3 = 1 000/mL pour les cystites aiguës à *E. coli* et autres entérobactéries, notamment *Proteus* spp et *Klebsiella* spp, et pour *S. saprophyticus*

PYÉLONÉPHRITE AIGUË

Pyélonéphrite aiguë communautaire simple [1]

Évaluation initiale

– Examen clinique.
– Bandelette urinaire.
– Bactériologie : ECBU, 2 hémocultures.
– Fonction rénale : créatininémie.
– Imagerie : au minimum cliché d'ASP (sauf risque de grossesse) et échographie rénale.

Traitement ambulatoire

► *Conditions*

Toutes les conditions suivantes doivent être réunies :
– femme jeune, état général conservé ;
– pas de syndrome septicémique ;
– pas de vomissements ;
– pas de lombalgies vives ;
– imagerie : ni obstacle ni abcès rénal ;
– pas d'uropathie connue ;
– pas d'immunosuppression ;
– pas de diabète ;
– pas de grossesse ;
– surveillance à domicile possible.

► *Antibiothérapie*

– En urgence, dès les prélèvements effectués, sans en attendre les résultats, active et bactéricide sur *E. Coli, Proteus, Klebsiella* (90 % des cas).
– Monothérapie orale, pendant 10 j : **fluoroquinolone** (**ofloxacine** 200 mg x 2/j ou **péfloxacine** 400 mg x 2/j ou **ciprofloxacine** 500 mg x 2/j) ou ***BACTRIM FORTE***, 2 cp./j.

► *Mesures associées*

Hyperdiurèse orale, **antalgiques** périphériques.

► *Surveillance*

• Sensibilité du germe à l'**antibiotique** (antibiogramme sur l'ECBU initial).
• À la 72e h : obtention de l'apyrexie et stérilisation de l'urine (1er ECBU de contrôle). En cas de fièvre et/ou d'infection persistante l'hospitalisation est nécessaire et un uroscanner sera souvent programmé.
• 2e ECBU de contrôle 15 j après l'arrêt des **antibiotiques**.
• En cas d'infections récurrentes : une UIV est utile ainsi que des mesures prophylactiques. (*Cf.* Cystites récidivantes.)

Traitement hospitalier

• L'ensemble des critères nécessaires au traitement ambulatoire n'est pas réuni : une hospitalisation est nécessaire. Le plus souvent il s'agit d'un état général altéré, d'un syndrome septicémique, de vomissements.
• Évaluation initiale : la même qu'en ambulatoire, volontiers complétée par un uroscanner (en l'absence de grossesse), la hantise étant la présence d'un obstacle à l'écoulement de l'urine (le plus souvent une lithiase).
• L'antibiothérapie initiale est intraveineuse et comprend : soit une **fluoroquinolone** (**ofloxacine** 200 mg x 2/j ou **péfloxacine** 400 mg x 2/j ou **ciprofloxacine** 500 mg x 2/j), soit une **céphalosporine de 3e génération** (**céfotaxime** 1 g x 3/j ou **ceftriaxone** 2 g/j), soit du ***BACTRIM***. L'un de ces produits est le plus souvent associé à un **aminoside** pendant 2 à 4 j.
• Le relais oral est possible après 48 h d'apyrexie chez une patiente en bon état général ; par ex : **fluoroquinolone** ou ***BACTRIM FORTE*** (2 cp./j) pour une durée totale de traitement de 3 à 6 sem.
• Mesures associées :
– En cas d'obstacle : drainage rapide des urines retenues en amont, par néphrostomie percutanée ou montée de sonde urétérale.
– Abcès : drainage parfois indiqué, percutané ou chirurgical.
– Phlegmon périnéphrétique : drainage de la loge rénale.
– La destruction du rein (pyonéphrose) peut réclamer une néphrectomie.

Le nombre de souches résistantes à l'**amoxicilline** (± **acide clavulanique**) est trop important pour que ces produits gardent leur place en 1re intention ; de plus, même en cas de souche sensible, leur efficacité est moindre que celle des **fluoroquinolones** ou du ***BACTRIM***. De même, les **céphalosporines** orales doivent être évitées. La **norfloxacine** n'a pas d'AMM dans cette indication.

CONSENSUS

[1] Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, *Afssaps*, 2008

ÉPIDIDYMITE ET ORCHI-ÉPIDIDYMITE

Épididymite aiguë

L'épididymite aiguë est :
– soit vénérienne chez un sujet jeune avec urétrite précessive ;
– soit due à un germe banal chez un sujet plus âgé, favorisée par un obstacle cervico-prostatique ou une manœuvre endo-urétrale récente (sondage, endoscopie).
Le diagnostic est clinique : fièvre élevée et douleurs scrotales, l'examen révélant une douleur épididymaire, voire testiculaire ou prostatique (TR) en cas d'orchite ou prostatite associée(s).

> Chez un sujet jeune une torsion du cordon spermatique doit être évoquée de principe (exploration chirurgicale en cas de doute).

Suspicion d'épididymite vénérienne (sujet jeune, urétrite précessive)

- ECBU, prélèvement urétral, sérologie *Chlamydia*, syphilitique ± VIH.
- Traitement antibiotique ambulatoire initialement présomptif, débuté en urgence, actif sur les *Chlamydiae* et les mycoplasmes : ***OFLOCET*** 200 mg x 2/j (actif aussi sur les bacilles Gram-) ou ***VIBRAMYCINE N*** 100 mg x 2/j pendant 3 sem.
- Traitement systématique du ou des partenaires.
- Rapports sexuels protégés ou abstinence pendant le traitement.
- Déclaration obligatoire d'une éventuelle gonococcie.

Suspicion d'épididymite à germes banals (sujet âgé, troubles mictionnels, manœuvre urétrale récente)

- ECBU, hémocultures.
- Traitement antibiotique ambulatoire initialement présomptif, débuté en urgence, actif et bactéricide sur les bacilles Gram-, à bonne diffusion tissulaire et une élimination urinaire prédominante, prolongé 4 sem.
- Ambulatoire (état général conservé, pas de vomissement) : monothérapie orale par **fluoroquinolone** ou **association de triméthoprime et de sulfamides** : ***BACTRIM***.
- Hospitalier par voie parentérale plus rarement (sepsis sévère, état général altéré)

Soit une **fluoroquinolone** : **ofloxacine** (***OFLOCET*** : 200 mg x 2/j) ou **péfloxacine** (***PÉFLACINE*** : 400 mg x 2/j) ou **ciprofloxacine** (***CIFLOX*** : 500 mg x 2/j), soit une **céphalosporine de 3e génération** (**céfotaxime** : 1 g x 3/j ou **ceftriaxone** : 2 g/j, soit du ***BACTRIM*** 4 amp./j).
L'un de ces produits est volontiers associé à un **aminoside** pendant 2 à 4 j ; le relais oral est possible après 48 h d'apyrexie chez un patient en bon état général : **fluoroquinolone** ou ***BACTRIM FORTE*** (2 cp./j) pour une durée totale de traitement de 4 sem.
- En cas d'abcédation : épidydymectomie chirurgicale.
- ECBU de contrôle 15 j après la fin du traitement.
- Traitement d'une cause favorisante à distance (adénome prostatique).

Mesures associées

- Repos au lit (arrêt de travail ou hospitalisation).
- Port d'un suspensoir pendant 1 sem.
- Traitement antalgique et antipyrétique (**paracétamol**).
- Pour certains **AINS** à la phase aiguë.

Épididymite chronique

L'inflammation épididymaire chronique se voit dans deux circonstances :
– évolution d'une épididymite aiguë tardivement ou insuffisamment traitée : un traitement antibiotique prolongé peut être proposé ;
– une tuberculose urogénitale : BK urinaires et UIV (recherchant d'autres signes de tuberculose) sont systématiques. Une bilharziose urogénitale est plus rare dans ce contexte.

PROSTATITE AIGUË

Prostatite aiguë simple

Antibiothérapie

Initialement empirique (en urgence, dès les prélèvements bactériologiques effectués, sans en attendre les résultats, visant les bacilles Gram-) puis secondairement adaptée aux résultats bactériologiques (identification du germe, antibiogramme).

- Bactéricide.
- À bonne diffusion prostatique.
- Prolongée au moins 3 sem.
- Monothérapie orale par **fluoroquinolones** : **ofloxacine** (***OFLOCET***) 200 mg x 2/j ou **péfloxacine** (***PÉFLACINE***) 400 mg x 2/j ou **ciprofloxacine** (***CIFLOX***) 500 mg x 2/j ou ***BACTRIM***.
- Pour certains, association d'un **aminoside** pendant 2 à 4 j (ex. : ***GENTALLINE***, 3 mg/kg en une IM/j).

Mesures associées

- Arrêt de travail.
- Repos au lit.
- Boissons abondantes pour maintenir une diurèse supérieure à 2 L.
- **Antalgiques** et **antipyrétiques** ; pour certains : **anti-inflammatoires non stéroïdiens**.
- En cas de dysurie importante : **α-bloquants**.
- En cas de constipation : **laxatif**.
- Pas d'éjaculation.

Prostatite aiguë compliquée

- Rétention aiguë d'urines.
- Hospitalisation.
- Recherche d'un abcès prostatique (TR, échographie sus-pubienne, scanner pelvien), inconstant.
- Drainage des urines par cathéter sus-pubien (sondage urétral contre-indiqué) ; évacuation lente et fractionnée de l'urine (100 cm^3 toutes les 5 min) afin d'éviter l'hémorragie vésicale *a vacuo* ; dépistage d'un syndrome de levée d'obstacle. Retrait du cathéter après épreuve de clampage satisfaisante (mictions possibles, résidu post-mictionnel minime).

Abcès prostatique

- Hospitalisation.
- Antibiothérapie parentérale.
- Drainage chirurgical de l'abcès par voie transurétrale (résection endoscopique), ou trans-rectale, ou trans-périnéale, s'il ne s'est pas évacué spontanément.

HYPERTROPHIE PROSTATIQUE BÉNIGNE ADÉNOME PROSTATIQUE

Règles hygiéno-diététiques [1]

Activité physique régulière.
Activité sexuelle habituelle.
Miction dès perception du besoin.
Éviter la congestion pelvienne : vins blancs, bière, repas abondants et épicés, station assise prolongée, constipation.

Hypertrophie prostatique bénigne asymptomatique [1]

Pas de traitement.

Traitement médical [1]

Adénome symptomatique non compliqué.

Symptômes irritatifs

(pollakiurie par instabilité mictionnelle, besoins impérieux)

- **Extraits de plantes (*PERMIXON*, *TADENAN*)**.
- **Finastéride (*CHIBRO-PROSCAR*)**.

Symptômes obstructifs

(dysurie, gouttes retardataires, pollakiurie mécanique due aux résidus)

- **α-bloquants**.
- La débitmétrie peut être utile pour le choix du médicament en cures prolongées.

Médicaments dangereux (risque de rétention)
Anticholinergiques.
α-stimulants (sympathomimétiques).

Traitement chirurgical [1]

Techniques

► *Adénomectomie*

Préservant la prostate périphérique :
– soit par voie haute, abdominale ;
– soit par voie endoscopique : résection transurétrale de la prostate (RTUP).

Si l'indication relative dépend du volume de l'adénome, une séquelle est quasi constante : l'éjaculation rétrograde dont il faut prévenir le patient (conservation de sperme préalable possible).

En revanche libido et érections sont conservées.

- Incision cervico-prostatique endoscopique, ouvrant le col vésical et laissant l'adénome.

Cette technique est possible chez un patient jeune désirant conserver l'éjaculation (80 %) ou chez un patient fragile.

- L'utilisation d'un laser est une variante de la RTUP.

La cryothérapie, l'hyperthermie, les micro-ondes, les ultrasons ne sont pas validés ni pris en charge par l'assurance maladie.

Indications de la chirurgie

- Troubles fonctionnels altérant la qualité de vie et résistant au traitement médical.
- Symptômes obstructifs prédominants, avec retentissement vésical : résidu important (> 100 mL), diverticules, lithiase, distension par regorgement.
- Retentissement sur le haut appareil urinaire : dilatation de la voie excrétrice avec ou sans insuffisance rénale.
- Infections fréquentes, hématuries.

Traitement palliatif

Endoprothèse urétrale ou sonde à demeure chez les patients en rétention inopérables.

CONSENSUS

[1] Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertrophie bénigne de la prostate, *Anaes*, 2003

INHIBITEURS 5-α RÉDUCTASE - PRODUITS EXTRAITS DE PLANTES

■ Finastéride

CHIBRO-PROSCAR					
1 cp./j	28 cp. 5 mg	26,87	I	35 %	0,96

■ Dutastéride

AVODART					
1 cp./j	30 caps. 0,5 mg	31,07	I	35 %	1,04

PROPRIÉTÉS

Inhibiteurs spécifiques de la 5 α-réductase (enzyme convertissant la testostérone en dihydrotestostérone).
Diminue progressivement le volume de la prostate (- 20 %) et améliore les symptômes liés à un adénome dans un certain nombre de cas après 6 mois de traitement.
Résorption digestive (80 %), fixation protéique (93 %), métabolisation en dérivés inactifs, élimination mixte (fécale et urinaire) rapide, non modifiée par l'insuffisance rénale.

INDICATIONS

Proposé dans l'hypertrophie bénigne de prostate : provoquant des manifestations fonctionnelles gênantes avec des symptômes congestifs et irritatifs prédominants.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance urologique indispensable, afin de dépister :
– une indication au traitement chirurgical ;
– un cancer de prostate associé.
Le **finastéride** réduit le taux des PSA (jusqu'à 50 %), ce qui rend son interprétation délicate.
Prudence en cas d'insuffisance hépatocellulaire : pharmacocinétique non étudiée, posologie inconnue.

EFFETS SECONDAIRES

Possibles : troubles de l'érection, diminution de la libido, diminution du volume de l'éjaculat.
Exceptionnellement : gynécomastie, hypersensibilité (gonflement des lèvres, éruption cutanée).

■ Produits extraits de plantes

PERMIXON					
1 gél. x 2/j au cours des repas durant 3 mois	60 gél. 160 mg 180 gél. 160 mg	30,31 81,39		35 % 35 %	0,51 0,45
TADENAN					
1 caps. x 2/j avant les repas durant 3 mois	30 caps. 50 mg 60 caps. 50 mg	14,44 28,32		35 % 35 %	0,48 0,47

PROPRIÉTÉS

Médicaments extraits de plantes (***PERMIXON*** 160 mg : extrait de *Serenoa repens* ou Palmier de Floride ; ***TADENAN*** 50 mg : extrait de *Pygeum africanum* ou *Prunus africanus*). Mécanisme d'action précis inconnu mais efficacité récemment démontrée.

INDICATIONS

Proposé dans l'hypertrophie bénigne de prostate : provoquant des manifestations fonctionnelles gênantes avec des symptômes congestifs et irritatifs prédominants.

CONTRE-INDICATIONS

Aucune.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance urologique indispensable, afin de dépister :
– une indication au traitement chirurgical ;
– un cancer de prostate associé.

EFFETS SECONDAIRES

Rarement : nausées, constipation ou diarrhée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune connue à ce jour.

ALPHABLOQUANTS (PROSTATE) (1)

■ Alfuzosine

XATRAL					
2,5 mg x 2 à 3/j (débuter par 5 mg le soir (sans dépasser 10 mg/j) 5 mg x 1 à 2/j Débuter par une dose faible le soir	30 cp. 2,5 mg 30 cp. LP 10 mg 50 cp. LP 10 mg	10,03 26,08 HOP	I I I	35 % 35 % 0,00 %	0,33 0,87
URION					
2,5 mg x 2 à 3/j Débuter le soir au coucher	30 cp. 2,5 mg	10,03	I	35 %	0,33

■ Tamsulosine

JOSIR					
0,4 mg x 1/j à la fin du petit déjeuner	30 gél. LP 0,4 mg	22,47	I	35 %	0,75
OMIX					
0,4 mg x 1/j à la fin du petit déjeuner	30 gél. LP 0,4 mg	22,47	I	35 %	0,75
OMEXEL LP					
0,4 mg x 1/j à la fin du petit déjeuner	30 cp. LP 0,4 mg	15,06	I	35 %	0,50
MECIR					
0,4 mg x 1/j à la fin du petit déjeuner	30 cp. LP 0,4 mg	15,06	I	35 %	0,50

■ Térazosine

DYSALFA					
1 mg x 1/j à J1, puis x 2/j de J2 à J8 Ensuite 5 mg/j	15 cp. 1 mg 28 cp. 5 mg	8,18 16,47	I I	35 % 35 %	0,55 0,59
HYTRINE					
1 mg x 1/j à J1 puis x 2/j de J2 à J8 Ensuite 5 mg/j	15 cp. 1 mg 28 cp. 5 mg	8,18 19,28	I I	35 % 35 %	0,55 0,69

■ Prazosine

MINIPRESS					
Posologie progressive : 0,5 mg x 2/j puis 1 mg x 2/j jusqu'à 2 mg x 2/j max.	30 cp. séc. 1 mg 30 cp. séc. 5 mg	4,81 18,61	I I	65 % 65 %	0,16 0,62

■ Doxazosine

ZOXAN					
4 mg/j et en fonction de la réponse 8 mg/j en une prise	28 cp. LP 4 mg 28 cp. LP 8 mg	22,96 22,96	I I	35 % 35 %	0,82 0,82

ALPHABLOQUANTS (PROSTATE) (2) - PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

Alphabloquant des récepteurs α_1-postsynaptiques, ayant un tropisme particulier pour les récepteurs urinaires (trigone vésical, urètre et prostate), améliorant les symptômes liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate dans plus de 50 % des cas. Ces produits ont aussi un effet systémique vasculaire : vasodilatation artérielle et veineuse, pouvant induire une baisse de la pression artérielle (en particulier en orthostatisme), et parfois une tachycardie réflexe.

Après résorption digestive (65 %), liaison aux protéines plasmatiques (90 %), la demi-vie de ces produits est de 6 h : métabolisation en dérivés inactifs, puis élimination digestive (biliaire et fécale).

INDICATIONS

Hypertrophie bénigne de prostate : manifestations fonctionnelles gênantes, notamment avec des signes obstructifs, en dehors des indications chirurgicales.

CONTRE-INDICATIONS

Hypotension orthostatique.

Hypersensibilité connue aux **quinazolines** (**alfuzosine**, **prazosine**).

Association aux autres α_1**-bloquants**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance urologique indispensable, afin de dépister :

– une indication au traitement chirurgical ;

– un cancer de prostate associé.

Rechercher une hypotension orthostatique (clinique et/ou manométrique) ; préconiser un passage progressif en orthostatisme, et une mise en décubitus en cas de symptômes lipothymiques (vertiges, sueurs, fatigue).

Débuter à dose faible, le soir, progressive et avec prudence chez les sujets âgés, les conducteurs et utilisateurs de machines (risque d'hypotension orthostatique), et les coronariens (effet tachycardisant possible avec risque d'angor fonctionnel, efficacement prévenu par un traitement β-bloquant).

EFFETS SECONDAIRES

Hypotension orthostatique dose-dépendante, parfois syncopale (à traiter par mise en décubitus, puis réduction des doses ou interruption du traitement).

Troubles digestifs : nausées, gastralgies, diarrhée.

Rarement : palpitations, tachycardie, angor fonctionnel (à prévenir par un traitement β-bloquant), asthénie, somnolence, céphalées, bouche sèche, prurit, éruptions cutanées, flush, œdèmes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées : autres α_1**-bloquants** (**alfuzosine**, **moxisylyte**, **prazosine**, **urapidil**).

Associations déconseillées : certains **antihypertenseurs vasodilatateurs** (**dihydralazine**, **minoxidil**).

Associations à manier avec précaution :

– **anticalciques** ;

– **antidépresseurs** ;

– **neuroleptiques** ;

– **anesthésiques généraux**.

La **prazosine** (α_1**-bloquant** commercialisé en tant qu'antihypertenseur) peut également être utilisée en urologie, à la dose de 1 à 2 mg/j en 2 prises.

TROUBLES DE L'ÉRECTION (1)

Étiologie

Le meilleur traitement est étiologique [1].
Les causes des troubles de l'érection sont multiples et souvent associées.
Les examens à demander dépendent évidemment de l'orientation clinique :
– examen neurophysiologique ;
– bilan métabolique : cholestérolémie, triglycéridémie, glycémie ;
– bilan hormonal : FSH/LH, testostéronémie, prolactinémie, TSH ;
– bilan radiologique : écho-Doppler pulsé pénien ;
– parfois rigidimétrie nocturne.

Causes des dysérections

MÉCANISME	ÉTIOLOGIES	
Hormonal	Hypogonadismes (hypergonadotrope par insuffisance testiculaire ou hypogonadotrope par insuffisance hypothalamo-hypophysaire) Hypothyroïdies	
Iatrogène	Cardiologie	**Antihypertenseurs** centraux **β-bloquants** **Diurétiques thiazidiques** **Digitaliques**
	Endocrinologie	**Antiandrogènes** (centraux et périphériques) **Corticoïdes**, **fibrates**
	Gastro-entérologie	**Anti-H_2**
	Neurologie et psychiatrie	**Neuroleptiques**, **antidépresseurs** **Anxiolytiques**, **lithium**
Vasculaire	HTA, artérite, fuite veineuse, intoxication tabagique	
Métabolique	Diabète sucré (atteinte vasculaire et neurologique) Hyperlipidémie majeure	
Neurologique	Alcoolisme chronique Alzheimer Carences vitaminiques Sclérose en plaques, syringomyélie Toxicomanies Traumatismes du bassin Tumeurs du système nerveux central	
Psychiatriques	Tous les troubles psychologiques peuvent entraîner des troubles de l'érection	
Radiothérapiques	Toutes les irradiations pelviennes	
Urologiques	Tissulaires	Maladie de La Peyronie Traumatisme pénien Séquelles de priapisme Injections intracaverneuses
	Séquelles de chirurgie	Chirurgie aorto-iliaque Exérèse colorectale Prostatectomietotale Prostato cystectomie Shunt caverno-spongieux

S'il existe une cause précise, le traitement suffit en général à guérir les troubles de l'érection.
Une sexothérapie est utile en cas de cause psychogène.

Souvent on se contente du traitement symptomatique car les causes sont intriquées.

INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTÉRASES

Sildénafil

VIAGRA					
1 cp., 30 min à 1 h avant l'activité sexuelle La dose peut être réduite à 25 mg ou augmentée jusqu'à 100 mg (dose maximale)	4 cp. 25 mg	44,03	I	NR	11,01
	8 cp. 25 mg	87,49	I	NR	10,94
	4 cp. 50 mg	50,94	I	NR	12,74
	8 cp. 50 mg	93,34	I	NR	11,67
	4 cp. 100 mg	63,45	I	NR	15,86
	8 cp. 100 mg	118,24	I	NR	14,78

Tadalafil

CIALIS					
Idem ***VIAGRA***	28 cp. 2,5 mg	118,92	I	NR	4,25
	28 cp. 5 mg	118,92	I	NR	4,25
	4 cp. 10 mg	68,49	I	NR	17,12
	4 cp. 20 mg	68,49	I	NR	17,12
	8 cp. 20 mg	110,47	I	NR	13,81

Vardénafil

LEVITRA					
Idem ***VIAGRA***	4 cp. 5 mg	38	I	NR	9,50
	4 cp. 10 mg	65,44	I	NR	16,36
	8 cp. 10 mg	110,82	I	NR	13,85
	4 cp. 20 mg	62,48	I	NR	15,62
	8 cp. 20 mg	110,82	I	NR	13,85

PROPRIÉTÉS

L'afflux sanguin dans les corps caverneux est dû à un relâchement des muscles lisses qui à l'état normal sont contractés autour des artérioles des corps caverneux. Ce relâchement est lié à l'action de la guanosine-monophosphate cyclique (GMPc) dont la concentration augmente sous l'effet d'une enzyme (la guanylate cyclase) activée par le monoxyde d'azote libéré par la stimulation sexuelle.

Les **inhibiteurs des phosphodiestérases** empêchent la dégradation de la GMPc en inhibant l'enzyme responsable, la phosphodiestérase de type 5 (PDE5) pour laquelle ils sont sélectifs. L'érection est ainsi amplifiée et maintenue plus longtemps, mais ce mécanisme d'action explique la nécessité d'une stimulation sexuelle pour que l'érection se produise.

Le temps nécessaire pour obtenir une érection suffisante pour un rapport sexuel est de 10 à 30 min. Cette érection peut être obtenue jusqu'à 4 à 5 h plus tard.

INDICATIONS

Traitement des troubles de l'érection (incapacité à obtenir ou maintenir une érection suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante).

On peut aussi utiliser ces molécules dans l'hypertension artérielle pulmonaire (hors AMM).

CONTRE-INDICATIONS

Elles sont principalement cardiovasculaires.

Patients chez lesquels l'activité sexuelle est déconseillée (angor instable, insuffisance cardiaque grave).

Insuffisance coronarienne. Antécédents d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral.

Prise de certains médicaments : **hypotenseurs**, **dérivés nitrés** (potentialisation), **nitroprussiate de sodium**, **nitrite d'amyle** (poppers).

Rétinite pigmentaire et autres troubles héréditaires dégénératifs de la rétine.

Insuffisance hépatique sévère.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les **inhibiteurs des phosphodiestérases** ne doivent être prescrits qu'après avoir recherché une cause organique aux troubles de l'érection (neurologique, hormonale, diabète) et les pathologies comportant un risque de priapisme.

EFFETS SECONDAIRES

Hypotension artérielle : la baisse de TA est de 8 mmHg pour la maxima et 5,5 mmHg pour la minima.

Céphalées (12,8 %), rougeur de la face (10,4 %), sensations vertigineuses (1,2 %), dyspepsie, congestion nasale.

Priapisme.

Des effets passagers sur la vision des couleurs sont possibles : diminution de la discrimination des nuances entre bleu et vert, probablement par baisse de la PDE6 nécessaire à la transduction des couleurs dans les cellules rétiniennes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Diminution de la clairance du **sildénafil** lors de la prise de **kétoconazole**, **érythromycine**, **cimétidine**.

Potentialisation de l'effet des **dérivés nitrés**.

TROUBLES DE L'ÉRECTION (2)

Traitement médicamenteux

Ils sont utilisés en première intention.

Alphabloquants

Yohimbine (***VASOBRAL***, ***CARLYTÈNE***).

Inhibiteurs des phosphodiestérases

Les **inhibiteurs des phosphodiestérases**. Ex. : **sildénafil** (***VIAGRA***) ; **tadalafil** (***CIALIS***) ; **vardénafil** (***LEVITRA***) provoquent une augmentation du taux de GMP cyclique responsable de la myorelaxation des fibres musculaires lisses du tissu érectile. Le remplissage vasculaire des corps caverneux est rendu ainsi possible et provoque la rigidité de la verge.

Traitement androgénique

Il est surtout utile en cas d'hypoandrogénie avec baisse de la libido. Après vérification d'absence de cancer de la prostate (toucher rectal, dosage des PSA) prescription d'**androgènes** (*cf.* Hypogonadismes) :
– ***PANTESTONE*** *per os* : 3 caps. à 40 mg/j, 3 j/sem. puis 1 à 3/j suivant les résultats ;
– ***ANDROTARDYL*** : 1 amp. à 250 mg : 1 inj. toutes les 3 sem. ou tous les mois.

Injections intracaverneuses

On peut utiliser l'**alprostadil** (***CAVERJECT***, ***EDEX***).
Les prostaglandines par voie intra-urétrale ne sont pas encore commercialisées.

Moyens mécaniques

Le ***VACUUM*** est une pompe à dépression qui provoque un afflux de sang lorsqu'elle est appliquée sur la verge. Un garrot léger empêche la fuite veineuse.
L'appareil ne peut être utilisé en cas de prise d'**anticoagulants**. Ses inconvénients sont les difficultés de la manipulation, une sensation de verge froide, un blocage possible de l'éjaculation, un manque de rigidité.

Interventions chirurgicales

• Les opérations de revascularisation artérielle sont quasiment abandonnées, de même que les ligatures de la veine dorsale de la verge pour fuite veineuse, ainsi que l'artérialisation de la veine profonde.
• La mise en place d'implants péniens est justifiée après échec des autres traitements :
– implants souples ;
– prothèses semi-rigides ;
– prothèses gonflables.

CONSENSUS

[1] Prise en charge de la dysfonction érectile, *AIHUS*, 2005

INJECTIONS INTRACAVERNEUSES

Alprostadil

CAVERJECT					
Inj. intracaverneuse La posologie strictement individuelle doit être déterminée par le médecin, puis auto-injections à domicile en respectant les doses	1 fl. 10 µg/mL 1 fl. 20 µg/mL	12,46 12,46	I I	35 % 35 %	12,46 12,46
CAVERJECTDUAL					
Inj. intracaverneuse	2 bte de 2 cart. 10 µg/0,5 mL 2 bte de 2 cart. 20 µg/0,5 mL	24,37 24,37	I I	35 % 35 %	12,19 12,19
EDEX					
Inj. intracaverneuse	1 fl. 10 µg/mL 1 fl. 20 µg/mL	24,37 24,37	I I	35 % 35 %	24,37 24,37
MUSE					
Inj. intra-urétrale Posologie initiale : 250 µg , max 2/j, 7/sem.	1 bâton de 250 µg 1 bâton de 500 µg 1 bâton de 1 000 µg	20,02 22,9 28,63	I I I	NR NR NR	20,02 22,90 28,63

PROPRIÉTÉS
Vasodilatateurs entraînant une rigidité du tissu érectile.

INDICATIONS
Troubles de l'érection.

CONTRE-INDICATIONS
Hypotension artérielle.
Accident cardiovasculaire récent.
Hypersensibilité aux prostaglandines.
Risque de priapisme : drépanocytose, myélome, leucémies.
Partenaire enceinte.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Traitement anticoagulant.
Maladie de La Peyronie avec coudure.

EFFETS SECONDAIRES
Douleur au point d'injection.
Hématome.
Priapisme.
Érythème et douleur testiculaire ou périanale, hypotension, arythmie, vertiges, céphalées, choc vagal et collapsus.
Fibrose des corps caverneux.
Dépôts d'hémosidérine dans le pénis.

ALPHABLOQUANTS (TROUBLES DE L'ÉRECTION) (1)

■ Yohimbine

YOHIMBINE HOUDÉ					
3 cp. x 3/j loin des repas	50 cp. 2 mg	3,52		NR	0,07
YOCORAL					
3 à 4 cp./j en 3 prises	50 cp. 5 mg	22,46	I	NR	0,45
Max. 4/j	100 cp. 5 mg	40,16	I	NR	0,40

PROPRIÉTÉS

Sympathicolytique α-bloquant.

INDICATIONS

Troubles de l'érection.

CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance hépatique et rénale. Spasmes vasculaires cérébraux ou rétiniens. Traitement par médicaments α-mimétiques (***CATAPRESSAN*** et analogues).

EFFETS SECONDAIRES

Nervosité, insomnie, tremblements, vertiges, migraines.
Nausées, vomissements, diarrhée.
Hypotension orthostatique, tachycardie.
Priapisme.

ALPHABLOQUANTS (TROUBLES DE L'ÉRECTION) (2)

■ Dihydroergocryptine + caféine

VASOBRAL					
2 cp./j ou 2 mes./j	30 cp. séc. 60 cp. séc. 25 mes. (mes. = 40 gttes = 2 mL) dans 1 fl. de 50 mL	10,61 19,64 4,92	II II II	35 % 35 % 35 %	0,35 0,33 0,20

PROPRIÉTÉS

Association d'un α-bloquant psychostimulant et de caféine, proposé pour accroître la circulation sanguine cérébrale et le métabolisme cérébral.

INDICATIONS

Troubles vasculaires de l'érection chez le sujet âgé.

CONTRE-INDICATIONS

Aucune.

EFFETS SECONDAIRES

Nausées rarement.

■ Moxisylyte

CARLYTÈNE					
1 cp. x 3/j	32 cp. 30 mg	3,62		35 %	0,11

PROPRIÉTÉS

Alphabloquant entraînant une vasodilatation artérielle dans certains territoires.

INDICATIONS

Troubles de l'érection.

EFFETS SECONDAIRES

Nausées.
Hépatite cytolytique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveiller les transaminases.

INCONTINENCE URINAIRE CHEZ LA FEMME

Il existe deux types d'incontinence urinaire :
– l'incontinence urinaire d'effort (IUE) ;
– l'incontinence par impériosités mictionnelles.

• L'IUE est due à la ptose du col vésical à laquelle peut s'associer une insuffisance sphinctérienne, toutes deux conséquences des accouchements et favorisées par l'atrophie muqueuse après la ménopause.

• L'incontinence par impériosité peut être due à une lésion vésicale (tumeur, calcul, infection) à dépister, à un prolapsus génital, à une maladie neurologique ou métabolique (diabète).

• Les incontinences mixtes par impériosité et à l'effort sont fréquentes.

Bilan préthérapeutique

Outre l'évaluation clinique :
– ECBU ;
– urographie IV ;
– échographie pelvienne ;
– étude urodynamique : défaut de transmission ± insuffisance sphinctérienne dans l'IUE et contractions vésicales non inhibées dans l'incontinence par impériosité ;
– cystoscopie parfois.

Incontinence urinaire d'effort

IUE modérée

• Rééducation périnéo-mictionnelle avec stimulation électrique et biofeedback pour rééduquer les releveurs et apprendre à la patiente le verrouillage périnéal.
Cette rééducation après accouchement fait la prévention des IUE ultérieures.

• Après la ménopause.
Traitement œstrogénique local (***COLPOTROPHINE***, ***TROPHIGIL***).

IUE invalidante ou persistante

Intervention chirurgicale :
– soulèvement urétral par une bandelette prothétique (TVT) ;
– cervicocystopexie rétropelvienne (Burch) ;
– colposuspension aponévrotique (Goebbel-Stoeckel).

Incontinence par impériosités

• Traitement anticholinergique.

• Un certain nombre de produits sont utilisés : ***DITROPAN***, ***DRIPTANE***, ***URISPAS***, ***DÉTRUSITOL***.

• Traitement œstrogénique local.

• Après la ménopause on emploie : ***COLPOTROPHINE***, ***TROPHIGIL***.

• Traitement étiologique.

• Traitement anti-infectieux, traitement chirurgical d'une lésion urétrale, d'un prolapsus.

ANTISPASMODIQUES ANTICHOLINERGIQUES

Oxybutynine

DITROPAN					
1/2 à 1 cp. x 3/j	60 cp. 5 mg 100 cp. 5 mg	4,92 HOP	II II	35 %	0,08
DRIPTANE-Gé					
1/2 à 1 cp. x 3/j	60 cp. 5 mg	4,92	II	35 %	0,08

Flavoxate

URISPAS					
1 cp. x 3/j	42 cp. 200 mg	6,39		35 %	0,15

Tolterodine

DÉTRUSITOL					
1 cp. x 2/j	28 cp. 1 mg 28 cp. 2 mg	36,17 36,17	II II	NR NR	1,29 1,29

Solifénacine

VESICARE					
5 mg en 1 prise/j, 10 mg/j max. si nécessaire	30 cp. 5 mg 30 cp. 10 mg	72,51 80,88	II II	NR NR	2,42 2,70

Trospium

CERIS					
1 cp. x 2/j soit 40 mg/j 1 cp./j si ins. rénale	30 cp. 20 mg	4,92	I	35 %	0,16

PROPRIÉTÉS

Anticholinergiques antispasmodiques, ils diminuent la contractilité du détrusor.

INDICATIONS

Besoins impérieux chez la femme.

CONTRE-INDICATIONS

Glaucome par fermeture de l'angle.
Dysurie.
Obstacle urétral.
Myasthénie.
Bronchite chronique.
Atonie intestinale.

EFFETS SECONDAIRES

Ce sont des effets atropiniques :
– sécheresse de la bouche ;
– troubles visuels, diminution de la sécrétion lacrymale ;
– tachycardie, céphalées ;
– constipation ;
– nausées, dyspepsie ;
– rarement convulsions, éruptions cutanées.

LITHIASE URINAIRE (1)

Traitement médical [1]

Le traitement médical ne peut dissoudre les calculs rénaux déjà formés (à l'exception des lithiases uriques et éventuellement cystiniques), mais permet de prévenir le développement de nouveaux calculs.
Une enquête étiologique est systématique chez les sujets jeunes, et en cas de calculs récidivants, bilatéraux, ou radiotransparents.

- Sang : calcémie, phosphorémie, uricémie, créatininémie, bicarbonatémie.
- Urines des 24 h : calciurie, oxalurie, phosphaturie, uraturie, citraturie, natriurèse, urée urinaire.
- Cristallurie, analyse des calculs émis.
- pH urinaire.

Lithiase oxalocalcique

Hypercalcémie

La grande majorité des patients atteints de lithiase hypercalcémique ont une *hyperparathyroïdie primitive*, dont la solution est chirurgicale ; plus rarement il s'agit d'une sarcoïdose, d'une hypercalcémie familiale hypocalciurique, d'une néoplasie, d'une prise médicamenteuse hypercalcémiante (**vitamine D**, **thiazidiques**, **lithium**).

CONSENSUS

[1] Prise en charge urologique des calculs rénaux et urétéraux de l'adulte, *Comité lithiase de l'AFU*, 2004

LITHIASE URINAIRE (2)

Hypercalciurie

Plus de 50 % des patients atteints de lithiase oxalocalcique ont une calcémie normale mais une calciurie > 0,1 mmol/kg/j. Ceci peut être dû à un régime déséquilibré, très riche en protides, sel, glucides, calcium, et pauvre en fibres végétales (« hypercalciurie alimentaire ») ou bien à une métabolisation particulière du calcium, volontiers héréditaire, appelée « hypercalciurie idiopathique » : hyperabsorption intestinale et/ou défaut de réabsorption rénale.

► *Mesures thérapeutiques*

Cure de diurèse > 2 L/j.
Correction des erreurs diététiques :
– régime normocalcique (800 à 1 000 mg/j) ;
– apports sodés : 100 mmol (6 g)/j ;
– apports protidiques : 1 g/kg/j.

► *En cas d'hypercalciurie persistante après 8 sem. de régime effectif*

Prescrire un **diurétique thiazidique** (***ESIDREX*** 25 mg/j) qui réduit l'excrétion urinaire du calcium (à vérifier 2 mois plus tard).

Hyperoxalurie

L'acide oxalique excrété par les reins provient de l'alimentation à 10 % (absorption colique passive d'oxalate libre, l'oxalate de calcium étant éliminé dans les selles), et du métabolisme endogène à 90 % (à partir du glyoxylate). Une hyperoxalurie modérée (500 à 700 µmol/L) est idiopathique ou alimentaire tandis qu'une franche hyperoxalurie (> 1 000 µmol/L) est entérique ou héréditaire (oxalose).

► *Hyperoxalurie diététique*

Corriger une alimentation trop riche en oxalates (thé, chocolat, cacao, épinards, rhubarbe, betteraves, oseille, **vitamine C**) ou trop pauvre en calcium.

► *Hyperoxalurie entérique*

Une maladie entérique (résection du grêle, court-circuit jéjuno-iléal, Crohn, maladie cœliaque, pancréatite chronique, obstruction biliaire, pullulation microbienne) favorise une perte fécale de graisses qui se complexent avec le calcium (« savons calciques ») et laissent dans la lumière colique de grandes quantités d'oxalate libre.

- Cure de diurèse > 2 L/j.
- Apports calciques (**carbonate de calcium**, 1 g par repas).
- Limiter les apports en oxalates et en acides gras saturés.
- Chélation des acides gras, biliaires et de l'oxalate par **colestyramine** (***QUESTRAN***, 1 sach. par repas).

► *Hyperoxalurie primitive : « oxalose »*

Le déficit (autosomique récessif) en AGT hépatique définit le type I ; rare et grave, cette lithiase bilatérale, évolutive, avec néphrocalcinose se révèle volontiers dans l'enfance ; les dépôts oxalocalciques tubulo-interstitiels favorisent le développement d'une insuffisance rénale ; d'autres dépôts (cœur, vaisseaux, os et articles, rétine, nerfs) sont possibles.

- Cure de diurèse > 3 L/j.
- La **vitamine B6** (***PYRIDOXINE***, 300 à 1 000 mg/j) réduit l'oxalurie chez 30 % des patients et peut stopper l'évolution de la maladie.
- Réduction des apports d'oxalate, prescription de **magnésium**, **phosphates**, **citrate**, **diurétiques thiazidiques** sont parfois associés.
- En cas d'insuffisance rénale avancée, on peut discuter : épuration extrarénale précoce et intensive, transplantation hépatique (corrige le déficit enzymatique) ou hépato-rénale, transplantation rénale seule.

LITHIASE URINAIRE (3)

Hyperuricurie

La correction d'une hyperuricurie permet de réduire la formation de lithiases oxalocalciques. Un régime pauvre en purines (abats, sardines, anchois, protéines animales) et en alcool suffit le plus souvent ; en cas d'échec, l'**allopurinol** (***ZYLORIC***) peut être prescrit à la dose de 100 à 300 mg/j.

Hypocitraturie

L'acide citrique est le principal acide organique urinaire. Il est antilithogène : le **citrate de calcium**, très soluble, diminue la sursaturation oxalocalcique de l'urine. *L'hypocitraturie idiopathique* (< 1,4 mmol/L) est logiquement combattue par le **citrate de potassium** (3 à 6 g/j).

Il faut traiter la cause des *hypocitraturies secondaires* (infection urinaire, acidose tubulaire, hypokaliémie, diarrhée chronique, iléopathies, prise d'**acétazolamide**).

Lithiase phosphocalcique

Une acidose tubulaire rénale distale (type I) congénitale (syndrome d'Albright) ou acquise (auto-immune, syndrome de Sjögren) favorise souvent cette variété de lithiase.

La difficulté à acidifier l'urine favorise la cristallisation phosphocalcique ; une acidose métabolique associée induit de plus une profonde hypocitraturie et une hypercalciurie qui accroissent la lithogenèse.

- Diurèse > 2 L/j.

Si acidose métabolique : **bicarbonate de sodium**, **citrate de potassium**.

En l'absence d'acidose métabolique : corriger l'hypocitraturie (**citrate de potassium**).

En cas d'hypercalciurie persistante, un **diurétique thiazidique** peut être prescrit.

Lithiase urique (10 % des lithiases)

La formation de cette lithiase est favorisée par :

– une acidité permanente de l'urine (pH urinaire < 6) ;

– une hyperuricémie (> 400 µmol/L) primitive ou secondaire, avec hyperuricurie ;

– une hyperuricurie isolée (> 4 700 µmol/j), secondaire à une alimentation riche en purines ou à la prise d'un médicament uricosurique (à interrompre).

Afin d'éviter la sursaturation de l'urine en urate, très insoluble, on peut recommander :

– cure de diurèse > 2 L/j ;

– alcalinisation de l'urine : obtenir un pH urinaire entre 6,5 et 7,5 sur tout le nycthémère grâce au µ (poudre ou gélules, eaux de Vichy, 500 à 1 000 mL/j) ou au **citrate de sodium** (***FONCITRIL*** *400*) et de **potassium** (***ALCAPHOR***) : la majorité de l'acide urique est alors éliminée sous forme d'urate de sodium, très soluble.

En cas d'uricurie élevée : régime pauvre en purines, et **inhibiteur de la synthèse de l'acide urique** type **allopurinol** (***ZYLORIC***, 100 à 300 mg/j) en cas d'échec.

Ces mesures sont préventives mais aussi curatives, permettant de dissoudre rapidement une lithiase urique déjà formée.

ALCALINISANTS URINAIRES

■ Bicarbonate de sodium

EAUX DE VICHY					
Célestins 1 L = 3 g de HCO_3Na St-Yorre 1 L = 4 g de HCO_3Na	1 bouteille 1 L 1 bouteille 1 L				
BICARBONATE DE SODIUM OFFICINAL					
2 à 12 g/j	gél., poudre				

■ Sels de citrate

CITRATE DE POTASSIUM OFFICINAL					
2 à 8 g/j (diluer dans 1 L d'eau)	poudre				
FONCITRIL					
Contient **citrate de sodium**, de **potassium** et **acide citrique** ; 2 à 4 sach./j	30 sach.	10,33		NR	0,34

■ Trométamol (ou THAM) + citrates de sodium et de potassium

ALCAPHOR					
Contient **citrate de sodium**, de **potassium** et **trométamol** Posologie : 2 à 4 caps./j	1 fl. 250 mL (2,3 g ou 10 mmol de THAM par c. s.)	12,65	I	NR	12,65

PROPRIÉTÉS

L'alcalinisation favorise la solubilisation des cristaux d'acide urique et de cystine.

INDICATIONS

Lithiase urique (prévention, traitement).
Lithiase cystinique.
Acidoses tubulaires distales.

CONTRE-INDICATIONS

Alcalose.
pH urinaire 7 (et lithiase infectieuse).
Surcharge hydrosodée (sauf pour le **trométamol** qui ne contient pas de sel).
Hyperkaliémie (pour le **citrate de potassium**).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque d'alcalose métabolique en cas de fortes doses et d'insuffisance rénale avancée.
Prudence chez l'insuffisant cardiaque (sauf **trométamol**).

EFFETS SECONDAIRES

Diarrhée, gastralgies.
Surcharge hydrosodée (sauf **trométamol**).
Hyperkaliémie (**citrate de potassium**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Quinidine.

LITHIASE URINAIRE (4)

Lithiase cystinique (1 % des lithiases)

Peu radio-opaque, parfois coralliforme, souvent bilatérale et récidivante, cette lithiase se révèle chez l'enfant ou le sujet jeune (parfois plus tard). Il s'agit d'une affection héréditaire (autosomique récessive) avec défaut de réabsorption tubulaire des 4 acides aminés dibasiques ; seule la cystine (disulfure de cystéine) est peu soluble et cristallise au-delà de 250 mg/L à pH 6. Pour solubiliser la cystine libre produite par ces patients (parfois > 1 000 mg/j), on peut proposer plusieurs mesures. L'objectif est d'obtenir une cystinurie libre < 250 mg/L :

- cure de diurèse > 3 à 4 L/j ;
- alcalinisation de l'urine : la cystine est 2 fois plus soluble lorsque le pH urinaire est entre 7 et 8 ; on utilise le **citrate de potassium**, ou parfois le **bicarbonate de sodium** ;
- régime modérément sodé (augmentation modérée de la cystinurie en cas de régime hypersalé) ;
- dérivés thiolés.

Les **dérivés thiolés** seront prescrits en cas de concentration urinaire de cystine libre élevée malgré les mesures précédentes : la **tiopronine** (***ACADIONE***), la **D-pénicillamine** (***TROLOVOL***) et à un degré moindre le **captopril** (***LOPRIL***) peuvent former avec la **cystéine** des sels très solubles, et donc réduire par compétition la formation de cystine. Les nombreux effets indésirables de ces traitements limitent souvent leur usage.
Ces mesures préventives permettent en outre de solubiliser en partie des lithiases déjà formées.

Lithiase d'infection (5 à 10 % des lithiases)

Ces calculs sont volontiers observés chez la femme ; coralliformes, faiblement radio-opaques, leur croissance est rapide et souvent silencieuse. Ils peuvent compromettre irrémédiablement la fonction rénale. Leur formation (phosphates ammoniaco-magnésiens et phosphate de calcium) s'opère à pH urinaire alcalin (≥ 8), du fait d'infection chronique de l'appareil urinaire à germes producteurs d'uréases (*Proteus*, parfois *Klebsiella*, entérocoques). *L'infection est secondaire à une uropathie malformative sous-jacente*, ou à une *lithiase* d'autre nature secondairement infectée.
Seules l'ablation complète de la lithiase, la stérilisation de l'urine, et la correction d'une uropathie causale garantissent l'absence de récidive.

- Les boissons abondantes et non alcalines sont recommandées.
- L'acidification urinaire est difficile à obtenir.
- L'inhibition de l'uréase (acide acétohydroxyamique) est peu efficace en pratique.

Lithiase xanthique

- Cure de diurèse > 2 L/j.
- Alcalinisation.
- Pas d'**allopurinol**.

2-8 dihydroxyadénine

- Cure de diurèse > 2 L/j.
- **Allopurinol** (***ZYLORIC***) : 300 mg/j.

LITHIASE URINAIRE (5)

Traitement chirurgical [1]

Indications

► *Abstention*

Elle est logique en cas de lithiase radio-opaque de petite taille (< 8 mm) sans infection associée. Il faut demander au patient de boire abondamment et de se mobiliser, afin de favoriser la migration spontanée de la lithiase (à recueillir par tamisage des urines). Des épisodes de colique néphrétique sont possibles et seront traités médicalement. Des clichés d'abdomen sans préparation seront effectués à intervalles réguliers.

► *Intervention*

• En urgence.

Colique néphrétique hyperalgique, « anurie » calculeuse, pyélonéphrite aiguë lithiasique. Il faut drainer les urines en montant une sonde urétérale par les voies naturelles (voire par néphrostomie percutanée en cas d'échec).

• Programmée.

Elle s'adresse principalement aux lithiases totalement obstructives, celles dont la taille rend la migration spontanée impossible (> 8 mm).

Techniques chirurgicales

► *Lithotripsie extracorporelle (LEC)*

Fragmente les calculs par des ondes de choc, pour favoriser leur migration spontanée.

• Respect des contre-indications.

- Rein non fonctionnel.
- Obstruction urinaire en aval du calcul.
- Infection urinaire.
- Troubles de l'hémostase.
- Anévrisme aortique.
- Cancer du rein.
- Grossesse.
- Patient non coopérant.
- Lithiase urique pure (non-indication).

• Technique.

– Urographie intraveineuse.
– Cliché d'abdomen sans préparation.
– ECBU.
– Contrôle de l'hémostase.
– Sonde double J en cas de lithiase volumineuse, ou urétérale dans certains cas.

• Complications.

– Lombalgies voire colique néphrétique.
– Hématurie.
– Infection urinaire.
– Obstruction par empierrement du bas uretère.

La surveillance paraclinique comporte : un ASP, un contrôle de la créatininémie.

• Résultats.

Le succès dépend de la composition des calculs (cystiniques et calciques monohydratés difficiles à fragmenter), de leur taille (idéalement < 20 mm), et de leur siège (urétéral et caliciel inférieur moins favorables).

Les fragments résiduels persistants plus de 6 sem. peuvent bénéficier d'une nouvelle séance de LEC.

► *Néphrolithotomie percutanée*

Les cavités rénales sont ponctionnées sous anesthésie ; après dilatation du trajet, un endoscope est introduit et permet d'extraire le(s) calcul(s), parfois après fragmentation (néphrolithotomie).

► *Extraction endoscopique des calculs ou destruction*

Elle s'adresse aux petites lithiases vésicales (cystoscopie) ou aux lithiases urétérales basses (urétéroscopie). L'extraction lithiasique n'est pas obligatoire car potentiellement traumatique : la fragmentation (laser, ultrasons, ondes de choc) et/ou le drainage urinaire permettent la migration de petits fragments et l'attentisme.

► *Chirurgie classique*

La néphrotomie, la pyélotomie, l'urétérotomie pour lithiase sont réservées :

– aux échecs ou contre-indications des techniques précédentes ;
– aux cas où une laparotomie associée est nécessaire.

CONSENSUS

[1] Prise en charge urologique des calculs rénaux et urétéraux de l'adulte, *Comité lithiase de l'AFU*, 2004

JONCTION PYÉLO-URÉTÉRALE (SYNDROME DE LA)

Définition

Dilatation des cavités pyélo-calicielles en amont d'une sténose fibreuse ou fonctionnelle de la jonction pyélo-urétérale ou parfois d'une striction par une artère polaire inférieure.

Clinique

• Il s'agit d'une maladie congénitale découverte à un âge variable devant des lombalgies récurrentes ou une complication aiguë (pyélonéphrite aiguë, lithiase).
• Volontiers asymptomatique, elle peut détruire le rein sus-jacent à bas bruit.
• Le diagnostic, suggéré par l'échographie, est confirmé par l'urographie intraveineuse (sensibilisée par un test au ***LASILIX***). Les autres causes d'obstruction urétérale sont en règle facilement écartées (lithiase, tumeur, tuberculose) ; en cas de doute, tomodensitométrie et urétéro-pyélographie rétrograde sont utiles.

Traitement

Syndrome de jonction asymptomatique, absence de retentissement rénal, passages urétéraux sur l'urographie

• Abstention et surveillance.

Rein détruit sans symptôme ni complication

• Abstention et surveillance.

Douleurs, complications infectieuses ou lithiasiques, retentissement rénal débutant

• Pyéloplastie (résection de la jonction et d'une partie du bassinet, avec anastomose pyélo-urétérale) ou chirurgie endoscopique (fente de la sténose et cicatrisation protégée par une sonde JJ).
La principale complication de ces traitements est la récidive.

Rein atrophique, non ou peu fonctionnel, chez un patient menacé par des pyélonéphrites à répétition

• Néphrectomie.

TUMEURS DE LA VESSIE (1)

Les tumeurs de vessie, généralement révélées par une hématurie, sont le plus souvent visibles sur l'échographie. Elles sont volontiers multifocales, rendant l'UIV indispensable.
L'endoscopie vésicale permet d'assurer le diagnostic de certitude, et le traitement local des tumeurs superficielles ; ces dernières sont cependant récidivantes et à haut risque d'infiltration. Superficielles ou infiltrantes, toutes les tumeurs de vessie sont donc considérées comme des carcinomes de l'urothélium et justifient la prise en charge en ALD.

Résection endoscopique [1]

Avec un endoscope rigide, sous AG, après contrôle de l'hémostase et de la stérilité urinaire.
• Résection biopsique de la ou des tumeurs, passant en zone saine.
• Étude anatomopathologique :
– degré d'infiltration de la paroi vésicale ;
– grade cellulaire, état de la muqueuse intertumorale : normale, dysplasie, carcinome *in situ* (CIS).

Tumeurs superficielles [1]

Il s'agit des carcinomes *in situ* (membrane basale non franchie), des tumeurs T1a (sous-muqueuse non atteinte) et T1 (musculeuse non atteinte).
Ces résultats anatomopathologiques proviennent d'une résection biopsique qui a assuré un traitement local *a priori* complet. Il reste à prévenir et dépister les récidives.

Prévention des récidives

• Soustraction à l'exposition urotoxique : tabac, colorants, toxiques professionnels.
• Discussion d'instillations vésicales, de BCG (***IMMUCYST***) ou de **mitomycine C**, selon le nombre de tumeurs, leur taille, le grade cytologique, leur caractère récidivant ou non.
• Discuter une cystectomie totale en cas de tumeurs superficielles à grade cellulaire élevé (3) multirécidivantes.

Surveillance

À vie, régulièrement : cytologie urinaire et endoscopie vésicale (premier contrôle à 3 mois, puis tous les 6 mois).

TUMEURS DE LA VESSIE (2)

Tumeurs infiltrantes [1]

Il s'agit des tumeurs ayant atteint la musculeuse vésicale (≥ T2).

• Résection complète des lésions, traitement par instillation de **mitomycine** ou **BCG** et surveillance endoscopique régulière à vie.

• Si la résection complète n'est pas possible ou en cas de récidive malgré le traitement : résection et chimiothérapie ou radiothérapie, ou cystectomie partielle ou totale.

Sans extension loco-régionale ni métastases

• *Cystoprostatectomie totale* ou *pelvectomie antérieure* chez la femme + curage ganglionnaire pelvien bilatéral, idéalement suivis d'une entéro-cystoplastie de remplacement (néovessie suturée à l'urètre). Si cette reconstruction est impossible ou contre-indiquée par l'extension à l'urètre ou aux uretères, l'âge ou l'état général du patient, une *dérivation urinaire* sera effectuée :

– urétérostomie transcutanée trans-iléale (Bricker) ;

– implantation des uretères dans le côlon sigmoïde ou le rectum (Coffey et variantes) ;

– uretérostomie cutanée.

• Une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de cisplatine est de plus en plus souvent proposée.

Surveillance postopératoire régulière à vie

UIV, échographies ou scanner abdomino-pelvien, scintigraphie osseuse, radiographie pulmonaire, créatinine et ionogramme sanguin, vitamine B12 et folates.

• *Certaines tumeurs petites et strictement localisées à la calotte* permettent parfois un traitement conservateur : cystectomie partielle avec chimiothérapie ou radiothérapie adjuvantes.

Avec extension loco-régionale, ganglionnaire ou métastases

• *Chimiothérapie* : association Gemox (**gemcitabine** - **oxaliplatine**) ou M-VAC (**méthotrexate**, **vinblastine**, **doxorubicine**, **cisplatine**). Dans environ 20 % des cas elle peut être envisagée en pré ou postopératoire dans les formes étendues et opérables.

• *Radiothérapie* : elle est faite sur la vessie et les aires ganglionnaires (60 Gy).

• *Cystectomie palliative* : elle est pratiquée avec dérivation si troubles mictionnels, douleurs ou hématuries non contrôlées par le traitement médical. La survie à 5 ans est de 10 %.

CONSENSUS

[1] Tumeurs du rein, tumeurs urothéliales de vessie, tumeurs urothéliales du haut appareil, cancer de la prostate, tumeurs germinales du testicule, *Comité de cancérologie de l'AFU*, 2001

Constantes biologiques usuelles

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
ACE	voir Antigène carcinoembryonnaire			
Acétone	voir Corps cétoniques			
Acide ascorbique	sang	4-15 mg/L	$\frac{\times 5,68}{0,176 \times}$	23-85 µmol/24 h
	urine	20-40 mg/24 h		115-230 µmol/24 h
Acides biliaires	sang	0-3,3 mg/L	$\frac{\times 2,54}{0,39 \times}$	0-8,4 µmol/L
	urine	2,5-4,3 mg/24 h		6,4-11 µmol/24 h
Acide delta-aminolévulinique (ALA)	urine	< 5 mg/24 h	$\frac{\times 7,63}{0,131 \times}$	< 38 µmol/24 h
Acide folique (folates)	sérum	4-15 µg/L	$\frac{\times 2,26}{0,441 \times}$	9-41 nmol/L
	érythrocytes	> 250 µg/L		> 560 nmol/L
Acides gras libres (FFA)	sang	0,05-0,20 g/L	$\frac{\times 3,52}{0,284 \times}$	0,18-0,70 mmol/L
Acide homovanillique (HVA)	urine	2-7 mg/24 h	$\frac{\times 5,49}{0,182 \times}$	11-38 µmol/24 h
Acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIAA)	urine	3-8 mg/24 h	$\frac{\times 5,24}{0,191 \times}$	14-42 µmol/24 h
Acide lactique (lactates)	sang	90-160 mg/L	$\frac{\times 0,011}{90 \times}$	1-1,8 mmol/L
	LCR	108-190 mg/L		1,2-2,1 mmol/L

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Acide oxalique	sang	1,8-2,8 mg/L	× 11,06 ⇌ 0,09 ×	20-31 µmol/L
	urine	15-36 mg/24 h		160-400 µmol/24 h
Acide pyruvique (pyruvates)	sang	3-10 mg/L	× 11,36 ⇌ 0,088 ×	30-114 µmol/L
Acide urique • homme • femme • enfant	sang	 40-70 mg/L 35-60 mg/L 15-40 mg/L	× 5,95 ⇌ 0,168 ×	 238-420 µmol/L 208-360 µmol/L 90-240 µmol/L
	urine	250-700 mg/24 h	× 0,006 ⇌ 168 ×	1,5-4,2 mmol/24 h
Acide vanylmandélique (VMA)	urine	1-6 pg/24 h	× 5,04 ⇌ 0,198 ×	5-30 µmol/L/24 h
ACTH	sang	< 80 pg/L	× 0,22 ⇌ 4,54 ×	< 17,6 pmol/L
ADH	plasma	1,85-4,80 pmol/L (en absence de restriction hydrique)		
Adrénaline	voir Catécholamines			
ALAT	voir Transaminases			
Albumine	sérum	38-50 g/L	× 14,5 ⇌ 0,069 ×	550-730 µmol/L
Alcool éthylique	sang	seuil légal < 0,40 g/L	× 21,7 ⇌ 0,046 ×	seuil égal < 10,85 mmol/L
Aldolase	sang	< 3,1 U/L à 37 °C		< 50 nmol/s/L

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Aldostérone • couché • debout	sang	20-120 ng/L 110-300 ng/L	× 2,77 ⇌ 0,36 ×	55-335 pmol/L 300-830 pmol/L
	urine (pH1)	2-10 µg/24 h		5,5-28 nmol/24 h
Alpha-1-antitrypsine	sang	2,0-4,0 g/L		
Alpha-fœtoprotéine (AFP)	sang	adulte < 6 ng/mL (grossesse < 500 ng/mL)		
17-alpha-Hydroxyprogestérone (17-OHP) • homme • femme phase folliculaire • femme phase lutéale	sang	0,5-2,5 µg/L 0,7-1,5 µg/L 2,2-3,5 µg/L	× 3,03 ⇌ 0,33 ×	1,5-7,5 nmol/L 2,1-4,5 nmol/L 6,6-10,5 nmol/L
Aluminium	sang	2-6,5 µg/L	× 0,037 ⇌ 27 ×	0,08-0,25 µmol/L
	urine	< 20 µg/24 h		< 0,75 µmol/24 h
Ammoniaque	sang artériel veineux	< 0,1 mg/L < 0,3 mg/L	× 58,72 ⇌ 0,017 ×	< 6 µmol/L < 18 µmol/L
	urine	0,35-1,2 g/24 h		20-70 mmol/24 h
AMP-cyclique	sang	1,6-6,6 µg/L	× 3,038 ⇌ 0,329 ×	5-20 nmol/L
	urine	0,7-3,3 mg/24 h		2-10 µmol/24 h
Amylase	sang	30-160 UI/L		
	urine	36-152 UI/L		

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Androgènes plasmatiques	plasma			
– Androstènedione				
• homme		0,8-2,3 µg/L	× 3,49 / 0,29 ×	3-8 nmol/L
• femme		1-22 µg/L		3,75-7,6 nmol/L
– Déhydroépiandrostérone (DHEA)				
• homme		1,8-33 µg/L	× 3,46 / 0,29 ×	4,9-9,0 µmol/L
• femme		0,9-2,8 µg/L		2,5-7,6 µmol/L
– Dihydrotestérone (DHT)				
• homme		0,4-0,9 µg/L	× 3,46 / 0,29 ×	1,4-3,1 nmol/L
• femme		0,2-0,4 µg/L		0,7-1,4 nmol/L
– Testostérone				
• homme		4-10 µg/L	× 3,47 / 0,288 ×	14-35 nmol/L
• femme		0,2-0,6 µg/L		0,7-3,5 nmol/L
Androgènes urinaires	urine			
– Androstérone				
• homme		1,8-7,7 mg/24 h	× 3,46 / 0,29 ×	6-26 µmol/24 h
• femme		0,3-6 mg/24 h		1-20 µmol/24 h
– 17- cétostéroïdes	urine			
• homme		12-20 mg/24 h	× 3,47 / 0,288 ×	41-70 µmol/24 h
• femme		6-12 mg/24 h		20-41 µmol/24 h
• enfant		< 10 mg/24 h		< 35 µmol/24 h

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Androgènes urinaires – 11-oxy-17-cétostéroïdes • homme • femme	urine	 1,5-6,2 mg/24 h 1,3-6 mg/24 h	$\frac{\times 3,46}{0,29 \times}$	 5-21 µmol/24 h 4,5-20 µmol/24 h
– Déhydroépiandrostérone (DHEA) • homme • femme		1-2 mg/24 h 0,5-1,5 mg/24 h	$\frac{\times 3,46}{0,29 \times}$	3,4-7 µmol/24 h 1,7-5,2 µmol/24 h
– Étiocholanolone • homme • femme		1,3-9 mg/24 h 0,6-6 mg/24 h	$\frac{\times 3,45}{0,29 \times}$	4,5-31 µmol/24 h 2-20 µmol/24 h
Androstènedione	voir Androgènes plasmatiques			
Androstérone	voir Androgènes urinaires			
Anticorps antistreptococciques	sang	Antistreptolysines O ou ASLO < 100 U/mL Antistreptokinase ou ASK < 80 U/mL Antistreptodornase ou ADB < 240 U/mL		
Antigène carcinoembryonnaire (ACE)	sang	< 5 ng/mL		< 2,5 µg/L
Antigène prostatique spécifique (PSA)	sang	< 2,5 ng/mL		< 3,5 µg/L
Antithrombine III	sang	75-100 %		0,75-1,00
Apolipoprotéines – A I – A II – B	sang	 1,10-1,30 g/L 0,35-0,45 g/L 0,50-1,40 g/L		

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
ASAT	voir Transaminases			
β-HCG	sang	Femme non enceinte : non détectable Grossesse 12e semaine : 20 000-100 000 UI/L		
	urine	Grossesse 15e jour : 150 UI/L 16e jour : 250 UI/L 25e jour : 1 500 UI/L 30e jour : 10 000-50 000 UI/L 12e semaine : 10 000-50 000 UI/L 2e trimestre : 2 000-5 000 UI/L 3e trimestre : 1 000-5 000 UI/L		
Bêta-2-microglobuline	sang	0,8-2,4 mg/L		68-204 nmol/L
	urine	< 0,25 mg/24 h	$\frac{\times 84,75}{0,0118 \times}$	< 21 nmol/24 h
Bicarbonates	plasma	25-28 mEq/L		25-28 mmol/L
Bilirubine – totale – conjuguée	sang	 3-10 mg/L < 2,4 mg/L	$\frac{\times 1,71}{0,584 \times}$	 5-17 µmol/L < 4 µ mol/L
CA 125 (Antigène)	sang	< 35 U/mL		
CA 15-3 (Antigène)	sang	< 30 U/mL		
CA 19-9 (Antigène)	sang	< 37 U/mL		
Calcitonine	sang	< 80 ng/L		
Calcium – ionisé	plasma	90-105 mg/L 45-55 mg/L	$\frac{\times 0,025}{40,1 \times}$	2,25-2,6 mmol/L 1,12-1,38 mmol/L
	urine	50-300 mg/24 h		1,25-7,5 mmol/24 h

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Catécholamines				
– Adrénaline	sang	< 400 ng/L	× 0,005 / 183 ×	< 2,2 nmol/L
	urine	1-7 µg/24 h		5-38 nmol/24 h
– Noradrénaline	sang	< 600 ng/L	× 0,006 / 169 ×	< 3,5 nmol/L
	urine	12-50 µg/24 h		70-300 nmol/24 h
– Métanéphrines (catécholamines urinaires totales)	urine	< 100 µg/24 h	× 5,92 / 0,169 ×	< 592 nmol/24 h
Céruléoplasmine	sang	280-400 mg/L	× 6,5 / 0,16 ×	1,8-2,5 µmol/L
17-cétostéroïdes urinaires	voir Androgènes urinaires			
Chlore	plasma	97-105 mEq/L		97-105 mmol/L
	urine	100-250 mEq/24 h		100-250 mmol/L
Cholestérol – HDL – LDL – VLDL	sang	1,5-2,5 g/L 0,35-0,60 g/L 1,2-1,7 g/L 0,05-0,12 g/L	× 2,58 / 0,387 ×	3,8-6,5 mmol/L 0,9-1,5 mmol/L 3,1-4,4 mmol/L 0,15-0,31 mmol/L
Cholinestérase	sang	3 000- 9 3000 UI à 25 °C		
CO_2 total	sang	49-65 vol %	× 0,448 / 2,23 ×	22-29 mmol/L
Complément – C3 – C4	sang	 70-130 mg/100 mL 20-50 mg/100 mL		 0,70-1,30 g/L 0,20-0,50 g/L

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Coproporphyrines I et III	érythrocytes	37-62,6 µg/L	× 1,53 ⇌ 0,654 ×	56-96 nmol/24 h
	urine	34-234 µg/24 h		58-358 nmol/24 h
Corps cétoniques	sang	10-50 mg/L	× 0,172 ⇌ 58,1 ×	0,17-0,85 mmol/L
	urine	0 (< 125 mg/24h)		0 (< 2,15 mmol/24 h)
Corticostérone	sang	2-15 µg/L	× 2,89 ⇌ 0,35 ×	6-44 nmol/L
Cortisol	plasma	8 heures : 70-230 µg/L 20 heures : 25-100 µg/L	× 2,76 ⇌ 0,362 ×	8 heures : 140-690 nmol/L 20 heures : 55-275 nmol/L
	urine	12-50 µg/24h (< 100)		33-138 nmol/24 h (< 276)
Créatine-phosphokinase fraction MB	sang	5-50 UI/L à 37 °C < 3 %		0,08-0,58 µmol/s/L < 3 %
Créatinine • femme • homme	plasma	 5-12 mg/L 7-13,5 mg/L	× 8,85 ⇌ 0,113 ×	 45-106 µmol/L 60-120 µmol/L
	urine	14-26 mg/kg/24 h		124-230 mmol/kg/24 h
– clairance		90-140 mL/min		1,5-2,35 mL/s
C-Reactive Protein (CRP)	voir Protéine C-réactive			
Cuivre	sang	0,8-1,5 mg/L	× 15,75 ⇌ 0,0635 ×	12-24 µmol/L
	urine	< 120 µg/24 h	× 0,016 ⇌ 63,5 ×	< 1,9 µmol/24 h
Cystine	urine	6-23 mg/24 h	× 4,17 ⇌ 0,24 ×	25-95 µmol/24 h

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Déhydroépiandrostérone (DHA)	voir Androgènes plasmatiques et urinaires			
Densité urinaire	urine	1 005 à 1 030		
11-désoxycorticostérone (DOC)	sang	< 0,1 µg/L	× 3,03 / 0,33 ×	< 0,3 nmol/L
11-désoxycorticol (Composé S)	sang	5-20 µg/L	× 2,89 / 0,35 ×	14-58 nmol/L (< 230)
Dihydrotestérone	voir Androgènes plasmatiques			
D-xylose (test au) – excrétion urinaire 5 h après absorption de 25 g de xylose – xylosémie 2 h après	sang	 5-8 g/5 h > 0,4 g/L	× 6,67 / 0,15 ×	33-53 mmol/L
Enolase neuro-spécifique (NSE)	sang	6 à 8 ng/mL		
Enzyme de conversion de l'angiotensine	sang			22-35 nmol/min/mL
Estradiol	voir Œstradiol			
Estriol	voir Œstriol			
Etiocholanolone	voir Androgènes urinaires			
Facteurs de coagulation – I = Fibrinogène – II = Prothrombine – V = Proaccélérine – VII + X = Proconvertine + Stuart – VIII = Antihémophilique A – IX = Antihémophilique B – XI = Rosenthal PTA – XII = Hageman	sang	 voir Fibrinogène 60-140 % 60-140 % 70-130 % 50-200 % 60-140 % 60-140 % 60-140 %		 0,60-1,40 0,60-1,40 0,70-1,30 0,50-2,00 0,60-1,40 0,60-1,40 0,60-1,40

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Fer – Capacité totale de fixation – Coefficient de saturation	sang	0,6-1,9 mg/L 0,25-0,40 mg/L 23-43 %	× 17,9 0,056 ×	13-25 µmol/L 0,25-0,40 mg/L 0,23-0,43
Ferritine • homme • femme • enfant • nouveau-né	sang	 30-300 ng/mL 15-200 ng/mL 15-80 ng/mL 50-250 ng/mL		 30-300 µg/L 15-200 µg/L 15-80 µg/L 50-250 µg/L
Fibrinogène	sang	2-4 g/L	× 3 0,33 ×	6-12 µmol/L
Fluor	sang	< 50 µg/L	× 52,6 0,019 ×	< 2 500 nmol/L
	urine	< 0,40 µg/24 h		< 21 nmol/24 h
Fructosamine	sang	1-2,5 mmol/L		
FSH (Folliculostimuline)	sang	Phase folliculaure : 1,3-4,4 UI/L Pic ovulatoire : 6-10 UI/L Phase lutéale : 1-3 UI/L Post-ménopause : 15-40 UI/L Homme : 1-5 UI/L Enfant impubère : < 3 UI/L		
	urine	Phase folliculaire : 5-25 UI/24 h Pic ovulatoire : 10-30 UI/24 h Phase lutéale : 1-15 UI/24 h Post-ménopause : > 45 UI/24 h Homme : 5-22 UI/24 h Enfant impubère : < 3 UI/24 h		

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Gamma-GT (gamma-glutamyl-transférase)	sang	< 28 UI/L à 37 °C		
Gastrine	sang	< 100 pg/mL		< 100 ng/L
GH (*Growth Hormone*)	voir STH			
Glucose	sang	à jeun : 0,7-1 g/L 60 min : < 1,6 g/L 90 min : < 1,4 g/L 120 min : < 1,2 g/L diabète : > 1,26 g/l (à jeun)		à jeun : 3,9-5,5 mmol/L 60 min : < 9 mmol/L 90 min : < 8 mmol/L 120 min : < 7 mmol/L diabète : > 7 mmol/L (à jeun)
	LCR	0,50-0,70 g/L	$\frac{\times 5,56}{0,18 \times}$	2,8-3,9 mmol/L
G6PD (glucose 6-phosphate-déshydrogénase)	érythrocytes	8-13 U/g d'hémoglobine à 37°		
Glutathion	sérum	0,24-0,36 g/L	$\frac{\times 3,25}{0,307 \times}$	0,78-1,18 mmol/L
Haptoglobine	sang	1-3 g/L	$\frac{\times 15,5}{0,0645 \times}$	15,5-46,5 µmol/L
Hématocrite	voir Numération globulaire			

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Hémoglobine • homme • femme	sang	voir aussi Numération globulaire 13-18 g/100 mL 12-16 g/100 mL	× 0,62 / 1,61 ×	8-11,6 mmol/L 7,44-9,92 mmol/L
Hémoglobine glyquée – Hb A1 totale – Hb A1 C	sang	 5,5-7,5 % 4-6 %		
Histamine • plasma • sang total	sang			0,1-0,5 µg/L 42-88 µg/L
Hormone somatotrope (GH)	voir STH			
Hormones thyroïdiennes	voir Thyroïde (exploration de la)			
17-hydroxycorticostéroïde (17-OH) • homme • femme • enfant	urine	 3-9 mg/24 h 3-6,5 mg/24 h 1-3 mg/24 h	× 2,76 / 0,362 ×	8-25 µmol/24 h 8-18 µmol/24 h 3-8 µmol/24 h
Hydroxyproline – totale – libre	urine	10-35 mg/24 h 0,3-2,3 mg/24 h	× 7,63 / 0,131 ×	76-267 µmol/24 hj 2,37-17,5 µmol/24 h
IGF_1	Voir Somatomédine C			

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Immunoglobulines	sang			
– IgA		100-350 mg/100 mL		1-3,5 g/L
– IgD		< 0,150 mg/100 mL		< 0,15 g/L
– IgE • adulte		250 UI/mL		
• enfant > 10 ans		250 UI/mL		
• enfant de 10 ans		200 UI/mL		
• enfant de 6 ans		120 UI/mL		
• enfant de 4 ans		80 UI/mL		
• enfant de 2 ans		40 UI/mL		
• enfant de 1 an		20 UI/mL		
• nouveau-né		2 UI/mL		
– IgG		800-1 500 mg/100 mL		8-15 g/L
– IgM		60-250 mg/100 mL		0,60-2,5 g/L
Inhibiteur de la C1 estérase	sang			0,15-0,35 g/L
Insuline	sang	10-20 mU/L	$\frac{\times 7,175}{0,14 \times}$	43-187 pmol/L
Iode total	sérum	33-104 µg/L	$\frac{\times 7,87}{0,127 \times}$	260-820 nmol/L
	urine	100-300 µg/24 h		800-2 400 nmol/24 h
Lactates	voir Acide lactique			
Lacticodéshydrogénase (LDH)	sang	< 240 U/L à 15 °C		
– LDH 1		17-27 %		
– LDH 2		28-38 %		
– LDH 3		19-27 %		
– LDH 4		5-16 %		
– LDH 5		5-16 %		

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
LASA (acide sialique lié aux lipoprotéines)	sang			113-171 mg/L
LDH	voir Lacticodéshydrogénase			
Leucine arylamidase (LAP)	sang	< 22 U/L à 25 °C		
LH (hormone lutéinisante)	sang	Phase folliculaire : 0,5-6 UI/L Pic ovulatoire : 0,5-5 UI/L Phase lutéale : 10-22 UI/24 h Post-ménopause : > 10 UI/L Homme : 1-5 UI/L Enfant impubère : > 3 UI/L		
	urine	Phase folliculaire : 10-35 UI/24 h Pic ovulatoire : 30-80 UI/24 h Phase lutéale : 10-22 UI/ 24 h Post-ménopause : > 45 UI/24 h Homme : 10-40 UI/24 h Enfant impubère : < 10 UI/24 h		
Lipase	sang	0-166 UI/L		
Lipides	sang	5-8 g/L		
Lipoprotéines – Pré-alpha-lipoprotéines – Alpha-lipoprotéines – Pré-bêta-lipoprotéines – Bêta-lipoprotéines	sang	 4-13 % 20-30 % 3-9 % 55-75 %		 0,04-0,13 g/L 0,20-0,30 g/L 0,03-0,09 g/L 0,55-0,75 g/L
LPH (hormone lipotrophine)	sang			< 200 ng/L

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Lysozyme	urine	1-15 µg/mL	$\frac{\times 1}{\times 1}$	1-15 mg/L
Magnésium	plasma	18-24 mg/L	$\frac{\times 0{,}41}{24{,}3 \times}$	0,74-1 mmol/L
	érythrocytes	45-60 mg/L		1,85-2,50 mmol/L
	urine	60-200 mg/24 h	$\frac{\times 0{,}041}{24{,}3 \times}$	2,5-8,2 mmol/24 h
Mélatonine (à 8 h)	sang	15 ng/L	$\frac{\times 0{,}0043}{232 \times}$	0,06 nmol/L
Métanéphrines	voir Catécholamines			
Méthémoglobine	sang	< 1 %		
Myoglobine	urine	< 150 mmg/24 h	$\frac{\times 0{,}06}{17 \times}$	< 9 µmol/24 h
Néoptérine	urine	Néoptérine urinaire/Créatinine urinaire < 200		
Noradrénaline	voir Catécholamines			
NSE	Voir Enolase neuro-spécifique (NSE)			
5'-nucléotidase	sang	< 17 U/l à 37 °C		< 290 nmol/s/L

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Numération globulaire	sang	40-52 %		0,40-0,52
– hématocrite homme		35-47 %		0,35-0,47
– hématocrite femme				
– hémoglobine homme		13,5-17 g/100 mL	$\times 0{,}62 \rightleftharpoons 1{,}612 \times$	8,3-10,6 mmol/L
– hémoglobine femme		12-15 g/100 mL		7,4-9,6 mmol/L
– globules rouges hommes		4,2-5,5 × 10 millions/mm^3		4,2-5,5 × 10^{12}/L
– globules rouges femme		3,7-5 × 10 millions/mm^3		3,7-5 × 10^{12}/L
– VGM		83-98 µ^3		83-98 × 10^{15} fl
– TCMH		27-32 pg		17-20 × 10^{15} fl
– CCMH		32-38 g/100 mL	$\times 0{,}62 \rightleftharpoons 1{,}612 \times$	19,0-22,8 mmol/L
– globules blancs		4 000-10 000/mm^3		4-10 × 10^9/L
• polynucléaires neutrophiles		52-68 %		0,52-0,68
• polynucléaires éosinophiles		1-3 %		0,01-0,03
• polynucléaires basophiles		< 1		< 0,01
• lymphocytes		25-40 %		0,25-0,40
• monocytes		3-8 %		0,03-0,08
Œstradiol	sang	Homme : 15-30 ng/L		0,05-0,11 nmol/L
		Pic ovulatoire : 30-205 ng/L		0,11-0,75 nmol/L
		Phase lutéale : 300-800 ng/L		1,10-3,00 nmol/L
		Post-ménopause : < 30 ng/L	$\times 0{,}0037 \rightleftharpoons 272{,}4 \times$	< 0,11 nmol/L
		grossesse 0-4 semaines : 550 ng/L		2 nmol/L
		grossesse 20 semaines : 7 000 ng/L		
		grossesse 36-40 semaines : 19 000 ng/L		25 nmol/L 70 nmol/L

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Œstriol pendant la grossesse	sang	20e semaine : 30 µg/L 24e semaine : 42 µg/L 30e semaine : 75 µg/L 34e semaine : 150 µg/L 38e semaine : 215 µg/L 40e semaine : 240 µg/L	× 3,46 ⇌ 0,28 ×	100 nmol/L 140 nmol/L 250 nmol/L 505 nmol/L 724 nmol/L 800 nmol/L
	urine	20e semaine : 4 mg/24 h 24e semaine : 6 mg/24 h 30e semaine : 13 mg/24 h 34e semaine : 13 mg/24 h 38e semaine : 18 mg/24 h 40e semaine : 20 mg/24 h		13 µmol/24 h 20 µmol/24 h 33 µmol/24 h 44 µmol/24 h 60 µmol/24 h 68 µmol/24 h
Ornithine-carbamoyl-transférase	sang			< 15 UI/L
Orosomucoïde	sang			0,50-1,20 g/L
Osmolalité	plasma	280-300 mOsm/kg d'eau		280-300 mOsm/kg d'eau
	urine	500-1 000 mOsm/kg d'eau		500-1 000 mOsm/kg d'eau
Ostéocalcine	sang	6,02-6,38 µg/L		
Oxalates	voir Acide oxalique			
11-oxy-17-cétostéroïdes	voir Androgènes urinaires			
Oxyde de carbone	sang	< 0,5 ml CO/100 mL	× 0,448 ⇌ 2,23 ×	< 0,22 mmol/L
Oxygène (saturation en)	sang artériel	95-100 %		0,95-1,00

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Parathormone	sang	20-80 pg/mL		20-80 ng/L
PCO_2	sang	35-45 mmHg		4,7-6 kPa
Peptide C	sang	1-5 mg/L post-prandial : ≤ 7 µg/L après glucagon = taux de base × 2,3 µg × 0,2 = ng	$\frac{\times 0,2}{5 \times}$	0,2-1 nmol/L ≤ 1,4 nmol/L
	urine			60-100 mg/24 h
pH	sang artériel sang veineux	7,38-7,45 7,36-7,42		
	urine	4,6-7,8		
Phénylalanine	sang	10-30 mg/L	$\frac{\times 0,0605}{16,5 \times}$	0,6-1,8 mmol/L
Phosphatases acides – totales – prostatiques	sang	 < 11 U/L à 37 °C < 4 UI/L à 37 °C		
Phosphatases alcalines • adulte • enfant • nourrisson	sang	 20-80 UI/L 40-280 UI/L 70-320 UI/L		 36-150 µmol/s/L 70-520 µmol/s/L 130-600 µmol/s/L
Phospholipides	sang	1,5-2,5 g/L	$\frac{\times 1,29}{0,774 \times}$	1,9-3,2 mmol/L

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Phosphore	sang	25-42	$\frac{\times\ 0{,}032}{31\ \times}$	0,8-1,35 mmol/L
– inorganique	urine	0,6-1,2 g/24 h	$\frac{\times\ 32{,}29}{0{,}031\ \times}$	20-40 mmol/24 h
Plomb	sang	< 0,6 mg/L	$\frac{\times\ 4{,}826}{0{,}207\ \times}$	< 2,9 µmol/L
	urine	≤ 0,1 mg/24 h		≤ 0,48 µmol/24 h
PO_2	sang	75-100 mmHg	$\frac{\times\ 4{,}42}{0{,}226\ \times}$	10,0-13,3 kPa
Porphobilinogène	urine	< 2 mg/24 h		< 9 µmol/24 h
Porphyrines	érythrocytes urine	voir Protoporphyrines, uroporphyrines et corproporphyrines		
Potassium	sang	3,5-4,5 mEq/L		3,5-4,5 mmol/L
	urine	40-100 mEq/L		40-100 mmol/24 h
Préalbumine	sang	0,25-0,46 g/L		0,25-0,46 g/L
Prégnandiol • En dehors de la grossesse	urine	– phase folliculaire < 1 mg/24 h – phase lutéale : 3-9 mg/24 h – post-ménopause : 1 mg/24 h – homme ≤ 1,4 mg/24 h – enfant ≤ 0,1 mg/24 h		< 3,1 µmol/24 h 9-28 µmol/24 h 3,1 µmol/24 h ≤ 4,3 µmol/24 h < 0,3 µmol/24 h

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Prégnandiol • Pendant la grossesse		– 4e semaine : 5 mg/24 h – 10e semaine : 7 mg/24 h – 14e semaine : 11 mg/24 h – 18e semaine : 17 mg/24 h – 22e semaine : 28 mg/24 h – 26e semaine : 32 mg/24 h – 30e semaine : 40 mg/24 h – 34e semaine : 50 mg/24 h – 38e semaine : 60 mg/24 h	× 3,12 0,32 ×	15 µmol/24 h 22 µmol/24 h 34 µmol/24 h 53 µmol/24 h 87 µmol/24 h 100 µmol/24 h 125 µmol/24 h 156 µmol/24 h 187 µmol/24 h
Prégnanetriol • femme • homme • enfant	urine	< 2 mg/24 h < 1 mg/24 h < 0,5 mg/24 h	× 2,972 0,336 ×	< 6 µmol/24h < 3 µmol/24 h < 1,5 µmol/24 h
Produit de dégradation de la fibrine (PDF)	sang	0,5-5 µg/mL (< 10 µg/mL)		
Progestérone • En dehors de la grossesse	sang	– phase folliculaire < 1 µg/L – phase lutéale ≥ 10 µg/L – post-ménopause : 1 µg/L – homme < 1 µg/L		≤ 3,1 nmol/L ≥ 3,1 nmol/L 3,1 nmol/L ≤ 3,1 nmol/L

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Progestérone • Pendant la grossesse		– 4e semaine : 20 µg/L – 10e semaine : 30 µg/L – 14e semaine : 40 µg/L – 18e semaine : 45 µg/L – 22e semaine : 50 µg/L – 26e semaine : 60 µg/L – 30e semaine : 80 µg/L – 34e semaine : 100 µg/L – 38e semaine : 120 µg/L – 40e semaine : 160 µg/L	× 3,12 ⇌ 0,32 ×	63 mmol/L 95 mmol/L 127 mmol/L 143 mmol/L 159 mmol/L 190 mmol/L 254 mmol/L 318 mmol/L 381 mmol/L 508 mmol/L
Prolactine	sang	2-20 µg/L	× 0,04 ⇌ 25 ×	0,08-0,8 nmol/L
Prostaglandine E	sang	250-1 300 ng/L		60-84 g/L
Protéines – électrophorèse	sérum	protéines totales : 60-84 g/L albumine : 35-50 g/L globulines : 20-35 g/L – alpha 1-globulines : 1,6-3,4 g/L – alpha 2-globulines : 4,5-8,5 g/L – bêta-globulines : 5,3-10 g.k – gamma-globulines : 9,1-17 g/L		60-80 % 35-50 % 38-42 % 3-6 % 7-12 % 7-17 % 14-20 %
– électrophorèse	LCR	albumine : 60 % alpha-1 globulines : 6 % alpha-2 globulines : 10 % bêta-globulines : 15 % gamma-globulines : 9%		0,60 g/L 0,06 g/L 0,10 g/L 0,15 g/L 0,09 g/L
	urine	< 100 mg/24 h	× 0,014 ⇌ 71 ×	0 (< 1,44 µmol/24 h)

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles		Facteurs de conversion	Unités SI
Protéine C	sang	70-130 %			0,7-1,3 g/L
Protéine C-réactive	sang	< 12 mg/L			
Protéine S	sang	70-130 %			0,7-1,3 g/L
Prothrombine	voir Taux de prothrombine				
Protoporphyrines	érythrocytes	275-585 µg/L		× 1,78 ⇌ 0,563 ×	489-1 039 nmol/L
Pyruvate-kinase	érythrocytes	15 UI/g d'hémoglobine			
Rénine – couché – débout	sang	 0,5-1,5 ng/mL/h 2,3-3,3 ng/mL/h		× 4,69 ⇌ 0,213 ×	 0,10-0,30 pmol/L/s 0,50-0,70 pmol/L/s
Réserve alcaline	voir CO_2 total				
Réticulocytes	sang	0,15-1,5 % G.R.			0,15-1,5 × 10^{-2} G.R.
Saturation en oxygène	sang artériel	95-98 %			0,95-0,98 mol/moL
Sérotonine	sang	100-300 µg/L		× 0,057 ⇌ 176 ×	0,57-1,71 µmol/L
SGOT, SGPT	voir Transaminases				
Sidérophiline	voir Transferrine				
Sodium	sang	138-142 mEq/L			138-142 mmol/L
	urine	100-300 mEq/24 h		× 1 ⇌ 1 ×	100-300 mmol/24 h
Somatomédine C (IGF_1) • 2 mois-6 ans • 6 ans-9 ans • 9 ans-12 ans • 12 ans-16 ans • 16 ans-26 ans • > 26 ans	sang	♂ 17-248 ng/mL 88-474 ng/mL 120-565 ng/mL 202-957 ng/mL 182-780 ng/mL 123-463 ng/mL	♀ 17-248 ng/mL 88-474 ng/mL 117-771 ng/mL 261-1096 ng/mL 182-780 ng/mL 123-403 ng/mL		
Sous-unité α • < 40 ans • 40 à 60 ans • > 60 ans	sang	♂ (taux en UI/L) 0,2 - 1,2 1,1 - 2 1,1 - 2,2	♀ (taux en UI/L) activité génitale / ménopausée 0,2 - 0,8 / 0,2 - 1,2 0,2 - 1 / 1,1 - 2 0,2 - 1,2 / 1,1 - 2,2		

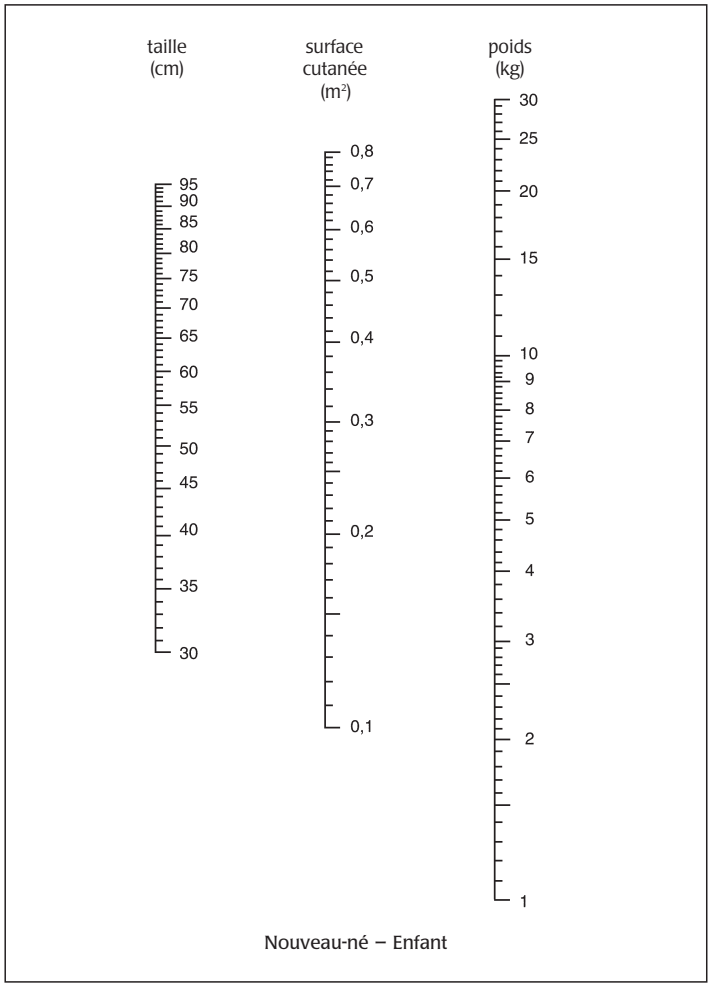
Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
STH (hormone de croissance) • adulte • enfant	sang	 < 5 µUI/mL < 20 µUI/mL	× 45,4 ⇌ × 0,022	 < 233 pmol/L < 900 pmol/L
Sulfates	sang	30-35 mg/L	× 10,4 ⇌ 0,096 ×	0,30-0,36 mmol/L
	urine	2-3,5 g/24 h		21-36 mmol/24 h
Taux de prothrombine – Temps de Quick – Complexe prothrombine	sang	 12-14 s 80-100 %		 12-14 s 0,8-1,00
Temps de céphaline-kaolin	sang	30-25 s		30-25 s
Temps de coagulation	sang	6-12 min		360-720 s
Temps de Howell	sang	1,30-2,30 min		78-138 s
Temps de saignement – Duke – Ivy	sang	 1,30-4 min < 10 min		 78-240 s < 600 s
Temps de thrombine	sang	18-22 s		18-22 s
Testostérone	voir Androgènes plasmatiques			
Tests de floculation – Closs – Gros – Hanger – Kunkel zinc – Mac Lagan – Red colloïdal	sang	 4 (–) à 2 mL 0 à 1 < 35 U Vernes < 10 U Vernes 0 à 1		
Tétrahydroaldostérone (THA)	urine	20-50 µg/24 h	× 2,75 ⇌ 0,364 ×	55-140 nmol/24 h

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Thyroïde (exploration de la)	sang			
– T3 = Triiodothyronine				
T3 totale		1-1,8 µg/L	× 1,536 ⇌ 0,651 ×	1,5-2,8 nmol/L
T 3 libre		2,0-5,8 ng/L	× 1,5 ⇌ 0,66 ×	3-9 pmol/L
– T4 = thyroxine				
T4 totale		40-130 µg/L	× 1,29 ⇌ 0,78 ×	51-168 nmol/L
T4 libre		7-23 ng/L	× 1,29 ⇌ 0,78 ×	9-29 pmol/L
– Thyroglobuline		< 30 ng/L		64-154 nmol/L
– Thyréostimuline (TSH ultrasensible)		de 1 à 60 ans : 0,25-6 µU/mL après 70 ans : 0,25-9 µU/mL		
– Thyrocalcitonine (TCT)		< 200 ng/L		
Transaminases (amino-transférases)	sang			
– ASAT = SGOT		≤ 30 UI/L à 37 °C		≤ 0,24 µmol/s/L
– ALAT = SGPT		≤ 30 UI/L à 37 °C		≤ 0,24 µmol/s/L
Transferrine	sang	dosage immunologique direct ÷ 2,4-3,8 g/L capacité de fixation du fer CFT = transferrine (g/L)× 25 coefficient de saturation en fer : fer sérique/CFT = 0,15-0,40		
Triglycérides	sang	0,40-1,30 g/L (≤1,50)	× 1,14 ⇌ 0,875 ×	0,46-1,48 mmol/L (≤ 1,71)
Troponine	sang	• < 0,2 µg/L • doute sur une ischémie myocardique entre 0,2 et 1,6 • > 1,6 µg/L infarctus du myocarde		
Thyroglobuline	voir Thyroïde (exploration de la)			
Thyrostimuline	voir Thyroïde (exploration de la)			
Thyroxine	Voir Thyroïde (exploration de la)			

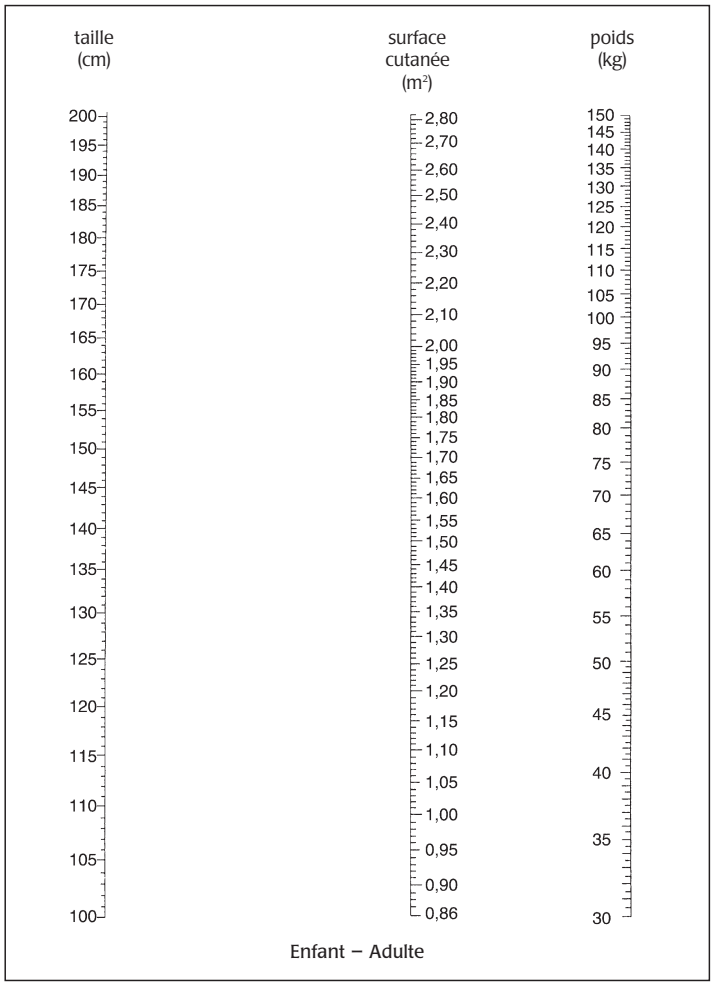
Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Triiodothyronine	voir Thyroïde (exploration de la)			
Urée	sang	0,1-0,5 g/L	$\frac{\times 16,65}{0,06 \times}$	1,6-8,25 mmol/L
	clairance	60-84 ml/min		1,0-1,4 ml/s
	urine	10-40 g/24 h	$\frac{\times 16,65}{0,06 \times}$	166-666 mmol/24 h
Urobiline totale	urine	2-3 mg/24 h		
Urobilinogène	urine	0,05-4 mg/24 h	$\frac{\times 0,591}{1,692 \times}$	0,08-7 µmol/24 h
Uroporphyrines I et III	érythrocytes	traces (≤ 2 nmol/L)		
	urine	14-56 µg/24 h	$\frac{\times 1,2}{0,831 \times}$	17-67 nmol/24 h
VIP (Peptide vasoactif intestinal)	sang			< 75 pmol/L
Vitamine A (rétinol) • adulte • nourrison	sang	 200-300 µg/L 400-800 µg/L	$\frac{\times 0,0035}{286 \times}$	 0,7-1,05 µmol/L 1,4-2,8 µmol/L
Vitamine B1 (thiamine)	sang	5-15 µg/L	$\frac{\times 3,77}{0,265 \times}$	15-45 nmol/L
Vitamine B12 (cyanocobalamine)	sang	150-950 ng/L	$\frac{\times 0,738}{1,355 \times}$	110-700 nmol/L
Vitamine C (acide ascorbique)	sang	2-20 mg/L	$\frac{\times 5,68}{0,176 \times}$	11-114 µmol/L

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Vitamine D (25-OH-cholécalciférol)	sang	18-36 µg/L	× 2,496 / 0,401 ×	45-90 nmol/L
Vitamine E (alpha-tocophérol)	sang	5-10 mg/L	× 2,4 / 0,416 ×	14-24 µmol/L
Vitesse de sédimentation • homme • femme	sang	 1re heure : < 15 mm 2e heure : < 25 mm		 < 15 mm < 25 mm
Vitesse de sédimentation globulaire	sang	1re heure : 3-5 mm 2e heure : 8-12 mm		3-5 mm 8-12 mm
Volume globulaire moyen (VGM)	voir Numération globulaire			
Volume plasmatique total	sang	4-5 % du poids corporel		40-50 ml/kg
Volume sanguin	sang	8,5-9 % du poids corporel		80-85 ml/kg
Volume urinaire • adulte • nourrisson	urine	 1-1,4 l/24 h 60 à 80 ml/kg/24 h		
Zinc	sang	1,1-1,3 mg/L	× 15,4 / 0,065 ×	16-20 µmol/L
	urine	4,57 mg/24 h	× 15,4 / 0,065 ×	70 µmol/24 h

SURFACE CORPORELLE DU NOUVEAU-NÉ ET DE L'ENFANT



SURFACE CORPORELLE DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE



Index des conférences de consensus

CARDIOLOGIE

Dépistage des anévrysmes de l'aorte abdominale et surveillance des patits anévrysmes, *SFMV*, 2006, www.sfmv.fr 238

Diagnostic et traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë, *ESC*, 2005, www.escardio.org 76

Endocardites infectieuses, *ESC*, 2004, www.escardio.org 102

Guidelines for percutaneous coronary interventions — Eur Heart J 2005; 26: 804-47, *ESC*, 2005, www.escardio.org 36

Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary — Eur Heart J 2005; 26: 1115-40 , *ESC*, 2005, www.escardio.org 57

Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation — Europace 2006; 8: 651-745, *ACC, AHA et ESC*, 2006, www.americanheart.org, www.escardio.org 150, 152, 154, 158, 162

Guidelines Management of Arterial Hypertension, *ESH*, 2007, www.eshonline.org 188, 189, 191, 192

Guidelines on the management of stable angina pectoris : executive summary — Eur Heart J 2006; 27: 1341-81, *ESC*, 2006, www.escardio.org 8, 12

Indications du défibrillateur automatique implantable ventriculaire. Mise à jour de la version française — Arch Mal Cœur Vaiss 2006; 99(2) : 141-54, *SFC*, 2006, www.cardio-sfc.org 66

Infarctus aigu du myocarde, *ESC*, 2003, www.escardio.org 42

Maladies péricardiques, *ESC*, 2004, www.escardio.org 110

Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs - Indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation, *HAS*, 2006, www.has-sante.fr 226, 230

Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs - Indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation, *HAS*, 2006, www.has-sante.fr 234, 235

Prise en charge de l'infarctus du myocarde après la phase aiguë, *SFC*, 2001, www.cardio-sfc.org 46

Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle, *HAS*, 2005, www.has-sante.fr 188, 189, 191, 192

Recommandations formalisées d'experts sur la prise en charge de l'arrêt cardiaque, *SFAR et SRLF*, 2006, www.srlf.org 88, 90

Syndrome coronaire aigu, *ESC*, 2007, www.escardio.org 30

Syndrome coronaire aigu, *ESC*, 2007, www.escardio.org 44

Traitement antithrombotique de la maladie thromboembolique veineuse, *SPLF*, 2005, www.splf.org 112, 114

Valvulopathies, *ESC*, 2007, www.escardio.org 93

DERMATOLOGIE

Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre les Papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18, *DGS*, 2007, www.sante.gouv.fr 297

Érysipèle et fasciite nécrosante : prise en charge, *SPILF et SFD*, 2000, www.infectiologie.com, www.sfdermato.com 288

Guidelines of care for acne vulgaris management, *AAD*, 2007, www.aad.org 254, 256

Prise en charge de l'herpès cutanéo-muqueux chez le sujet immunocompétent (manifestations oculaires exclues), *SFD et Anaes*, 2001, www.sfdermato.com, www.has-sante.fr 296

Prise en charge de l'ulcère de jambe à prédominance veineuse, hors pansement, *Anaes*, 2006, www.has-sante.fr 330

Prise en charge de l'urticaire chronique, *SFD et Anaes*, 2003, www.sfdermato.com, www.has-sante.fr 340

Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant , *SFD*, 2005, www.sfdermato.com 272, 274

Prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané MO, *SFD et FNCLCC*, 2005, www.sfdermato.com, www.fnclcc.fr 329

Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome basocellulaire de l'adulte, *Anaes*, 2004, www.has-sante.fr 328

Prise en charge diagnostique et thérapeutiquedu carcinome épidermoïde cutané (spinocellulaire)et de ses précurseurs, *SFD*, 2009, www.sfdermato.com 328

Traitement de l'acné par voie générale, *Afssaps*, 2007, www.agmed.sante.gouv.fr 256, 258

ENDOCRINOLOGIE

Consensus français sur la prise en charge de l'acromégalie, *SFE*, 2008, www.endocrino.net 410

Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies, *SFE*, 2006, www.endocrino.net 414

Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge, *HAS*, 2007, www.has-sante.fr 455

Le pied diabétique, *Alfediam*, 1996, www.alfediam.org 395

Prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique, *SFE*, 2004, www.endocrino.net 464

Prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire, *SFE*, 2007, www.endocrino.net 459, 460

Prise en charge thérapeutique des patients dyslipidémiques, *Afssaps*, 2005, www.agmed.sante.gouv.fr 470, 472, 474

The IDF Consensus Worldwide Définition of the Metabolic Syndrome, *IDF*, 2006, www.idf.org 488

Traitement médicamenteux du diabète de type 2, *Afssaps et HAS*, 2006, www.agmed.sante.gouv.fr, www.has-sante.fr 382, 472

GASTRO-ENTÉROLOGIE – HÉPATOLOGIE

Cancer du côlon métastatique, *FFCD et SNFGE*, 2009, www.ffcd.fr, www.snfge.asso.fr 586
Cancer du côlon non métastatique, *FFCD et SNFGE*, 2009, www.ffcd.fr, www.snfge.asso.fr 586
Chronic hepatitis B : an update — Hepatology 2009 ; 50 : 1, *AASLD*, 2009, www.aasld.org 628
Complications de la diverticulose sigmoïdienne, *SNFGE*, 2007, www.snfge.asso.fr 597, 598, 599
Diagnostic biologique, *SNFGE*, 2001, www.snfge.asso.fr 626
EASL Clinical Practice Guidelines : management of chronic hepatitis B — J Hepatol 2009 ; 50 : 227-42, *EASL*, 2009, www.easl.eu 628
Endoscopie digestive basse : indications en dehors du dépistage en population, *HAS*, 2004, www.has-sante.fr 560, 562, 574
European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease : current management, *ECCO*, 2005, www.ecco-ibd.eu 566
Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension, *EASL*, 2005, www.easl.ch 662, 663, 664
Indications de la transplantation hépatique, *HAS et AFEF*, 2005, www.has-sante.fr, www.meditis.net/groupes/afef/Accueil/accueil.asp 676
Indications des examens de selles chez l'adulte, *SNFGE*, 2003, www.snfge.asso.fr 534
Les antiulcéreux : indications chez l'adulte, *SNFGE*, 2001, www.snfge.asso.fr 528
Pancréatite aiguë, *SNFGE*, 2001, www.snfge.asso.fr 604, 606
Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1), *HAS*, 2005, www.has-sante.fr 658
Recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge et le traitement de la constipation chronique de l'adulte — Gastroenterol Clin Biol 2007; 31: 125-35, *SNFGE*, 2007, www.snfge.asso.fr 554
Recommandations pour la pratique clinique sur le traitement des hémorroïdes, *SNFCP*, www.snfcp.org 600
Reflux gastro-œsophagien de l'adulte : « diagnostic et traitement », *SNFGE*, 1999, www.snfge.asso.fr 512
Surveillance des endobrachyœsophages, *SFED*, 1999, www.sfed.org 514
Thésaurus de cancérologie digestive : cancer de l'œsophage, *FFCD et SNFGE*, 2007, www.ffcd.fr, www.snfge.asso.fr 504
Thésaurus de cancérologie digestive : cancer de l'estomac, *FFCD et SNFGE*, 2007, www.ffcd.fr, www.snfge.asso.fr 517
Thésaurus de cancérologie digestive : cancer du pancréas, *FFCD et SFNGE*, 2008, www.ffcd.fr 612
Thésaurus de cancérologie digestive : cancer du rectum, *FFCD et SNFGE*, 2007, www.ffcd.fr, www.snfge.asso.fr 586
The Maastricht 3 Consensus Report:Guidelines for the Management of Helicobacter Pylori Infection, *EHSG*, 2005, www.helicobacter.org 520, 522, 524, 526, 528
Vaccination contre le virus de l'hépatite B, *Anaes*, 2003, www.has-sante.fr 633

GYNÉCOLOGIE – OBSTÉTRIQUE

Allaitement maternel : mise en œuvre et poursuite dans les 6 premiers mois de vie de l'enfant, *HAS*, 2002, www.has-sante.fr 793
Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre les Papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18, *DGS*, 2007, www.sante.gouv.fr 706
Comment mieux informer les femmes enceintes, *HAS*, 2005, www.has-sante.fr 764, 765

Diabète et grossesse, *CNGOF*, 1996, www.cngof.asso.fr 780
Hémorragies du post-partum immédiat, *CNGOF*, 2004, www.cngof.asso.fr 786, 788
La menace d'accouchement prématuré (MAP) à membranes intactes, *CNGOF*, 2002, www.cngof.asso.fr 776, 778
Les médicaments inducteurs de l'ovulation, *Affsaps*, 2004 752
Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, *HAS*, 2004, www.has-sante.fr 736, 738
Les traitements médicamenteux de l'endométriose génitale, *Afssaps*, 2005, www.agmed.sante.gouv.fr 726
Les traitements médicamenteux du fibrome utérin, *Affsaps*, 2004 730
Mise au point : le traitement hormonal substitutif de la ménopause, *Affsaps*, 2006 ..... 736, 738
Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce, *HAS*, 2001, www.has-sante.fr 767
Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle, *CNGOF*, 2006, www.cngof.asso.fr 790
Prise en charge de l'endométriose, *CNGOF*, 2006, www.cngof.asso.fr 726
Prise en charge de l'herpès cutanéo-muqueux chez le sujet immunocompétent, *HAS*, 2001, www.has-sante.fr 704
Prise en charge de l'interruption volontaire de grossesse jusqu'à 14 semaines, *HAS*, 2001, www.has-sante.fr 762
Prise en charge de la grossesse extra-utérine, *CNGOF*, 2003, www.cngof.asso.fr 760
Prise en charge des fibromes, *CNGOF*, 1999, www.cngof.asso.fr 730, 731
Prise en charge des kystes de l'ovaire présumés bénins, *CNGOF*, 2001, www.cngof.asso.fr 746
Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS), *ESHRE*, 2003, www.eshre.com 748
Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, *HAS*, 2004, www.has-sante.fr 710, 712

HÉMATOLOGIE – ONCOLOGIE

American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology : Update 2006, *ASCO*, 2006, www.asco.org 802
Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre les Papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18, *DGS*, 2007, www.sante.gouv.fr 855
Indication des agents stimulants l'érythropoïèse (ASE : époétine alpha, époétine bêta et darbepoétine) dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie, *SOR*, 2007, www.sor-cancer.fr 804, 888
RPC Saint-Paul-de-Vence 2007 « Cancers du sein », *FNCLCC*, 2007, www.fnclcc.fr 844

INTOXICATIONS

Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation, *SRLF, Réanimation, 2006 ; 15 : 332-342*, 2006 ..... 922, 932
Repérer et traiter les intoxications oxycarbonées, *CSHPF*, 2005, www.sante.gouv.fr 944, 945
Traitement de l'intoxication aiguë à la chloroquine, *SRLF*, 1987, www.srlf.org 950, 951

MALADIES INFECTIEUSES

11e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse - Prise en charge des infections à VZV., *SPILF*, 1998, www.infectiologie.com 1186, 1188, 1037
16e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse - Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives, *SPILF*, 2006, www.infectiologie.com 1072, 1074

Current WHO guide for rabies pre and post-exposure treatment in humans, *OMS*, 2006, www.who.int 1105, 1106

Première conférence européenne de consensus sur le traitement de l'hépatite chronique B et C chez des patients co-infectés par le VIH, et le VHB ou le VHC, *SPILF*, 2005, www.infectio logie.com 1166, 1167, 1168

Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte, *SFAR, SPILF et SRLF*, 2004, www.infectiologie.com, www.srlf.org 1040

Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, *Groupe d'experts (Rapport Yeni)*, 2006 1118

NÉPHROLOGIE

Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte, *Anaes*, 2002, www.has-sante.fr 1227

Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte, *Anaes*, 2004, www.has-sante.fr 1229

NEUROLOGIE

Accident vasculaire cérébral, *HAS*, 2007, www.has-sante.fr 1272

Céphalées chroniques quotidiennes. Diagnostic rôle de l'abus médicamenteux, prise en charge, *Anaes*, 2004, www.has-sante.fr 1314

Conduite à tenir immédiate en cas de suspicion clinique de purpura fulminans, *Conseil supérieur d'hygiène publique de France*, 2006, www.sante.gouv.fr 1294

Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées, *HAS*, 2008, www.has-sante.fr 1342

Épilepsies graves, *HAS*, 2007, www.has-sante.fr 1278, 1282

Modalités pratiques de la ventilation non invasive en pression positive, au long cours, à domicile, dans les maladies neuromusculaires, *HAS*, 2006, www.has-sante.fr 1370

Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant, *Société française d'alcoologie et Anaes*, 1999, www.has-sante.fr 1362

Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire, *HAS*, 2008, www.has-sante.fr 1270, 1272, 1273

Prise en charge de l'état de mal tonicoclonique généralisé : stratégies thérapeutiques, *SRLF*, 2008, www.srlf.org 1280

Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né), *SPILF*, 2008, www.infectiologie.com 1294, 1295, 1297

Prise en charge diagnostique et traitement immédiat de l'accident ischémique transitoire de l'adulte, *Anaes*, 2004. 1270

Sclérose en plaques, *HAS*, 2006, www.has-sante.fr 1348, 1352, 1368

Syndromes parkinsoniens dégénératifs ou secondaires non réversibles, *HAS*, 2007, www.has-sante.fr 1320, 1322, 1326

ORL – STOMATOLOGIE

Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautesde l'adulte et de l'enfant, *Afssaps*, 2005, www.agmed.sante.gouv.fr 1519, 1520, 1521

Arrêt de la commercialisation des antibiotiques administrés par voies nasale et oro-pharyngée, *Afssaps*, 2005, www.agmed.sante.gouv.fr 1514

Complications locorégionales des pharyngites, *SFORL*, 2008, www.orlfrance.org 1522

PÉDIATRIE

Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant, *Afssaps*, 2005, www.agmed.sante.gouv.fr 1588

Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant, *Afssaps*, 2005, www.agmed.sante.gouv.fr 1585
Avis du CSHPF relatif à la vaccination antirotavirus chez les nourrissons de moins de 6 mois, *CSHPF*, 2006, www.sante.gouv.fr 1675
Calendrier vaccinal 2007, *CSHPF*, 2007, www.sante.gouv.fr 1672
Dépistage individuel chez l'enfant de 28 jours à 6 ans, *HAS*, 2005, www.has-sante.fr 1668, 1669
Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson et de l'enfant, *Afssaps*, 2007, www.agmed.sante.gouv.fr 1616
Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né, *Anaes*, 2002, www.has-sante.fr 1656
Éducation thérapeutique de l'enfant asthmatique, *Anaes*, 2002, www.has-sante.fr 1583
Enquête au cours d'un cas de tuberculose, *CHSPF*, 2006 1595
Évaluation des systèmes d'alarme dans le traitement de l'énurésie nocturne primaire monosymptomatique, *Anaes*, 2003, www.has-sante.fr 1616
Évaluation et prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans, *Anaes*, 2000, www.has-sante.fr 1568
Intoxication au plomb de l'enfant et de la femme enceinte - Prévention et prise en charge médico-sociale, *SFP*, 2003, www.sfpediatrie.com 1640
Les méningites purulentes communautaires, *SPILF*, 1996, www.infectiologie.com 1648
Mise au point sur la prise en charge de la fièvre chez l'enfant, *Afssaps*, 2005, www.agmed.sante.gouv.fr 1560
Prévention et prise en charge de la tuberculose en France, *CHSPF*, 2003 1594
Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson, *Anaes*, 2000, www.has-sante.fr 1586
Prise en charge du diabète de type 1 de l'enfant et de l'adolescent, *HAS*, 2006, www.has-sante.fr 1622
Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose - Observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme, *SFP*, 2002, www.sfpediatrie.com 1592
Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose - Pneumologie et infectiologie, *SFP*, 2002, www.sfpediatrie.com 1591
Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à Plasmodium falciparum, *SPILF*, 1999, www.infectiologie.com 1654
Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, *Groupe d'experts (Rapport Yeni)*, 2006 1645
Traitement médicamenteux des diarrhées aiguës infectieuses du nourrisson et du jeune enfant, *GFGHNP*, 2002, www.med.univ-angers.fr/invite/gfhgnp 1602
Traitement nutritionnel des diarrhées aiguës du nourrisson et du jeune enfant, *Comité nutritionnel de la SFP*, 2002, www.sfpediatrie.com 1600, 1602

PNEUMOLOGIE

Actualisation des recommandations de la SPLF pour la prise en charge de la BPCO, *SPLF*, 2003, www.splf.org 1698, 1700, 1702, 1704, 1708
Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant, *Afssaps*, 2005, www.agmed.sante.gouv.fr 1711
Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la suspension de l'obligation de vaccination par le vaccin BCG chez les enfants et les adolescents, *Direction générale de la santé*, 2007 1722
Circulaire DGS/SD5C n° 2004-373 du 11/10/2004 relative à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et à la pratique des tests tuberculiniques, *DGS*, 2004, www.sante.gouv.fr 1720, 1722

Élaboration d'une stratégie de surveillance médicale clinique des personnes exposées à l'amiante, *Ministère du Travail*, 1999 1728
Global strategy for asthma management and prevention, *GINA*, 2006, www.ginasthma.com 1682, 1684, 1686, 1690, 1692
Prise en charge de la tuberculose, *SPLF*, 2004, www.splf.org 1714, 1716, 1718, 1720
Prise en charge des infections respiratoires basses – Révision de la Ve conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse – Med Mal Infect 2000; 30: 566-80, *SPLF*, 2000, www.splf.org 1710, 1711

PSYCHIATRIE

Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte, *Afssaps*, 2006, www.agmed.sante.gouv.fr 1766, 1774, 1780, 1782, 1788, 1798, 1834, 1838
Diagnostic et prise en charge en ambulatoire du trouble anxieux généralisé de l'adulte, *Anaes*, 2001, www.has-sante.fr 1764, 1770
Médicaments et grossesse – Psychiatrie (livret version n°4), *Afssaps*, 2007, www.agmed.sante.gouv.fr 1773, 1779, 1815, 1802
Modalités de sevrage chez les toxicomanes dépendant des opiacés, *1998*, Anaes 1859
Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques, *FFP selon la méthodologie de l'Anaes*, 2003, psydoc-fr.broca.inserm.fr 1802, 1810, 1820, 1821

RHUMATOLOGIE – ORTHOPÉDIE

Mise au point du bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses, *Afssaps*, 2004, www.agmed.sante.gouv.fr 1873
Prise en charge de l'arthrose des mains, *Eular*, 2006, www.eular.org 1926
Prise en charge de la coxarthrose, *Eular*, 2004, www.eular.org 1939
Prise en charge de la gonarthrose, *Eular*, 2003, www.eular.org 1930
Prise en charge de la goutte, *Eular*, 2006, www.eular.org 1966
Prise en charge des arthrites débutantes, *Eular*, 2006, www.eular.org 1968
Rappel des règles de bon usage des AINS, *Afssaps*, 2006, www.agmed.sante.gouv.fr 1898
Recommandations pour l'utilisation des anti-TNF-alpha dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique, *SFR et CRI*, 2007, www.rhumatologie.asso.fr, www.cri-net.com 1996, 1998
Traitement médicamenteux de l'ostéoporose postménopausique, *Afssaps*, 2006, www.agmed.sante.gouv.fr 2038, 2039, 2048

UROLOGIE

Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, *Afssaps*, 2008 ..... 2086, 2089
Prise en charge de la dysfonction érectile, *AIHUS*, 2005 2096
Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertrophie bénigne de la prostate, *Anaes*, 2003 2092
Prise en charge urologique des calculs rénaux et urétéraux de l'adulte, *Comité lithiase de l'AFU*, 2004 ..... 2104, 2109
Tumeurs du rein, tumeurs urothéliales de vessie, tumeurs urothéliales du haut appareil, cancer de la prostate, tumeurs germinales du testicule, *Comité de cancérologie de l'AFU*, 2001 ..... 2074, 2078, 2111, 2112, 2080, 2082, 2083

Index

La typographie de l'index est établie d'après le modèle suivant :
- ***les classes de médicaments*** ;
- *les dénominations communes internationales (DCI)* ;
- *LES NOMS COMMERCIAUX* ;
- **les pathologies et leurs formes cliniques** ;
- les autres entrées.

8-Méthoxsalène, 319
9-alpha-fluorohydrocortisone, 1629
Abacavir, 1128
Abatacept, 1992
ABBOTICINE, 998
Abcès
  amibien du foie, 1032
  de cornée, 1438
  du poumon, 1712
  péridiverticulaire, 597
Abciximab, 37
ABILIFY, 1807
ABUFÈNE, 745
ACADIONE, 1983
Acamprosate, 1825
Acarbose, 386
Accident
  des lentilles de contact, 1443
  d'exposition au VHB, 1176
  d'exposition au VHC, 1177
  d'exposition au VIH sanguin, 1171
  d'exposition au VIH sexuel, 1174
  hémorragique antivitamine K, 139
  ischémique cérébral, 1272
  ischémique constitué (AIC), 1266
  ischémique transitoire (AIT), 1270
Accouchement normal, 784
Acébutolol, 18
Acéclofénac, 1903
Acénocoumarol, 136
Acépromazine, 1783
Acéprométazine, 1783
Acétarsol, 1526
Acétate de glatiramère, 1355
Acétate de médroxyprogestérone, 851
Acétazolamide, 1423
Acétylcystéine,
  Intoxications, 939
  Ophtalmologie, 1439
  Pneumologie, 1749
Acétyl-leucine, 1469
Acétylsalicylate de lysine,
  Cardiologie, 27
  Pédiatrie, 1561
ACFA (arythmie complète par fibrillation auriculaire), 150
Achalasie du sphincter inférieur de l'œsophage, 502
Aciclovir,
  Maladies infectieuses, 1061
  Ophtalmologie, 1459

Acide(s)
acétylsalicylique,
Cardiologie, 27
Endocrinologie, 471
Neurologie, 1271
Ophtalmologie, 1409
Rhumatologie — Orthopédie, 1883
acétylsalicylique et assimilés, 1876
ascorbique,
Hématologie — Oncologie, 887
ORL — Stomatologie, 1509
azélaïque, 259
benzoïque, 1511
biliaire, 674
borique,
Ophtalmologie, 1410
ORL — Stomatologie, 1495
clavulanique, 972, 976
cromoglycique, 1405
flavodique, 242
folinique, 893
folique,
Hématologie — Oncologie, 893
Rhumatologie — Orthopédie, 1975
fusidique,
Dermatologie, 287
Maladies infectieuses, 1028
Ophtalmologie, 1401
hyaluronique, 1462
hyaluronique stabilisé non animal (NASHA), 1933
mycophénolique, 1250
N-acétyl-aspartyl-glutamique,
Ophtalmologie, 1405
ORL — Stomatologie, 1505
nicotinique, 483
niflumique,
ORL — Stomatologie, 1530
Rhumatologie — Orthopédie, 1912
oméga-3, 481
pamidronique, 2031
para-aminobenzoïque, 293
parahydroxybenzoïque, 355
pipémidique, 1013
propionique, 1526
sacylique, 315
salicylique,
Dermatologie, 323
ORL — Stomatologie, 1531
succinique, 887
tiludronique, 2031
tranexamique, 141
ursodésoxycholique, 674
zolédronique, 2031, 2064
Acidocétose,
Endocrinologie, 360
Pédiatrie, 1623
Acidose métabolique, 1198
Acitrétine, 317
ACLASTA, 2031
Acné, 250
Acoumétrie, 1490
Acouphène, 1492
Acoustique (neurinome de), 1472
Acromégalie, 408
ACTIFED
JOUR et NUIT, 1509
RHUME, 1509
ACTILYSE, 43
ACTISKENAN, 1888
ACTISOUFRE, 1506
ACTISSON, 563
Activateur des canaux potassiques, 16
ACTIVELLE, 742
ACTONEL, 2031, 2047
ACTONELCOMBI, 2047
ACTOS, 385
ACTOSOLV UROKINASE, 45
ACTP (angioplastie coronaire transluminale percutanée), 36
ACTRAPID, 363
ACUILIX, 63, 219
ACUITEL, 63
ACULAR collyre, 1393
ACUPAN injectable, 1887
Acyluréidopénicillines, 978
ADALATE, 201
Adalimumab, 1989
Adams-Stockes (syndrome de), 186
ADANCOR, 16
ADANT, 1933
Adapalène, 251
ADARTREL, 1329
Adducteurs (tendinopathie des), 2059
Adéfovir dipivoxil, 637
Adénome
à prolactine, 414
bénin d'une surrénale, 430
colique transformé, 594
hépatique, 669

prostatique, 2092
toxique, 448
Adénophlegmon cervical, 1522
Adénosine phosphate, 243
d'heptaminol, 243
ADÉNYL, 243
ADÉPAL, 711
ADIARIL, 1601
ADIAZINE, 1157
Adjuvant de la surcharge pondérale, 489
ADRÉNALINE RENAUDIN, 89
ADRIBLASTINE, 818
Adsorbant intestinal, 931
ADVAGRAF, 1251
ADVATE, 907
ADVIL, 1884
ADVIL gel, 1912
Aérateurs trans-tympaniques (ATT), 1481
AERIUS, 337
AETOXISCLÉROL TAMPONNÉ, 245
AFTAGEL, 1528
Agent(s)
antiparathyroïdien, 465
de détersion des plaies, 332
hémostatique, 917
stimulant l'érythropoïèse (ASE), 1237
Agitation, 1570
Agoniste
alpha-1-adrénergique, 1381
de la LH-RH,
Gynécologie — Obstétrique, 751
Urologie, 2076
dopaminergique, 1321
ergoté, 1323
injectable, 1333
non ergoté, 1329
partiel, 1807
sérotoninergiques 5HT1, 1309
Agoraphobie, 1778, 1780
Agranulocytose iatrogène, 884
AGRASTAT, 37
AGRIPPAL, 1058
AGYRAX, 1473
AIC (accident ischémique constitué), 1266
Aides médicales à la procréation, 750
AINS, 1903
prévention des lésions digestives, 526
règles de bon usage, 1898
AIROMIR AUTOHALER, 1696
AIT (accident ischémique transitoire), 1270
AKINETON LP, 1337
Albendazole, 1099
Alcalinisants urinaires, 2107
Alcalose métabolique, 1200
ALCAPHOR, 2107
Alcool
benzylique, 351
éthylique, 348
IODÉ, 345
OFFICINAL 70°, 348
Alcoolisme, 1824
complications neurologiques, 1362
médicaments pour la désintoxication, 1825
Alcools (intoxication), 948
ALDACTAZINE,
Cardiologie, 218
Néphrologie, 1216
ALDACTONE, 1215
ALDALIX,
Cardiologie, 218
Néphrologie, 1216
ALDARA, 298
ALDOMET, 212
Alemtuzumab, 828
Alendronate monosodique, 2045
ALEPSAL, 1279
ALEVE, 1904
Alfacalcidol, 2055
ALFATIL, 982
Alfuzosine, 2094
Algie vasculaire de la face (AVF), 1308
Alginate de sodium, 511
ALGISÉDAL, 1880
Algodystrophie réflexe, 2027
ALHYDRATE, 1601
Alimémazine,
Dermatologie, 342
Pneumologie, 1747
Psychiatrie, 1795
Alimentation du nourrisson, 1657
Aliments sans gluten, 551
ALIMTA, 813
Aliskiren, 205
Alizapride, 693
ALKÉRAN, 809
Alkylants, 807
Allaitement, 793
complications, 793

ALL-BRAN de KELLOGG'S, 563
ALLERGEFON, 341
Allergie
alimentaire, 1606, 1610
conjonctivite, 1402
ALLERGOCOMOD, 1405
ALLERGODIL
Collyre, 1406
Collyre 0,05 %, 1406
ALLI, 491
ALLOCHRYSINE LUMIÈRE, 1981
Allogreffe, 900
ALLOPTREX, 1405
Allopurinol, 1965
ALMIDE, 1404
ALMOGRAN, 1310
Almotriptan, 1310
ALODONT, 1528
Alopécies, 266
ALOPEXY, 267
ALOSTIL, 267
ALPAGELLE, 723
Alpha-1-bloquant, 208
Alpha-2-adrénergique collyre, 1433
Alphabloquants, 2094, 2100
ALPHAGAN, 1433
Alpha-tocophérol, 481
Alprazolam, 1771
ALPRESS LP, 208
Alprostadil, 2099
ALTEIS, 216
ALTEISDUO, 222
Altéplase, 43
ALTIM, 1919
Altizide,
Cardiologie, 218
Néphrologie, 1216
Altrétamine, 807
Alun de chrome, 245
Alvérine, 617
Alzheimer (maladie d'), 1342
Amantadine, 1321
AMARANCE, 715
AMAREL, 383
Ambénonium chlorure, 1375
AMBISOME, 1043
Amblyopie, 1450
Amcinonide, 273
Amétropie, 1451
AMÉTYCINE, 809
Amiante, 1728
(maladie professionnelles liées à une exposition à l'), 1728
Amibiase, 1032
aiguë intestinale, 1032
hépatique, 1032
Amidines, 348
Amikacine, 994
AMIKLIN, 994
Amiloride,
Cardiologie, 218, 224
Néphrologie, 1216
Aminopénicillines et inhibiteurs de β-lactamases, 972
Aminoside,
Maladies infectieuses, 994
Ophtalmologie, 1399
Amiodarone, 159
Amisulpride, 1801
Amitriptyline,
Psychiatrie, 1831
Rhumatologie — Orthopédie, 2021
Amlodipine,
Cardiologie, 201, 223
Endocrinologie, 473
AMLOR, 201
Ammoniums quaternaires, 353
Amorolfine, 306
Amoxapine, 1833
Amoxicilline, 972
per os, 970
injectable, 970
AMPÉCYCLAL, 243
Amphotéricine B,
Maladies infectieuses, 1041
ORL — Stomatologie, 1528
liposomale, 1043
Ampicilline, 972
injectable, 970
PANPHARMA, 970
Amsacrine, 824
AMSALYO, 824
AMUKINE, 346
AMYCOR, 301
ONYCHOSET, 305
Amyléine, 1475, 1526
ANADVIL RHUME, 1508
ANAFRANIL, 1831
Anagrélide, 831
ANAHELP, 89
Anakinra, 1994

Analogues
de la LH-RH,
Gynécologie — Obstétrique, **756**
Pédiatrie, **1637**
de la purine, 814
de la pyrimidine, 816
de la sérotonine, 803
de la somatostatine,
Endocrinologie, **409**
Gastro-entérologie — Hépatologie, **685**
de la vasopressine, 683
de l'acide folique, 813
lents de l'insuline, 371
nucléotidiques, 1130
ultrarapides de l'insuline, 361
ANANDRON, **2075**
Anastomose porto-cave, **663**
Anastrozole,
Hématologie — Oncologie, **849**
Rhumatologie — Orthopédie, **2070**
Anatoxine, **1053**
ANAUSIN MÉTOCLOPRAMIDE, **693**
ANAXÉRYL, **315**
ANCOTIL, **1051**
ANDRACTIM, **435**
ANDROCUR,
Dermatologie, **263**
Endocrinologie, **441**
Urologie, **2075**
ANDROGEL, **435**
Androgènes, 435
Androstanolone, **435**
ANDROTARDYL, **435**
Anémie, 886
(insuffisance rénale chronique), 1236
carence de vitamine B12, 894
carence en folates, 892
carence martiale, 890
hémolytique, 888
sidéropénique du nourrisson, 1596
Anesthésique local (gouttes auriculaires), 1475
Anétholtrithione, **1551**
Anévrisme
de l'aorte abdominale, 238
pariétal du ventricule gauche, 56
ANEXATE, **933**
ANGELIQ, **743**
Angine, 1519
compliquée, 1522
de Vincent, 1523
diphtérique, 1523
non compliquée, 1519
pseudo-membraneuse, 1523
spécifique, 1523
syphilitique, 1523
ulcéro-nécrotique, 1523
vésiculeuse, 1523
Angiocholite aiguë lithiasique, 620
Angiome
cutané, 1533
sous-glottique, 1533
Angio-œdème, 336
Angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP), **36**
Angiosarcome, 668
ANGIOX, **123**
ANGISPRAY, **1526**
Angor
crescendo, 30
de novo, 30
de Prinzmetal, 34
de repos, 35
d'effort stable, 8
instable, 30
spontané, 30
vasospastique, 34
Anguillulose, 1098
Ankylostomose, 1098
Anneau de Schatzki, 503
Anomalies anatomiques de l'œsophage, 503
Anorexie, 1854, 1856
ANSATIPINE, **1719**
Antagoniste
compétitif de la sérotonine, 1307
de l'angiotensine II, 214
de l'angiotensine II en association, 221
de l'IL-1, 1994
de l'ocytocine, 779
des benzodiazépines, 933
des récepteurs de la somatropine, 411
des récepteurs de la substance P, 806
des récepteurs NMDA, 1345
Antalgique, 1876
association, 1880
buccal, 1531
dérivé des anti-inflammatoires non stéroïdiens, 1884
opiacé, 1888
pur, 1886
usuel, 1876

ANTALYRE, 1409
Anthocyanosides, 242
Anthracyclines, 818
Anthraline (ou dioxyanthranol ou dithranol), 315
Anthrax, 289
Antiacnéiques, 251
généraux, 260
anti-androgènes, 263
dérivés de la vitamine A, 260
dérivés du zinc, 262
locaux, 251
antibiotiques, 259
dérivés de la vitamine A, 251
péroxyde de benzoyle, 257
Antiagrégant plaquettaire,
Cardiologie, 27
Neurologie, 1271
Antialdostérone, 1215
Antiallergique
collyre, 1404
par voie nasale, 1503
antihistaminiques H1, 1505
corticoïdes, 1503
inhibiteurs de la dégranulation des mastocytes de la muqueuse nasale, 1505
Antialopéciques, 267
Antiandrogènes,
Dermatologie, 263
urologie, 2075
Endocrinologie, 441
Antiangineux, 17
Antiangiogènes, 875
Antiangiogénique (molécules à action), 1417
Antiarthrosiques symptomatiques d'action lente (AASAL), 1927
Antiarythmique classification, 143
Antiarythmiques, 143, 151
de classe Ia, 151
de classe Ib, 179
de classe Ic, 155
de classe III, 159
de classe IV, 173
Antibactérien
gynécologique, 702
urinaire nitrofuranes, 2087
Antibilharziens, 1035
ANTIBIO-SYNALAR, 1486
Antibiotique local, 259, 287
collyre, 1399
non ototoxique (gouttes auriculaires), 1483
pommade ophtalmologique, 1403
Antibiotiques, 1457
ANTIBIOTREX, 255
Anticholinergiques,
Cardiologie, 187
Neurologie, 1337
Urologie, 2103
Anticholinestérasique, 1375
d'action centrale, 1343
Anticoagulants, 136
accidents hémorragiques, 139
oraux, 136
oraux antivitamines K, 136
modalités de prescription, 140
Anticorps
anti-TNF alpha, 575
monoclonaux,
Hématologie — Oncologie, 826
Néphrologie, 1253
Anticortisoliques, 431
Antidépresseur, 1787, 1831
intoxications, 928
prescription, 1843
apparentés aux tricycliques, 1837
autre, 1839
IMAO, 1835
IRSNA, 1835
NASSA, 1835
tricyclique,
Psychiatrie, 1831
Rhumatologie — Orthopédie, 2021
Antidiarrhéiques
antisécrétoires intestinaux, 536
produits d'origine microbienne, 545
ralentisseurs du transit, 537
Antidiurétiques, 413
Antidote
des organophosphorés, 959
des traitements héparíniques, 142
des traitements par antivitamines K, 142
des traitements thrombolytiques, 141
Antidyskinésique, 1317
Antiémétiques,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 509, 689
Hématologie — Oncologie, 803
antireflux, 693

mal des transports (médicaments du), 691
Antiémétisants, 1609
Antiépileptique, 1275
antiglutamatergique, 1290
barbiturique, 1279
benzodiazépine, 1275
carbamazépine, 1285
dérivé du benzisoxazole, 1292
éthosuximide, 1283
GABA-ergique, 1288
hydantoïne, 1281
oxcarbazépine, 1286
posologies infantiles, 1565
récapitulatif, 1292
valproate, 1277
Antifongique,
Dermatologie, **301**
Maladies infectieuses, **1041**
5-fluorocytosine, 1051
amphotéricine B, 1041
amphotéricine B liposomale, 1043
aspofungine, 1050
azolé,
Dermatologie, **301**
Maladies infectieuses, **1044**
gynécologique, 699
imidazolé local, 699
local, 301
azolé, 301
divers, 308
famille des pyridones, 307
kératolytique, 305
vernis antifongiques, 306
oral, 309
Antifusoriaux, 820
Antigel (intoxication), 948
Antiglaucomateux
collyre, 1427
collyre alpha-2-adrénergique, 1433
collyre bêta-bloquants, 1428
collyre inhibiteur de l'anhydrase carbonique, 1432
collyre myotique, 1427
collyre parasympathicomimétique, 1427
collyre sympathomimétique, 1434
par voie générale, 1423
Antigoutteux, 1963
colchicine, 1963
inhibiteurs de l'uricosynthèse, 1965
uricosuriques, 1967
Anti-H2 (antihistaminique H2), 529
Anti-helminthiques, 1097
Antihémophiliques
(facteurs), 907
locaux, 601
Anti-herpétique, 1061
ophtalmique, 1459
Antihistaminiques, 1783
antitussifs, 1747
H1,
Dermatologie, **337**
Ophtalmologie, **1406**
H1 non sédatifs et non anticholinergiques, 337
H1 par voie nasale, 1505
H1 sédatifs et anticholinergiques, 341
H1 sédatifs et anticholinergiques (phénothiazines), 342
H1 sédatifs et non anticholinergiques, 339
H2, 529
Antihypertenseurs, 208
associations, 218
d'action centrale, 211
vasodilatateurs, 208
Anti-infectieux
en ORL antiseptiques, 1513
en ORL locaux par voie nasale, 1513
Anti-inflammatoire
bronchiques divers, 1707
buccal, 1530
colique, 567
gel, 1911
non stéroïdien, 1898, 1903
arylcarboxyliques, 1903
collyre, 1393
indoliques, 1907
inhibiteur COX 2 préférentiel, 1908
inhibiteur COX 2 sélectif, 1909
oxicams, 1906
pyrazolés, 1908
Anti-ischémiques, 227
Antileishmaniens, 1071
Antileucotriènes, 1689
Antilymphocyte B CD20, 1995
Antimalarique, 1971
Antimétabolites, 813
Antimigraineux, 1301
antagoniste compétitif de la sérotonine, 1307

dérivés,
de l'ergot de seigle, 1301
des tricycliques, 1305
noyau indole, 1305
Antimitotiques locaux, 327
Antimoniate de méglumine, 1071
Antinarcoleptique, 1383
Antinéoplasiques, 807
divers, 812, 831
Antiœdémateux
cérébraux, 1259
collyre, 1391
Antiœstrogènes,
Hématologie — Oncologie, 848
Rhumatologie — Orthopédie, 2069
Anti-ostéoclastique, 2062
Antipaludéens, 1079
de synthèse, 1971
Antiparasitaires, 281
Antiparkinsoniens, 1321
agonistes dopaminergiques, 1321
ergotés, 1323
injectables, 1333
non ergotés, 1329
anticholinergiques, 1337
inhibiteurs,
de la COMT, 1338
de la monoamine-oxydase B, 1334
lévodopa avec inhibiteur de la dopa-décarboxylase, 1335
sympathomimétique alpha-adrénergique, 1339
Antipédiculeux, 283, 285
Antiphotosensibilisants, 293
Antipneumococcique vaccin, 1713
Antipneumocystose, 1151
Antiprogestérone, 763
Antiprolactiniques, 415
Antipyrétiques, 1559
Antireflux, 509
antiémétiques, 509
gels, 511
Antiscabieux, 281, 283
Antisécrétoire intestinal, 536
Antiseptique, 344
buccal, 1525
buccal bain de douche, 1527
buccal collutoire, 1525
buccal gargarisme, 1527
gynécologique polyvalent, 701
intestinal,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 539
Maladies infectieuses, 1033
nasal, 1513
pour lavage oculaire, 1409
pour lavage oculaire collyre, 1409
pour lavage oculaire soluté, 1410
soufré, 1506
Antispasmodique, 615
anticholinergique, 621
anticholinergiques, 2103
non anticholinergique, 615
Antispastiques, 1349
Antistaphylococciques, 974
Antithyroïdiens de synthèse, 445
Anti-TNF-alpha, 1985
Antitopo-isomérases I, 821
Antitopo-isomérases II, 822
Anti-toxoplasmose, 1157
Antituberculeux, 1715
antibiotiques, 1715
associations d'antibiotiques, 1724
Antitussif, 1745
antihistaminique, 1747
non opiacé et non antihistaminique, 1748
opiacé, 1745
Antivenin, 957
Antivertigineux, 1469
Antiviral
anti VHB, 635
anti VHC, 652
anti-CMV, 1162
antigrippal, 1056
antiherpétique ophtalmique, 1459
anti-VIH, 1121
analogue nucléotique, 1130
inhibiteur de fusion, 1139
inhibiteurs de protéases, 1131
inhibiteurs non nucléosidiques, 1141
inhibiteurs nucléosidiques, 1121
Antivitamine K
(AVK), 136
accident hémorragique, 139
antidote des traitements, 142
modalités de prescription, 140
ANUSOL, 601
Anxiété
épisodique paroxystique, 1772
généralisée, 1764
Anxiolytique, 1765
(prescription), 1770

benzodiazépines, 1765
à demi-vie courte, 1771
à demi-vie longue, 1765
non diazépiniques, 1777
ANZEMET, 803
AOMI (artériopathie oblitérante chronique des membres inférieurs), 226
AOTAL, 1825
APAISYL, 341
A-PAR aérosol, 283
APAROXAL,
Neurologie, 1279
Pédiatrie, 1565
APHILAN, 341
Aphte, 1524
Aphtoses, 1524
APIDRA, 361
Aplasie médullaire, 896
Apnées du sommeil (syndrome d'), 1382
APOKINON, 1333
Apomorphine chlorhydrate, 1333
Apophysite de croissance, 2056
Apparentés aux neuroleptiques, 1807
Apraclonidine, 1433
APRANAX, 1904
Aprépitant, 806
APROVEL, 214
APSOR, 313
APTIVUS, 1136
APURONE, 1013
ARACYTINE, 816
ARANESP,
Hématologie – Oncologie, 891
Néphrologie, 1238
ARAVA, 1977
Arcade zygomatique (fracture), 1548
ARF (ablation par radiofréquence), 169
ARICEPT, 1343
ARIMIDEX,
Hématologie – Oncologie, 849
Rhumatologie – Orthopédie, 2070
Aripiprazole, 1807
ARIXTRA, 122
AROLAC,
Endocrinologie, 415
Neurologie, 1325
AROMASINE, 2071
AROMASOL, 1507
Arrêt cardiaque, 86
ART 50, 1927
ARTANE, 1337
ARTELAC, 1461
Artéméther, 1093
Artère centrale de la rétine (oblitération de l'), 1444
Artériopathie oblitérante chronique des membres inférieurs (AOMI), 226
Artérite temporale, 2001
ARTEX, 22
Arthrite septique à germes banals, 2024
ARTHROCINE, 1907
Arthrose, 1925
Arthrose de la hanche, 1936
Arthrose des doigts, 1926
Arthrose du genou, 1928
ARTHRUM H, 1933
ARTISIAL, 1551
ARTOTEC, 1903
Arylcarboxyliques, 1903
Arythmie
complète par fibrillation auriculaire (ACFA), 150
ventriculaires rapides, 56
ASASANTINE, 1271
Asbestose, 1726
ASCABIOL, 281, 283
Ascaridiose, 1096
Ascite, 663
Ascite infection, 664
ASCOFER,
Hématologie – Oncologie, 887
Pédiatrie, 1597
Ascorbate ferreux,
Hématologie – Oncologie, 887
Pédiatrie, 1597
ASMABEC CLICKHALER, 1683
ASMASAL CLICKHALER, 1696
ASMELOR NOVOLIZER, 1699
Asparaginase, 812
ASPÉGIC,
Cardiologie, 27
Pédiatrie, 1561
Rhumatologie – Orthopédie, 1876
Aspergillus fumigatus, 1518
ASPIRINE
pH 8, 1876
UPSA,
Cardiologie, 27
Rhumatologie – Orthopédie, 1876
ASPIRISUCRE, 1876
ASPRO, 1876

Association,
des patients atteints d'une maladie de Crohn, 574
Française Aupetit, 574
française des intolérants au gluten, 552
Asthme, 1682
aigu grave, 1694
chronique de l'adulte, 1682
de l'enfant, 1580
et allergologie, 1692
ATACAND, 215
ATARAX,
Dermatologie, 341
Psychiatrie, 1777
Atazanavir, 1138
Aténolol, 20, 224-225
ATHYMIL, 1839
Atorvastatine, 473
Atosiban, 779
Atovaquone, 1151
ATRA VESANOÏD, 859
ATRIANCE, 814
ATRICAN,
Gynécologie — Obstétrique, 702
Maladies infectieuses, 1023
Atropine, 621
ALCON, 1453
collyre, 1453
FAURE, 1453
SULFATE LAVOISIER,
Cardiologie, 187
Gastro-entérologie — Hépatologie, 621
ATROVENT, 1703
UDV, 1703
ATURGYL, 1511
ATUXANE, 1745
Aubépine, 1279
Audiométrie, 1480, 1490
AUGMENTIN, 972
Auranofine, 1981
AURÈOMYCINE MONOT, 1486
AURICULARUM, 1485
Aurothiopropanolsulfonate de sodium, 1981
Autogreffe, 901
Autopiqueur (glycémie), 406
AUXITRANS, 555
AVADÈNE, 742
AVAMYS, 1503
AVANDAMET, 387
AVANDIA, 385
AVASTIN, 826
AVF (algie vasculaire de la face), 1308
AVK
(antivitamines K), 136
antidote des traitements, 142
modalités de prescription, 140
AVLOCARDYL, 21
AVODART, 2093
AVONEX, 1351
AXEPIM, 991
Azacitidine, 816
AZACTAM, 980
AZADOSE, 1002
AZANTAC, 529
AZARGA, 1432
Azathioprine, 1245
Azélastine, 1406
AZILECT, 1334
Azithromycine,
Maladies infectieuses, 1002
Ophtalmologie, 1401
AZOPT, 1432
AZT, 1120
Aztréonam, 980
AZYTER, 1401
BACICOLINE, 1456
Bacille de Döderlein, 744
Bacillus
bifidus, 545
cereus, 540
BACILOR, 545
Bacitracine, 1456
Baclofène, 1349
BACTERIX, 539
BACTRIM, 1020
FORTE, 1020
BAIN DE BOUCHE LIPHA, 1528
BAL, 1641
BalnéoPUVAthérapie, 318
BALSAMORHINOL, 1513
BALSOFULMINE, 1507
mentholée, 1507
Bambutérol, 1699
Bamifylline, 1693
Bandelette urinaire (glycosurie), 401
BARACLUDE, 635
Barbiturique, 1279
Barrett (œsophage de), 514
Bas et bandes de contention veineuse, 332
BASDÈNE, 445
Basedow (maladie de), 444, 446
Basiliximab, 1254

Basocellulaire (carcinome, épithélioma), 328
Baume du Pérou, 1507
BAV, 182
BAYPEN, 978
BAYPRESS, 202
BCG, 1725
recommandations, 1722
vaccin,
Pédiatrie, 1674
Pneumologie, 1722
antituberculeux, 1725
BEAGYNE, 1044
BÉCILAN, 1365
BÉCLOJET, 1683
Béclométasone,
ORL — Stomatologie, 1503
Pneumologie, 1683
BECLONE, 1683
BECLOSPRAY, 1683
BÉCONASE, 1503
BÉCOTIDE, 1683
BÉFIZAL, 479
Béfunolol, 1429
Behçet (maladie de), 1524
BELARA, 713
Belladone, 1883
BELUSTINE, 808
BEMEDREX EASYHALER, 1683
Bénazépril, 59, 219
Bendroflumethiazide, 225
BENEMIDE, 1967
BÉNERVA, 1365
Benjoin, 1507
Bensérazide, 1335
BENTOS, 1429
Benzalkonium,
Gynécologie — Obstétrique, 723
Ophtalmologie, 1462
ORL — Stomatologie, 1511, 1513
Benzamides, 1801
Benzathine-benzylpénicilline, 968
Benzéthonium, 1513
Benzisoxazoles, 1807
Benzoate, 1527
Benzoate de benzyle, 281
Benzodiazépine,
Neurologie, 1275
Psychiatrie, 1765, 1781
à demi-vie courte, 1771
à demi-vie longue, 1765
Benzodiazépines (intoxications), 932
Benzododécinium, 1513, 1526
Benzylpénicilline sodique, 968
Benzylthiouracile, 445
Bépridil, 197
Bergamote, 1507, 1513, 1528
Berger (maladie de), 1243
Bérylliose, 1727
Best (indice de), 577
Bêta-alanine, 745
Bêtabloquants, 18
intoxications, 946
cardiosélectifs, 18
avec ASI, 18
sans ASI, 19
collyres, 1428
en association, 224-225
insuffisance cardiaque, 69
non cardiosélectifs,
avec ASI, 23
sans ASI, 21
BÉTADINE,
Dermatologie, 345
Gynécologie — Obstétrique, 702
ORL — Stomatologie, 1527
ALCOOLIQUE, 345
DERMIQUE, 345
SCRUB, 345
BÉTAFÉRON, 1351
BÉTAGAN, 1429
Bétahistine, 1471
Bétaméthasone,
Dermatologie, 324-325
ORL — Stomatologie, 1531
Rhumatologie — Orthopédie, 1916, 1919, 1923
dipropionate, 271, 273
valérate, 273, 277
Bêtamimétiques, 777
BÉTANOL, 1429
Bêtastimulants, 183
Bétaxolol,
Cardiologie, 19
Ophtalmologie, 1429
BETNESALIC, 324
BETNESOL, 1916, 1919
BETNEVAL, 273
BETOPTIC, 1429
Bévacizumab, 826
BÉVITINE, 1365
Bézafibrate, 479

Bicalutamide, 2075
Bicarbonate, 1527
de Na, 565
de sodium,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 511
Urologie, 2107
DE SODIUM OFFICINAL, 2107
Bichlorate de quinine, 1089
Biclotymol, 1525
BICNU, 807
Biermer (maladie de), 894
Bifonazole, 301, 305
BIGONIST, 2076
Biguanides, 379
Bilharziose, 1034
BILTRICIDE, 1035
Bimatoprost, 1435-1436
BIOCIDAN,
Ophtalmologie, 1409
ORL — Stomatologie, 1505
Bipéridène, 1337
BIPERIDYS, 509
Biphosphonates,
Paget, 2031
ostéoporose, 2045
hypercalcémie, 2063
Bipolaire (trouble), 1830
BIPRETERAX, 220
BIRODOGYL, 1023
BISEPTINE, 351
Bismuth, 601
Bisoprolol, 19, 69, 224
BI-TILDIEM, 196
Bivalirudine, 123
Bléomycine, 824
BLÉOMYCINE
BELLON, 824
Bloc auriculo-ventriculaire, 182
Boiterie de l'enfant, 1671
BOLINAN, 559
BONDRONAT, 2064
BONVIVA, 2047
BOOSTRIXTETRA, 1053
Borate, 1527
de sodium, 1410
Borax, 1410
Bordetella pertussis, 1052
Bordetella pertussis, 1053
BOROSTYROL, 1528
Borrelia, 1072
Bortézomib, 830
BOTOX, 1341
Bouchard (nodosités de), 1926
Bouche-à-bouche, 86
Bouchon de cérumen, 1492
Bouffées délirantes, 1800
Boulimie, 1854, 1857
Bouveret (maladie de), 172
Bowen (maladie de), 328
BPCO (classification de la), 1698
Bradycardie, 182
Breslow (indice de), 329
BREXIN, 1906
BRIAZIDE, 59, 219
BRICANYL,
Gynécologie — Obstétrique, 777
Pneumologie, 1697, 1699
TURBUHALER, 1697
BRIEM, 59
Brimonidine, 1433
Brinzolamide, 1432
BRISTOPEN, 974
Bromazépam, 1771
Bromocriptine,
Endocrinologie, 415
Neurologie, 1323
BROMO-KIN,
Endocrinologie, 415
Neurologie, 1323
Bromphéniramine, 341
Bromure de clidinium, 1767
Bronchite aiguë infectieuse, 1709
Broncho-alvéolite du nourrisson, 1586
Bronchodilatateurs, 1693
anticholinergiques, 1703
associations, 1705
bêta-2-stimulants, 1696
d'action brève, 1696
longue action, 1699
de longue action, 1689
théophylline et dérivés, 1693
BRONCHODUAL, 1705
Bronchopathie chronique obstructive (BPCO), 1698
Brucellose,
Maladies infectieuses, 1036
Neurologie, 1296
BRUFEN, 1884, 1904
Brûlures oculaires, 1388
chimiques, 1388
par gaz lacrymogènes, 1389
par UV, 1389

thermiques, 1389
Bruxisme, 1572
BUCCOBET, 1531
Buclizine, 341
Budésonide,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 571
ORL — Stomatologie, 1503
Pneumologie, 1685, 1689
Buflomédil, 227
Bumétanide, 1211
Buprénorphine,
Psychiatrie, 1863
Rhumatologie — Orthopédie, 1894
Bupropion, 1757
Bupropion, 1757
BURINEX, 1211
Bursite, 2016
Buséréline, 2076
BUSILVEX, 807
BUSPAR, 1777
Buspirone, 1777
Busulfan, 807
BUTAZOLIDINE, 1908
Butoconazole, 699
Butyrophénones, 1803
BYETTA, 389
Cabergoline, 415
CACIT,
Néphrologie, 1234
Pédiatrie, 1631
Rhumatologie — Orthopédie, 2035
VITAMINE D3, 2043
CADENS, 2029
CADITAR, 315
CADUET, 473
CAELYX, 818
Caféine,
Neurologie, 1279
Rhumatologie — Orthopédie, 1882
Urologie, 2101
CALCIDIA, 1234
CALCIDOSE,
Néphrologie, 1234
Pédiatrie, 1631
Rhumatologie — Orthopédie, 2035
VITAMINE D, 2043
Calcifédiol (ou 25-OH vitamine D3), 2054
CALCIFLUOR, 1543
CALCIFORTE,
Pédiatrie, 1631
Rhumatologie — Orthopédie, 2035
CALCIPARINE, 129
Calcipotriol, 311
CALCIPRAT,
Pédiatrie, 1631
Rhumatologie — Orthopédie, 2035
Calcithérapie, 2052
Calcitonine
humaine de synthèse, 2029
synthétique de saumon, 2029
Calcitriol, 311
(ou 1,25 $(OH)_2$ vitamine D3), 2055
Calcium,
Pédiatrie, 1631
Rhumatologie — Orthopédie, 2035, 2043
COOPER CHLORURE, 1633
dobésilate, 243
ÉDÉTATE DE SODIUM, 1641
SANDOZ, 2035
SANDOZ 500 mg, 1633
SORBISTERIT, 1205
CALDINE, 202
Calendrier vaccinal, 1672
CALMICORT, 278
CALPEROS,
Pédiatrie, 1631
Rhumatologie — Orthopédie, 2035
D3, 2043
CALSYN, 2029
CALTRATE,
Néphrologie, 1234
Pédiatrie, 1631
Rhumatologie — Orthopédie, 2035
VITAMINE D3, 2043
Calvitie, 266
CALYPTOL INHALANT, 1507
Camphre, 1507, 1513
CAMPTO, 821
Campylobacter jejuni, 538
Canal
carpien (syndrome du), 2014
lombaire étroit, 1958
Cancer
bronchique primitif, 1735
à petites cellules, 1738
chimiothérapie, 1739
non à petites cellules, 1736
chimiothérapie, 800
colorectal, 586
de la cavité buccale, 1539

de la prostate, 2074
métastases osseuses, 2067
de la thyroïde, 459
métastase osseuse, 2068
de l'estomac, 517
de l'hypopharinx, 1539
de l'œsophage, 504
de l'oropharynx, 1539
de l'ovaire, 850
(classification FIGO), 850
chimiothérapie, 853
de vessie, 2111
douleur, 839
du cavum, 1539
du col de l'utérus, 854
du côlon, 586
du corps de l'utérus, 855
du foie, 667
du larynx, 1539
du pancréas, 612
du rectum, 586
du rein, 2080
du sein, 843
chimiothérapie adjuvante, 845
chimiothérapie palliative, 847
métastase osseuse, 2068
métastatique, 846
non métastatique, 843
du testicule,
Hématologie — Oncologie, 856
Urologie, 2082
chimiothérapie, 857
ORL, 1536
primitif du foie, 667
prise en charge générale, 798
radiothérapie, 838
secondaire,
des os, 2066
du foie, 668
CANCIDAS, 1050
Candésartan, 215, 222
Candida albicans, 300
Candidémie, 1037
Candidose
cutanée et muqueuse, 300
ophtalmique, 1038
systémique, 1037
urinaire, 1038
vulvovaginale, 698
Canrénoate de potassium, 1215
Capécitabine, 816
Caproate d'hydroxyprogestérone, 735
Capsulite rétractile de l'épaule, 2018
CAPSYL, 1745
CAPTEA, 59, 219
Captopril, 59, 219
Carbamazépine,
Neurologie, 1285
Psychiatrie, 1849
Carbanilides, 347
Carbapénème, 981
Carbimazole, 445
Carbinoxamine, 341
Carbocistéine (ou carbocystéine), 1749
Carbomère 974 P (ou carbopol 974 P), 1462
Carbomère 980, 1462
CARBOMIX, 931
Carbonate
de calcium,
Néphrologie, 1234
Pédiatrie, 1631, 1633
de lanthanum, 1235
Carboplatine, 823
Carbopol 980, 1462
Carbopol 980 NF, 1462
Carboxypénicillines, 976
Carbutamide, 383
Carcinome
basocellulaire, 328
fibrolamellaire, 668
hépatocellulaire, 667
spinocellulaire, 328
CARDENSIEL, 69
CARDIOCOR, 69
Cardiopathie ischémique, 160
Cardiothérapie congénitale (insuffisance cardiaque), 1574
Cardiothyréose, 446
Cardioversion, 150
Carence
en folates (anémie), 892
martiale (anémie), 890
CARLIN, 715
CARLYTÈNE, 2101
Carmellose sodique, 1462
Carmustine, 807
CARPILO, 1431
Carpipramine, 1807
CARTEABAK, 1429
CARTÉOL, 1429
Cartéolol,
Cardiologie, 23
Ophtalmologie, 1429, 1431

CARTREX, 1903
Carvédilol, 69
CARYOLYSINE, 807
CASODEX, 2075
Caspofungine, 1050
CATALGINE, 1876
CATAPRESSAN, 211
Cataracte, 1390
Cathéter (infection), 1067
Cauchemars, 1572
CAVERJECT, 2099
CAVERJECTDUAL, 2099
Cavité buccale (cancer de la), 1539
Cavum (cancer du), 1539
CDAI, 577
CÉBÉMYXINE, 1399, 1403
CÉBÉNICOL, 1401
CEBUTID,
Cardiologie, 27
Rhumatologie — Orthopédie, 1904
CEE (choc électrique externe), 181
CÉFACIDAL, 983
Céfaclor, 982
Céfadroxil, 982
Céfalexine, 982
CÉFALOJECT, 983
Céfamandole, 985
PANPHARMA, 985
CÉFAPEROS, 982
Céfapirine, 983
Céfatrizine, 982
Céfazoline, 983
CÉFAZOLINE, 983
Céfépime, 991
Céfixime, 992
Céfotaxime, 988
Céfotiam hexétil, 992
Céfoxitine, 987
PANPHARMA, 987
Cefpirome, 991
Cefpodoxime proxétil, 992
Céfradine, 982
CEFROM, 991
Ceftazidime, 990
Ceftriaxone, 988
Céfuroxime, 985
axetil, 985
CELANCE, 1327
CELEBREX, 1909
Célécoxib, 1909
CÉLECTOL, 18
CÉLESTÈNE, 1916, 1919, 1923
CHRONODOSE, 1923
CÉLESTODERM RELAIS, 277
Céliprolol, 18
CELLCEPT, 1250
CELLTOP, 822
Cellulites d'origine dentaire, 1544
CELLUVISC, 1462
CELSENTRI, 1140
CELVAPAN, 1058
CÉMAFLAVONE, 242
CÉPAZINE, 985
Céphalée
chronique quotidienne, 1314
de tension, 1313
Céphalosporine, 982
de 1re génération, 982
de 2e génération, 985
de 3e génération injectable, 988
de 3e génération orale, 992
CERAZETTE, 718
CERIS, 2103
CERTICAN, 1253
CERUBIDINE, 818
CÉRULYSE, 1493
Cérumen (bouchon), 1492
Céruminolytiques (gouttes auriculaires), 1493
Cervicalgie
aiguë, 1940
chronique, 1942
cervicarthrose, 1942
Cervicarthrose, 1942
Cétalkonium, 1531
chlorure, 1528
Céthexonium,
Ophtalmologie, 1409
ORL — Stomatologie, 1505
Cétirizine, 337
Cétrimide,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 601
Ophtalmologie, 1462
ORL — Stomatologie, 1511
Cétrorélix, 757
CETROTIDE, 757
Cétuximab, 827
Cétylpyridinium, 1528
chlorure, 1409
Chalazion, 1396
Champignons (intoxications), 952
CHAMPIX, 1759

Chancre mou, 295
Charbon activé, 931
Charcot (maladie de), 1368
Chélateur
du fer,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 659
Hématologie — Oncologie, 904
du phosphore, 1234
du plomb, 1641
CHIBRO-CADRON, 1456
CHIBRO-PROSCAR, 2093
CHIBROXINE, 1399
Child-Pugh (classification de), 660
Chimiothérapie, 800
adjuvante (cancer du sein), 845
cancer bronchique primitif, 1739
cancer de l'ovaire, 853
cancer du testicule, 857
extravasation, 801-802
leucémie aiguë, 859
leucémie lymphoïde chronique, 861, 863
lymphome non hodgkinien,
de faible malignité, 865
de grande malignité, 867
maladie,
de Hodgkin, 871
de Waldenström, 861
myélome multiple, 873
neutropénie fébrile, 804
ostéosarcome, 877
palliative (cancer du sein métastatique), 847
prescription, 801
sarcome des tissus mous de l'adulte, 879
surveillance, 802
thrombopénie, 804
vomissements, 802
Chirurgie,
bariatique, 492
endonasale sous guidage endoscopique, 1518
Chlamydia,
pneumoniæ, 1709-1710
trachomatis (IST), 296
Chloralhydrate, 1528
Chlorambucil, 807
CHLORAMINOPHÈNE, 807
Chloramphénicol, 1401
Chlordiazépoxyde, 1767
Chlore, 346
Chlorexidine, 1486
Chlorhexidine,
Dermatologie, 349-351
ORL — Stomatologie, 1525-1527
AQUEUSE GILBERT, 349
Chlorhydrate
d'azélastine, 1406
de morphine, 1890
de naltrexone, 1825
de quinine, 1089
Chlormadinone, 713, 727
Chlorméthine, 807
Chlorobutanol,
Ophtalmologie, 1410
ORL — Stomatologie, 1513, 1526, 1528
Chlorocresol, 351
Chloroquine, 1079, 1081
(intoxications), 950
Chlorphénamine, 1509
Chlorpromazine, 1795
Chlorquinaldol, 744
Chlortalidone, 224
Chlortétracycline, 1486
Chlorure
de benzalkonium, 351
de calcium, 1633
de potassium, 1207
DE SODIUM GILBERT, 1501
Choc
cardiogénique, 54, 79
électrique externe (CEE), 181
Cholangiocarcinome, 668
Cholangite sclérosante primitive, 672
Cholécalciférol, 2043
(ou vitamine D3), 2053
Cholécystite aiguë lithiasique, 618
Cholestase, 672
Cholestéatome, 1489
Choline, 1531
Choline salicylate, 1528
Chondrocalcinose articulaire, 1961
Chondroïtine, 1461
sulfate sodique, 1929
CHONDROSULF, 1929
Choroïdite, 1452
CHRONADALATE LP, 201
Chylothorax, 1733
CIALIS, 2097
CIBACALCINE, 2029
CIBACÈNE, 59

CIBADREX, 59, 219
Cibenzoline, 155
CIBLOR, 972
Cicatrisants
cornéens, 1439
cutanés, 332
Ciclopiroxolamine, 306-308
Ciclosporine, 1247
CIDERMEX, 1397, 1457
Cidofovir, 1165
CIFLOX, 1014
Cilastatine, 981
Cilazapril, 59
CILEST, 711
CILOXAN, 1399, 1403
Cimétidine, 531
Cinacalcet, 465
Cinchocaïne, 601
Cinchonidine, 1089
Cinchonine, 1089
CIPRALAN, 155
Ciprofibrate, 479
Ciprofloxacine,
Maladies infectieuses, 1014
Ophtalmologie, 1399, 1403
Cirrhose,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 660
alcoolique, 660
biliaire primitive, 672
compliquée, 662
non compliquée, 660
post-hépatitique B, 634
post-hépatitique C, 648
post-hépatitique Delta, 634
Cisplatine, 823
CISPLATYL, 823
Citalopram, 1789
Citrate
de clomifène, 749
de clomifène, 749
DE POTASSIUM OFFICINAL, 2107
de sodium et de potassium, 2107
et laurylsulfoacétate de sodium, 565
Citroflavonoïdes, 242
CIVD (coagulation intravasculaire disséminée), 899
CIVIGEL, 1462
Cladribine, 814
CLAFORAN, 988
CLAMOXYL, 970
CLARADOL, 1878
500 CAFÉINE, 1882
CODÉINE, 1880
CLARAMID, 1000
CLARINASE REPETABS, 1508
Clarithromycine, 1002
CLARITYNE, 337
Classification,
de Child-Pugh, 660
de De Bakey, 237
de Dukes, 586
de Durie et Salmon (myélome multiple), 872
de Forrest, 686
de Hunt et Hess (hémorragies méningées), 1263
de la BPCO, 1698
de Leriche et Fontaine, 226
de Lown, 175
de Savary-Miller, 512
de Shumway, 237
de Touboul, 143
de Vaughan-Williams, 143
des antiarythmiques, 143
des neuroleptiques, 1813
des principales épilepsies, 1278
FIGO (tumeurs de l'ovaire), 850
NYHA, 57
sida, 1116
TNM,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 586
Hématologie — Oncologie, 856
Pneumologie, 1735-1736
CLASTOBAN, 2063
CLAVENTIN, 976
CLIMARA, 740
CLIMASTON, 742
CLIMÈNE, 742
CLIMODIENE, 742
Clindamycine, 1004
percutanée, 259
CLINDAMYCINE STRAGEN, 259
CLIPTOL, 1912
Clobazam,
Neurologie, 1275
Psychiatrie, 1765
Clobétasol propionate, 271
Clodronate disodique, 2063
Clofarabine, 814
CLOMID, 749
Clomipramine, 1831
Clonazépam,

Neurologie, 1275
Pédiatrie, 1567
Psychiatrie, 1765
Clonidine, 211
Clopamide, 224
Clopidogrel,
Cardiologie, 27
Neurologie, 1271
CLOPIXOL, 1799
ACTION PROLONGÉE, 1809
ACTION SEMI-PROLONGÉE, 1809
Clorazépate, 1783
dipotassique, 1765
Clostridium,
difficile, **538**
perfringens, **540**
tetani, 1178
Clotiazépam, 1771
Cloxacilline, 974
Clozapine, 1807
Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), 899
COAPROVEL, 223
COCA-COLA (non light), 536
Coccygodynie, 2020
Codéine,
Pneumologie, 1745
Rhumatologie — Orthopédie, 1880, 1883
Codéthyline (ou éthylmorphine), 1745
CODOLIPRANE, 1880
Cœliaque (maladie), 1604
COKENZEN, 222
Col de l'utérus (cancer du), 854
Colchicine, 1963
OPOCALCIUM, 1963
COLCHIMAX, 1963
Colestyramine, 477
COLIMYCINE, 1031
Colique
hépatique, 614
néphrétique, 2084
salivaire, 1550
Colistine,
Maladies infectieuses, 1031
Ophtalmologie, 1456
Colite
collagène, 584
lymphocytaire, 584
pseudo-membraneuse, 542
COLLODION SALICYLÉ, 323
COLLU-HEXTRIL, 1525
COLLUNOVAR, 1525, 1527
Collyre
alpha-2-adrénergique, 1433
analogue de la prostaglandine F2-alpha, 1435
anti-allergique, 1404
antibiotique, 1399
antiglaucomateux, 1427
alpha-2-adrénergique, 1433
bêta-bloquants, 1428
inhibiteur de l'anhydrase carbonique, 1432
myotique, 1427
parasympathicomimétique, 1427
sympathomimétique, 1434
antihistaminique H1, 1406
anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), 1393
anti-œdémateux, 1391
antiseptique pour lavage oculaire, 1409
bêta-bloquant, 1428
corticoïde, 1456
inhibiteur de l'anhydrase carbonique, 1432
mydriatique, 1453
myotique, 1427
parasympathicomimétique (myotiques), 1427
pour œil sec, 1461
sympathomimétique, 1434
Côlon (cancer du), 586
Colopathie fonctionnelle, 558
Colorants, 352
COLPOSEPTINE, 744
COLPOTROPHINE, 744
COLPRONE, 727
COLTRAMYL, 1943
Coma,
Endocrinologie, 360
Intoxications, 925
Neurologie, 1265
acidocétosique, 360
acidose lactique, 366
éthylique, 1362
hyperosmolaire, 366
hypopituitaire, 423
hypothyroïdien, 454
COMBANTRIN, 1097
COMBIGAN, 1433

COMBIVIR, 1121, 1126
COMPETACT, 387
Complexe de chlorure de sodium et d'argent, 547
Complications
mécaniques (infarctus du myocarde), 54
rythmiques (infarctus du myocarde), 52
Comportement alimentaire (trouble du), 1854
Compulsions, 1786
COMTAN, 1338
Concentrés globulaires, 604
CONCERTA LP, 1571
Conduction (troubles de), 182
CONDYLINE, 327
Confusion mentale, 1828
Conjonctivite, 1398
allergique, 1402
bactérienne, 1398
du nouveau-né et du nourrisson, 1400
infectieuse, 1398
sécheresse oculaire, 1402
virale, 1400
Conn (syndrome de), 432
Constipation, 554
de l'enfant, 1598
Contraception,
hormonale, 710
non hormonale, 722
CONTRACNE, 260
CONTRAMAL, 1895
CONTRATHION, 959
Convulsion fébrile, 1562
Cooley (maladie de), 903
COOLMETEC, 222
COPAXONE, 1355
COPEGUS, 652
Coqueluche, 1052
vaccin, 1052
CORDARONE, 159
CORDIPATCH, 13
CO-RENITEC, 59, 219
CORGARD, 22
Cornage, 1532
Corne cutanée, 326
COROTROPE, 81
Corps
de l'utérus (cancer du), 855
étranger de l'oreille, 1492
étranger des voies aériennes, 1540
étranger oculaire, 1446
CORTANCYL, 1916
CORTICÉTINE, 1486
Corticoïde, 311
collyre, 1456
dermocorticoïde, 271
infiltration, 1919
inhalé, 1683
associations, 1689
oral, 1916
par voie nasale, 1503
parentéral, 1923
pommade ophtalmique, 1397, 1457
Corticosurrénalome, 430
Corticothérapie générale, 1914
Corticothérapie locale infiltrations, 1918
CORTISEDERMYL, 278
Cortivazol, 1919
CORVASAL, 15
INTRAVEINEUX, 33
Corynebacterium minutissimum, 289
Coryza, 1500
COSOPT, 1432
COTAREG, 221
COTEVETEN, 223
COTRIATEC, 220
Cotrimoxazole, 1020
COUMADINE, 136
Coumarine, 953
COVERSYL, 61
Coxarthrose, 1936
Coxibs, 1909
COZAAR, 214
Crampes, 1378
CRÈME DE DALIBOUR (sans camphre), 354
Crème spermicide, 723
CRÉON, 609
CRESTOR, 473
Crise
cholinergique, 1376
migraineuse, 1300
myasthénique, 1376
Critères,
d'admission en réanimation, 922
de Light, 1732
CRIXIVAN, 1135
Crohn (maladie de), 566
CROMABAK, 1404
CROMÉDIL, 1404

Cromoglycate
de sodium, 1404
disodique, 1505
CROMOPTIC, 1404
CROMOSOFT, 1405
Cruralgie, 1952
Cryo-éveinage, 244
Cryptorchidie, 1612
CURACNÉ Gé, 260
Cure CHIVA, 244
Curiethérapie, 1537
Cushing
(maladie de), 430
(syndrome de), 430
CUTACNYL, 257
CUTISAN, 347
Cvaccin anticoquelucheux, 1180
Cyamémazine, 1795
Cyanocobalamine,
Hématologie – Oncologie, 895
Ophtalmologie, 1439
CYCLADOL, 1906
Cyclamate, 1526
CYCLÉANE, 716
CYCLO 3 FORT, 242
Cyclodestruction, 1426
Cyclopentolate, 1453
Cyclophosphamide, 808
Cyclopyrrolone, 1783
CYMÉVAN, 1162
CYNOMEL, 453
Cyprotérone,
Gynécologie – Obstétrique, 713, 742
Urologie, 2075
acétate,
Dermatologie, 263
Endocrinologie, 441
Cystadénocarcinome, 668
Cysticercose, 1100
Cystine, 1506
Cystinique (lithiase), 2108
Cystite
aiguë,
de l'enfant, 1617
infectieuse, 2086
et grossesse, 770
Cytarabine, 816
CYTÉAL, 351
CYTOTEC, 527
Dabigatran étexilate, 125
Dacarbazine, 808
Dacryocystite aiguë, 1408
DACRYOSÉRUM, 1410
DACUDOSES, 1410
DAFALGAN, 1878
CODÉINE, 1880
DAFLON, 242
DAIVOBET, 311
DAIVONEX, 311
DAKIN COOPER, 346
DAKTARIN,
Dermatologie, 301
Maladies infectieuses, 1046
ORL – Stomatologie, 1528
DALACINE, 1004
T TOPIC, 259
Dalfopristine, 1007
Daltéparine sodique, 113
Danaparoïde, 133
DANTRIUM, 1349
Dantrolène, 1349
DAONIL, 381
DAONIL FAIBLE, 381
Darbépoétine alpha, 891
Darbepoïétine, 1238
Darunavir, 1134
Dasatinib, 883
Daunorubicine, 818
DAUNOXOME, 818
De Bakey (classification de), 237
De Quervain (thyroïdite), 458
Débit expiratoire de pointe, 1760
DÉBRIDAT, 615
DÉCALOGIFLOX, 1015
DÉCAPEPTYL,
Gynécologie – Obstétrique, 756
Pédiatrie, 1637
Urologie, 2076
LP,
Gynécologie – Obstétrique, 756
Urologie, 2076
Déchirure musculaire, 2058
Décollement de rétine, 1412
Décongestionnants nasaux, 1507
en inhalations, 1507
en pulvérisations nasales, 1511
par voie orale, 1508
DECTANCYL, 1916
DÉDROGYL, 2054
DÉFANYL, 1833
Déférasirox, 904
Déféripprone, 904

Déféroxamine,
Gastro-entérologie — Hépatologie, **659**
Hématologie — Oncologie, **904**
Dégénérescence
maculaire liée à l'âge (DMLA), 1414
maligne bronchopulmonaire, 1728
DELABARRE, 1531
DÉLIDOSE, 741
DELIPROCT, 601
Délirant persistant (trouble), 1792
Délires, 1822-1823
Delirium tremens, 1363
Délivrance (hémorragies), 786
DELURSAN, 674
Démence, 1342
DENSICAL,
Pédiatrie, 1631
Rhumatologie — Orthopédie, **2035**
VITAMINE D3, **2043**
Dentaires (foyers infectieux), 1542
Dentinite, 1542
DÉPAKINE,
Neurologie, **1277**
Pédiatrie, **1567**
CHRONO, **1277**
DÉPAKOTE,
Neurologie, **1277**
Psychiatrie, **1849**
DÉPAMIDE, **1849**
Dépistage des polypes colonrectaux, **593**
DÉPO-MÉDROL, 1919
DÉPO-PROVÉRA, **720**
DÉPRÉNYL, **1334**
Dépression, 1834
DÉRINOX, 1511
Dérivés
coumariniques, 136
de la quinine, 1379
de la vitamine A, 251, 260
de l'ergot de seigle, 1301
de l'indanedione, 136
des tricycliques, 1305
du zinc, 262
nitrés,
d'action immédiate, 9
d'action prolongée, 11
d'action prolongée formes orales, 11
d'action prolongée formes percutanées, 13
formes injectables, 31
retards, 11
thiolés, 1983
DERMACIDE, **354**
DERMAGOR BETACADE, **315**
DERMASPRAID ANTISEPTIQUE, **351**
Dermatite
atopique, 272
séborrhéique, 264
Dermatomyosite, 2007
Dermatophytes, **302**
Dermatophyties, 302
des plis (intertrigo) pied d'athlète, 302
DERMESTRIL, **740**
DERMESTRIL SEPTEM, **740**
Dermite irritative, 291
DERMOBACTER, **351**
Dermocorticoïde, 271
de niveau I, 278
de niveau II, 273
de niveau III, 277
de niveau IV, 271
règles de prescription, **278**
DERMOCUIVRE, **354**
DERMOFENAC DEMANGEAISON, **278**
DERMOVAL, **271**
DEROXAT, **1787**
DÉSERNIL SANDOZ, **1307**
DESFÉRAL,
Gastro-entérologie — Hépatologie, **659**
Hématologie — Oncologie, **904**
Déshydratation, 1600
extracellulaire, 1218
DÉSINTEX, **1506**
Désintoxication alcoolique, 1825
Désirudine, **124**
Desloratadine, **337**
Desmodontite
aiguë, 1542
chronique, 1544
Desmopressine,
Endocrinologie, **413**
Hématologie — Oncologie, **917**
DÉSOCORT, **1486**
Désogestrel, **716**, **718**
DÉSOMÉDINE,
Ophtalmologie, **1409**
ORL — Stomatologie, **1513**
Désonide, **277**
Désoxycortone,
Endocrinologie, **427**
Pédiatrie, **1629**

DETENSIEL, 19
Détergents anioniques, 354
DÉTICÈNE, 808
DÉTRUSITOL, 2103
DÉTURGYLONE, 1511
Développement psychomoteur du nourrisson et de l'enfant, 1668
DEXAGRANE, 1456
DEXAMBUTOL, 1723
Dexaméthasone,
Ophtalmologie, 1397, 1456-1457
ORL — Stomatologie, 1485-1486
Rhumatologie — Orthopédie, 1916
CHAUVIN, 1456
Dexchlorphéniramine, 341
DEXEF, 982
DEXIR, 1745
DEXTROCIDINE, 1745
Dextrométhorphane, 1745
Dextropropoxyphène, 1881, 1883
Diabète,
autocontrôle, 400
complications, 392
de l'enfant, 1621
de type 1, 368
de type 2, 377
Diabéte rétinopathie, RD, 1447
éducation, 398
et chirurgie, 396
et grossesse,
Endocrinologie, 397
Gynécologie — Obstétrique, 780
gestationnel, 397
insipide, 412
insulinodépendant, 368
insulinonécessitant, 382
insulinorequérant, 382
microangiopathie, 392
neuropathie, 394
non insulino-dépendant (DNID), 377
sucré, 360
acidocétose, 360
acidose lactique, 366
cétoacidose 3 premières heures, 360
cétoacidose après la 3e heure, 362
coma hyperosmolaire, 366
inaugural non compliqué (DID), 368
Diacerhéine, 1927
Diacétylcystéine, 1749
DIAFURYL, 539
DIAFUSOR, 13
Dialyse, 1240
DIAMICRON, 383
DIAMOX, 1423
DIANE 35,
Dermatologie, 263
Gynécologie — Obstétrique, 713
DI-ANTALVIC, 1881
DIARETYL, 537
Diarrhée
aiguë,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 534
Pédiatrie, 1600
bactérienne, 538
des antibiotiques, 542
déshydratation, 1600
du voyageur, 546
intoxications alimentaires, 540
des antibiotiques, 542
du voyageur, 546
sida, 1169
DIASEPTYL, 349
DIASTABOL, 386
Diazépam,
Neurologie, 1275
Pédiatrie, 1565
Psychiatrie, 1767
Diazoxide, 485
Dibenzodiazépine, 1807
Dibenzo-oxazépine, 1805
DICETEL, 617
Diclofénac, 1903, 1911
collyre, 1393
DID (diabète sucré inaugural non compliqué), 368
Didanosine (ou ddI), 1123
DIDRONEL, 2031, 2045
DIERGO SPRAY, 1301
Diéthylstilbestrol, 2079
DIFFERINE, 251
DIFFU-K, 1207
Diflucortolone, 324
valérate, 273
Difluprednate, 273, 277
DIFRAREL, 242
DIGAOL, 1428
Digitaliques, 147
intoxication, 149
Digoxine, 147
DIGOXINE NATIVELLE, 147
Dihexyvérine, 621

DI-HYDAN,
Neurologie, 1281
Pédiatrie, 1565
Dihydralazine, 209
Dihydrate d'érythromycine, 998
Dihydroergocryptine, 2101
DIHYDROERGOTAMINE, 1301
Dihydroergotamine
injectable, 1301
par voie orale, 1303
pernasale, 1301
DILANTIN,
Neurologie, 1281
Pédiatrie, 1565
DILATRANE, 1693
AP, 1693
Diltiazem, 196
DIMÉGAN, 341
Dimenhydrinate, 691
Dimercaprol, 1641
DIMETANE, 1746
Diméticone, 1391
DIOALGO, 1881
DIO-Gé, 241
DIOVÉNOR, 241
DIPENTUM, 567
Diphénhydramine,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 691
ORL — Stomatologie, 1509
Diphényl-butyl-pipéridine, 1805
Diphtérique (angine), 1523
Diphyllobothrium latum, 1100
DIPIPÉRON, 1803
Dipivéfrine, 1434
DIPROLÈNE, 271
DIPROSALIC, 325
DIPROSONE, 273
DIPROSTÈNE, 1919
Dipyridamole,
Cardiologie, 27
Neurologie, 1271
Dirithromycine, 1000
DISCOTRINE, 13
Disjonction naso-ethmoïdo-frontale, 1549
Disopyramide, 151
Dispositifs intra-utérins (DIU ou stérilets), 725
Dissection aortique, 236
DISTILBÈNE, 2079
Disulfirame, 1827
DITROPAN, 2103
Diurétiques, 1211
antialdostérone, 1215
de l'anse, 1211
en association,
Cardiologie, 218, 224-225
Néphrologie, 1216
hyperkaliémiants, 1216
hypokaliémie, 1210
thiazidique, 1216
thiazidiques, 1214
en association, 219, 221
Divalproate de sodium, 1849
Diverticule de Zencker, 503
Diverticulite, 597
Diverticulose, 596
colique compliquée, 597
colique non compliquée, 596
DIVINA, 742
Dix-Hallpike (manœuvre de), 1470
DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge), 1414
DNID (diabète non insulino-dépendant), 377
Dobutamine, 85
DOBUTAMINE DAKOTA PHARM, 85
Docétaxel, 825
Docusate
de sodium, 564
sodique, 565
DODÉCAVIT, 895
DOGMATIL, 1801
Dolasétron, 803
DOLIPRANE,
Pédiatrie, 1559
Rhumatologie — Orthopédie, 1878
DOLIRHUMEPRO, 1509
DOLITABS, 1878
DOLKO,
Pédiatrie, 1559
Rhumatologie — Orthopédie, 1878
Dompéridone,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 509
Pédiatrie, 1609
Donépézil, 1343
DONORMYL, 1783
Donovanose, 296
Dopamine, 87
PIERRE FABRE, 87
DOPERGINE,
Endocrinologie, 415

Neurologie, 1325
Dorsago, 1944
Dorsalgies chroniques, 1944
Dorsarthrose, 1944
Dorzolamide,
Ophtalmologie, 1432
DOSISEPTINE, 350
DOSTINEX, 415
Dosulépine, 1833
Douleur,
Hématologie — Oncologie, 841
Pédiatrie, 1568
aiguë, 1870
cancer, 839
chronique, 1871
de l'enfant, 1568
dorsale, 1944
rhumatologie, 1870
Doxazosine, 2094
Doxépine, 1833
DOXIUM, 243
Doxorubicine, 818
Doxycycline, 1010
Doxylamine, 1783
ORL, 1509
psychiatrie, 1783
(nuit), 1509
Drainage,
d'un pneumothorax, 1731
rhinopharyngé, 1498
DRAMAMINE, 691
Drépanocytose, 902
Dressler (syndrome de), 56
DRILL,
ORL — Stomatologie, 1526
Pneumologie, 1745
DRIPTANE-Gé, 2103
DROLEPTAN, 1803
Dropéridol, 1803
Drospirénone, 713, 743
DT POLIO, 1182
Dukes (classification de), 586
DULCILARMES, 1461
DUOFILM, 323
DUOTRAV, 1436
DUOVA, 742
DUPHALAC, 555
DUPHASTON, 735
DUREX GOSSAMER, 723
Durie et Salmon (classification des myélomes multiples), 872
DUROGÉSIC, 1890
DUROLANE, 1933
DUSPATALIN, 615
Dutastéride, 2093
Dydrogestérone, 735
DYNABAC, 1000
DYSALFA, 2094
Dyschésie rectale, 556
Dysentrie amibienne, 1032
Dysérection, 2096
Dysfonction érectile, 2096
Dysidrose, 276
Dyskaliémies, 1202
mécanisme, 1202
Dysphagie, 1532
Dyspnée laryngée
aiguë, 1642
du nourrisson, 1532
de moins de 6 mois, 1532
de plus de 6 mois, 1534
DYSPORT, 1341
Dystonies focales, 1340
primitives, 1340
Dystrophie musculaire de Duchenne, 1372
Eau de mer stérile
hypertonique, 1501
isotonique, 1501
EAU OXYGÉNÉE GILBERT, 352
Eau stérile isotonique, 1501
EAUX DE VICHY, 2107
Ébastine, 337
EBIXA, 1345
ECAZIDE, 59, 219
Échelle,
de Karnofsky, 1760
ECOG, 1760
OMS, 1760
Éclampsie, 769
ECOBEC, 1683
ECOG (échelle), 1760
Éconazole,
Dermatologie, 303
Gynécologie — Obstétrique, 699
ECOVITAMINE B12, 1439
Ectropion, 1420
Eczéma, 270
atopique, 272
constitutionnel, 272
de contact, 270
EDEX, 2099

EDTA calcique (ou calcium édétate de sodium), 1641
ÉDUCTYL, 565
Éfavirenz, 1142
EFEZIAL, 715
EFFACNÉ, 257
EFFEDERM, 251
EFFERALGAN,
Pédiatrie, 1559
Rhumatologie — Orthopédie, 1878
CODÉINÉ, 1880
Effet,
idiosyncrasique, 153
Wolff-Chaïkoff, 450
EFFEXOR, 1835
EFFICORT, 275
EFFIZINC, 262
EFUDIX,
Dermatologie, 327
Hématologie — Oncologie, 816
ÉGÉRY, 998
ÉLASE, 332
ÉLAVIL, 1831
ELDISINE, 820
Élétriptan, 1310
ELIGARD, 2076
ELISOR, 471
Élongation musculaire, 2058
ELOXATINE, 823
ELSEP, 1357
ÉLUDRIL, 1526
EMADINE, 1406
Embolie pulmonaire, 126
EME (état de mal épileptique), 1280
Émédastine, 1406
EMEND, 806
Émollients, 275
Emtricitabine, 1129, 1130
EMTRIVA, 1129
Énalapril, 59, 219
ENANTONE LP,
Gynécologie — Obstétrique, 756
Pédiatrie, 1637
Urologie, 2076
ENBREL, 1985
Encéphalite herpétique,
Maladies infectieuses, 1062
Neurologie, 1296
Encéphalopathie
de Gayet-Wernicke, 1363
de Marchiafava-Bignami, 1363
hépatique, 665
Encombrement respiratoire, 1744
Encoprésie, 1599
Endartériectomie, 1272
Endobrachyœsophage, 514
Endocardite
candidosique, 1038
infectieuse, 102
Endométriose, 726
Endoscopie digestive basse, 560
ENDOTÉLON, 243
ENDOXAN ASTA, 808
Enfant (sévices), 1670
Enfuvirtide, 1139
Énoxacine, 1015
Énoxaparine sodique, 117
Énoximone (dérivé de l'imidazolone), 81
ENOXOR, 1015
Entacapone, 1338
Entamœba histolytica, 1032
Entécavir, 635
ENTOCORT, 571
Entropion, 1420
Énurésie, 1619
Envenimations par morsure de serpents, 956
ÉOSINE AQUEUSE, 352
Épanchement pleural liquidien, 1732
Éphédrine, 1475, 1511
ÉPHYDION, 1745
Épicondylite, 2010
Épididymite, 2090
EPIDUO, 251
Épiglottie, 1642
Épiglottite aiguë, 1535
Épilepsie, 1274
de l'enfant et du nourrisson, 1564
et grossesse, 1282
généralisée de type petit mal, 1276
généralisée tonicoclonique, 1274
partielle, 1276
pharmaco-résistantes, 1278
principales (classification), 1278
Épine calcanéenne, 2012
Épinéphrine (ou adrénaline), 89
EPINITRIL, 13
Épiphysite, 2056
Épirubicine, 818
Épisclérites, 1448
Épisode dépressif majeur, 1834
Épistaxis, 1494

Epithelioma
basocellulaire, 328
spinocellulaire, 328
EPITOMAX, 1291
EPITOPIC, 273, 277
ÉPIVIR, 1126
Éplérénone, 1215
Époétine
hématologie-oncologie,
alpha, 891
bêta, 891
néphrologie
alpha, 1237
bêta, 1237
Éponge spermicide, 723
Épreuves de Rinne et de Weber, 1490
EPREX,
Hématologie — Oncologie, 891
Néphrologie, 1237
Éprosartan, 216, 223
EPTAVIT, 2043
Eptifibatide, 37
ÉQUANIL, 1777
ERBITUX, 827
ERCÉFURYL, 539
Erdostéine, 1750
Érection (trouble de l'), 2096
Ergocalciférol (ou vitamine D2), 2053
Ergotamine tartrate, 1301
Ergotisme aigu, 1306
Erlotinib, 833
ÉRY nourrisson, 998
ERYFLUID, 259
ÉRY-Gé, 998
ERYLIK, 259
Érysipèle, 288
Érythrasma, 289, 291
ÉRYTHROCINE, 998-999
Érythrodermie de Leiner-Moussous, 265
ÉRYTHROGEL, 259
Érythromycine, 255
BAILLEUL, 259
en association, 259
percutanée, 259
Érythropoïétine humaine,
Hématologie — Oncologie, 891
Néphrologie, 1237
ESBERIVEN FORT, 241
Escherichia coli entéro-invasif, 538
Escitalopram, 1789
ESIDREX, 1214
ESKAZOLE, 1099
Ésoméprazole, 523
ESPÉRAL, 1827
ESSENCE
ALGÉRIENNE, 1507
Essence
de bergamote, 1513
Estazolam, 1781
Estomac (cancer de l'), 517
ESTRACYT, 2079
ESTRADERM TTS, 740
Estradiol, 743
17 bêta, 740-743
(per os), 737
Estramustine, 2079
ESTRAPATCH, 741
ESTREVA, 737, 740
Estriol, 744
ESTROFEM, 737
Étanercept, 1985
État de mal
épileptique (EME), 1280
migraineux, 1306
État maniaque, 1846
Éthambutol, 1723
Éthanol, 1410
Éthinylestradiol, 711-716, 737
ÉTHINYL-ŒSTRADIOL EFFIK, 737
Ethmoïdite aiguë de l'enfant, 1499
Éthosuximide, 1283
Éthylsuccinate d'érythromycine, 998
Étidronate disodique, 2031, 2045
Étifoxine, 1777
ETIOVEN, 243
Étodolac, 1904
Étonogestrel, 716
Étoposide, 822
Étravirine, 1143
EUCALCIC, 1234
Eucalyptol, 1507, 1527
Eucalyptus, 1506, 1507
EULEXINE, 2075
EUPANTOL, 521
EUPHON, 1745
EUPHYLLINE, 1693
EUPRESSYL, 208
EURELIX, 1211
EUROBIOL, 609
EURONAC, 1439
EUTHYRAL, 453

EUVANOL spray, 1513
Évaluation d'une démence, 1347
EVANECIA, 715
EVÉPAR, 263
Évérolimus, 1253
EVISTA, 2041
EVOLTRA, 814
EVRA, 716
Exacerbations, 1706
EXACOR, 155
EXACYL, 141
EXELON, 1343
Exemestane, 2071
Exenatide, 389
EXFORGE, 223
EXJADE, 904
EXOCINE, 1399
EXOMUC, 1749
Exophtalmie sévère, 446
EXOSEPTOPLIX, 350
Exposition au sang, 1172
EXTAVIA, 1351
EXTENCILLINE, 968
EXTOVYL, 1471
Extraits pancréatiques, 609
Extrasystolie ventriculaire, 175
Extravasation chimiothérapie, 801
Ézétimibe, 482
EZETROL, 482
Facteur antihémophilique
A cryodesséché, 907
A recombinant, 907
B cryodesséché, 909
Facteurs
antihémophiliques, 907
de croissance granulocytaire, 897
Famciclovir, 1061
Famotidine, 529
FARLUTAL,
Hématologie — Oncologie, 851
Rhumatologie — Orthopédie, 2072
RETARD, 851
FARMORUBICINE, 818
FASIGYNE,
Gynécologie — Obstétrique, 702
Maladies infectieuses, 1023
FASLODEX, 848
FAZOL,
Dermatologie, 301, 303
Gynécologie — Obstétrique, 699
FÉBRECTOL, 1559
Fécalome, 556
Fécondation in vitro (FIV), 750
Fédération des stomisés de France, 592
FELDÈNE, 1906
FELIXITA, 715
Félodipine, 202, 225
FÉMARA, 849
Fémoro-patellaire (syndrome), 1935
FEMSEPT, 740
FEMSEPTCOMBI, 743
FEMSEPTEVO, 743
Fénofibrate, 479
Fénotérol, 1705
Fénoxazoline, 1511
Fenspiride, 1707
Fentanyl, 1890
Fenticonazole,
Dermatologie, 301
Gynécologie — Obstétrique, 699
Fer, 887
et vitamine C oral (sulfate), 887
injectable, 887
seul oral (sel ferreux), 887
Ferédétate de sodium, 887
Férédétate de sodium, 1597
FERO-GRAD VITAMINÉ C 500, 887
FERRIPROX, 904
FERROSTRANE,
Hématologie — Oncologie, 887
Pédiatrie, 1597
FERVEX, 1509
FERVEX ENFANT, 1509
Fexofénadine, 339
Fibrates, 479
Fibres
alimentaires, 563
diététiques, 563
Fibrome, 730
Fibromyalgie, 2019
Fiessinger-Leroy-Reiter (syndrome de), 1997
Fièvre
chez l'enfant, 1558
convulsions, 1563
jaune vaccin, 1192
FIGO (classification des tumeurs de l'ovaire), 850
Filgrastime, 897
FINACEA, 259
Finastéride,
Dermatologie, 269

Urologie, 2093
Fissure anale, 602
Fitzpatrick (phototypes), 318
FIV (fécondation in vitro), 750
FIVASA, 567
FIXICAL VITAMINE D3, 2043
FLAGYL,
Gynécologie — Obstétrique, 701-702
Maladies infectieuses, 1022
FLAVAN, 242
Flavoxate, 2103
FLÉCAÏNE, 155
Flécaïnide, 155
FLECTOR, 1903, 1911
FLECTORTISSUGELEP, 1911
FLIXONASE, 1503
FLIXOTIDE, 1685
DISKUS, 1685
FLIXOVATE, 275
Floctafénine, 1886
FLODIL LP, 202
FLORINEF, 1629
FLOXYFRAL, 1789
FLUANXOL, 1799, 1809
Flubendazole, 1097
FLUCON, 1456
Fluconazole, 1044
Flucytosine, 1051
FLUDARA, 814
Fludarabine, 814
FLUDEX, 1214
Fludrocortisone,
Endocrinologie, 427
ORL — Stomatologie, 1486
FLUDROCORTISONE
ACÉTATE, 427
FLUIDABAK, 1461
Fluidifiants bronchiques, 1749
FLUIMUCIL,
Intoxications, 939
Pneumologie, 1749
Fluindione, 136
Flumazénil, 933
Fluméquine, 1013
Flunarizine, 1473
Flunisolide, 1503
Flunitrazépam, 1781
Fluocinolone, 1486
acétonide, 277
Fluocortolone, 277
FLUOGUM, 1543
Fluor dentaire, 1543
FLUOREX, 1543
Fluorométholone, 1456
Fluoroquinolone,
Maladies infectieuses, 1014, 1018
Ophtalmologie, 1399
Fluorouracile, 327
(ou 5-FU), 816
FLUORO-URACILE DAKOTA PHARM, 816
Fluorure
de calcium, 1543
DE CALCIUM CRINEX, 1543
de sodium, 1543
Fluoxétine, 1787
Flupentixol, 1799
action prolongée, 1809
Fluphénazine, 1797
action prolongée, 1811
Flurbiprofène,
Cardiologie, 27
Ophtalmologie, 1393
Rhumatologie — Orthopédie, 1904
Flutamide, 2075
Fluticasone,
Dermatologie, 275
ORL — Stomatologie, 1503
Pneumologie, 1685, 1689
Flutter auriculaire, 166
Fluvastatine, 473
FLUVERMAL, 1097
Fluvoxamine, 1789
FOCETRIA, 1058
Foie
(cancer du), 667
cancer primitif, 667
cancer secondaire, 668
tumeurs bénignes, 669
Folates, 893
Folinate de calcium, 893
FOLINATE DE CALCIUM
AGUETTANT, 893
DAKOTA, 893
Folinates, 893
FOLINORAL, 893
Follitropine
alpha, 754
bêta, 754
Fomépizole, 949
FOMÉPIZOLE AP-HP, 949
FONCITRIL, 2107
Fondaparinux sodique, 122

FONGAMIL, 301
FONGAREX, 699
FONGILEINE, 303
FONX, 301
FONZYLANE, 227
FORADIL, 1699
FORLAX, 555
FORMOAIR, 1699
Formotérol, 1689, 1699
Formule de Friedwald, 472
Forrest (classification de), 686
FORSTEO, 2050
FORTUM, 990
FORTUMSET, 990
FORTZAAR, 221
FOSAMAX, 2045
Fosamprénavir, 1136
FOSAVANCE, 2045
Foscarnet sodique, 1163
FOSCAVIR, 1163
FOSFOCINE, 1029
Fosfomycine, 1029
Fosinopril, 61
Fosphénytoïne, 1281
FOSRENOL, 1235
FOSTIMON, 753
Fotémustine, 808
Foyers infectieux dentaires, 1542
Fozinopril, 219
FOZIRETIC, 61, 219
FOZITEC, 61
FRACTAL, 473
Fracture
de la mandibule, 1546
de l'arcade zygomatique, 1548
des os propres du nez, 1549
du rocher, 1490
du sacrum, 2040
maxillo-malaire, 1549
FRAGMINE, 113
FRAKIDEX, 1456
Framycétine,
Ophtalmologie, 1401, 1456, 1457
ORL — Stomatologie, 1486
FRAXIPARINE, 115
FRAXODI, 115
Frey (syndrome de), 1552
Friedwald (formule de), 472
Frovatriptan, 1310
FUCIDINE,
Dermatologie, 287
Maladies infectieuses, 1028
FUCITHALMIC, 1401
Fulvestrant, 848
FUMAFER,
Hématologie — Oncologie, 887
Pédiatrie, 1597
Fumarate ferreux,
Hématologie — Oncologie, 887
Pédiatrie, 1597
FUNGIZONE,
Maladies infectieuses, 1041
ORL — Stomatologie, 1528
FURADANTINE, 2087
Furoncle, 289
Furosémide,
Cardiologie, 218
Néphrologie, 1211, 1216
Fusidique (acide), 1028
FUZEON, 1139
Gabapentine, 1288
GABITRIL, 1289
GAFA (glaucome aigu par fermeture de l'angle), 1422
Gaïacol, 1507
Galantamine, 1343
Gale, 280
Gammapathie monoclonale, 872
GAMMATÉTANOS, 1183
Ganciclovir, 1162
GANFORT, 1436
Ganirélix, 757
GAOPTOL UNIDOSES, 1428
GARDASIL, 707
GARDÉNAL,
Neurologie, 1279
Pédiatrie, 1565
Gastrinome, 516
Gastro-entérites, 1600
GASTROPULGITE, 532, 559
GAVISCON, 511
Gaz de combat (intoxications), 958
GCAO (glaucome chronique à angle ouvert), 1424
Gel
anti-inflammatoire, 1911
antireflux, 511
pour œil sec, 1461
GELDÈNE, 1911
Gélineau (syndrome de), 1380
GEL-LARMES, 1462
GELOX, 532
GELTIM, 1428

Gemcitabine, 816
Gemfibrozil, 479
GEMZAR, 816
GENAC, 1439
GENOTONORM, 419
GENTALLINE,
Maladies infectieuses, 994
Ophtalmologie, 1399
Gentamicine,
Maladies infectieuses, 994
Ophtalmologie, 1399, 1401
pommade, 1403
Géranium, 1513
GES 45, 1601
Gestodène, 715, 742
Ginkgo biloba, 231
Ginko biloba, 242
GINKOR FORT, 242
GIVALEX, 1528
Glasgow (score de), 1265
Glaucome, 1422
aigu par fermeture de l'angle (GAFA), 1422
chronique à angle ouvert (GCAO), 1424
congénital, 1426
Glibenclamide,
Endocrinologie, 381, 387
GLIBÉNÈSE, 381
Glibornuride, 381
Gliclazide, 383
Glimépiride, 383
Glipizide, 381
Glitazones, 385
GLIVEC, 881
Glomérulonéphrite, 1243
Glossectomie, 1539
GLUCAGEN, 487
Glucagon, 487
GLUCANTIME, 1071
GLUCIDORAL, 383
Glucocorticoïde,
Endocrinologie, 425
Pédiatrie, 1627
Glucoheptonate de calcium, 1631
Gluconate, 1631
de calcium, 1633
de potassium, 1208
Gluconolactate, 1633
GLUCOPHAGE, 379
GLUCOR, 386
GLUCOVANCE, 387
Gluten (régime sans), 550
GLUTRIL, 381
Glycémie capillaire, 403
Glycémie capillaire autopiqueurs autopiqueurs, 406
Glycémie capillaire lancettes lancettes, 407
Glycémie capillaire lecteurs lecteurs, 403
Glycérine, 565
Glycérol, 245
Glycols (intoxications), 948
Glycopeptides, 1024
Glycosurie (bandelettes), 401
GLYCO-THYMOLINE 55, 1527
GLYPRESSINE, 683
Goitre, 462
multinodulaire, 448, 463
nodules, 462
simple, 462
GOMENOL, 1507
Goménol,
Neurologie, 1379
ORL — Stomatologie, 1495, 1513
Gomme de sterculia, 563
Gonadoréline acétate, 751
Gonadotrophine
chorionique,
Gynécologie — Obstétrique, 753
Pédiatrie, 1613
hCG (activité LH), 1613
humaine,
Gynécologie — Obstétrique, 753
Pédiatrie, 1613
recombinante, 754
ménopausique (ou HMG ou ménotropine), 753
GONAL-F, 754
GONAPEPTYL, 2076
Gonarthrose, 1928
Gonococcie (IST), 296
Goséréline, 2076
Goudron, 315
shampooings à base de, 269
Gougerot-Sjögren (syndrome de), 1553
Goutte, 1962
(crise, insuffisance rénale chronique), 1233
auriculaires anesthésiques locaux, 1475

auriculaires céruminolytiques, 1493
règles diététiques, 1966
GRANIONS DE ZINC, 262
Granisétron, 803
GRANOCYTE, 897
Greffe de moelle, 900
Grippe
A (H1N1), 1054
A (vaccin), 1055
saisonnière, 1054
(vaccin), 1055
GRISÉFULINE, 309
Griséofulvine, 309
Grossesse, 764
accouchement, 784
diabète, 397
et cystite, 770
et diabète, 780
et épilepsie, 1282
et HTA, 768
et hypertension artérielle, 768
et infection urinaire, 770
et listériose, 771
et pyélonéphrite aiguë, 770
et rubéole, 774
et toxoplasmose, 772
extra-utérine, 760
hémorragie de la délivrance, 786
immunisation sanguine fœto-maternelle, 790
menace d'accouchement prématuré, 776
métrorragie,
du 1er trimestre, 758
du 3e trimestre, 783
Guaiétoline, 1750
GUÉTHURAL, 1750
Guillain-Barré (syndrome de), 1366
Guthrie (test de), 1664
GUTRON, 1339
GYDRELLE, 744
Gynécomasties, 438
GYNELLE 375, 725
GYNERGÈNE CAFÉINÉ, 1301
GYNO-DAKTARIN, 699
GYNOMYK, 699
GYNO-PEVARYL, 699
GYNO-TROSYD, 699
H.E.C., 1495
Hæmophilus influenzæ, 1709, 1710
HALDOL, 1803
HALDOL DÉCANOAS, 1811
HALFAN, 1087
Halofantrine, 1087
Halopéridol, 1803, 1811
forme prolongée, 1811
Hamamélis, 1495
HARMONET, 715
Hashimoto (thyroïdite), 458
HAVLANE, 1781
HAXIFAL, 982
HBPM (héparines de bas poids moléculaire), 113
hCG, 753
Heberden (nodosités de), 1926
HÉGOR, 283
Heimlich (manœuvre de),
Cardiologie, 86
ORL — Stomatologie, 1541
Helicobacter pylori, 520
HELIXATE, 907
Heller (intervention de), 502
HELLP syndrome, 769
Helminthiase, 1096
HELMINTOX, 1097
Hémagglutinine, 1053
Hémangio-endothéliome, 668
Hémangiome hépatique, 670
Hématémèse, 682
Hématome
extradural, 1260
rétroplacentaire, 783
sous-dural, 1261
Hémicellulose de psyllium, 563
HÉMI-DAONIL, 381
HEMIGOXINE NATIVELLE, 147
HÉMOCCULT II, 595
Hémochromatose, 658
génétique, 658
secondaire, 658
HÉMOFIL M, 907
Hémoglobinopathie, 902
drépanocytose, 902
thalassémies, 903
Hémophilie, 906
Hémoptysie, 1740
Hémorragie
de la délivrance, 786
digestive, 682
basse, 687
haute, 682
par hypertension portale, 662

diverticulaire, 599
méningée, 1262
par rupture d'anévrisme, 1262
méningée (classification de Hunt et Hess), 1263
sous-conjonctivale, 1437
Hémorroïdes, 600
Hémostatique
général, 141
nasal, 1495
Héparine
de bas poids moléculaire (HBPM), 113
non fractionnées, 129
standard,
par voie intraveineuse, 129
par voie sous-cutanée, 129
standards non fractionnées, 129
traitements apparentés à l', 122, 133
HÉPARINE CHOAY, 129
Hépatite
alcoolique aiguë, 666
auto-immune, 654
B (vaccin), 1674
C (BPC), 648
chronique Delta, 634
fulminante, 626
virale, 622
virale aiguë, 622
virale aiguë (BPC), 626
virale chronique B, 628
virale chronique C, 641
virale chronique Delta, 634
Hépatoblastome, 668
HEPSERA, 637
Heptaminol, 242
HERCEPTIN, 829
Hereditary non polyposis colorectal cancer (HNPCC), 593
Hernie salivaire, 1550
Herpès, 1060
encéphalite, 1062
génital,
Dermatologie, 296
Gynécologie — Obstétrique, 704
néonatal, 704
récurrences, 1062
Hespéridine méthylchalcone, 242
Hexamidine,
Dermatologie, 351
Ophtalmologie, 1409
ORL — Stomatologie, 1513, 1526
HEXAMIDINE GILBERT, 348
HEXAQUINE, 1379
HEXASPRAY, 1525
HEXASTAT, 807
HEXATRIONE, 1919
Hexétidine, 1525-1528, 1530
HEXOMÉDINE, 348
TRANSCUTANÉE, 348
HEXTRIL, 1527
HIBIDIL, 350
HIBISCRUB, 349
HIBITANE, 350
Hirschprung (maladie de), 1599
Hirsutisme, 440
HMG, 753
HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer), 593
Hodgkin (maladie de), 870
chimiothérapie, 871
HOLOXAN, 809
Homatropine, 1453
HOMÉOPLASMINE, 1495
Hoquet, 692
Hormone
de croissance, 419
parathyroïdienne, 2050
surrénalienne, 425
surrénalienne glucocorticoïde, 425
surrénalienne minéralocorticoïde, 427
thyroïdienne, 453
thyroïdienne pédiatrie, 1625
Horton (maladie de),
Ophtalmologie, 1444
Rhumatologie — Orthopédie, 2001
HTA
(hypertension artérielle), 188
de l'enfant, 1578
et grossesse, 768
HTIC (hypertension intercrânienne), 1258
Huile
de cade, 315
de paraffine (ou de vaseline), 557
DE PARAFFINE GILBERT, 557
de vaseline, 315
essentielle, 1507
essentielle de cade, 315
essentielle de cèdre, 315
GOMENOLÉE, 1495, 1513
soufrée, 1506

HUMALOG, 361
MIX, 367
Humeur (trouble de l'), 1830
HUMEX
FOURNIER, 1513, 1526
RHUME DES FOINS A LA BECLOMETASONE, 1503
HUMIRA, 1989
HUMOXAL, 1511
Hunt et Hess (classification des hémorragies méningées), 1263
HYALGAN, 1933
Hyaluronate de sodium, 1933
HYCAMTIN, 821
Hydantoïne, 1281
Hydarthrose post-traumatique, 2060
Hydatidose, 1064
HYDRACORT, 278
HYDRÊA, 816
Hydrochlorothiazide,
Cardiologie, 218-224
Néphrologie, 1214, 1216
HYDROCLONAZONE, 547
HYDROCORTANCYL, 1919
Hydrocortisone,
Dermatologie, 278
Endocrinologie, 425
Ophtalmologie, 1456
Pédiatrie, 1627
acéponate, 275
acétate, 278
butyrate, 275
KERAPHARM, 278
Hydroélectrolytiques (troubles), 1232
Hydromorphone, 1891
Hydrops endo-labyrinthique, 1470
Hydroquinidine chlorhydrate, 151
Hydroxocobalamine, 895
Hydroxychloroquine,
Dermatologie, 293
Rhumatologie — Orthopédie, 1971
Hydroxydes d'aluminium et de magnésium, 532
Hydroxypropylcellulose, 1461, 1463
Hydroxyurée (ou hydroxycarbamide), 816
Hydroxyzine,
Dermatologie, 341
Psychiatrie, 1777
Hygroma, 2016
Hylane (ou G-F20), 1933
HYLO-COMOD, 1462
HYLUPROTECT, 1462
Hymenolepsis nana, 1100
Hyménoptères (piqûres), 955
Hyperactivité (trouble déficitaire de l'attention) , 1570
Hyperandrogénie, 440
Hypercalcémie, 2062
Hypercalcémie myélome, 874
Hypercholestérolémie (type II a), 469
Hyperchylomicronémie, 478
Hypercorticisme, 430
Hyperglycémiants, 485
Hyperhydratation intracellulaire, 1220
HYPERIUM, 212
Hyperkaliémie, 1202, 1204
Hyperkinétique (syndrome), 1570
Hyperlipidémies, 469
hypercholestérolémies pures II a, 469
hypertriglycéridémies, 476
secondaires, 480
Hyperosmolaire (coma), 366
Hyperoxalurie, 2105
Hyperparathyroïdie, 464
Hyperplasie nodulaire
bilatérale, 430
focale, 670
Hyperprolactinémie, 414
Hypersialorrhée, 1532
Hypersomnies, 1784
Hypertension
artérielle,
(HTA), 188
crise aiguë hypertensive, 200
de l'enfant, 1578
essentielle de l'adulte en dehors de la grossesse, 188
et grossesse, 768
secondaire, 206
intercrânienne (HTIC), 1258
portale, 662
Hyperthyroïdie, 444, 448
tumorale, 448
Hypertriglycéridémies, 476
secondaires, 478
Hypertrophie prostatique bénigne, 2092
Hyperuricémie isolée, 1966
Hypnotiques, 1781
antihistaminiques, 1783
associations, 1783
benzodiazépiniques, 1781

cyclopyrrolones, 1783
imidazopyridines, 1783
Hypoglycémiants oraux, 379
association d'antidiabétiques, 387
biguanides, 379
glitazones, 385
inhibiteurs des a-glucosidases, 386
répaglidine, 388
sulfamides hypoglycémiants, 381
Hypoglycémie,
Endocrinologie, 484
Pédiatrie, 1623
Hypogonadismes, 434
Hypokaliémie, 1203, 1206
des diurétiques, 1210
Hypolipémiants, 471
acide nicotinique, 483
fibrates, 479
résines, 477
statines, 471
Hypomanie, 1830, 1846
Hypoparathyroïdie, 468
Hypopharynx (cancer), 1539
Hypopituitaire (coma), 423
Hypopituitarisme, 418
Hypothyroïdie, 452
de l'enfant,
Endocrinologie, 455
Pédiatrie, 1624
fruste, 455
iatrogène, 456
Hypromellose, 1461
Hystérie (névrose), 1792
HYTACAND, 222
HYTRINE, 2094
HYZAAR, 221
Ibandronate
de sodium, 2064
monosodique, 2047
Ibuprofène,
ORL — Stomatologie, 1508
Rhumatologie — Orthopédie, 1884, 1904, 1912
IBUTOP, 1912
ICAZ LP, 202
Ictère du nouveau-né, 1662
IDARAC, 1886
Idarubicine, 819
IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion),
Cardiologie, 59
Néphrologie, 1230
en association avec inhibiteur calcique, 225
en association avec inhibiteur thiazidique, 219
Ifenprodil, 232
Ifosfamide, 809
IKARAN, 1303
IKOREL, 16
ILOMÉDINE, 232
Iloprost, 232
IMAO, 1835
Imatinib, 881
IMC (Indice de masse corporelle), 488
IMEGUL, 563
Imidazopyridine, 1783
IMIGRANE, 1309
IMIJECT, 1309
Imipénème, 981
Imipramine, 1831
Imiquimod, 298
IMMUGRIP, 1058
Immunisation sanguine fœto-maternelle, 790
Immunoglobuline
ANTI-HBs, 638
anti-VHA, 627
humaine anti-D (Rh), 791
humaines polyvalentes, pour administration extravasculaire, 1367
polyvalentes, 1367
anti-venimeuses, 957
spécifiques anti-hépatite A, 627
spécifiques anti-hépatite B, 638
tétaniques, 1183
TETANIQUES EQUINES PASTEUR, 1183
Immunomodulateur, 1355
Immuno-modulateur, 298
Immunosuppresseur,
Néphrologie, 1245
Neurologie, 1356, 1357
sélectif, 1356
IMODIUM, 537
IMOSEPTYL, 539
IMOSSELDUO, 537
IMOVANE, 1783
Impédancemétrie, 1480, 1490
Impétigo, 286
IMPLANON, 721
Implant étonogestrel, 721
IMPORTAL, 555
Impuissance masculine, 2096

IMUREL, 1245
Incontinence urinaire chez la femme, 2102
Indapamide,
Cardiologie, 220
Néphrologie, 1214
Index glycémique des aliments, 399
Indice,
algofonctionnel de Lequesne, 1925
de Best, 577
de Breslow, 329
de masse corporelle, 488
Indinavir, 1135
INDOBIOTIC, 1401
INDOCID, 1907
INDOCOLLYRE, 1393
Indoliques, 1907
Indométacine,
Ophtalmologie, 1401
Rhumatologie — Orthopédie, 1907
collyre, 1393
Indoramine, 1305
Inducteurs de l'ovulation
agonistes de la LH-RH, 751
analogues de la LH-RH, 756
citrate de clomifène, 749
INEGY, 482
INEXIUM, 523
INFANRIXHEXA, 1181
INFANRIXQUINTA, 1181
INFANRIXTETRA, 1180
Infarctus du myocarde (IDM), 42
aigu, 51
complications,
précoces, 52
tardives, 56
étendu au ventricule droit, 55
non compliqué, 42
Infection
à *chlamydia trachomatis*, 296
à *Papillomavirus* (HPV), 297
à mycoplasmes, 296
cathéter, 1067
cutanée bactérienne, 286
anthrax, 289
érysipèle, 288
furoncles, 289
impétigo, 286
dentaire, 1542
généralisée,
à *Candida*, 1037
à *Mycobacterium avium complex*, 1118
néonatale (HSV 2), 1062
materno-fœtales, 1656
nosocomiale, 1066
ostéo-articulaire, 2022
sexuellement transmissible (IST), 294
spontanée du liquide d'ascite, 664
urinaire, 1066
de l'enfant, 1616
et grossesse, 770
Infiltrations, 1918
Infliximab,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 575
Rhumatologie — Orthopédie, 1987
Inhalations, 1507
Inhibiteur
5-a réductase, 2093
calciques, 196
intoxications, 947
dihydropyridines, 201
en association, 225
non dihydropyridines, 196
sélectifs du canal calcique lent, 1263
de fusion, 1139
Fosfomycine, 1338
Fosfomycine, 1335
de la décarboxylase (ou carbidopa), 1335
de la dégranulation des mastocytes de la muqueuse nasale, 1505
de la dopa-décarboxylase, 1335
de la glycoprotéine IIbIIIa plaquettaire, 37
de la monoamine-oxydase B, 1334
de la pompe à protons, 521
de la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine, 489
de la somathormone (GH), 409
de l'absorption,
des graisses, 491
intestinale du cholestérol, 482
de l'anhydrase carbonique collyre, 1432
de l'aromatase,
Hématologie — Oncologie, 849
Rhumatologie — Orthopédie, 2070
de l'enzyme de conversion (IEC), 59
de protéases, 1131
de protéasome, 830
de β-lactamases et aminopénicillines, 972

des a-glucosidases, 386
des phosphodiestérases,
Cardiologie, 81
Urologie, 2097
des récepteurs GPIIbIIIa plaquettaires, 37
directs de la thrombine, 124
glutamatergique, 1369
non hormonaux des bouffées de chaleur, 745
non nucléosidiques de la transcriptase inverse, 1141
nucléosidiques, 1121
protéine-tyrosine kinase, 881
sélectifs de la recapture de la sérotonine, 1787
INIPOMP, 521
Injections intracaverneuses, 2099
INNOHEP, 119
INNOVAIR, 1689
INOFER, 887
Insaponifiables de soja et d'avocat, 1931
Insomnies,
Pédiatrie, 1572
Psychiatrie, 1784
INSPRA, 1215
Insuffisance
antéhypophysaire (IAH), 418
aortique, 98
cardiaque,
Cardiologie, 57
Pédiatrie, 1574
droite, 72
gauche chronique, 57
globale, 72
mitrale, 93
rénale aiguë (IRA), 1222
fonctionnelle, 1224
par obstacle urinaire, 1223
par obstruction vasculaire, 1223
parenchymateuse, 1224-1225
rénale chronique, 1226, 1229
anémie, 1236
crise de goutte, 1233
dialyse, 1240
ostéodystrophie, 1233
préparation à la dialyse, 1240
troubles ostéo-articulaires, 1233
respiratoire chronique (IRC), 1702
surrénale, 424
aiguë, 424
de l'enfant, 1626
lente, 428
veineuse, 240
ventriculaire gauche,
aiguë, 54
chronique, 56
INSULATARD, 365
Insuline
analogue,
aspart, 361
asparte, 367
glulisine, 361
lispro, 361
détémir, 371
glargine, 371
humaine recombinante, 363
intermédiaire NPH,
mélangée, 367, 369
pure, 365
lente, 371
lispro, 367
NPH biogénétique, 365
rapide, 363, 369
ultrarapide, 361, 367
Insulinothérapie, 372
injections d'insuline, 375
type d'insuline, 372
INSUMAN
BASAL, 365
COMB, 369
INFUSAT, 363
RAPID, 363
INTÉGRILIN, 37
INTELENCE, 1143
Intercalants, 824
INTERCYTON, 242
Interféron
alfa-2a recombinant, 650
alfa-2b recombinant, 650
alpha, 649
bêta, 1351
bêta-1a, 1351
bêta-1b, 1351
Interruption volontaire de grossesse (IVG), 762
Intertrigo, 290
Intervention de Heller, 502
INTÉTRIX, 1033
Intoxication, 921
aiguë,
a la chloroquine, 950

au CO, 944
aux alcools, glycols, 948
aux salicylés, 942
alimentaire, 540
antigel, 948
au lithium, 937
au plomb, 1640
aux benzodiazépines, 932
aux bêtabloquants, 946
aux digitaliques, 149
aux inhibiteurs calciques, 947
aux neuroleptiques, 930
et toxicomanie, 934
par antidépresseurs, 928
par gaz de combat, 958
par le paracétamol, 938
par les champignons, 952
par produits illicites, 934
Intradermoréaction (IDR),
Pédiatrie, 1594
Pneumologie, 1720
INTRONA, 650
Invagination intestinale aiguë, 1608
INVIRASE, 1131
Iode,
Dermatologie, 345
Endocrinologie, 449
et alimentation, 457
et hyperthyroïdie, 449
médicaments et produits, 450
IOPIDINE, 1433
IPERTEN, 203
Ipratropium bromure, 1703, 1705
Irbésartan, 214, 223
IRC (insuffisance respiratoire chronique), 1702
Iridocyclite, 1452
Irinotécan, 821
Iritis, 1452
IRSNA, 1835
Ischémie
aiguë des membres inférieurs, 234
myocardique asymptomatique, 35
ISENTRESS, 1140
ISIMIG, 1310
ISOBAR,
Cardiologie, 218
Néphrologie, 1216
ISOCARD, 9
Isoconazole,
Dermatologie, 301
Gynécologie — Obstétrique, 699
Isoniazide, 1715, 1724
Isoprénaline, 183
ISOPTINE, 173, 197
ISOPTO-HOMATROPINE, 1453
ISOPTO-PILOCARPINE, 1427
ISORYTHM, 151
Isosorbide
dinitrate, 9, 11, 31
mononitrate, 11
Isothipendyl, 341
Isotrétinoïne, 255, 260
locale, 255
Ispaghul, 563
Isradipine, 202
IST (infection sexuellement transmissible), 294
ISTAMYL, 341
ISUPREL, 183
ITAX, 283
ITEM ANTI-POUX, 283
Itraconazole, 1047
Ivabradine, 17
Ivermectine,
Dermatologie, 281
Maladies infectieuses, 1103
IVG (interruption volontaire de grossesse), 762
Ivresse pathologique, 1362
IXEL, 1835
IXPRIM, 1896
IZILOX, 1018
Jambes sans repos (syndrome des), 1382
JAMYLÈNE, 564
JANUMET, 387
JANUVIA, 389
JASMINE, 713
JASMINELLE, 713
JASMINELLECONTINU, 713
Jonction pyélo-urétérale (syndrome de la), 2110
JONCTUM, 1931
JOSACINE, 999
Josamycine, 999
JOSIR, 2094
JUSTOR, 59
Kahler (maladie de), 872
KALEORID LP, 1207
KALÉTRA, 1137
KALIALE, 2075
KANEURON, 1279

KAPANOL LP, 1888
KARAYAL, 559
KARDÉGIC, 27
Karnofsky (échelle de), 1760
Kawasaki (maladie de), 1576
KAYEXALATE, 1205
KÉAL, 525
KEFORAL, 982
KENACORT RETARD, 1919
KÉNALCOL, 325
KENZEN, 215
KEPPRA, 1287
KÉRAFILM, 323
Kératite, 1438
Kératolytiques, 305, 323
  acide salicylique, 323
Kératose actinique, 326
KÉRATYL, 1439
KERLONE, 19
KESTINLYO, 337
KETEK, 1008
Kétoconazole,
  Dermatologie, 303
  Maladies infectieuses, 1045
KÉTODERM, 303
Kétolides, 1008
Kétoprofène, 1903, 1911
Kétorolac, 1393
Kétotifène, 1406
KETREL, 251
KÉTUM gel, 1911
KIDROLASE, 812
KINERET, 1994
KINURÉA H, 603
KIVEXA, 1128
Klebsiella pneumoniæ, 1710
KLIOGEST, 742
KOGENATE BAYER, 907
KOREC, 63
KORETIC, 63, 219
KREDEX, 69
Kyste
  biliaire, 669
  de l'ovaire, 746
  synovial, 2017
KYTRIL, 803
L THYROXINE
  ROCHE, 1625
  SERB, 453
LA (leucémie aiguë), 858
Labétalol, 22
Labyrinthite, 1472
LACCODERME, 315
Lacidipine, 202
LACRIFLUID, 1462
LACRIGEL, 1462
LACRINORM, 1462
LACRISERT, 1463
LACRYPOS, 1461
LACRYVISC GEL OPHT, 1462
Lactate, 1631
Lactation, 793
LACTEOL, 545
Lactitol, 555
Lactobacillus acidophilus, 545
Lactobionate d'érythromycine, 999
Lactulose, 555
Laits artificiels, 1658
LAL (leucémie aiguë lymphoblastique), 858
LAM (leucémie aiguë myéloblastique), 858
LAMALINE, 1883
LAMICSTART, 1290
LAMICTAL, 1290
LAMISIL, 308
LAMISILATE, 308
  MONODOSE, 308
LAMISILDERMGEL, 308
Lamivudine,
  gastro-entérologie hépatologie, 635
  maladies infectieuses, 1121, 1126, 1128
Lamotrigine, 1290
Lancette (glycémie), 407
LANGORAN LP, 11
Lanréotide, 409
Lansoprazole, 521
LANSOŸL, 557
LANTUS, 371
LANVIS, 814
LANZOR, 521
LAP (leucémie à promyélocytes), 858
LARGACTIL, 1795
LARIAM, 1085
LARMABAK, 1461
LAROXYL,
  Psychiatrie, 1831
  Rhumatologie — Orthopédie, 2021
Laryngite
  aiguë, 1534
  aiguë sous-glottique, 1643

striduleuse, 1534
sus-glottique, 1535
Laryngomalacie, 1533
Laryngo-trachéobronchite bactérienne aiguë, 1534
Larynx (cancer du), 1539
LASILIX, 1211
FAIBLE, 1211
RETARD, 1211
SPÉCIAL, 1211
Latanoprost, 1435-1436
Lauromacogrol, 245
Lavage nasal (solution), 1501
Lavande, 1507
Laxatif, 555
anthraquinoniques (ou dérivés anthracéniques), 564
antihyperammoniémique, 555
de lest, 563
lubrifiant, 557
osmotique, 555
par voie rectale, 565
salin : magnésie, 564
stimulants, 564
Le Veen (valve de), 663
LEC (lithotripsie extracorporelle), 2109
Lecteur (glycémie), 403
LECTIL, 1471
LECTIL-Gé, 1471
LEDERFOLINE, 893
LEDERTREXATE, 813
Léflunomide, 1977
LÉGALON, 953
Légionellose, 1710
Legionnella pneumophila, 1710
Leiner-Moussous (érythrodermie), 265
Leishmaniose, 1070
cutanée, 1070
viscérale, 1070
Lénalidomide, 875
Lenograstime, 897
Lentilles de contact, 1442
accidents des lentilles, 1443
Lépirudine, 135
LÉPONEX, 1807
LEPTICUR, 1337
LEPTICUR PARK, 1337
Leptospirose, 1296
Lequesne (indice algofonctionnel de), 1925
LERCAN, 203
Lercanidipine, 203
Leriche et Fontaine (classification), 226
LES (lupus érythémateux aigu disséminé), 2003
LESCOL, 473
Lésions
engendrées par les AINS, 526
pleurales bénignes, 1728
Létrozole, 849
Leucémie
à promyélocytes (LAP), 858
aiguë (LA), 858
aiguë chimiothérapie, 859
aiguë lymphoblastique (LAL), 858
aiguë myéloblastique (LAM), 858
lymphoïde chronique (LLC), 860
chimiothérapie, 861
myéloïde chronique (LMC), 880
Leucocianidol, 242
Leucorrhées non candidosiques, 700
Leuproréline,
Gynécologie — Obstétrique, 756
Pédiatrie, 1637
Urologie, 2076
LEUSTATINE, 814
LEVEMIR, 371
Lévétiracétam, 1287
LEVITRA, 2097
Lévobunolol, 1429
Lévocabastine, 1406
Lévocétirizine, 337
Lévodopa, 1335
Lévofloxacine, 1018
Lévomépromazine, 1795
Lévonorgestrel, 711, 718, 719, 743
LEVOPHTA, 1406
LÉVOTHYROX,
Endocrinologie, 453
Pédiatrie, 1625
Lévothyroxine sodique, 453
(L-T4), 1625
Levure, 1506
LEXOMIL, 1771
LH-RH (agonistes), 2076
LIBRAX, 1767
LIDENE, 1783
Lidocaïne,
Cardiologie, 179
Gastro-entérologie — Hépatologie, 601
ORL — Stomatologie, 1475, 1486, 1528
Light (Critères de), 1732
LINCOCINE, 1004

Lincomycine, 1004
Lincosamides, 1004
LINDILANE, 1880
Linézolide, 1026
Linsidomine, 33
LIORÉSAL, 1349
Liothyronine sodique, 453
LIPANOR, 479
LIPANTHYL, 479
Lipodystrophie sida, 1144
LIPOSIC, 1462
LIPROCIL, 611
LIPUR, 479
Lisinopril, 61, 220
Listériose
et grossesse, 771
neuroméningée, 1296
Lisuride,
Endocrinologie, 415
Neurologie, 1325
Lithiase
cystinique, 2108
de la voie biliaire principale non compliquée, 620
d'infection, 2108
oxalocalcique, 2104
phosphocalcique, 2106
salivaire, 1550
sous-mandibulaire, 1550
urinaire, 2104
urique, 2106
vésiculaire, 616
xanthique, 2108
Lithium,
Intoxications, 937
Psychiatrie, 1847
Lithotripsie extra-corporelle (LEC), 2109
LLC (leucémie lymphoïde chronique), 860
LMC (leucémie myéloïde chronique), 880
LNH (lymphome non hodgkinien), 864
LOCACID, 251
LOCALONE, 325
LOCAPRED, 277
LOCASALENE, 325
LOCATOP, 277
LOCÉRYL, 306
LOCOÏD, 275
LODALÈS, 471
LODINE, 1904
Lodoxamide, 1404
LODOZ, 224
Loeffler (syndrome de), 1096
Loflazépate d'éthyle, 1769
Loge (syndrome de), 2058
LOGIFLOX, 1015
LOGIMAX, 225
LOGIRÈNE,
Cardiologie, 218
Néphrologie, 1216
LOGROTON, 224
Lombalgies, 1950
Lombosciatique discale, 1954
Loméfloxacine, 1015
LOMEXIN,
Dermatologie, 301
Gynécologie — Obstétrique, 699
LOMUSOL, 1505
Lomustine, 808
LONOTEN, 209
Lopéramide, 537
Lopinavir, 1137
Loprazolam, 1781
LOPRESSOR, 19
LOPRIL, 59
LORAMYC, 301
Loratadine,
Dermatologie, 337
ORL — Stomatologie, 1508
Lorazépam, 1771
Lormétazépam, 1781
Losartan, 214, 221
LOVENOX, 117
Lown (classification), 175
LOXAPAC, 1805
Loxapine, 1805
LOXEN, 201
LUBENTYL, 557
à la magnésie, 564
LUCENTIS, 1418
Lucite estivale bénigne, 292
LUDIOMIL, 1837
LUGOL FORT (SOLUTION DE), 449
LUMALIA, 263
Lumbago, 1948
Luméfantrine, 1093
LUMIGAN, 1435
Lupus érythémateux systémique, 2003
LUTÉNYL, 727
LUTÉRAN, 727
LUTRELEF, 751

Lutropine alpha, 754
LUVERIS, 754
Luxation dentaire, 1545
Lyme (maladie de),
Maladies infectieuses, 1072
Neurologie, 1296
Lymécycline, 1010
Lymphogranulomatose vénérienne, 296
Lymphome non hodgkinien (LNH), 864
de faible malignité, 864
chimiothérapie, 865
de grande malignité, 866
chimiothérapie, 867
Lynch (syndrome de), 593
LYO-BIFIDUS, 545
LYRICA, 1289
LYSANXIA, 1769
LYSOCLINE, 1010
LYSODREN, 431
LYSUM, 283
LYTOS, 2063
LYTREN, 1601
MAALOX, 532
MABCAMPATH, 828
MABTHERA,
Hématologie — Oncologie, 828
Rhumatologie — Orthopédie, 1995
Mac Isaac (score de), 1521
Macrogol, 555
Macrolide
1ère génération, 998
nouveau, 1002
MACUGEN, 1418
Maddrey (score de), 666
Magnésium, 1506
Mal des transports, 688
Malabsorption, 548
Maladie,
à déclaration obligatoire, 966
cœliaque, 1604
de l'adulte, 550
d'Alzheimer, 1342
de Basedow,
Endocrinologie, 444
de Behçet,
ORL — Stomatologie, 1524
de Berger, 1243
de Biermer, 894
de Bouveret, 172
de Bowen, 328
de Charcot, 1368
de Cooley, 903
de Crohn, 566
de Cushing, 430
de Hirschprung, 1599
de Hodgkin, 870
de Hodgkin chimiothérapie, 871
de Horton,
Ophtalmologie, 1444
Rhumatologie — Orthopédie, 2001
de Kahler, 872
de Kawasaki, 1576
de Lenègre, 182
de l'oreillette, 160
de Lyme,
Maladies infectieuses, 1072
Neurologie, 1296
de Ménière,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 688
ORL — Stomatologie, 1470
de Morton, 2015
de Nicolas-Favre, 296
de Paget, 2030
mammaire, 328
de Parkinson, 1320
de Scheuermann, 2056
de Vaquez, 882
de Waldenström, 860
chimiothérapie, 861
de Whipple, 549
de Willebrand, 916
d'Osgood-Schlatter, 2056
professionnelles liées à une exposition à l'amiante, 1728
sexuellement transmissible (MST), 294
Malaise
du nourrisson, 1666
vagal, 186
du nourrisson, 1667
Malaria, 1078
MALARONE, 1083
Malassezia furfur, 304
Malathion, 285
Mallory-Weiss (syndrome de), 503, 686
MALOCIDE, 1159
Mandibule (fracture), 1546
Manidipine, 203
Manie, 1846
MANIX, 723

Mannitol,
Neurologie, 1259
Ophtalmologie, 1425
AGUETTANT, 1425
Manœuvre,
de Dix-Hallpike, 1470
de Heimlich,
Cardiologie, 86
ORL — Stomatologie, 1541
de Romberg, 1468
MANTADIX, 1321
MAP (menace d'accouchement prématuré), 776
Maprotiline, 1837
Maraviroc, 1140
Marchiafava-Bignami (encéphalopathie), 1363
MARIE ROSE, 283
Massage cardiaque externe, 86
Masto-antro-atticotomie, 1489
Mastoïdite aiguë, 1476
MAXALT, 1310
MAXIDEX, 1456
MAXIDROL, 1397, 1456, 1457
Maxillo-malaire fracture, 1549
MAXOMAT, 419
Méatotomie, 1518
Mébevérine
chlorhydrate, 617
Mébévérine, 615
MECIR, 2094
Méclozine, 1473
MÉDIATENSYL, 208
Médicaments iodés, 450
MÉDIVEINE-Gé, 241
Médrogestone, 727
MÉDROL, 1916
Médroxyprogestérone,
Gynécologie — Obstétrique, 720, 742
Rhumatologie — Orthopédie, 2072
Méfloquine, 1085
MEGACE, 851
Mégaœsophage idiopathique, 502
Mégestrol, 851
MÉLADININE, 319
Mélanges d'insulines humaines biogénétiques, 369
Mélanome, 329
MÉLIANE, 715
MÉLODIA, 715
Méloxicam, 1906
Melphalan, 809
Mémantine, 1345
Menace
(syndrome de), 30
d'accouchement prématuré (MAP), 776
MENAELLE, 735
MENCEVAX, 1651
Ménière (maladie de),
Gastro-entérologie — Hépatologie, 688
ORL — Stomatologie, 1470
Méningite, 1294
à *Haemophilus influenzae*, 1298
à liquide clair, 1296
à méningocoque, 1298
à pneumocoques, 1298
bactérienne décapitée, 1296
purulente,
à pneumocoque, 1476
de l'adulte, 1294
de l'enfant, 1297
du nourrisson et de l'enfant, 1648
prophylaxie, 1298
tuberculeuse, 1296
virale, 1296
MENINGITEC, 1651
Méningoencéphalite parasitaire, 1296
MENINVACT, 1651
MENJUGATEKIT, 1651
Ménopause, 736
MENOPUR, 753
Ménorragie, 747
Menthol, 1507, 1513, 1526, 1528
Méprobamate, 1777, 1783
MÉPRONIZINE, 1783
Mequitazine, 339
Méralgie paresthésique, 1953
MERCALM, 691
Mercaptopurine, 814
MERCILON, 716
MERCRYL, 351
MERCRYL SPRAY, 351
MERFÈNE, 350
Mésalazine (ou acide 5-aminosalicylique ou 5-ASA), 567
Mesna, 1750
Mésothéliome malin primitif, 1728
MESTACINE, 1010
MESTINON, 1375
Métabolites, 2054
MÉTACUPROL, 354

Métacycline, 1010
METALYSE, 45
Métastase osseuse, 2066
du cancer,
de la prostate, 2067
de la thyroïde, 2068
du sein, 2068
MÉTÉOSPASMYL, 617
Metformine, 379, 387
Méthadone, 1861
MÉTHERGIN, 787
Méthotrexate,
Hématologie — Oncologie, 813
Rhumatologie — Orthopédie, 1973
Méthyclothiazide, 218
MÉTHYL GAG, 812
Méthyldopa, 212
Méthylergométrine, 787
Méthylphénidate, 1571
Méthylprednisolone, 1916, 1919, 1923
Méthysergide, 1307
Métipranolol, 1429
Métoclopramide,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 693
Pédiatrie, 1609
METOJECT, 1973
Métopimazine, 689
MÉTOPIRONE, 433
Métoprolol, 19, 69, 224
(succinate de), 225
Métronidazole,
Dermatologie, 321
Gynécologie — Obstétrique, 701, 702
Maladies infectieuses, 1022, 1023
Métrorragie
du 1er trimestre de la grossesse, 758
du 3e trimestre de la grossesse, 783
Métyrapone, 433
Mezlocilline, 978
Miansérine, 1839
MICARDIS, 215
MICARDISPLUS, 221
Miconazole,
Dermatologie, 301
Gynécologie — Obstétrique, 699
Maladies infectieuses, 1046
ORL — Stomatologie, 1528
Microangiopathie, 392
MICRODOINE, 2087
MICROLAX, 565
MICROPAKINE LP,
Neurologie, 1277
Pédiatrie, 1567
MICROPUR, 547
MICROVAL, 718
Midécamycine, 999
Midodrine, 1339
MIFÉGYNE, 763
Mifépristone — RU 486, 763
MIFLASONE, 1683
Miglitol, 386
MIGLUCAN, 381
Migraine, 1300
MIKELAN, 23
MILLIGYNON, 718
Milnacipran, 1835
Milrinone (dérivé de la bipyridine), 81
MIMPARA, 465
Minéralocorticoïdes,
Endocrinologie, 427
Pédiatrie, 1629
MINERVA, 263
MINESSE, 715
MINIDIAB, 381
MINIDRIL, 711
Mini-mental test (MMS), 1347
MINIPHASE, 711
MINIPRESS,
Cardiologie, 208
Urologie, 2094
MINIRIN,
Endocrinologie, 413
Hématologie — Oncologie, 917
MINI-SINTROM, 136
Minocycline, 1010
Minoxidil,
Cardiologie, 209
Dermatologie, 267
BAILLEUL, 267
MINTÉZOL, 1102
MINULET, 715
MIOREL-Gé, 1943
Mirtazapine, 1835
Misoprostol,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 527
Rhumatologie — Orthopédie, 1903
Mitoguazone, 812
Mitomycine C, 809
Mitotane (ou OP'DDD), 431
Mitoxantrone,
Hématologie — Oncologie, 819
Neurologie, 1357

MMS (mini-mental test), 1347
MNI (mononucléose infectieuse), 1076
MOBIC, 1906
MOCLAMINE, 1835
Moclobémide, 1835
Modafinil, 1381
MODAMIDE, 1216
MODANE, 564
MODÉCATE, 1811
MODIODAL, 1381
MODITEN, 1797
MODOPAR, 1335
  DISPERSIBLE, 1335
MODUCREN, 224
Modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux œstrogènes (SERM), 2041
MODULON GÉ, 615
MODURETIC, 1216
MODURÉTIC, 218
MODUSTATINE, 685
Moelle (greffe), 900
MOGADON, 1781
Molécules apparentées aux dérivés nitrés, 15
Molluscum contagiosum, 322
Molsidomine, 15
Mométasone furoate, 1503
MONAZOL,
  Dermatologie, 303
  Gynécologie — Obstétrique, 699
MONEVA, 715
MONICOR LP, 11
Monoarthrite
  inaugurale, 1960
  rhumatismale, 1960
Monobactam, 980
MONOCRIXO LP, 1895
MONOFLOCET, 1015
MONONAXY, 1002
Mononévrite multiple, 1358
MONONINE, 909
Mononucléose infectieuse (MNI), 1076
  angine, 1523
MONOSEPT, 1409
MONO-TILDIEM LP, 196
Monoxyde de carbonne (intoxications), 944
MONOZECLAR, 1002
Montélukast, 1689
MONURIL, 1029
MOPRAL, 521
Morphine, 1888, 1890
  sevrage aux opiacés, 1861
Morphiniques, 1888
Morsure de serpents (envenimations), 956
Mort subite du nourrisson, 1665
Morton (maladie de), 2015
MOSCONTIN, 1888
MOSIL, 999
MOTILIUM,
  Gastro-entérologie — Hépatologie, 509
  Pédiatrie, 1609
Moustiques, 1190
Mouvements choréiques, 1316
MOVICOL, 555
Moxifloxacine, 1018
Moxisylyte, 2101
Moxonidine, 212
MST (maladie sexuellement transmissible), 294
Mucilages, 563
MUCOFLUID, 1750
Mucolytiques, 939
MUCOMYST, 1749
MUCOMYSTENDO, 1749
MUCOTHIOL, 1749
Mucoviscidose, 1590
Multinévrite, 1358
Münchhausen (syndrome de), 1670
MUPHORAN, 808
MUPIDERM, 287
Mupirocine, 287
MUSE, 2099
MUTAGRIP, 1058
MYAMBUTOL, 1723
Myasthénie, 1374
Mycobacterium avium, 1118
Mycophénolate mofétil, 1250
Mycoplasma pneumoniæ, 1709, 1710
Mycoplasme (IST), 296
Mycoses cutanées et muqueuses, 300
  candidoses cutanées et muqueuses, 300
  dermatophyties, 302
  pityriasis versicolor, 304
MYCOSTATINE, 1528
MYCOSTER, 306, 307
MYDRIATICUM, 1453
Mydriatiques collyres, 1453
Myélinolyse centro-pontine, 1363

Myélome
hypercalcémie, 874
multiple, 872
(classification de Durie et Salmon), 872
chimiothérapie, 873
Myéloprolifératif syndrome, 880
MYFORTIC, 1250
MYK, 301
MYLERAN, 807
MYLEUGYN LP, 699
MYNOCINE, 1010
Myoaponévrosite plantaire (épine calcanéenne), 2012
MYOCET, 818
MYOLASTAN,
Psychiatrie, 1771
Rhumatologie — Orthopédie, 1941
Myopathies, 1372
Myorelaxants, 1941
Myotiques collyres, 1427
MYRENA, 725
Myringosclérose, 1488
MYTELASE, 1375
Myxovirus,
influenza A (grippe), 1710
para-influenzæ, 1534
NAABAK, 1405
NAAXIA, 1405
NAAXIAFREE, 1405
NABUCOX, 1908
Nabumétone, 1908
N-acétylcystéine, 1511
Nadolol, 22
Nadroparine calcique, 115
NAEMIS, 743
Nævus, 326
Nafareline, 756
Naftazone, 243
Naftidrofuryl, 229
NALADOR, 789
Nalbuphine, 1894
Nandrolone, 1439
Naphazoline, 1511
NAPROSYNE, 1904
Naproxène, 1904
NARAMIG, 1310
Naratriptan, 1310
Narcolepsie, 1380
NASACORT, 1503
NASALIDE, 1503
NASONEX, 1503
Nasosinusienne (polypose), 1518
NASSA, 1835
Natalizumab, 1356
NATI-K, 1208
NATISPRAY, 9
NATULAN, 810
Nausées, 688
NAUSICALM, 691
NAUTAMINE, 691
NAVELBINE, 820
NAVOBAN, 803
NAXY, 1002
NEBCINE, 994
NEBIDO, 435
NÉBILOX, 20, 69
Nébivolol, 20, 69
Nécrose tubulaire
aiguë, 1224
insuffisance rénale, 1225
NÉCYRANE, 1513
Néfopam, 1887
NEISVAC, 1651
Nelarabine, 814
Nématode, 1096
NÉO-CODION, 1745
NÉO-MERCAZOLE, 445
Néomycine,
Gynécologie — Obstétrique, 702
Ophtalmologie, 1397, 1399, 1403, 1456-1457
ORL — Stomatologie, 1486
NÉORAL, 1247
NÉORECORMON,
Hématologie — Oncologie, 891
Néphrologie, 1237
Néostigmine, 1375
NÉOSYNÉPHRINE FAURE, 1453
Néphropathie
diabétique, 393
glomérulaire primitive, 1243
glomérulaire secondaire, 1243
Néphrotique (syndrome), 1242
NEPRESSOL, 209
NÉRISALIC, 324
NÉRISONE, 273
GRAS, 273
Nétilmicine, 994
NÉTROMICINE, 994
NEULASTA, 898
NEULEPTIL, 1797

NEUPOGEN, 897
Neurinome de l'acoustique, 1472
NEUROBLOC, 1341
Neuroleptiques, 1795
intoxications, 930
apparentés aux, 1807
atypiques, 1805, 1849
agoniste dopaminergique partiel, 1807
benzisoxazoles, 1807
dibenzodiazépine, 1807
dibenzo-oxazépine, 1805
diphényl-butyl-pipéridine, 1805
benzamides, 1801
butyrophénones, 1803
classification, 1813
d'action prolongée, 1809
phénothiazines, 1795
aliphatiques, 1795
pipérazinées, 1797
pipéridinées, 1797
syndrome malin, 1819
thioxanthènes, 1799
NEUROLITHIUM, 1847
NEURONTIN, 1288
Neuropathie
diabétique, 394
périphérique,
diffuse, 1358
diffuse étiologies, 1360
Neutropénie fébrile, 804
Névirapine, 1141
Névralgie
cervico-brachiale (NCB), 1946
crurale, 1952
du fémoro-cutané, 1953
du trijumeau, 1312
sciatique, 1954
Névrite vestibulaire, 1472
Névrose
d'angoisse, 1764
hystérique, 1792
obsessionnelle, 1786
panique, 1772
phobique, 1778
traumatique, 1796
NEXAVAR, 835
NEXEN, 1908
NEXXAIR, 1683
Niaouli, 1513
NIASPAN LP, 483
Nicardipine, 201
Nicergoline, 229
Niclosamide, 1101
NICOGUM, 1753
Nicolas Favre (maladie de), 296
NICOPATCH, 1753
Nicorandil, 16
NICORETTE, 1753
INHALEUR, 1755
Nicotine, 1753
NICOTINELL, 1755
TTS, 1753
Nicotiniques (substituts), 1753
NIDREL, 202
Nifédipine, 201, 225
NIFLUGEL, 1912
NIFLURIL, 1530
Nifuroxazide, 539
Nilotinib, 883
Nilutamide, 2075
Nimésulide, 1908
Nimodipine, 1263
NIMOTOP, 1263
NIPENT, 814
NIQUITIN, 1755
NISASOL, 355
NISIS, 214
NISISCO, 221
Nitrate d'argent, 355
FAURE, 355
Nitrazépam, 1781
Nitrendipine, 202
NITRIATE, 209
NITRIDERM TTS, 13
Nitrofuranes, 2087
Nitrofurantoïne, 2087
Nitro-imidazolé, 1022
Nitroprussiate de sodium, 209
NIVAQUINE,
Dermatologie, 293
Maladies infectieuses, 1079
Nizatidine, 529
NIZAXID, 529
NIZORAL, 1045
NOCERTONE, 1305
NOCTAMIDE, 1781
NOCTRAN, 1783
NOCTYL, 1783
NODEX, 1745
Nodosités
de Bouchard, 1926
d'Heberden, 1926

Nodule thyroïdien, 462
NOLVADEX,
Hématologie — Oncologie, 848
Rhumatologie — Orthopédie, 2069
Nomégestrol, 727, 743
NORADRÉNALINE AGUETTANT, 89
NORDAZ, 1769
Nordazépam, 1769
NORDITROPINE SIMPLEXX, 419
Norelgestromine, 716
Norépinéphrine (ou noradrénaline), 89
Noréthistérone, 711, 718, 727, 742
Norfloxacine,
Maladies infectieuses, 1015
Ophtalmologie, 1399
NORGALAX, 565
Norgestimate, 711
Norgestrel, 716
NORLEVO, 719
NORMACOL, 563
NORMISON, 1781
NOROXINE, 1015
NORPROLAC, 415
NORSET, 1835
NORVIR, 1132
Norwalk virus, 540
Norwalk-like virus, 540
Nosocomiale (infection), 1066
NOTRINO, 1506
NOVANTRONE, 819
NOVATREX, 1973
NOVOFEMME, 742
NOVOMIX, 367
NOVONORM, 388
NOVOPTINE, 1409
NOVOPULMON NOVOLIZER, 1685
NOVORAPID, 361
PENFILL, 361
NOXAFIL, 1049
NOZINAN, 1795
NUCTALON, 1781
NUREFLEX, 1884
NUROFEN, 1912
NUTRIVISC, 1461
NUTROPINAQ, 419
NUVARING, 716
NYHA (classification), 57
NYOGEL LP, 1429
Nystatine,
Gynécologie — Obstétrique, 702
ORL — Stomatologie, 1485,

OACR (oblitération de l'artère centrale de la rétine), 1444
OAP (œdème aigu du poumon), 76
Obésité, 488
Oblitération
de la veine centrale de la rétine (OVCR), 1445
de l'artère centrale de la rétine (OACR), 1444
Obsessionnel compulsif (trouble), 1786
Obsessions, 1786
Obstruction
des voies lacrymales, 1421
nasale, 1500
Occlusion intestinale, 598
OCTIM, 917
Octréotide, 409
OCUFEN, 1393
Ocytociques injectables, 785
Odansétron, 803
ODRIK, 63
Odynophagie, 1536
Œdème
aigu du poumon (OAP), 76
de Quincke, 336
réfractaire, 1241
Œil sec, 1460
collyre, gel, 1461
ŒSCLIM, 740
Œsophage
(cancer de l'), 504
de Barrett, 514
Œsophagite
caustique, 506
par reflux, 512
OESTRODOSE, 740
OESTROGEL, 741
Œstrogènes, 263
antiandrogéniques (urologie), 2079
conjugués, 737
conjugués, 737
par voie vaginale, 716, 744
transdermiques, 716
Œstrogénothérapie substitutive
orale, 737
percutanée, 740
Œstroprogestatifs, 711
de 2e génération, 711
de 3e génération, 715
normodosés, 716
substitutifs combinés, 742

OFLOCET,
Maladies infectieuses, 1015
ORL — Stomatologie, 1483
Ofloxacine,
Maladies infectieuses, 1015
Ophtalmologie, 1399
ORL — Stomatologie, 1483
OGAST, 521
OGASTORO, 521
Olanzapine, 1805, 1849
Oléosorbate 80, 1513
Oligomères procyanidoliques, 243
OLLA, 723
Olmésartan, 216, 222, 223
OLMETEC, 216
Olopatadine, 1406
Olsalazine, 567
OMACOR, 481
Omalizumab, 1691
Oméprazole, 521
OMEXEL LP, 2094
OMIX, 2094
Omoconazole,
Dermatologie, 301
Gynécologie — Obstétrique, 699
OMS (échelle), 1760
ONCOVIN, 820
Onychomycoses à dermatophytes, 302
OPATANOL, 1406
OPHTACALM, 1404
Ophtalmie des neiges, 1389
OPHTASILOXANE, 1391
OPHTIM, 1428
Opium, 1883, 1963
OPTICRON, 1405
OPTREX, 1410
OPTRUMA, 2041
ORACÉFAL, 982
ORACILLINE, 968
ORAP, 1805
ORAVIR, 1061
ORBÉNINE, 974
Orchi-épididymite, 2090
ORELOX, 992
ORENCIA, 1992
ORGALUTRAN, 757
Organophosphorés (antidote des), 959
ORGARAN, 133
Orgelet, 1420
ORL (cancer), 1536
Orlistat, 491
ORMANDYL, 2075
Ornidazole,
Gynécologie — Obstétrique, 702
Maladies infectieuses, 1022
OROCAL, 1631
OROKEN, 992
OROMÉDINE MAUX DE GORGE, 1526
OROMONE, 737
OROPERIDYS, 509
Oropharyngectomie, 1539
Oropharynx (cancer du), 1539
ORTHO-NOVUM, 711
Os
cancer secondaire, 2066
métastase, 2066
propres du nez (fracture), 1549
Oseltamivir, 1056
Osgood-Schlatter (maladie de), 2056
OSTENIL, 1933
Ostéodystrophie rénale, 1233
Ostéomalacie, 2052
Ostéome
musculaire, 2058
ostéoïde, 2057
Ostéomyélite aiguë, 2026
Ostéoporose, 2034
Ostéosarcome, 876
chimiothérapie, 877
OSTEPAM,
Rhumatologie — Orthopédie, 2031, 2063
OSTRAM,
Pédiatrie, 1631
Rhumatologie — Orthopédie, 2035
VITAMINE D3, 2043
OTIPAX, 1475
Otite, 1474
atélectasique, 1489
chronique, 1488
chronique muqueuse, 1488
du nourrisson et de l'enfant, 1584
externe, 1482
moyenne aiguë, 1474
moyenne aiguë à répétition, 1479
séromuqueuse de l'enfant, 1480
OTOFA, 1483
OTOMIDE, 1475
Otosclérose, 1490
Otospongiose, 1490
OTRASEL, 1334
OTYLOL, 1475

Ovaire
cancer de l', 850
chimiothérapie, 853
polykystique, 748
OVCR (oblitération de la veine centrale de la rétine), 1445
OVITRELLE, 753
Ovule spermicide, 723
Oxacéprol, 1931
Oxacilline, 974
Oxaliplatine, 823
Oxalocalcique (lithiase), 2104
Oxalose, 2105
Oxatomide, 339
Oxazépam, 1771
Oxazolidones, 1026
Oxcarbazépine, 1286
Oxéladine, 1748
OXÉOL, 1699
Oxérotone, 1305
Oxicams, 1906
Oxiconazole, 301
Oxomémazine, 1747
Oxprénolol, 23, 224
Oxybate de sodium, 1383
Oxybutynine, 2103
Oxycodone, 1892
OXYCONTIN, 1892
Oxydants, 352
Oxyde de zinc, 601
Oxytétracycline,
Ophtalmologie, 1397, 1403, 1457
ORL — Stomatologie, 1485
Oxytocine, 785
Oxyurose, 1096
OZIDIA, 381
PABASUN, 293
PAC (pontage aorto-coronaire), 40
Pacemaker (PM), 185
Paclitaxel, 825
Paget (maladie de),
Dermatologie, 328
Rhumatologie — Orthopédie, 2030
Pains sans savon, 269
Paliers de l'OMS (douleur),
Hématologie — Oncologie, 841
Pédiatrie, 1568
Paludisme, 1078
de l'enfant, 1652
groupes des pays touchés, 1080
prophylaxie, 1078
PALUDRINE, 1081
Pamidronate de sodium, 2063
Pamoate
de pyrantel, 1097
de pyrvinium, 1103
Pancréas (cancer du), 612
Pancréatite, 604
aiguë, 604
chronique, 608
PANDEMRIX, 1058
Panendoscopie, 1536
Panique (trouble), 1772
Panitumumab, 827
PANNOGEL, 257
PANOTILE, 1486
PANOXYL, 257
Pansement
absorbant, 333
digestif, 559
d'interface (non absorbant), 334
intestinal, 596
nouvelles classes, 335
ulcère cutané, 333
Pansinusite, 1518
PANSORAL, 1528, 1531
PANTESTONE, 435
Pantoprazole, 521
Papillomavirus (IST), 297
***Papillomavirus* vaccination**, 706
PARA
PLUS, 285
SPÉCIAL POUX, 283
Paracétamol,
ORL — Stomatologie, 1509
Pédiatrie, 1559
Rhumatologie — Orthopédie, 1878, 1880-1883, 1896
(intoxications), 938
(jour)/paracétamol, 1509
Paracousie de Willis, 1490
PARALYOC,
Pédiatrie, 1559
Rhumatologie — Orthopédie, 1878
Paralysie faciale a frigore, 1318
PARAMINAN, 293
Paranoïa, 1823
Paraphrénies, 1823
PARAPLATINE, 823
PARAPOUX, 283
PARASIDOSE, 283
Parasitoses digestives, 1096

Parasomnies, 1572
Parasympathicomimétique collyre, 1427
PARIET, 523
PARKINANE LP, 1337
Parkinson (maladie de), 1320
PARLODEL,
Endocrinologie, 415
Neurologie, 1323
Parotide tuméfaction,
ORL — Stomatologie, 1552
Parotidite
aiguë,
ORL — Stomatologie, 1553
ourlienne,
ORL — Stomatologie, 1553
Paroxétine, 1787
Passiflore, 1279
PAXÉLADINE, 1748
PAXENE, 825
PECTORAL ÉDULCOR, 1745
PECTOSAN
EXPECTORANT, 1749
TOUX SECHE, 1745
PÉDIAZOLE, 998
Pédiculose, 282
PÉFLACINE, 1014
MONODOSE, 1014
Péfloxacine, 1014
Pégaptanib, 1418
PÉGASYS, 649
Pegfilgrastim, 898
Peginterféron
alfa-2a recombinant, 649
alfa-2b recombinant, 649
Pegvisomant, 411
Pelade, 268
Pémétrexed, 813
Pénicillamine, 1983
Pénicilline
A, 970
G, 968
M, 974
V, 968
PENTACARINAT, 1153
Pentaérythritol, 555
Pentamidine, 1153
PENTASA, 567
PENTAVAC, 1181
PENTICORT, 273
Pentostatine, 814
Pentoxifylline, 231
PEPCIDAC, 529
PEPDINE, 529
PEPSANE, 559
PERABACTICEL, 539
PERFALGAN, 1878
PERFANE, 81
Perforation diverticulaire, 598
Pergolide, 1327
PERGOTIME, 749
Périartérite noueuse, 2006
Périarthrite
de hanche, 2011
scapulo-humérale, 2010
PÉRICAL, 1631
Péricardites, 110
aiguës, 55
PÉRIDYS,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 509
Pédiatrie, 1609
Périndopril, 61, 220
Péritonite, 598
Périwhartonite, 1550
PERLEANE, 715
PERMANGANATE DE POTASSIUM, 352
PERMIXON, 2093
Peroxyde de benzoyle, 257
Péroxyde de benzoyle, 257
Perphénazine, 1811
PERSANTINE, 27
Perte de connaissance brève, 186
PÉRUBORE, 1507
Petit mal, 1276
PEVARYL, 303
PHAEVA, 715
Phakoémulsification (PKE), 1394
PHARMAKOD, 1746
PHARMATEX, 723
Pharyngo-laryngectomie, 1539
Phénazone, 1475, 1495
PHÉNERGAN,
Dermatologie, 342
Psychiatrie, 1783
Phénicolés, 1030
Phéniramine, 1509
Phénobarbital,
Neurologie, 1279
Pédiatrie, 1565
Phénol, 1475
Phénothiazines, 1795
Phénylbutazone, 1908
Phénylcétonurie, 1664

Phényléphrine,
Ophtalmologie, 1453
ORL — Stomatologie, 1511
Phényltoloxamine, 1505
Phénytoïne,
Neurologie, 1281
Pédiatrie, 1565
Phlebectomie ambulatoire, 244
Phlébite, 112
Phlegmon
péri-amygdalien, 1522
rétrostylien, 1522
Phloroglucinol, 615
PHLOROGLUCINOL BIOGARAN, 615
Phobie, 1778
sociale, 1782
spécifique, 1782
Phobique (trouble), 1778
Pholcodine, 1746
PHOSPHALUGEL, 532
Phosphate tricalcique, 1631
Phosphocalcique (lithiase), 2106
Phototypes, 318
Phtiriase pubienne, 282
PHYSIOGINE, 737, 744
PHYSIOMYCINE, 1010
PHYSIOTENS, 212
PIASCLÉDINE, 1931
Picloxydine, 1409
Pied d'athlète et dermatophyties des plis (intertrigo), 302
Pied diabétique, 395
PILOBLOQ, 1431
Pilocarpine, 1427, 1431
FAURE, 1427
Pilule postcoïtale, 719
Pimozide, 1805
Pin, 1507
Pinavérium bromure, 617
Pindolol, 23, 224
Pioglitazone, 385, 387
Pipampérone, 1803
Pipéracilline, 978
Pipobroman, 810
PIPORTIL, 1797
L4, 1811
Pipotiazine, 1797, 1811
PIPRAM FORT, 1013
Piqûres d'hyménoptères, 955
Pirarubicine, 819
Pirétanide, 1211
Piribédil, 232
PIRILÈNE, 1721
Piroxicam, 1906, 1911
Piroxicam-bêta-cyclodextrine, 1906
Pityriasis versicolor, 304
Pivalate de flumétasone, 325
PIVALONE, 1503
Pivampicilline, 970
Pivmecillinam chrohydrate, 970
Pizotifène, 1305
Plaies et corps étrangers oculaires, 1446
PLAQUENIL,
Dermatologie, 293
Rhumatologie — Orthopédie, 1971
Platine (dérivés du), 823
PLAVIX,
Cardiologie, 27
Neurologie, 1271
Pleurésies
à liquide clair, 1732
purulentes, 1733
Pleurodèse, 1731
PLITICAN, 693
Plomb (intoxication), 1640
PLUREXID, 349
PM (pacemaker), 185
PNEUMO 23, 1713
Pneumoconioses, 1726
Pneumocoque, 1710
Pneumocystose, 1712
pulmonaire, 1118
Pneumonie (pneumocoque) vaccin, 1712
Pneumopathies
aiguës communautaires, 1710
de l'enfant, 1588
nosocomiale, 1067
PNEUMOREL, 1707
Pneumothorax, 1730
Poches de rétraction tympanique, 1489
Podophyllotoxine, 327
Poisons du fuseau, 820
POLARAMINE, 341
RÉPÉTABS, 341
POLIODINE, 345
Polyalgique idiopathique diffus (syndrome du), 2019
Polyarthrite
inaugurale, 1961
rhumatoïde, 1968
POLYDEXA, 1486

POLYFRA, 1401
Polyglobulie de Vaquez, 882
POLYGYNAX, 702
VIRGO, 702
Polymyosite, 2007
Polymyxine, 1031
B,
Gynécologie — Obstétrique, 702
Ophtalmologie, 1397, 1399, 1401, 1403, 1456, 1457
ORL — Stomatologie, 1485, 1486
Polyneuropathie, 1358
Polynévrite, 1358
Polype colorectal (dépistage), 593
Polypose
adénomateuse familiale, 593
nasosinusienne, 1518
Polyradiculonévrite, 1359
aiguë inflammatoire, syndrome de Guillain-Barré, 1366
POLYSILANE, 532, 559
Polysorbate, 1513
Polystyrène sulfonate
de calcium, 1205
de sodium, 1205
Polyvidone iodée,
Dermatologie, 346
Gynécologie — Obstétrique, 702
ORL — Stomatologie, 1527
Pommade
antimycosique, 698
corticoïde à usage ophtalmologique, 1397, 1457
de Brocq, 315
Ponction,
de sinus, 1517
pleurale, 1734
Pontage aorto-coronaire (PAC), 40
Posaconazole, 1049
POSICYCLINE, 1403
POTASSIUM, 1207
Potentiels évoqués auditifs, 1490
Poudre de pancréas, 609
POVANYL, 1103
Povidone, 1461
POVIDONE IODÉE MERCK, 346
PPR (pseudopolyarthrite rhizomélique), 2002
PRADAXA, 125
Pralidoxime, 959
Pramipexole, 1331
PRAVADUAL, 471
Pravastatine, 471
PRAVASTATINE ALTER, 471
PRAXILÈNE, 229
Prazépam, 1769
PRAZINIL, 1807
Praziquantel, 1035
Prazosine,
Cardiologie, 208
Urologie, 2094
Précoma diabétique, 360
Prednisolone,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 601
Gynécologie — Obstétrique, 702
ORL — Stomatologie, 1486, 1511
Rhumatologie — Orthopédie, 1916, 1919
Prednisone, 1916
Prééclampsie, 769
Prégabaline, 1289
Préménopause, 734
PRÉPARATION DE L'OMS,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 536
Pédiatrie, 1601
Préservatifs, 723
PRESTOLE,
Cardiologie, 218
Néphrologie, 1216
PRETERAX, 220
PREVENAR, 1673
Prévention des lésions digestives induites par les AINS, 526
PRÉVISCAN, 136
PREXIDINE, 1527
PREZISTA, 1134
PRIMALAN, 339
Primo-infection
génitale (HSV 2), 1060
oculaire (HSV 1), 1060
orale (HSV 1), 1060
PRIMOLUT-NOR, 727
PRIMPÉRAN,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 693
Pédiatrie, 1609
PRINIVIL, 61
PRINZIDE, 61, 220
Prinzmetal (angor de), 34
PRIODERM, 285
PRIORIX, 1111
Pristinamycine, 1006
PRITOR, 215

PRITORPLUS, 221
PROAMPI, 970
Probénécide, 1967
Procaïne, 1475
Procarbazine, 810
PROCORALAN, 17
PROCTOLOG, 601
PROCUTA, 260
PRODILANTIN, 1281
Produits
d'origine bactérienne, 545
d'origine microbienne, 545
extraits de plantes, 2093
illicites (intoxications), 934
iodés, 450
sanguins, 915
PROFÉNID, 1903
gel, 1911
Progestatif,
Hématologie – Oncologie, 851
Rhumatologie – Orthopédie, 2072
de synthèse, 727
injectable, 720
microdosé, 718
Progestérone, 735
Progestérone, 735, 744
et assimilés, 735
naturelle micronisée, 735
PROGESTÉRONE
-RETARD PHARLON, 735
PROGLICEM, 485
PROGRAF, 1251
Proguanil, 1081
en association, 1083
PROGYNOVA, 737
PROKINYL LP, 693
Prolactine (adénome), 414
Promégestone, 727
Promestriène, 744
Prométhazine,
Dermatologie, 342
Psychiatrie, 1783
PRONTALGINE, 1883
Propafénone, 155
PROPÉCIA, 269
Propériciazine, 1797
PROPHYLTEX, 723
PROPINE, 1434
Propionate d'érythromycine, 998
PROPOFAN, 1881
Propranolol, 21
Propylène glycol, 271
Propylthiouracile, 445
PRORACYL, 445
PRORHINEL, 1513
Prostaglandine
antiulcéreuses, 527
F2-alpha collyre, 1435
Prostate
adénome, 2092
cancer de la, 2074
métastases osseuses, 2067
Prostatite aiguë, 2091
PROSTIGMINE, 1375
PROTAMINE CHOAY, 142
Protéases (inhibiteur de), 1131
PROTELOS, 2051
Prothèse de hanche, 1938
PROTHIADEN, 1833
Protocole de chimiothérapie,
ALEXANIAN, 873
ABOP, 873
ABVD, 871
AC, 845, 847
BEP, 857
CEC, 865
CHLORAMBUCIL – CORTICOÏDES CONCENTRÉS, 861, 863
CHOP, 861, 867
CISPLATINE – ENDOXAN, 853
CMF, 845
CMF-Cycle 3, 801
CVP, 865
DOXO, 879
EMv, 847
EP, 857
FAC, 845, 847
FEC, 847
FLUDARABINE, 861, 863
FUN, 847
LAL, 859
LAP, 859
MAID, 879
MOPP/ABV, 871
NAVELBINE, 847
PVeB, 857
R-CHOP, 867
R-CVP, 865
R-FC, 861, 863
TAC, 845
TAXOL – CARBO-PLATINE, 853
TAXOL – CISPLATINE, 853

TAXOL hebdo, 845
TAXOTÈRE, 845, 847
TC, 845
VAD, 873
VIP, 857
VPH, 867
PROVAMES, 737
PROZAC, 1787
Pseudoéphédrine, 1508-1509
Pseudo-kystes, 610
Pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR), 2002
Psoralènes, 319
Psoriasis, 310
Psychose hallucination chronique, 1823
Psychostimulant, 1571
Psychotiques aigus et transitoires (troubles), 1800
PSYLIA, 563
Pubalgie, 2059
Puberté précoce, 1636
Puberté retard, 1636
Puberté troubles de la, 1636
Pullulation microbienne, 549
PULMICORT TURBUHALER, 1685
Pulpite aiguë, 1542
PUREGON, 754
Purification de l'eau de boisson, 547
PURINÉTHOL, 814
Purpura thrombopénique, 910
PUVAthérapie, 318
Pyélonéphrite aiguë, 2089
de l'enfant, 1616
et grossesse, 770
PYOSTACINE, 1006
PYRALVEX, 1531
Pyrazinamide, 1721, 1724
Pyrazolés, 1908
PYRÉFLOR, 283
Pyréthrines, 285
pyréthrinoïdes de synthèse, 283
Pyridostigmine bromure, 1375
PYRIDOXINE, 1365
Pyriméthamine, 1159
QUESTRAN, 477
Quinagolide, 415
Quinapril, 63, 219
QUINAPRIL TEVA, 63
Quincke (œdème de), 336
Quinidiniques, 151
QUINIMAX, 1089
Quinine,
Maladies infectieuses, 1089
Neurologie, 1379
urée, 603
Quinisocaïne, 601
Quinolones, 1013
QUINTON spray, 1501
QUITAXON, 1833
QVAR AUTOHALER, 1683
R.O.R. VAX, 1111
Rabéprazole, 523
RABIPUR, 1107
Racécadotril, 536
Rachitisme carentiel, 1630
Radiofréquence, 169
Radiothérapie,
Hématologie — Oncologie, 838
ORL — Stomatologie, 1537
RAFTON, 571
Rage, 1105
Rage vaccin, 1106
Ralentisseur du transit intestinal, 537
Raloxifène, 2041
Raltégravir, 1140
Raltitrexed, 813
Ramipril, 63, 220
Ranélate de strontium, 2051
Ranibizumab, 1418
RANIPLEX, 529
Ranitidine, 529
Ranson (score de), 605
RAPAMUNE, 1252
RAPILYSIN, 45
Rasagiline, 1334
RASILEZ, 205
Réaction peroxydasique de l'hémoglobine, 595
RÉBÉTOL, 652
REBIF, 1351
RECOMBINATE, 907
Rectocolite hémorragique, 578
RECTOQUOTANE, 601
Rectum (cancer du), 586
REFLUDAN, 135
Reflux gastro-œsophagien,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 508
Pédiatrie, 1610
REFRESH, 1461
Régime,
sans gluten, 550
sans résidus, 558

Régions françaises à pathologie thyroïdienne fréquente, **463**
RÉGISON, **563**
Réhydratation orale, **536**
solutés, **1601**
Rein (cancer du), **2080**
RELENZA, **1056**
RELPAX, **1310**
RÉLVÈNE, **241**
REMICADE,
Gastro-entérologie — Hépatologie, **575**
Rhumatologie — Orthopédie, **1987**
REMINYL, **1343**
RENAGEL, **1235**
RENITEC, **59**
RÉOPRO, **37**
Répaglinide, **388**
REPEVAX, **1053**
Répulsifs (produits anti-moustiques), **1190**
RePUVAthérapie, **318**
REQUIP, **1329**
LP, **1329**
Réserpine, **225**
Résines, **477**
hypokaliémiantes, **1205**
Résorcine, **1528**
Résorcinol, **1528**
RESPILÈNE, **1746**
RETACNYL, **251**
Retard
de croissance, **1634**
pubertaire, **1636**
Rétéplase, **45**
Rétine
(décollement de la), **1412**
oblitération de la veine centrale, OVCR, **1445**
oblitération de l'artère centrale, OACR, **1444**
Rétinoïdes locaux, **313**
Rétinoïdes oraux, **317**
Rétinol,
Ophtalmologie, **1439**, **1463**
ORL — Stomatologie, **1506**
Rétinopathie diabétique (RD),
Endocrinologie, **392**
Ophtalmologie, **1447**
Rétraction capsulaire, **2018**
Rétrécissement aortique, **100**
Rétrécissement mitral, **96**
RÉTROVIR, **1121**
REVASC, **124**
Revascularisation myocardique, **36**
REVAXIS, **1182**
REVIA, **1825**
REVLIMID, **875**
REYATAZ, **1138**
RHÉOFLUX, **242**
RHINAAXIA, **1505**
RHINADVIL, **1508**
RHINAMIDE, **1511**
RHINATHIOL, **1749**
RHINÉDRINE, **1513**
Rhinite, **1500**
aiguë infectieuse épidémique, **1500**
allergique, **1500**
chronique, **1500**
hypertrophique, **1502**
vasomotrice, **1500**
RHINOCORT, **1503**
RHINOFÉBRAL, **1509**
RHINOFLUIMUCIL, **1511**
RHINOMAXIL, **1503**
Rhinopharyngite de l'enfant, **1498**
RHINOSULFORGAN, **1506**
RHINO-SULFURYL, **1511**
Rhizarthrose, **1926**
RHOPHYLAC, **791**
Rhubarbe, **1531**
Rhumatisme
post-angineux, post-streptococcique, **2000**
psoriasique, **1996**
Rhume, **1500**
RIAMET, **1093**
Ribavirine, **652**
RIDAURAN, **1981**
Rifabutine, **1719**
RIFADINE, **1717**
Rifampicine,
Pneumologie, **1717**, **1724**
Rifamycine,
Ophtalmologie, **1403**
ORL — Stomatologie, **1483**
collyre, **1401**
pommade, **1403**
RIFATER, **1724**
RIFINAH, **1724**
Rilménidine, **212**
RILUTEK, **1369**
Riluzole, **1369**
RIMACTAN, **1717**

RIMIFON LAPHAL, 1715
Rinne er Weber (épreuves de), 1490
RINOBIOL, 1501
RIOPAN, 532
Risédronate monosodique,
Paget, 2031
ostéoporose, 2047
RISORDAN, 11, 31
RISPERDAL, 1807
RISPERDALCONSTA LP, 1811
RISPERDALORO, 1807
Rispéridone, 1807
action prolongée, 1811
RITALINE, 1571
Ritiométan, 1513
Ritonavir, 1132
en association, 1137
Rituximab,
Hématologie — Oncologie, 828
Rhumatologie — Orthopédie, 1995
RIVA (rythme idio-ventriculaire accéléré), 178
Rivastigmine, 1343
RIVOTRIL,
Neurologie, 1275
Pédiatrie, 1567
Psychiatrie, 1765
Rizatriptan, 1310
ROACCUTANE, 255, 260
ROCALTROL, 2055
ROCÉPHINE, 988
ROCGEL, 532
RODOGYL, 1023
ROFÉRON-A, 650
ROHYPNOL, 1781
Romarin, 1507
Romberg (manœuvre de), 1468
Ropinirole, 1329
Rosacée, 320
ROSICED, 321
Rosiglitazone, 385, 387
Rosuvastatine, 473
ROTARIX, 1675
ROTATEQ, 1675
Rougeole, 1108
vaccin, 1108
ROUVAX, 1109
ROVALCYTE, 1164
ROVAMYCINE, 999
ROWASA, 567
Roxithromycine, 1000
ROZAGEL, 321
ROZEX, 321
Rubéole, 1112
et grossesse, 774
vaccin, 1112
RUBOZINC, 262
RUDIVAX, 1113
RULID, 1000
Rupture
d'anévrisme (hémorragie méningée), 1262
musculaire, 2058
variqueuse externe, 240
Ruscogénines, 601
Rutoside, 241
Rythme idio-ventriculaire accéléré (RIVA), 178
Rythmies d'endormissement, 1572
RYTHMODAN, 151
RYTHMOL, 155
SABRIL, 1288
Saccharomyces boulardii, 545
Sacrum (fracture du), 2040
SAGASPRAY, 1525
SAIZEN, 419
SAIZEN CLICKEASY, 419
SALAZOPYRINE,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 573
Rhumatologie — Orthopédie, 1971
SALBUMOL, 777
FORT,
Gynécologie — Obstétrique, 777
Pneumologie, 1696
Salbutamol,
Gynécologie — Obstétrique, 777
Pneumologie, 1696
Salicylate, 1527
Salicylés (intoxications), 942
Salmétérol, 1689, 1699
Salmonella,
non typhi, 538
paratyphi, 1184
typhi,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 538
Maladies infectieuses, 1184
Salol, 1528
Salpingite aiguë, 708
SANDIMMUN, 1247
SANDOSTATINE, 409
Sang dans les selles (recherche de), 595
SANMIGRAN, 1305

Saquinavir, 1131
Sarcoïdose,
ORL — Stomatologie, 1553
Pneumologie, 1742
Sarcome des tissus mous de l'adulte, 878
chimiothérapie, 879
Sarcoptes scabiei hominis, 280
Saturnisme, 1640
SAVARINE, 1081
Savary-Miller (classification de), 512
Savon alcalin, 698
Scabiose, 280
Schatzki (anneau de), 503
Scheuermann (maladie de), 2056
Schistosome, 1034
Schizophrénie, 1806
Sciatique (névralgie), 1954
SCLÉRÉMO, 245
Sclérites, 1448
Sclérodermie, 2008
Sclérosants
hémorroïdaires, 603
veineux, 245
Sclérose
en plaques (SEP), 1348
en plaques traitement de fond, 1351
latérale amyotrophique (SLA), 1368
Scolioses, 1959
SCOPODERM TTS, 691
Scopolamine, 691
Score,
de Glasgow, 1265
de Mac Isaac (adulte), 1521
de Maddrey, 666
de Ranson, 605
de Truelove, 583
diagnostique d'HCAI, 654
moteur UPDRS (United Parkinson Disease Rate Control), 1332
TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*), 49
SEBIPROX, 308
Sécheresse oculaire, 1402
Secnidazole,
Gynécologie — Obstétrique, 701
Maladies infectieuses, 1022
SECNOL,
Gynécologie — Obstétrique, 701
Maladies infectieuses, 1022
SECTRAL, 18
SÉDASPIR, 1883
SEES (sonde d'entraînement électrosystolique temporaire), 182
SÉGLOR, 1303
Sein
cancer du, 843
chimiothérapie,
adjuvante, 845
palliative, 847
métastases osseuses, 2068
métastatique (cancer du), 846
non métastatique (cancer du), 843
Sélégiline, 1334
SELEXID, 970
SELOKEN, 19
SELOZOK LP, 69
Sels
de citrate, 2107
de lithium, 1847
de régime, 663
d'or, 1981
ferreux, 887
pédiatrie, 1597
SEPTÉAL, 349
Septicémies, états septiques graves, 1114
SEPTIVON, 347
SEPTIVONSPRAY, 347
SERC, 1471
SÉRÉCOR LP, 151
SÉRESTA, 1771
SERETIDE DISKUS, 1689
SEREVENT, 1699
SERMION, 229
SEROPLEX, 1789
SEROPRAM, 1789
Sertaconazole,
Dermatologie, 303
Gynécologie — Obstétrique, 699
Sertraline, 1789
Sérum
antitétaniques, 1183
antivenimeux, 957
physiologique pour lavage nasal, 1501
Sevelamer hydrochloride, 1235
Sévices à enfants, 1670
SEVIKAR, 223
Sevrage
alcoolique (syndrome de), 1362
tabagique, 1752
SÉVRÉDOL, 1888

Shampooings goudron, 269
Shigella, 538
Shumway (classification de), 237
Shunt péritonéo-jugulaire, 663
Sialadénose, 1553
Sialologues, 1551
SIBÉLIUM, 1473
SIBUTRAL, 489
Sibutramine, 489
SICCAFLUID, 1462
Sida,
Maladies infectieuses, 1116
Pédiatrie, 1644
accident d'exposition, 1171
au sang, 1171
sexuelle, 1174
classification, 1116
complications, 1125
cutanéo-muqueuses, 1145
des antirétroviraux, 1144
digestives, 1166
digestives basses, 1169
digestives hautes, 1166
neurologiques, 1154
pulmonaires, 1147
rétiniennes, 1160
mycobactériose et lymphomes, 1152
prophylaxies primaires, 1118
schéma thérapeutique, 1119
traitement antirétroviral, 1120
transmission,
sanguine, 1172
sexuelle, 1174
SIFROL, 1331
Sigmoïdite diverticulaire, 597
Signe de la fistule, 1468
Sildénafil, 2097
Silicates, 559
Silicones, 559
Silicose, 1726
SILKIS, 311
Silymarine, 953
SIMULECT, 1254
Simvastatine, 471
en association, 482
SINEMET, 1335
SINGULAIR, 1689
SINOVIAL, 1933
SINTROM, 136
Sinusite, 1516
chronique, 1518
maxillaire aiguë, 1516
Sipple (syndrome de), 461, 466
Sirolimus, 1252
Sitagliptine, 387, 389-390
SJSR (Syndrome des des jambes sans repos), 1382
SKELID, 2031
SKÉNAN LP, 1888
SKIACOL, 1453
SMECTA, 559
SOLACY, 1506
SOLIAN, 1801
Solifénacine, 2103
SOLMUCOL, 1749
SOLUBACTER, 347
SOLUDACTONE, 1215
SOLUMÉDROL, 1923
SOLUPRED, 1916
Soluté
antiseptique pour lavage oculaire, 1410
de réhydratation orale, 1601
PRÉ, 1501
Solutions
de lavage nasal, 1501
de réhydratation orale, 536
Somatoforme (trouble), 1792
Somatostatine, 685
SOMATOSTATINE UCB, 685
Somatropine, 419
SOMATULINE LP, 409
SOMAVERT, 411
Sommeil
(pathologie du), 1380
(pathologie du) apnées, 1382
(pathologie du) jambes sans repos, 1382
(pathologie du) narcolepsie, 1380
(troubles du),
Pédiatrie, 1572
Psychiatrie, 1784
Somnambulisme, 1572
Somniloquie, 1572
Sonde d'entraînement électrosystolique temporaire (SEES), 182
SOPHIDONE, 1891
Sorafénib, 835
Sorbitol, 555, 565
SORBITOL DELALANDE, 555
SORIATANE, 317
SOTALEX, 22, 163
Sotalol, 22, 163

Soufre, 1501, 1506
Soufrés (médicaments ORL), 1506
SPAGULAX MUCILAGE PUR, 563
SPASFON, 615
SPASMODEX, 621
SPASMOPRIV GÉ, 617
SPASSIREX GÉ, 615
SPÉCIAFOLDINE,
Hématologie — Oncologie, 893
Rhumatologie — Orthopédie, 1975
SPIFEN, 1884
Spinocellulaire
epithélioma, 328
Spiramycine, 999, 1023
SPIRIVA, 1703
SPIROCTAN, 1215
SPIROCTAZINE, 1216
Spironolactone,
Cardiologie, 218
Néphrologie, 1215
en association, 1216
Splénomégalie myéloïde, 882
Spondylarthrite ankylosante, 1998
Spondylodiscite infectieuse, 2025
SPORANOX, 1047
Sport (pathologie musculaire), 2058
SPRÉGAL AÉROSOL, 283
SPRYCEL, 883
β-bloquants, 18
cardio-sélectifs, 18
avec activité sympathique intrinsèque (ASI), 18
sans ASI, 19
en association, 224
non cardio-sélectifs,
avec ASI, 23
sans ASI, 21
STABLON, 1839
Stade UICC, 586
STAGID, 379
STALEVO, 1335
STAMARIL, 1194
Staphylococcus aureus,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 540
Pneumologie, 1710
Staphylocoque doré, 540
Statines, 471
Stavudine (ou d4T), 1127
STÉDIRIL, 716
Sténose du pylore, 1608
STERDEX, 1397, 1457
Stérilet, 725
au cuivre, 725
libérant de la progestérone, 725
Stérilité du couple, 750
STÉRIMAR, 1501
STERLANE, 353
STÉROGYL, 2053
STILNOX, 1783
Stimulation auriculaire, 167
STIMYCINE, 259
Strabisme, 1450
STREPTASE, 43
Streptococcus pneumoniæ, 1709, 1710
Streptokinase, 43
Streptozocine, 810
STRÉSAM, 1777
Stress post-traumatique, 1796
STRIADYNE, 171
Stridor, 1532
Stridor laryngé congénital essentiel, 1533
Stripping, 244
STROMECTOL,
Dermatologie, 281
Maladies infectieuses, 1103
STRUCTUM, 1929
STYMULÈVE, 723
Substitut
nicotinique, 1753
salivaire, 1551
SUBUTEX, 1863
Succinate ferreux, 887
Sucralfate, 525
SUDAFED, 1508
Suicide (tentative de), 1864
Sulbactam, 972
Sulconazole, 301
Sulfadiazine, 1157
Sulfafurazole, 998
Sulfamides, 1020
hypoglycémiants, 381
SULFARLEM, 1551
Sulfasalazine,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 573
Rhumatologie — Orthopédie, 1971
Sulfasuccinamide, 1475
Sulfate
d'atropine, 187
de cuivre, 354
de morphine, 1888
de protamine, 142
ferreux, 887

Sulfure de sodium, 1506
Sulindac, 1907
Sulpiride, 1801
Sulprostone, 789
Sumatriptan, 1309
Sunitinib, 837
SUPARTZ, 1933
SUPLASYN, 1933
SUPREFACT, 2076
Surdité, 1490
SURGESTONE, 727
SURMONTIL, 1833
SUSTIVA, 1142
SUTENT, 837
SYMBICORT TURBUHALER, 1689
Sympathomimétique collyre, 1434
Symphyse pleurale, 1731
SYNALAR, 277
SYNAREL, 756
Syncope, 186
  d'Adams-Stokes, 186
  et perte de connaissance brève, 186
SYNCORTYL,
  Endocrinologie, 427
  Pédiatrie, 1629
Syndrome
  carcinoïde, 585
  coprinien, 952
  d'apnées du sommeil, 1382
  de Conn, 432
  de Cushing, 430
  de Dressler, 56
  de Fiessinger-Leroy-Reiter, 1997
  de Frey, 1552
  de Gélineau, 1380
  de Gougerot-Sjögren, 1553
  de Guillain-Barré, 1366
  de la jonction pyélo-urétérale, 2110
  de Loeffler, 1096
  de loge, 2058
  de Lynch, 593
  de Mallory-Weiss, 503, 686
  de menace, 30
  de Münchhausen, 1670
  de sevrage alcoolique, 1362
  de Sipple, 461, 466
  de Turner, 1635
  de Wolff-Parkinson-White, 160, 168
  de Zollinger-Ellison, 516
  des jambes sans repos (SJSR), 1382
  des ovaires polykystiques, 748
  du canal carpien, 2014
  du tunnel tarsien, 2015
  fémoro-patellaire, 1935
  HELLP, 769
  hyperkinétique, 1570
  immuno-allergique, 952
  malin des neuroleptiques, 1819
  muscarinien, 952
  myco-atropinien, 952
  myéloprolifératif, 880
  narcotinien, 952
  néphrotique, 1242
  orellanien, 954
  phalloïdien, 954
  polyalgique idiopathique diffus, 2019
  post-intervallaire, 944
  résinoïdien, 952
  sec oculaire, 1460
  vestibulaire, 1468
SYNERCID, 1007
Synergistines, 1006
Synoviorthèse, 1982
SYNTHOL, 1528
SYNTOCINON, 785
SYNVISC, 1933
Syphilis,
  Dermatologie, 295
  Neurologie, 1296
  angine, 1523
Tabagique (sevrage), 1752
Tacalcitol, 313
Tachycardie
  jonctionnelle, 170
  ventriculaire (TV), 178
Tachysystolie auriculaire, 166
Tacrolimus, 1251
Tadalafil, 2097
TADENAN, 2093
Tæniase, 1100
TAGAMET, 531
TAHOR, 473
TAKETIAM, 992
Talalgie, 2012
Tamarin, 1531
TAMARINE, 564
TAMIFLU, 1056
TAMIK, 1303
Tamoxifène,
  Hématologie — Oncologie, 848
  Rhumatologie — Orthopédie, 2069
Tamponnade, 111

Tamponnement,
antérieur, 1494
postérieur et antérieur bilatéral, 1496
Tamsulosine, 2094
TANAKAN, 231
TANGANIL, 1469
Tanin, 1495
TARCEVA, 833
TARDYFERON, 887
TAREG, 214
TARGOCID, 1025
TARKA LP, 225
Tartrate
acide de K, 565
de potassium, 1208
TASIGNA, 883
TASMAR, 1338
Tassement vertébral, 2040
TAVANIC, 1018
Taxanes, 825
TAXOL, 825
TAXOTÈRE, 825
Tazarotène, 313
Tazobactam, 978
TAZOCILLINE, 978
TCM (triglycérides à chaîne moyenne), 611
Tégafur, 816
TÉGÉLINE, 1367
TÉGRÉTOL,
antiépileptique, 1285
thymorégulateur, 1849
Teicoplanine, 1025
Teignes, 302
TELFAST, 339
Télithromycine, 1008
Telmisartan, 215, 221
TELZIR, 1136
Témazépam, 1781
TEMERIT, 20, 69
TÉMESTA, 1771
TEMGÉSIC, 1894
TEMODAL, 808
Témozolomide, 808
Temsirolimus, 837
Tendinite, 2009
achilléenne, 2011
de la patte d'oie, 2011
du membre inférieur, 2011
du membre supérieur, 2010
rotulienne, 2011
Tendinopathie, 2009
des adducteurs, 2059
Ténectéplase, 45
Tennis elbow, 2010
Ténofovir disoproxil, 1129-1130
Ténonitrozole,
Gynécologie – Obstétrique, 702
Maladies infectieuses, 1023
TENORDATE, 225
TENORETIC, 224
TÉNORMINE, 20
Ténosynovites, 2013
Ténoxicam, 1906
TENSIONORME, 225
TÉRALITHE, 1847
Térazosine, 2094
Terbinafine, 308
Terbutaline,
Gynécologie – Obstétrique, 777
Pneumologie,
aérosols, 1697
comprimés, 1699
TERCIAN, 1795
TERGYNAN, 702
Tériparatide, 2050
Terlipressine, 683
TERLOMEXIN, 699
Ternidazole, 702
Terpinéol, 1507
Terreurs nocturnes, 1572
Tertatolol, 22
Test de Guthrie, 1664
Testicule
(cancer du),
Hématologie – Oncologie, 856
Urologie, 2082
cancer du chimiothérapie, 857
Testostérone, 435
TETAGRIP, 1058
Tétanos, 1178
vaccin, 1178
Tétrabénazine, 1317
Tétracaïne, 1475, 1526
Tétracycline, 1010
Tétradécyl sulfate de sodium, 245
TÉTRALYSAL, 1010
TÉTRAVAC-ACELLULAIRE, 1053, 1180
Tétrazépam,
Psychiatrie, 1771
Rhumatologie – Orthopédie, 1941
TEVETEN, 216

TEXODIL, 992
THAIS, 741
  SEPT, 741
Thalassémie, 903
Thalidomide, 875
  THAM, 2107
THÉOLAIR, 1693
Théophylline, 1693
THÉOSTAT, 1693
THÉPRUBICINE, 819
THÉRALÈNE,
  Dermatologie, 342
  Pneumologie, 1747
  Psychiatrie, 1795
Thérapies moléculaires ciblées, 832
Thiabendazole, 1102
Thiamine, 1379
Thiamphénicol, 1030
Thiazolidinediones, 385
Thiocolchicoside, 1943
Thioguanine, 814
Thiomersalate, 1461
THIOPHÉNICOL, 1030
Thiosulfate
  de sodium, 1511
  sodium, 1506
Thiotepa, 810
THIOTEPA GENOPHARM, 810
Thioxanthènes, 1799
Thrombocytémie essentielle, 882
Thrombolytiques, 43
Thrombopathies, 911
Thrombopénie, 804
  auto-immune, 910
  induite par l'héparine (TIH), 132
Thrombose
  hémorroïdaire externe, 600
  veineuse profonde (TVP), 112
    des membres inférieurs, 112
  veineuse superficielle, 240
Thrombus intraventriculaire gauche, 55
Thym, 1507
Thymol, 1507, 1527, 1528
Thymorégulateurs, 1847
  anticonvulsivants, 1849
  neuroleptique atypique, 1849
  sels de lithium, 1847
Thyroïde
  cancer de la, 459
  métastases osseuses, 2068
Thyroïdite
  auto-immune de Hashimoto, 458
  de De Quervain, 458
Thyroïdites, 458
Tiagabine, 1289
Tianeptine, 1839
TIAPRIDAL, 1801
Tiapride, 1801
TIBÉRAL,
  Gynécologie — Obstétrique, 702
  Maladies infectieuses, 1022
TIBURON, 1912
Ticarcilline, 976
TICARPEN, 976
TICLID, 27
Ticlopidine, 27
Tiémonium,
  Gastro-entérologie — Hépatologie, 621
  Rhumatologie — Orthopédie, 1963
TIENAM, 981
Tigécycline, 1012
TIGREAT, 1310
Tilbroquinol, 1033
TILCOTIL, 1906
TILDIEM, 196
Tiliquinol, 1033
TIMABAK, 1428
TIMACOR, 22
TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) (score), 49
Timolol,
  Cardiologie, 22, 224
  Ophtalmologie, 1429, 1431, 1433, 1436
  collyre, 1428
TIMOPTOL, 1428
  LP, 1428
Tinidazole, 1023
TINSET, 339
Tinzaparine sodique, 119
Tioconazole,
  Dermatologie, 303
  Gynécologie — Obstétrique, 699
Tiopronine, 1983
TIORFAN, 536
TIORFANOR, 536
TIORFAST, 536
Tiotropium bromure, 1703
Tipranavir, 1136
TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt), 663

Tirofiban, 37
TITANORÉÏNE, 601
Tixocortol, 1503
TNM (classification),
Gastro-entérologie — Hépatologie, 586
Hématologie — Oncologie, 856
Pneumologie, 1735-1736
TOBI, 994
TOBRABACT, 1399
Tobramycine,
Maladies infectieuses, 994
Ophtalmologie, 1399, 1403
TOBREX, 1399, 1403
TOC (troubles obsessionnels compulsifs), 1786
TOFRANIL, 1831
Tolcapone, 1338
Tolterodine, 2103
TOMUDEX, 813
Tonicardiaques, 81
inhibiteurs des phosphodiestérases, 81
sympathomimétiques, 85
TOPAAL, 511
TOPALGIC, 1895
Topiques
antiacides, 532
antiulcéreux, 525
Topiramate, 1291
TOPLEXIL, 1747
SANS SUCRE, 1747
Topotécan, 821
TOPREC, 1903
TORENTAL, 231
TORISEL, 837
Torsades de pointes, 174
Torticolis, 1940
Tosylchloramide sodium, 547
Touboul (classification), 143
Toux, 1744
TOXICARB, 931
Toxicomanie, 1858
(intoxications), 934
Toxi-infections alimentaires collectives, 540
Toxine botulinique, 1341
Toxine botulique
de type A, 1341
de type B, 1341
Toxiques convulsivants, 924
Toxoplasmose
cérébrale, 1118
et grossesse, 772
Trabéculectomie, 1426
Trabéculorétraction, 1426
Trachéostomie, 1539
Trachéotomie, 1537
Trachome, 1398
TRACTOCILE, 779
Tramadol, 1895
association, 1896
TRAMISAL, 231
TRANDATE, 22
Trandolapril, 63, 225
Transfusion sanguine, 912
incident, 913
TRANSILANE SANS SUCRE,
Gastro-entérologie — Hépatologie, 563
TRANSIPEG, 555
TRANSITOL, 557
Transplantation,
cardiaque, 74
hépatique, 676
rénale, 1244
TRANSVERCID, 323
TRANXÈNE, 1765
TRASICOR
80, 23
-RETARD 160, 23
TRASITENSINE, 224
Trastuzumab, 829
Traumatisme
dentaire, 1545
stress post, 1796
Traumatologie maxillo-faciale, 1548
TRAVATAN, 1435
Travoprost, 1435, 1436
TRÉDÉMINE, 1101
Tremblement, 1315, 1320
(Parkinson), 1320
essentiel de l'adulte, 1315
TRENTADIL, 1693
Trétinoïne, 859
(ou vitamine A acide), 251
TRIAFEMI, 711
Triamcinolone,
Dermatologie, 325
Ophtalmologie, 1397, 1457
ORL — Stomatologie, 1503
Rhumatologie — Orthopédie, 1919
Triamtérène,
Cardiologie, 218
Néphrologie, 1216
TRIATEC, 63

Trichocéphalose, 1098
Trichomonacides locaux, 701, 702
Trichomonase, 296
TRICILEST, 711
Tricyclique, 1831
TRIDÉSONIT, 277
TRIELLA, 711
TRIFLUCAN, 1044
TRIGLISTAB, 481
Triglycérides
à chaîne moyenne (TCM), 611
d'acides oméga-3, 481
Trihexyphénidyle, 1337
TRILEPTAL, 1286
TRILIFAN RETARD, 1811
Trimébutine, 601, 615
Trimétazidine, 17
Triméthylphloroglucinol, 615
TRI-MINULET, 715
Trimipramine, 1833
Trinidazole, 702
TRINIPATCH, 13
Trinitrine
percutanée, 13
sublinguale, 9
TRINORDIOL, 711
Triphosadénine, 171
Triprolidine, 1509
Triptoréline,
Gynécologie – Obstétrique, 756
Pédiatrie, 1637
Urologie, 2076
TRISEQUENS, 742
TRIVASTAL, 232
TRIZIVIR, 1128
TROLOVOL, 1983
TROMBOVAR, 245
Trométamol
(ou THAM), 2107
Trométanol, 1029
Tropatépine, 1337
Tropheryma whippeli, 549
TROPHICRÈME, 744
TROPHIGIL, 744
Tropicamide, 1453
Tropisétron, 803
Trospium, 2103
TROSYD, 303
Trou de trépan, 1260
Trouble
anxiété généralisée, 1764
bipolaire, 1830
conductif (infarctus du myocarde), 53
de conduction, 182
de la puberté, 1636
de l'érection, 2096
de l'humeur, 1830
de l'humeur dépression, 1834
de l'humeur état maniaque, 1846
déficitaire de l'attention avec hyperactivité, 1570
délirant persistant, 1822
dissociatif, 1792
du comportement alimentaire, 1854
anorexie, 1856
boulimie, 1857
du sommeil, 1572
fonctionnel intestinal, 558
Hydroélectrolytique, 1232
obsessionnel compulsif (TOC), 1786
panique, 1772
phobique, 1778
psychotiques aigus et transitoires, 1800
somatoforme, 1792
Troxérutine, 242
Truelove (score de), 583
TRUSOPT, 1432
TRUVADA, 1130
Tuaminoheptane, 1511
Tuberculose,
Maladies infectieuses, 1118
Pneumologie, 1714
vaccin,
Pédiatrie, 1674
Pneumologie, 1722
de l'enfant, 1594
Tuméfaction parotidienne, 1552
Tumeurs
bénignes du foie, 669
carcinoïdes, 585
cutanées, 322
bénignes, 322
malignes, 328
de la vessie, 2111
osseuses bénignes, 2057
pleurales primitives, 1728
Tunnel tarsien (syndrome du), 2015
Turista, 546
Turner (syndrome de), 1635
TUSSIDANE, 1745
TUSSIPAX, 1745

TUXIUM, 1745
TV (tachycardie ventriculaire), 178
TVNS (tachycardie ventriculaire non soutenue), 178
TVP (thrombose veineuse profonde), 112
TVS (tachycardie ventriculaire soutenue), 178
TYGACIL, 1012
Tympanométrie, 1490
Tympanoplastie, 1488
Tympanosclérose, 1488
TYPHÉRIX, 1185
Typhoïde, 1184
  vaccin, 1184
TYSABRI, 1356
UFT, 816
UICC, 586
ULCAR, 525
Ulcère
  artériel, 331
  cutané, 330
  cutané pansements, 333
  de stress, 526
  duodénal, 520
  gastrique, 516
  veineux, 331
ULTRALAN, 277
ULTRA-LEVURE, 545
UMATROPE, 419
UMULINE
  NPH, 365
  PROFIL, 369
  RAPIDE, 363
UNACIM, 972
UN-ALFA, 2055
UNICORDIUM, 197
UNIFLOX 500 mg, 1014
UNILARM, 1461
UNIMER nasal, 1501
Uracile, 816
Urapidil, 208
URBANYL,
  Neurologie, 1275
  Psychiatrie, 1765
Urée, 305
URIDOZ, 1029
Urinaire (lithiase), 2104
URION, 2094
Urique (lithiase), 2106
URISPAS, 2103
Urofollitropine, 753
Urokinase, 45
URSOLVAN, 674
Urticaire, 336
UT 380, 725
Utérorelaxants (bêta-mimétiques), 777
Utérus
  cancer du col, 854
  cancer du corps, 855
UTROGESTAN, 735
Uvéites, 1452
Vaccin
  Haemophilus influenzae b, 1181
  anti rougeole, oreillons, rubéole, 1111
  antiamaril, 1194
  anticoquelucheux, 1053
  anticoquelucheux, 1053, 1181
  antidiphtérie, 1182
  antidiphtérique, 1053, 1180, 1181
  antigrippal, 1058
  antigrippal (grippe A), 1058
  antigrippal (grippe saisonnière), 1058
  anti-hépatite A, 623
  anti-hépatite B, 623, 639, 1181
  antiméningococcique, 1298
    A C, 1651
    A C Y W-135, 1651
    C, 1651
  antiourlien, 1111
  antipneumococcique, 1713
    polyvalent, 1673
  antipoliomyélique, 1180-1182
  antipoliomyélitique, 1053
  antirabique, 1107
  antirotavirus, 1675
  antirougeoleux, 1111
  antirougeoleux, 1109
  antirubéoleux, 1111
  antirubéoleux, 1113
  antitétanique, 1053, 1058, 1179, 1182
  antituberculeux : BCG, 1725
  antityphoïde, 1185
  antivaricelleux, 1189
  AVAXIM adulte, 623
  BCG SSI, 1725
  calendrier, 1672
  ENGERIX B, 639
  GenHevac B PASTEUR, 639
  grippe A, 1055
  grippe saisonnière, 1055
  HAVRIX, 623

HB-VAX, 639
hépatite B, 1674
MÉNINGOCOCCIQUE POLYOSIDIQUE A + C, 1651
Papillomavirus humain, 707
pneumococcique polyvalent, 1713
RABIQUE PASTEUR, 1107
TÉTANIQUE PASTEUR, 1179
tuberculose (BCG), 1674
TWINRIX adulte, 623
TYPHIM VI, 1185
voyage, 1192
Vaccination contre les *Papillomavirus*, 706
VADILEX, 232
Vaginoses, 700
Valaciclovir, 1061
Valganciclovir, 1164
VALIUM ROCHE,
Neurologie, 1275
Pédiatrie, 1565
Psychiatrie, 1767
Valproate de sodium,
Neurologie, 1277
Pédiatrie, 1567
Valpromide, 1849
Valsartan, 214, 221, 223
Valve de Le Veen, 663
Vancomycine, 1024
MERCK, 1024
Vaquez
maladie de, 882
Vardénafil, 2097
Varénicline tartrate, 1759
Varicelle, 1186
prévention, 1187
vaccin, 1187
Varices, 240
Varices œsophagiennes, 662
VARILRIX, 1189
VARIVAX, 1189
VARNOLINE, 716
VARNOLINE CONTINU, 716
VASCOCITROL, 242
Vaseline, 324
GOMENOLÉE, 1495, 1513
SALICYLÉE, 324
VASOBRAL, 2101
Vasodilatateurs, 208, 227
directs, 209
et anti-ischémiques, 227
VASTAREL, 17
VASTEN, 471
Vaughan-Williams (classification), 143
VECTIBIX, 827
VECTRINE, 1750
VEINAMITOL, 242
Veine centrale de la rétine (oblitération de l'), 1445
Veinotoniques, 241
VELBÉ, 820
VELCADE, 830
VELITEN, 241
VELMETIA, 387
Venlafaxine, 1835
VENOFER, 887
VENTILASTIN NOVOLIZER, 1696
VENTOLINE, 1696
VÉPÉSIDE SANDOZ, 822
Vérapamil, 173, 197, 225
VÉRATRAN, 1771
Vératrol, 1528
VERCYTE, 810
Vernis antifongiques, 306
Verrues
séborrhéiques, 322
vulgaires, 322
VERRUFILM, 323
Vertèbre (tassement), 2040
Vertéporfine, 1417
Vertige
d'origine périphérique, 1468
paroxystique positionnel bénin (VPPB), 1470
VESICARE, 2103
Vessie (tumeur), 2111
VFEND, 1048
VHB accident d'exposition, 1176
VHC accident d'exposition, 1177
VIAGRA, 2097
VIATOL, 1601
VIBRAMYCINE N, 1010
Vibrio choleræ, 538
VICKS INHALER, 1507
VICTAN, 1769
VIDAZA, 816
VIDEX, 1123
VIDORA, 1305
Vigabatrin, 1288
VIH, 1116
accident d'exposition au sang, 1171
accident d'exposition sexuelle, 1174

de l'enfant, 1644
Vinblastine, 820
Vinca-alcaloïdes et analogues, 820
Vincent (angine), 1523
Vincristine, 820
Vindésine, 820
Vinorelbine, 820
VIPERFAV, 957
VIRAFÉRON-PEG, 649
VIRAMUNE, 1141
VIRÉAD, 1130
VIRLIX, 337
Virus poliomyélitique, 1053
VISCÉRALGINE, 621
VISCORNEAL ORTHO, 1933
Visco-supplémentation, 1933
VISKALDIX, 224
VISKEN, 23
VISKEN-QUINZE, 23
VISMED, 1462
VISTIDE, 1165
VISUDYNE, 1417
Vit. A, 1506
VITABACT, 1409
Vitamine
A (dérivés), 251, 260
A DULCIS, 1439, 1463
A FAURE, 1439
B1 (ou thiamine), 1365
B12, 895
B12 ALLERGAN, 1439
B12 BAYER, 895
B12 DELAGRANGE, 895
B12 GERDA, 895
B6 (ou pyridoxine), 1365
B6 RICHARD, 1365
D, 2053
D locale, 311
D métabolites, 2054
D3, 2043
D3 BON, 2053
K, 142
K1 ROCHE, 142
Vitaminothérapie B1 et B6, 1365
VIVAGLOBIN, 1367
VIVELLEDOT, 740
VOGALÈNE, 689
VOGALIB, 689
Voies lacrymales (obstruction), 1421
VOLTARENACTIGO, 1911
VOLTARÈNE, 1903
collyre, 1393
ÉMULGEL, 1911
Vomissement, 688
chimiothérapie, 802
chronique, 690
d'origine labyrinthiques, 688
du nourrisson, 1608
gravidique, 688
récents aigus, 690
secondaire à la chimiothérapie, 688
Voriconazole, 1048
Voyageur,
conseils, 1190
vaccinations, 1192
Vulvovaginites, 700
Waldenström
maladie de, 860
Warfarine, 136
WASA FIBRES, 563
WELLVONE 250 mg, 1151
Whartonite, 1550
Whipple (maladie de), 549
Willebrand (maladie de), 916
Willis (paracousie de), 1490
Wolff-Chaïkoff (effet), 450
Wolff-Parkinson-White (syndrome de), 160, 168
WYTENS, 224
XAGRID, 831
XALACOM, 1436
XALATAN, 1435
XANAX, 1771
Xanthique (lithiase), 2108
XANTHIUM, 1693
XATRAL, 2094
XELODA, 816
XENAZINE, 1317
XÉNICAL, 491
XÉNID gel, 1911
XOLAAM, 532
XOLAIR, 1691
Xylène, 1493
XYLOCARD, 179
XYREM, 1383
XYZALL, 337
Yersinia enterocolitica, 538
YOCORAL, 2100
Yohimbine, 2100
YOHIMBINE HOUDÉ, 2100
YSOMEGA, 481
ZADITEN, 1406

ZALDIAR, 1896
Zanamivir, 1056
ZANIDIP, 203
ZANOSAR, 810
ZARONTIN, 1283
ZAVEDOS, 819
ZECLAR, 1002
ZEFFIX, 636
ZELITREX, 1061
Zencker (diverticule de), 503
ZENTEL, 1099
ZERIT, 1127
ZESTORETIC, 61, 220
ZESTRIL, 61
ZIAGEN, 1128
Zidovudine, 1121
Zidovudine (ou AZT), 1121, 1126, 1128
Zinc,
  dermatologie, 262
  ORL, 1528
ZINDACLINE, 259
ZINNAT, 985
ZITHROMAX, 1002
  MONODOSE, 1002
ZOCOR, 471
ZOFÉNIL, 63
ZOFENILDUO, 220
Zofénopril, 63, 220
ZOLADEX, 2076
Zollinger-Ellison (syndrome de), 516
Zolmitriptan, 1310
ZOLOFT, 1789
Zolpidem, 1783
ZOMACTON, 419
ZOMETA, 2064
ZOMIG, 1310
ZOMIGORO, 1310
Zona, 1188
  ophtalmique, 1458
ZONDAR, 1927
ZONEGRAN, 1292
Zonisamide, 1292
ZOPHREN, 803
Zopiclone, 1783
ZORAC, 313
ZOVIRAX,
  Maladies infectieuses, 1061
  Ophtalmologie, 1459
ZOXAN, 2094
Zuclopenthixol, 1799, 1809
ZYBAN LP, 1757
ZYLORIC, 1965
ZYMAD, 2053
ZYMAFLUOR, 1543
ZYPREXA, 1805, 1849
  VELOTAB, 1805
ZYRTEC, 337
ZYRTECSET, 337
ZYVOXID, 1026