

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

### CARDIOLOGIE

### PHARMACOLOGIE

### REANIMATION - URGENCES

## Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique Accident des anticoagulants

I-11-175 | I-11-182

Dr Alain COMBES  
Praticien Hospitalier Universitaire

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

# Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique

## Objectifs :

- Prescrire et surveiller un traitement antithrombotique à titre préventif et curatif, à court et à long terme (P).
- Adopter l'attitude pratique appropriée en fonction des signes et de la gravité d'un accident hémorragique et d'un accident sous antivitamine K.
- Déduire les mesures préventives en fonction des pathologies et des malades traités par anticoagulants.

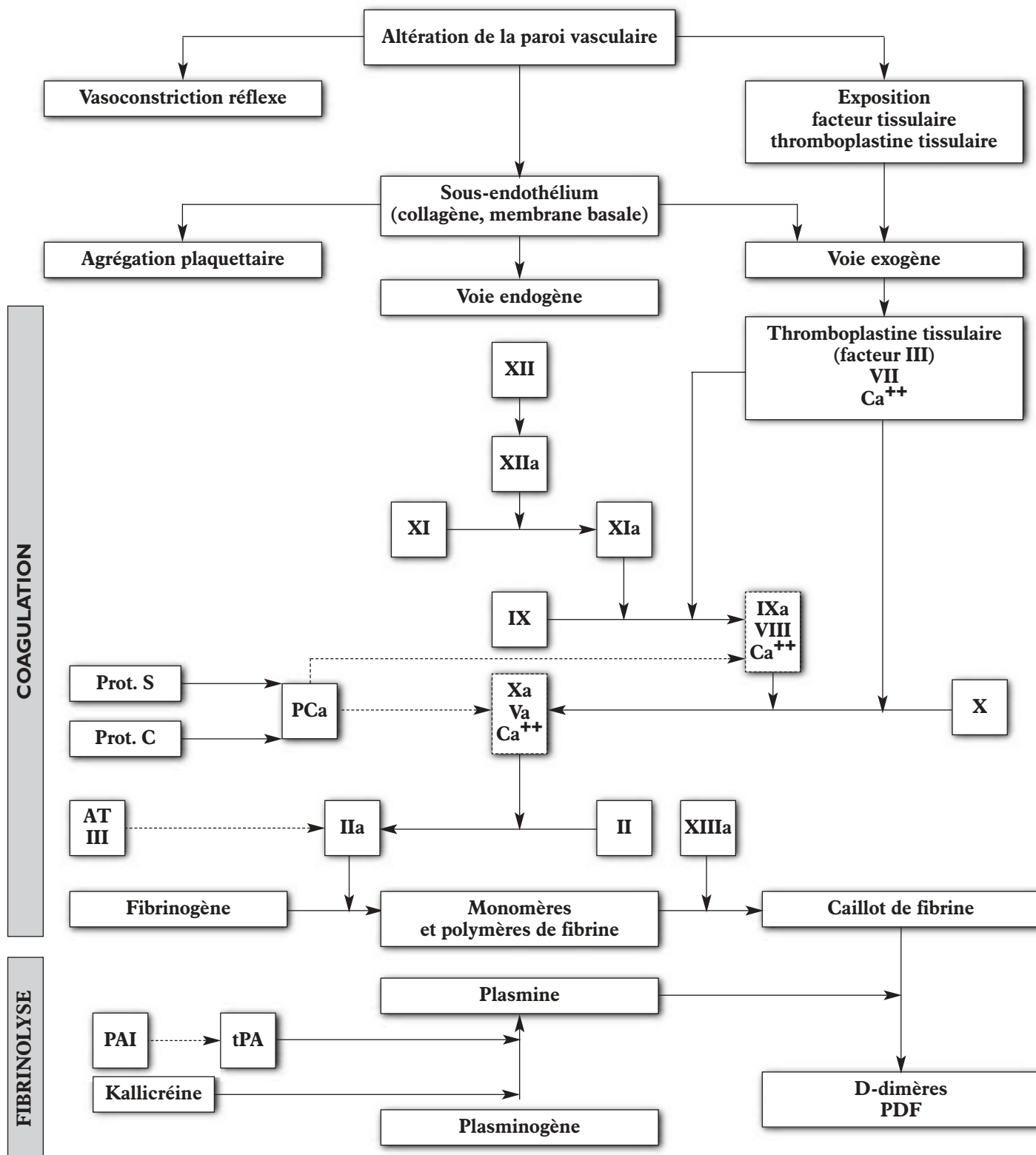
## INTRODUCTION

- Les médicaments antithrombotiques et anticoagulants sont d'un usage extrêmement fréquent dans un nombre sans cesse croissant de disciplines médicales et chirurgicales.
- Dans ce chapitre, nous étudierons successivement :
  - le schéma général de l'hémostase, de la coagulation et de la fibrinolyse ;
  - les héparines ;
  - les antivitamines K ;
  - les fibrinolytiques ;
  - les anticoagulants non hépariniques ;
  - les thérapeutiques antiplaquettaires.
- Les modes d'action de ces différents antithrombotiques doivent être connus pour comprendre les modalités de leur surveillance, le dépistage et le traitement de leurs complications (hémorragiques, en particulier).
- De plus, ces médicaments sont souvent associés pour un maximum d'efficacité, mais au prix d'une complexité accrue concernant leur pharmacocinétique et leur surveillance et d'une fréquence également majorée d'effets secondaires.
- Enfin, les accidents de ces différents traitements seront exposés au sein de chaque chapitre. Le pronostic vital du patient est souvent engagé lors de la survenue d'une de ces complications (en particulier hémorragique). L'arrêt immédiat des médicaments antithrombotiques s'impose en cas de syndrome hémorragique.

## LES HÉPARINES

### A/ Généralités

- Les héparines sont des inhibiteurs indirects de la thrombine, en agissant par l'intermédiaire d'un cofacteur plasmatique, l'antithrombine III (AT III).



**LÉGENDES**

**XII** : facteur XII.  
**XIIa** : facteur XII activé.  
**Ca<sup>++</sup>** : calcium.  
**Prot. C** : protéine C.  
**Prot. S** : protéine S.  
**PCa** : protéine C activée.

**AT III** : antithrombine III.  
**PDF** : produits de dégradation de la fibrine.

**PAI** : inhibiteur de l'activateur tissulaire de plasminogène.  
**tPA** : activateur tissulaire de plasminogène.  
 → activation. ----> inhibition.

- L'AT III est un inhibiteur physiologique de la coagulation qui provoque l'inactivation progressive de certains facteurs activés de la coagulation. En présence d'héparine, l'AT III acquiert une activité inhibitrice immédiate.
- L'action du complexe AT III-héparine est dirigée contre la thrombine et contre le facteur Xa (facteur Stuart activé).
- L'activité antithrombine (IIa) empêche l'extension de la thrombose en agissant contre la thrombine formée au voisinage du caillot.
- L'activité anti-Xa prévient l'apparition de la thrombose en empêchant l'apparition de thrombine circulante.
- Ce mode d'action explique l'inefficacité de l'héparine chez les patients ayant un déficit congénital ou acquis en AT III.
- Les héparines non fractionnées possèdent une activité à la fois anti-Xa et anti-IIa, tandis que les héparines de bas poids moléculaire ont une activité anti-Xa prédominante.

## B/ Les héparines non fractionnées

### 1. Pharmacocinétique de l'héparine

#### a) *Résorption*

- L'héparine n'est pas résorbée après administration digestive, perlinguale. Elle ne peut être administrée que par voie sous-cutanée ou intraveineuse.
- L'héparine ne doit pas être associée à d'autres substances dans les flacons de perfusion ou dans les seringues d'injection (risque de formation de complexes insolubles).

#### b) *Diffusion*

- L'héparine ne franchit ni le péritoine, ni la plèvre, ni les méninges, ni le placenta.

#### c) *Élimination*

- L'héparine est dégradée par le foie et éliminée par le rein sous forme inactive. Sa demi-vie est de 60 à 90 minutes.

### 2. Formes pharmaceutiques, présentation

- Il existe des sels d'héparinate de sodium, de calcium et de magnésium.

#### a) *Sels de sodium : héparine sodique*

- Réservés à la voie intraveineuse.
- Titrés à 5 000 UI/ml.

#### b) *Sels de calcium : héparine calcique, Calciparine*

- Réservés à la voie sous-cutanée.
- Titrés à 25 000 UI/ml.

### 3. Modes d'administration, posologies

#### a) *Traitement curatif*

- L'objectif du traitement est de maintenir une concentration d'héparine circulante efficace.
- L'héparine peut être administrée selon trois modalités.
- Perfusion intraveineuse continue (héparine sodique) :
  - \* elle assure une héparinémie constante et représente la meilleure méthode ;
  - \* la dose de charge initiale est de 50 UI/kg, suivie d'une perfusion de 15 à 25 UI/kg/h, adaptée en fonction des résultats biologiques, soit environ 500 UI/kg/24 h ;
  - \* le premier contrôle est fait 4 à 6 heures après le début de la perfusion, puis à n'importe quel moment.

- Injections sous-cutanées (héparine calcique) :
  - \* elles sont faites toutes les huit heures ou toutes les 12 heures, soit 0,4 ml trois fois par jour pour un adulte de 70 kg, équilibrées selon les examens.

**b) Traitement préventif**

- L'héparine calcique est administrée par voie sous-cutanée toutes les huit heures ou douze heures à raison de 5 000 UI par injection, soit 0,2 ml trois fois par jour.

#### 4. Surveillance biologique

- Elle ne s'effectue que lorsque l'héparine est utilisée à doses curatives. Elle repose sur deux types de tests.

**a) Temps de céphaline + activateur (TCA)**

- Très utilisé, sensible et reproductible.
- Explore l'ensemble de la coagulation à partir de la voie endogène.
- Doit être 1,5 à trois fois le temps du témoin.
- Si l'activateur est le kaolin, on parle de TCK.

**b) Héparinémie**

- Reflète la sensibilité in vivo d'un individu à l'héparine.
- Doit se situer entre 0,3 et 0,6 UI/ml de plasma.

#### 5. Indications

- Thromboses veineuses et embolies pulmonaires :
  - traitement préventif : administration de 5 000 UI par voie sous-cutanée toutes les huit heures (actuellement, les héparines de bas poids moléculaire sont préférées dans cette indication) ;
  - traitement curatif : héparinothérapie intraveineuse initialement, puis sous-cutanée avec relais par les antivitamines K (les HBPM sont préférées pour le traitement curatif des thromboses veineuses).
- Infarctus du myocarde à la phase aiguë.
- Oblitération artérielle aiguë des membres.
- Accident vasculaire cérébral d'origine embolique.
- Substitution aux AVK lors de la grossesse.

#### 6. Contre-indications

**a) Contre-indications absolues**

- Péricardite, dissection aortique.
- Endocardite.
- AVC hémorragique.
- Ulcère gastro-duodéal récent.
- Rétinopathie diabétique.
- Syndrome hémorragique majeur.
- Antécédents de thrombopénie à l'héparine.

**b) Contre-indications relatives (imposant une adaptation des doses)**

- Insuffisance hépatique ou rénale modérée.
- Grand âge.
- HTA sévère.

## C/ Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

### 1. Caractéristiques biologiques

- Les héparines de bas poids moléculaire (PM) se caractérisent par :
  - une forte activité antifacteur Xa ;
  - une faible activité antifacteur IIa.
- Ces caractéristiques expliquent :
  - leur activité antithrombotique ;
  - leur faible activité anticoagulante.
- Elles ont également une activité antithrombolytique indirecte.
- Ces héparines ne modifient pas les tests de coagulation globaux. Leur activité biologique est mesurée par l'activité anti-Xa circulante :
  - 0,2 à 0,3 UI anti-Xa/ml en cas de traitement prophylactique ;
  - 0,5 à 1 UI anti-Xa/ml en cas de traitement curatif.
- La mesure de l'activité anti-Xa n'est en fait réalisée que dans certains cas particuliers :
  - insuffisance rénale modérée ;
  - obésité ;
  - patient à risque hémorragique ou utilisation de doses très élevées d'HBPM.
- La durée de vie de l'activité biologique anti-Xa permet une seule injection par 24 heures.

### 2. Caractéristiques – présentation

- Cinq produits sont actuellement sur le marché.
- Injection sous-cutanée.

#### a) Nadroparine = Fraxiparine, Fraxodi

##### – Pour Fraxiparine :

- \* 2 850 UI/jour en traitement préventif.
- \* 85 UI/kg 3 2 par jour en traitement curatif.

##### – Pour Fraxodi :

- \* 170 UI/kg/24 h, en une injection sous-cutanée, uniquement en traitement curatif.

#### b) Daltéparine = Fragmine

- Traitement préventif : 2 500 à 5 000 UI/j en une injection.
- Traitement curatif : 100 UI/kg 3 2 par jour.

#### c) Énoxaparine : Lovenox

- Traitement préventif : 2 000 à 4 000 UI/j en une injection.
- Traitement curatif : 100 UI/kg 3 2 par jour.

#### d) Reviparine = Clivarine

- Traitement préventif : 1 432 à 3 436 UI/j en une injection.
- Traitement curatif : 71 UI/kg, 3 2 par jour.

#### e) Tinzaparine = Innohep

- Traitement préventif : 2 500 à 4 500 UI/j en une injection.
- Traitement curatif : 175 UI/kg/24 h en une injection.

### 3. Indications

- Prophylaxie de la maladie thromboembolique.
- Traitement curatif des thromboses veineuses.
- Embolies pulmonaires de faible ou moyenne gravité.
- Angor instable et infarctus sans ondes Q.
- Prévention de la coagulation du circuit d'hémodialyse.

#### 4. Contre-indications

- Idem héparines non fractionnées, plus clairance de la créatinine < 30 ml/minute.

### D/ Accidents des traitements par héparine

#### 1. Thrombopénie à l'héparine de type 2

- Mécanisme immunoallergique (anticorps sérique antiplaquette héparine-dépendant reconnaissant les complexes héparine-facteur 4 plaquettaire, de type IgG), non dose-dépendant. Cet IgG induit la synthèse de thromboxane A2 et la libération de sérotonine responsable de l'agrégation plaquettaire.
- Plus rare avec les HBPM.
- Thrombopénie parfois profonde, très grave par la menace thrombotique (par formation d'agrégats plaquettaires) plus qu'hémorragique. Les thromboses artérielles proximales sont particulièrement fréquentes et engagent le pronostic vital.
- Survient classiquement au cours de la deuxième semaine de traitement.
- À différencier de la thrombopénie bénigne (et plus fréquente) survenant plus précocement (avant le cinquième jour). (TIH de type I).

##### a) Conduite à tenir en cas de thrombopénie induite par l'héparine de type 2

- Arrêter immédiatement l'héparine ; le relais par les HBPM est contre-indiqué.
- Prélèvement pour la mise en évidence dans le sérum du malade d'un facteur agrégeant les plaquettes en présence de l'héparine utilisée et pour le dosage par ELISA des anticorps anti-PF4.
- L'introduction (ou la poursuite) d'un traitement par AVK est formellement contre-indiquée, car peut-être responsable d'aggravation des phénomènes thrombotiques avec en particulier des nécroses cutanées extensives. Il faut attendre que le taux de plaquettes dépasse 150 000 pour introduire les AVK.
- Si le patient doit être anticoagulé, il faut introduire soit un héparinoïde (Danaparoiide : ORGARAN) ou un antithrombine direct (hirudine).
- La prévention de cet accident est la surveillance bi- ou trihebdomadaire du taux de plaquettes, avec arrêt immédiat de l'héparine en cas de thrombopénie et le relais héparine-AVK très précoce (introduction des AVK en même temps que l'héparine).

##### b) La survenue d'une thrombose sous héparine peut être due à :

- une thrombopénie à l'héparine ;
- un sous-dosage héparinique ;
- un déficit congénital en antithrombine III.

#### 2. Accidents hémorragiques

- Généralement liés à un surdosage (mais une cause locale de saignement est à rechercher).
- Si l'accident est mineur : contrôle biologique immédiat et réajustement de la dose d'héparine.
- Si l'accident est majeur (hémorragie cérébro-méningée, digestive, syndrome hémorragique diffus) :
  - arrêt de l'héparine ;
  - contrôle biologique immédiat (hémostase + NFS-plaquettes) ;
  - parfois nécessité de transfuser des concentrés globulaires.
- On peut aussi utiliser un antidote : le sulfate de protamine (1 mg neutralise 100 unités d'héparine) en injection intraveineuse lente.
- À utiliser dose pour dose, en tenant compte de l'heure et de la dernière injection d'héparine ; en cas d'héparinothérapie sous-cutanée, on peut être amené à répéter les injections.

#### 3. Autres complications (surtout avec les héparines non fractionnées)

- Allergie : éruption prurigineuse, hyperéosinophilie.
- Ostéoporose avec un traitement héparinique de plusieurs mois.
- Alopécie si traitement prolongé.

- Cytolyse hépatique (rare).
- Hypoaldostéronisme avec hyperkaliémie (très rare).

## ANTIVITAMINES K

---

- Les antivitamines K (AVK) sont des anticoagulants « indirects » parce qu'ils interviennent dans la synthèse hépatique de plusieurs protéines plasmatiques responsables de la coagulation.

### A/ Modes d'action

- Les antivitamines K agissent par inhibition compétitive de la synthèse hépatique de certains facteurs de la coagulation vitamine K- dépendants :
  - la prothrombine (II) ;
  - la proconvertine (VII) ;
  - le facteur antihémophilique B (IX) ;
  - le facteur Stuart (X).
- Ce mode d'action explique :
  - le temps de latence entre la première administration et l'apparition de l'effet thérapeutique ;
  - le temps de latence entre l'arrêt du traitement et la disparition de l'effet anticoagulant.
- Les AVK induisent de plus l'apparition dans le sérum des précurseurs inactifs des facteurs vitamino-K-dépendants, dénommés PIVKA (protéines induites par l'absence de vitamine K).
- La protéine C et la protéine S, qui sont des inhibiteurs physiologiques de la coagulation, sont également vitamine-K-dépendantes.

### B/ Formes pharmaceutiques

- Deux familles d'antivitamines K sont commercialisées :
- Les dérivés de l'indanédione
  - phénindione (Pindione) ;
  - fluindione (Préviscan).
- Les coumariniques
  - acénocoumarol (Sintrom) ;
  - warfarine (Coumadine) ;
  - tiocloamarol (Apegmone).
- Ces différentes substances ont des délais et des durées d'action variables, courte, moyenne ou longue. La durée d'action indique le mode d'administration en 1 ou 2 prises quotidiennes selon le médicament utilisé (tableau I).

### C/ Pharmacocinétique des antivitamines K

#### 1. Résorption

- Résorption digestive presque complète et rapide.

#### 2. Diffusion

- Forte fixation (90 à 99 %) à l'albumine plasmatique ; seule la forme libre est active.

#### 3. Élimination

- Métabolisme hépatique avec excrétion urinaire de métabolites inactifs directement ou après un cycle entéro-hépatique.
- Demi-vie variable selon l'antivitamine K utilisée.



Tableau I. Principales antivitamines K utilisées					
Action	Dénomination commune	Nom de spécialité	Début d'action (h)	Durée d'action (h)	Nbre de prises/24 h
Courte	Phénindione	Pindione	18-24	48-96	1 à 2
Moyenne	Acénocoumarol Fluindione Tiocloimalol	Sintrom Préviscan Apegmone	24-48	48-96 48-72 48-96	1
Longue	Warfarine	Coumadine	36	96-120	1

**N.B. :** La préférence va actuellement aux AVK à demi-vie longue (fluindione, warfarine) qui permettent d'obtenir des concentrations plus stables sur le nyctémère et une seule prise quotidienne.

## D/ Surveillance biologique d'un traitement par les AVK

### 1. Temps de Quick (TP)

- Explore les facteurs II, VII, X mais aussi le facteur V, non sensible aux antivitamines K ; n'explore pas le facteur IX (antihémophilique B).
- Exprimé en pourcentage du temps normal de coagulation (11 à 13 s).
- Doit être compris entre 25 et 35 % pour assurer une hypocoagulation efficace.
- Ne doit plus être utilisé aujourd'hui, l'INR devant être la référence.

### 2. INR (*International Normalized Ratio*)

- Les thromboplastines utilisées comme réactifs pour déterminer le TP sont différentes d'un laboratoire à l'autre, ce qui conduit parfois à des résultats très différents pour un même sérum entre deux laboratoires.

$$\text{INR} = \frac{(\text{Temps de Quick du malade})}{(\text{Temps de Quick du témoin})} \text{ISI}$$

ISI : *International Standardized Index*

- L'INR est défini comme le rapport du TP du malade sur le TP du témoin, élevé à la puissance ISI.
- ISI est par définition égal à 1 pour la thromboplastine officielle, référence internationale.
- Chaque laboratoire fournit l'ISI correspondant à sa propre thromboplastine.
- L'INR permet donc de standardiser les résultats du TP et de supprimer les variations dues aux différents réactifs.
- Zones thérapeutiques :
  - INR entre 2 et 3 : prévention des embolies artérielles en cas de AC/FA, thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires ;
  - INR entre 3 et 4,5 : prothèses valvulaires cardiaques mécaniques.
- L'INR, permettant un contrôle plus rigoureux du traitement hypocoagulant, doit être utilisé de préférence au TP.

### 3. Autres tests (peu utilisés en pratique)

- Thrombotest d'Owren :
  - explore tous les facteurs vitamine K-dépendants ;

- valeurs thérapeutiques entre 6 et 13 %.
- Le TCA est allongé par la prise d'AVK.

## E/ Interactions médicamenteuses

- Les interactions médicamenteuses sont nombreuses. Les principales sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

### 1. Potentialisateurs des antivitamines K

- Ils peuvent agir :
  - en diminuant la synthèse de la vitamine K par la flore intestinale (antibiotique) ou en diminuant sa résorption intestinale (huile de paraffine) ;
  - en déplaçant l'antivitamine K liée à sa protéine vectrice (albumine), donc en augmentant la fraction libre active (clofibrate-sulfamide-AINS) ;
  - en inhibant le métabolisme hépatique des antivitamines K (azolés) ;
  - en agissant à un autre niveau de la coagulation, par exemple en inhibant l'agrégation plaquettaire, induisant un trouble de l'hémostase primaire qui s'ajoute à celui de la coagulation (aspirine).

### 2. Inhibiteurs des antivitamines K

- Ils peuvent agir :
  - en diminuant leur résorption intestinale (antiacides, laxatifs, Questran) ;
  - en augmentant leur métabolisme hépatique, par induction enzymatique (barbituriques, Tégrétol, carbamates, griséofulvine, rifampicine) ;
  - une alimentation riche en vitamine K (foie, choux, épinards...) diminue l'efficacité des AVK.

## F/ Indications

**N.B. :** En pratique, il convient de vérifier dans le dictionnaire Vidal s'il n'existe pas d'interférence lors de tout traitement concomitant aux AVK.

- Le traitement par les antivitamines K est préventif ; les indications sont extrêmement débattues et affaire d'école.

### 1. Principale indication

- C'est la prévention de la maladie thromboembolique ; thromboses veineuses et embolies pulmonaires.

### 2. Autres indications

- Cardiopathies valvulaires (rétrécissement mitral).
- Troubles du rythme auriculaire.
- Certaines prothèses valvulaires.
- Déficit acquis en antithrombine III, en protéine C.

## G/ Contre-indications

- Tous les troubles de l'hémostase.
- Toute lésion hémorragique : ulcère évolutif, tumeurs digestives ou rénales, angiomes, anévrisme intracérébral.
- Accident vasculaire cérébral récent hémorragique.
- Péricardite liquidienne.
- Femme enceinte ou allaitante (effet tératogène).
- Les autres contre-indications sont relatives (sujet âgé, antécédent d'ulcère, HTA, cirrhose, etc.) et doivent être discutées en fonction du rapport risque/bénéfice potentiel.

Principales interactions médicamenteuses avec les antivitamines K (liste non exhaustive)	
Potentialisation	Inhibition
Antifongiques azolés (Fluconazole, Itraconazole, Kétoconazole, Voriconazole...)	Colestyramine (Questran)
	Sucralfate
Amiodarone (Cordarone)	Barbituriques
Allopurinol (Zyloric)	Rifampicine
Fluoroquinolones	Carbamazépine (Tégrétol)
Phénylbutazone et dérivés, AINS	Griséofulvine
Aspirine	Phénytoïne
Sulfamides hypoglycémiants	Aliments riches en vitamine K
Sulfamides antibactériens	
Fibrate (Lipanthyl...)	
Statines	

## H/ Accidents des AVK

- Les accidents hémorragiques sont les plus fréquents (5 à 10 % des sujets traités).

### 1. Complications hémorragiques

- Elles peuvent être dues à une hypocoagulabilité excessive, mais aussi à une lésion locale qu'il faut chercher en dehors de toute hypocoagulabilité excessive.

#### a) Accidents mineurs

- Ils ont une valeur d'alarme :
  - \* gingivorragies ;
  - \* épistaxis ;
  - \* ecchymoses spontanées.

#### b) Accidents majeurs

- Leur gravité dépend de leur siège et de leur abondance.
- Hémorragies du système nerveux central :
  - \* ce sont essentiellement les hémorragies sous-arachnoïdiennes, les hémorragies cérébrales ou cérébro-méningées, les hématomes intracérébraux ou sous-duraux. Ce sont les localisations les plus graves.
- Hémorragies oculaires :
  - \* elles sont graves également, car elles compromettent le pronostic fonctionnel.
- Hémorragies digestives :
  - \* elles sont surtout gastro-duodénales ; elles doivent faire rechercher une cause locale et la prise de médicaments associés (aspirine et corticoïdes).
- Hématomes :
  - \* ils peuvent être de siège varié : gaine du psoas ou des droits, périrénaux, sous-cutanés.
- Autres accidents majeurs :
  - \* hémorragies surrénaliennes gravissimes, hémarthrose, hémorragies du plancher de la bouche ou pharyngo-laryngées, rétropéritoine, hémopéricarde, épistaxis grave.

### 2. Complications non hémorragiques des AVK

- Peu fréquentes, surtout liées aux dérivés de l'indanédione : rashes cutanés, diarrhées, réactions fébriles ; surtout manifestations immuno-allergiques avec insuffisance rénale aiguë, insuffisance hépatique et/ou médullaire.

### 3. En cas de surdosage en antivitamines K

- On utilise la fraction PPSB (Kaskadil) à la dose de 10 à 20 UI/kg en injection intraveineuse lente.
- On utilise la vitamine K en injection intraveineuse (1 à 2 mg IV), en cas d'accidents mineurs.

## I/ Relais du traitement héparinique par les AVK

- Il est fondamental de maintenir l'hypocoagulabilité pendant le relais héparine-AVK.
- L'héparine ne peut être arrêtée que lorsque l'INR est dans les zones thérapeutiques.
- Exemple :
  - J1 :
    - \* mise en route Préviscan, 1 cp/j ;
    - \* héparine pleine dose.
  - J2 ou J3 : INR
- INR trop bas (< 2) :
  - poursuivre héparine même dose ;
  - Préviscan, 1 cp 1/4 ;
  - nouveau test à J5.
- INR trop haut (> 4 ou 5) :
  - arrêt héparine ;
  - arrêt de Préviscan 24 h, puis reprise à 1/2 ou 3/4 cp ;
  - Nouveau test à J5.
- INR dans la zone voulue :
  - arrêt de l'héparine ;
  - continuer Préviscan, 1 cp/j ;
  - nouvel INR dans trois semaines.
- Un carnet de surveillance du traitement par AVK est remis au malade ; on insiste particulièrement sur la surveillance régulière de l'INR (toutes les deux à trois semaines tout au long du traitement).

## FIBRINOLYTIQUES

### A/ Mécanisme d'action des agents thrombolytiques

- Ce sont des enzymes activatrices du plasminogène qui convertissent le plasminogène en plasmine.
- La plasmine a une action protéolytique à la fois sur la fibrine et le fibrinogène.
- La lyse de la fibrine et du fibrinogène entraîne un effondrement progressif du fibrinogène sérique, une augmentation des produits de dégradation de la fibrine (PDF), ainsi qu'une chute partielle des facteurs V et VIII.

### B/ Indications

- Infarctus du myocarde à la phase aiguë (QS).
- Embolie pulmonaire massive (QS).
- Ischémie aiguë des membres inférieurs.

### C/ Les différents produits disponibles

- Il existe deux familles de thrombolytiques (première et deuxième génération). Cependant, le thrombolytique idéal n'existe pas, et les produits disponibles obtiennent une efficacité et des effets secondaires très voisins dans les différentes études pratiquées.

## 1. Thrombolytiques de première génération

- Streptokinase : streptase, kabikinase.
- Urokinase (moins utilisée).

## 2. Thrombolytiques de deuxième génération

- rt-PA : Actilyse (produit « recombinant » activateur du plasminogène).
- tPa-TNK : Métalyse (s'administre en bolus unique).
- Rapilysin : rétéplase.
- Les produits sont employés par voie intra-veineuse.
- La streptase est obtenue à partir d'enzymes d'origine streptococcique et est donc immunogène.

## D/ Contre-indications à l'utilisation des thrombolytiques

### 1. Contre-indications absolues

- Pathologie intracrânienne : néoplasie, anévrisme, chirurgie ou traumatisme récent, AVC < 2 mois.
- Péricardite.
- Endocardite.
- HTA non contrôlée.
- Rétinopathie proliférante, chirurgie oculaire récente.
- Intervention chirurgicale < 10 jours (chirurgie cérébro-médullaire < 2 mois).
- Ulcère gastro-duodéal évolutif.
- Ponction récente (< 24 à 48 h) d'une artère ou d'un organe sans possibilité de compression.
- Présence d'une hémorragie extériorisée.
- Tumeur maligne.
- Dissection aortique.
- Insuffisance hépato-cellulaire sévère.
- Troubles importants de la crase sanguine.
- Post-partum immédiat, grossesse.
- Spécifiques à la streptokinase :
  - traitement par la même molécule , 6 mois ;
  - infection streptococcique , 6 mois ;
  - allergie connue.

### 2. Contre-indications relatives

- Âge > 75 à 80 ans : en fait, on juge surtout le terrain et l'état physique du patient.
- Chirurgie assez récente (15 jours).
- Ponction assez récente (< 24 à 48 h) dans un territoire compressible.
- Antécédent d'hémorragie digestive ou d'ulcère gastro-duodéal.
- Massage cardiaque externe vigoureux.
- Prothèse vasculaire en Dacron.
- Dysfonction hépatique.

## E/ Complications

- Le risque est essentiellement hémorragique avec saignements aux points de ponction (parfois hématomes très importants), hématomèse, hémorragies intracrâniennes.
- En cas d'hémorragie grave, le traitement fibrinolytique peut être neutralisé en utilisant les antifibrinolytiques :
  - Aprotinine (106 U/10 kg de poids).
  - Acide tranexamique (10 mg/kg en IV).

## ANTICOAGULANTS NON HÉPARINIQUES

---

### A/ Hirudine

#### 1. Mécanisme d'action – pharmacologie

- Anticoagulant inhibiteur direct et spécifique de la thrombine.
- Demi-vie courte, administration IV uniquement.
- Métabolisme rénal.

#### 2. Les produits

- Lepirudine : Refludan.
- Desirudine : Revasc.

#### 3. Indications

- Anticoagulation des malades avec thrombopénie de type II à l'héparine.

#### 4. Surveillance du traitement

Par le TCA : cible 1,5 à 3 fois le temps du témoin.

#### 5. Contre-indications

- Situations à risque hémorragique majeur.
- Endocardite, péricardite.
- Insuffisance rénale sévère.

#### 6. Accidents

- Ce sont les hémorragies, parfois gravissimes (cérébrales).
- Il n'existe pas d'antidote. En cas d'hémorragie grave : arrêter la perfusion, traitement symptomatique.
- Autres complications : fièvre, allergies (dont choc anaphylactique), insuffisance rénale.

### B/ Danaparoïde (Orgaran)

#### 1. Mécanisme d'action

- C'est un héparinoïde de faible poids moléculaire à forte activité anti-Xa.

#### 2. Indications

- Traitement préventif et curatif des patients ayant des antécédents ou atteints de thrombopénie induite par l'héparine de type II.

#### 3. Surveillance du traitement

- Activité anti-Xa (entre 0,5 et 1 unité anti-Xa/ml en traitement curatif).

#### 4. Contre-indications

- Situations à haut risque hémorragique.
- Péricardite, endocardite.
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère (sauf si pas d'alternative thérapeutique).
- Test d'agrégation plaquettaire positif en présence de danaparoïde (5 à 10 % des cas de TIH de type II).

#### 5. Accidents

- Hémorragies parfois gravissimes.
- Arrêter le traitement en cas d'hémorragie importante. Discuter des transfusions (plaquettes, globules rouges, PFC).
- Allergie.
- Thrombopénies (rares).

## C/ Pentasaccharide

- Fondaparinux : ARIXTRA®.
- Analogue structural du site actif de l'héparine sur la thrombine.
- Administration sous cutanée.
- Indications : traitement préventif des événements thrombo-emboliques en chirurgie orthopédique.

# INHIBITEURS DES FONCTIONS PLAQUETTAIRES

---

## A/ Aspirine et AINS

- Voir question spécifique.

## B/ Clopidogrel : Plavix

### 1. Antagoniste spécifique de l'adénosine diphosphate, antiagrégant plaquettaire

### 2. Indications

- Artériopathie des membres inférieurs sévère.
- AVC ischémique de plus de sept jours.
- Angor instable, infarctus.
- Mise en place d'un stent coronaire (traitement de trois à quatre semaines).

### 3. Effets secondaires

- Hémorragies.
- Thrombopénie, neutropénies (rares).
- Troubles digestifs, diarrhée.
- Céphalées, vertiges.
- Allergie.

### 4. Contre-indications

- Hypersensibilité connue.
- Hémorragie.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Grossesse, allaitement.

**N.B.** : la ticlopidine (Ticlid) est remplacée par le Plavix dans toutes ses indications (nombreux effets secondaires avec le Ticlid).

## C/ Dipyridamole : Cléridium, Persantine

### 1. Antiagrégant plaquettaire, inhibant la recapture de l'adénosine

### 2. Indications

- Prévention de l'AVC.
- Adjuvant du traitement de la maladie coronaire.

### 3. Effets secondaires

- Vasodilatation, flush.
- Allergie cutanée.
- Calculs biliaires.
- Crises angineuses par « vol coronaire ».
- Céphalées, troubles digestifs.

### 4. Contre-indications

- Hypersensibilité.
- Antécédent de lithiase biliaire due au produit.

## D/ Antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa

### 1. Les produits

- Abciximab : RéoPro.
- Eptifibatide : Integrelin.
- Tirofiban : Agrastat.

### 2. Mécanisme d'action

- Antiagrégants plaquettaires, en empêchant la liaison du fibrinogène, du facteur Von Willebrand aux récepteurs IIb/IIIa des plaquettes.

### 3. Indications

- Infarctus du myocarde (RéoPro).
- Syndrome coronarien aigu, dont infarctus non Q (Integrelin, Réopro).
- Angioplasties coronaires.

### 4. Effets secondaires

- Hémorragies graves.
- Thrombopénies sévères.
- Allergie.

**N.B.** : Une hémorragie ou une thrombopénie sévères doivent faire arrêter le traitement immédiatement. Le traitement est symptomatique.

### 5. Contre-indications

- Hypersensibilité connue.
- Syndrome hémorragique.
- Tumeur.
- Processus expansif intracrânien.
- Thrombopénie.
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère. ■



# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# PHARMACOLOGIE

# RÉANIMATION - URGENCES

## Anesthésie locale, loco-régionale et générale

I-6-67

Dr Martin COUR  
Interne des hôpitaux de Lyon

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

# Anesthésie locale, loco-régionale et générale

## Objectifs :

- Argumenter les indications, les contre-indications et les risques d'une anesthésie locale, loco-régionale ou générale
- Préciser les obligations réglementaires à respecter avant une anesthésie.

## A - LA CONSULTATION PRE-ANESTHESIQUE

### 1. Obligations légales

- **Obligatoire** (Décret du 5 décembre 1994) s'il s'agit d'une **intervention programmée**.
- Délais de plusieurs jours avant l'intervention.
- Délais d'autant plus long que la chirurgie et le patient sont à risque (délais pour avis spécialisés et examens complémentaires).
- Réalisée par un **médecin anesthésiste-réanimateur**.
- L'intervention sera précédée par la **visite pré-anesthésique obligatoire** (qui aura lieu dans les heures précédant l'intervention).
- Fait partie du **dossier médical**.

### 2. Objectifs de la consultation

#### a) Recueillir les données administratives

- Vérification de l'**identité** du patient.
- Définir clairement l'intervention nécessitant l'anesthésie, le côté s'il y a lieu.
- **Autorisation d'opérer signée** si mineur (**autorisation écrite des 2 parents depuis 2004**).
- Identification du médecin réalisant la consultation.

#### b) Evaluer le terrain et les risques anesthésiques

- Données anthropométriques (sexe, âge, poids, taille).
- Identifier les **risques médicaux** liés au patient en rapport avec l'intervention : interrogatoire et examen clinique (antécédents médicaux et chirurgicaux, traitements, mode de vie, habitudes toxiques, **examen clinique = seul examen obligatoire**), permet de déterminer le **score ASA** du patient.
- Rechercher des **troubles de la coagulation** à l'interrogatoire+++.
- Rechercher des **antécédents transfusionnels**.
- Recherche d'**allergies** alimentaires, médicamenteuses, iode, latex...
- Identifier un **risque infectieux** (VIH, VHB, VHC...)

**c) Spécificité de la consultation d'anesthésie**

- Examen des voies aériennes : recherche de critères d'intubation et/ou de ventilation au masque facial difficile :
  - \* Rechercher des antécédents d'intubation difficile.
  - \* **Score de Mallampati** : plus le score est élevé et plus les chances d'exposer correctement la glotte lors de la laryngoscopie sont faibles
  
- \* Limitation de l'ouverture de bouche.
- \* Présence de prothèses dentaires, dents mobiles, état dentaire (bris dentaires = 70 % des plaintes en anesthésie).
- \* Distance thyromentonnière (plus le cou est court plus le patient est à risque d'intubation difficile).
- \* Mobilité du rachis cervical (mise en extension de la tête lors de l'intubation).
- Evaluation du capital veineux.

**d) Informer le patient**

- Sur les risques liés à l'anesthésie.
- Sur le déroulement de l'anesthésie.
- Sur la **transfusion** de produits sanguins + + +.
- Sur les techniques d'anesthésie (avantages et risques).
- Sur l'analgésie post opératoire.
- Sur la chirurgie ambulatoire.
- Sur le jeûne pré opératoire (comprend la cigarette + + +).

**e) Compléter la consultation**

- Prescrire des **examens complémentaires** (biologie, imagerie, ECG...) **si besoin** en fonction du patient et de l'intervention.
- Demander des **avis spécialisés** si besoin (cardiologie, pneumologie...).
- **Adapter les traitements** pour l'intervention (gestion des anticoagulants et anti-agrégants en fonction de la chirurgie, gestion des anti-hypertenseurs, gestion du diabète...).
- Déterminer la nécessité d'un monitoring spécifique.
- **Obtenir le consentement libre et éclairé du patient après une information claire, loyale et appropriée.**

**f) Score ASA (American Society of anaesthesiology)**

- Permet d'évaluer le risque anesthésique du patient :
  - \* **ASA 1** : patient sain.
  - \* **ASA 2** : patient présentant une affection systémique modérée (diabète équilibré, hypertension contrôlée, anémie, bronchite chronique, obésité morbide).
  - \* **ASA 3** : patient présentant une affection systémique sévère qui limite l'activité (angor, BPCO, ATCD d'IDM).
  - \* **ASA 4** : patient présentant une pathologie avec risque vital permanent (insuffisance cardiaque, insuffisance rénale anurique).
  - \* **ASA 5** : patient dont l'espérance de vie n'excède pas 24h sans intervention.

**MODELE DE DOSSIER DE CONSULTATION**

## B - VISITE PRE-ANESTHESIQUE

### 1. Obligations légales.

- **Obligation légale** (Décret du 5 décembre 1994).
- Doit toujours avoir lieu, dans les heures précédant l'intervention.
- Pour toutes les interventions.
- Est réalisé par le médecin qui va réaliser l'anesthésie (peut être différent de celui qui a réalisé la consultation pré anesthésique).

### 2. Objectifs

- Prendre connaissance du dossier médical.
- **Prendre en compte les résultats des consultations médicales et des examens complémentaires.**
- Vérifier l'absence de modification de l'état de santé du patient depuis la consultation (interrogatoire et examen).
- Le **type d'anesthésie** et la gestion de la **douleur** post-interventionnelle sont choisis (en accord avec le patient et l'opérateur).
- Une **prémédication** est en général administrée.
- Vérification du **respect du jeûne** préopératoire (estomac plein = risque de vomissement lors de l'induction de l'anesthésie et d'inhalation bronchique par perte des réflexes de protection des voies aériennes supérieures).
- Vérifier l'**autorisation écrite d'opérer signée par les 2 parents** pour les mineurs.

## C - L'ANESTHESIE LOCO-REGIONALE ET GENERALE

### 1. Généralité

- Ces 2 types d'anesthésie répondent aux **mêmes obligations légales et réglementaires** (consultation et visite pré anesthésique, réalisation par un médecin anesthésiste réanimateur, surveillance per-interventionnelle et surveillance post-opératoire).
- Réalisées par des **anesthésistes réanimateurs**.
- **Pas de supériorité démontrée** de l'une ou de l'autre technique en terme de morbi-mortalité.
- Une anesthésie générale est toujours possible.
- Toute anesthésie loco-régionale est susceptible d'être convertie en anesthésie générale (échec de la procédure, accident lié aux anesthésiques locaux, accident lié à la chirurgie...).
- En dehors de l'urgence les **consignes de jeûne pré-opératoire s'applique à l'ALR**.

### 2. Obligations réglementaires

#### a) *Surveillance des grandes fonctions vitales*

- Rythme cardiaque et tracé ECG en continu.
- Pression artérielle (invasive ou non invasive).
- Saturation du sang en oxygène.
- CO2 expiré, monitoring des gaz anesthésiques.

#### b) *Contrôle du matériel*

- Le médecin pratiquant l'anesthésie doit vérifier que tous les dispositifs utilisés sont

en état de marche avant l'induction de l'anesthésie et contresigne un registre (valeur médico-légale).

- Vérification lors de la première utilisation ou lors de remise en service du matériel ("ouverture de salle").
- Des procédures sont établies en cas de panne d'alimentation en gaz médicaux
- Maintenance du matériel organisée.

### 3. Anesthésie loco-régionale

- Technique particulière d'anesthésie qui permet d'inhiber l'influx nerveux dans une région spécifique du corps (blocage sensitif ± moteur), permettant de réaliser un geste chirurgical sans anesthésie générale.

#### a) Deux grands types d'ALR

- **Blocs centraux** = anesthésie neuraxiale = péri médullaire :
  - \* Rachianesthésie
  - \* Péridurale
- Blocs périphériques :
  - \* blocs plexiques
  - \* blocs tronculaires
- **Contre indication d'une ALR :**
  - \* Refus du patient + + +.
  - \* Les troubles de la coagulation (risque hématomes).
  - \* Les infections (points de ponction, lieu d'injection, septicémie...).
  - \* Certaines maladies neurologiques (risque d'aggraver une neuropathie ou une myélopathie), anomalie anatomique (surtout rachis).
  - \* Allergie aux anesthésiques locaux.
- **Fonctionnement d'une ALR :**
  - \* Injection d'anesthésiques locaux autour de structures nerveuses (moelle, racines nerveuses, plexus et nerfs périphériques).
  - \* Bloque les canaux sodiques (temporaire et réversible) et donc la transmission de l'influx nerveux (blocage de la dépolarisation).

\* Il existe différents types de fibres nerveuses dont la sensibilité aux anesthésiques locaux sont par ordre croissant : les fibres motrices, sensibles (nociceptives) et sympathiques.

#### b) La rachianesthésie

- L'ALR la plus pratiquée en France + + + (celle à connaître + + + pour l'ECN).
- Correspond à l'injection d'anesthésiques locaux dans le LCR entraînant le blocage des racines de la queue de cheval et de la moelle.
- La ponction se fait habituellement en dessous de la terminaison médullaire en L2 (= ponction lombaire + injection d'anesthésiques locaux) afin d'éviter une ponction médullaire.
- Permet l'anesthésie des membres inférieurs, des racines sacrées et remonte plus ou moins haut sur l'abdomen et le thorax.

- Indications fréquentes :

- \* Obstétrique + + + (césarienne + + +, permet à la femme de suivre l'accouchement, pas de risques liés à l'intubation et à l'anesthésie générale...).
- \* Chirurgie périnéale.

- \* Chirurgie orthopédique des membres inférieurs.
- \* Chirurgie urologique (ex : résection endo-urétrale de prostate : permet surveillance du TURP syndrome : intoxication au glycolol).
- Avantages :
  - \* Facilité technique de réalisation (= ponction lombaire).
  - \* Petites doses d'anesthésiques locaux (réduction risque de toxicité systémique).
  - \* Rapidité de réalisation et d'installation du bloc.
  - \* Bloc moteur facile à obtenir (confort chirurgical).
  - \* Analgésie post-opératoire.
- Inconvénients :
  - \* **Injection unique** avant la réalisation de l'intervention : pas de possibilité de prolonger l'anesthésie (problème pour les interventions longues ou se prolongeant de façon inattendue), en cas de besoin : conversion en anesthésie générale.
  - \* **Bloc sympathique intense** = vasodilatation intense, bradycardie et risque d'hypotension sévère et d'arrêt cardio-circulatoire.
  - \* **Bloc moteur** : risque de bloquer les muscles respiratoires.
  - \* Globe urinaire (attention si patient non sondé).
  - \* Risque de brèche de la dure-mère et **syndrome post PL**.
  - \* Passage dans l'espace vasculaire péri-dural : **risque d'hématome** avec compression queue de cheval : contre indication si trouble la coagulation.
  - \* Risque de **méningite par inoculation**.
  - \* Toxicité locale des AL, lésions nerveuses par l'aiguille (rares).

#### c) La péri-durale

- Injection des produits d'anesthésie dans l'**espace péri-dural** sans franchir la dure-mère
- Ponction au niveau lombaire, thoracique ou cervical
- **Mise en place d'un cathéter** pour injection des produits anesthésiques : diffusion et action sur les racines, nécessité de **doses importantes d'AL**
- Avantages :
  - \* Permet de **refaire des injections par le cathéter** pour prolonger les effets (perfusion continue ou discontinue), idéale pour l'**analgésie post opératoire**.
  - \* Blocs sympathiques et moteurs moins marqués qu'avec la rachianesthésie.
  - \* **Titration possible** du produit (effet anesthésique et niveau métamérique).
- Inconvénients :
  - \* **Réalisation plus difficile** que la rachianesthésie.
  - \* **Installation lente**.
  - \* Bloc moteur difficile à obtenir.
  - \* Risque de brèche de la dure-mère (aiguille de gros calibre).
  - \* Toxicité systémique et locale des AL (doses importantes).
  - \* **Hématomes** (catastrophiques si péri-durale thoracique !!!).
  - \* **Infections** liées à la présence du cathéter.
  - \* Lésions nerveuses ou médullaires par l'aiguille.

#### d) Périrachianesthésie combinée

- Une seule ponction permet la réalisation d'une rachianesthésie d'installation rapide et au retrait de l'aiguille dans l'espace péri-dural l'introduction d'un cathéter de péri-durale assurant l'analgésie post opératoire ou des réinjection pour poursuivre une intervention longue.
- Expose aux complications des 2 techniques.

e) *ALR périphérique*

- **Blocage des plexus, des troncs et des nerfs périphériques** par injection d'AL **péri nerveuse** afin de procurer une anesthésie dans leurs territoires d'innervation.
  - Repérage du site de ponction et du lieu d'injection fait appel aux connaissances anatomiques et à la neurostimulation.
  - La connaissance des territoires d'innervation (cutanés, musculaires, osseux...) permet de choisir le(s) nerf(s) périphérique(s), tronc ou plexus à bloquer en fonction de la chirurgie à réaliser.
  - Tous les nerfs périphériques, plexus ou troncs nerveux peuvent ainsi être bloqués.
  - Un **cathéter périnerveux peut être mis en place** et permet d'assurer des réinjections et une **analgésie post-opératoire** pendant plusieurs jours.
  - Peut être associée à une anesthésie générale.
- 
- Exemple : chirurgie à réaliser dans la zone d'innervation du médian
    - 1) Repérage des éléments anatomique du poignet : le nerf médian chemine entre les tendons du grand et du petit palmaire.
    - 2) Une aiguille de neurostimulation est insérée à ce niveau, des décharges électriques sont délivrées par un neurostimulateur et conduites jusqu'à l'extrémité de l'aiguille, l'intensité des stimulations est réglée par l'opérateur.
    - 3) Lorsque l'aiguille se rapproche du nerf à bloquer, l'intensité nécessaire (en mA) pour obtenir la réponse motrice correspondant au nerf (ici flexion des doigts) diminue jusqu'au seuil choisi.
    - 4) Lorsque l'aiguille est en place, à proximité du nerf, la solution d'anesthésique local est injectée par l'aiguille.
    - 5) La solution va diffuser autour du nerf et bloquer.
  - Indications fréquentes :
    - \* Chirurgie orthopédique des membres.
    - \* Analgésie.
    - \* Chirurgie de la cataracte (anesthésie péribulbaire).
  - Avantages :
    - \* Anesthésie précise.
    - \* Bloc sympathique limité au territoire anesthésié : **pas de répercussion hémodynamique.**
    - \* Permet une **excellente anesthésie** (avec bloc moteur si besoin) et d'assurer l'analgésie post opératoire (plusieurs jours si cathéter péri neural) et la rééducation précoce (ex : bloc du nerf fémoral pour une prothèse de genou).
  - Inconvénients :
    - \* **Réalisation délicate**, parfois difficile.
    - \* **Réalisation parfois douloureuse** (nerfs profonds) et mal vécue par le patient
    - \* **Taux d'échec** non négligeable (nécessité de convertir en AG).
    - \* **Doses importantes d'AL** : toxicité générale des AL : **accidents rares mais gravissimes** (arrêt cardio-respiratoires).
    - \* Lésions neurologiques réversibles ou pas (plaies par aiguille, injection intra neurale, toxicité nerveuse des AL, hématomes compressifs).
    - \* **Infections** (surtout si cathéter).
    - \* **Complications spécifiques** en fonction des points de ponction (ex : pneumothorax pour bloc infra claviculaire, perforation oculaire dans le bloc péri bulbaire).
    - \* Acte thérapeutique réalisé en pleine conscience : peut être mal vécu par le patient.

## 4. Anesthésie générale

### a) Ce qu'il faut comprendre

- **Toute injection intra veineuse ou inhalation de produits anesthésiques** entraînant une altération de l'état de conscience dans le but de faciliter la réalisation d'un acte diagnostique ou thérapeutique **est une anesthésie générale**.
- Anesthésie générale n'est pas synonyme de ventilation mécanique, d'intubation ou d'apnée (exemple : coloscopie réalisée en ventilation spontanée mais avec perte totale de conscience et amnésie complète de l'examen).
- Il n'y a pas de " petite anesthésie " et toute anesthésie comprend la **même réglementation** (consultation, visite pré anesthésique, surveillance per et post interventionnelle) et les **mêmes risques**.

### b) L'anesthésie générale résulte de 4 composantes

- **L'hypnose** (hypnotiques inhalés = gaz anesthésiques ou intraveineux).
- **L'analgésie** (dérivés morphiniques).
- **La myorelaxation** (curares).
- **La protection neurovégétative** (profondeur de l'hypnose, de l'analgésie ± bloqueurs du système sympathique).

### c) Déroulement d'une anesthésie générale en 4 temps

- Préparation :
  - \* Installation du patient sur la table de chirurgie.
  - \* Vérification identité, type intervention, côté, respect du jeûne.
  - \* Mise en place du monitoring.
  - \* Vérification du matériel (check list) et préparation des agents anesthésiques
  - \* Mise en place des voies veineuses.
- Induction :
  - \* **Période à haut risque**.
  - \* Pré oxygénation (doit permettre une apnée de 4 à 8 minutes).
  - \* **Intraveineuse** : injection d'hypnotiques ± analgésiques ± curares.
  - \* **Et/ou inhalation** de gaz anesthésiques grâce à un masque maintenu de façon étanche sur le visage.
  - \* **Contrôle des voies aériennes** (extension de la tête, subluxation de la mâchoire, canule de guesdel).
  - \* **Assurer une ventilation** : maintient d'une ventilation spontanée, ventilation au masque facial, mise en place d'une sonde d'intubation ou d'un masque laryngé pour ventilation mécanique.
  - \* **La laryngoscopie** :
    - Habituellement utilisée pour exposer la glotte et assurer l'intubation, elle est particulièrement algogène et nécessite une sédation profonde.
    - Une anesthésie locale de glotte peut être associée.
- Entretien :
  - \* Permet la réalisation de l'intervention proprement dite.
  - \* Par inhalation de gaz anesthésiques.
  - \* Par voie intraveineuse.
  - \* Surveillance clinique et par le monitoring de la qualité de l'anesthésie.
  - \* Choix des agents, doses, réinjections en fonction de l'intervention, des temps opératoires, de la pharmacocinétique, pharmacodynamie, de la clinique



- \* Préparation à l'analgésie post opératoire en fin d'intervention (ex : injection de paracétamol).
- Réveil :
  - \* Arrêt des injections d'agents ou de gaz anesthésiques.
  - \* **Période à risque.**
  - \* Surveillance des signes de réveil, de décurarisation si besoin (curarimètre), de l'hémodynamique.
  - \* Extubation, en salle d'intervention ou en salle de réveil.
  - \* Le réveil correspond à une épreuve d'effort !
- Indications :
  - \* Tout acte diagnostique ou thérapeutique douloureux ou désagréable peut être réalisé sous AG (analyser le bénéfice/risque).
  - \* Certains actes ne peuvent être réalisés que sous AG (ex : chirurgie cardiaque).
- L'anesthésie générale est toujours possible.
- Contre-indication :
  - \* Refus du patient.
  - \* Non-respect du jeûne pré-opératoire en chirurgie programmée.
- Risques :
  - \* Liés au **terrain** (insuffisant respiratoire, cardiaque...).
  - \* Liés aux agents anesthésiques :
    - **Choc anaphylactique**+++ (curares+++ , antibioprophylaxie++).
    - Altération de l'hémodynamique (hypotension par vasoplégie, inotropisme négatif, bradycardie...).
    - **Hyperthermie maligne** (halogénés++) :
  - \* Liés aux contrôles des voies aériennes :
    - **Hypoxie, anoxie** (ventilation difficile, intubation difficile/impossible).
    - Sonde d'intubation : lésion cordes vocales, lésion trachéales déplacement de la sonde, intubation sélective.
    - **Laryngoscopie** : bris dentaires++ , œdème traumatique de glotte.
    - **Laryngospasme** (pédiatrie++), **bronchospasme**.
  - \* Liés à la chirurgie en urgence :
    - **Estomac plein** = risque de vomissement en inhalation (nécessité de protocoles particuliers d'anesthésie à séquence rapide sans ventilation au masque)
  - \* Liés à l'**installation sur la table opératoire** (escarres, compressions nerveuses...).
  - \* Liés à l'absence de **surveillance neurologique** (chirurgie carotidienne).

## D - LA SURVEILLANCE POST INTERVENTIONNELLE

- **Obligatoire.**
- En **SSPI** (Salle de Surveillance Post Interventionnelle = "salle de réveil", en réanimation) et **SIPO** (Soins Intensifs Post Opératoire).
- Surveillance des grandes fonctions vitales.
- Matériel et personnel disponible sans délais pour pallier aux urgences vitales (défibrillateur...).
- Recherche des complications post opératoire précoces (hémorragie, hématomes, infarctus...).
- Réchauffement.
- Réveil.
- Analgésie.

## 1. Choisir entre AG et ALR

- L'ALR est particulièrement indiquée :
  - En obstétrique : rachianesthésie pour les césariennes en urgence (patiente non à jeun, risque d'inhalation majeur, difficulté d'intubation chez la femme enceinte, conscience préservée pour l'accouchement) et pour l'analgésie (péridurale).
  - En orthopédie, d'autant plus que la chirurgie est périphérique et de durée limitée, ou en urgence (estomac plein = bonne indication).
  - Pour l'analgésie en chirurgie programmée grâce au cathéter périnerveux (ex : bloc du nerf fémoral dans la prothèse de genou permet de lever la contracture du quadriceps en plus d'une analgésie propre tissulaire et permet une rééducation immédiate), péridural thoracique dans la chirurgie thoracique.
  - Pour l'analgésie en urgence : bloc du nerf fémoral pour fracture diaphyse fémorale : permet une manipulation sans douleur du patient (réduction, alignement foyer de fracture, attelle) en attente de la chirurgie (bloc réalisable en pré hospitalier = bloc iliofascial).
  - Chez le patient insuffisant respiratoire, asthmatique.
  - Chez le patient dont le contrôle des voies aériennes est difficile, à risque des lésions dentaires...
  - En chirurgie ophtalmologique+++ (bloc péribulbaire) : excellente anesthésie pour la cataracte, bloc moteur oculaire, pas de toux en fin d'intervention (élévation de la pression intraoculaire), analgésie post-opératoire.
  - Elle peut être très difficile chez l'obèse (repères anatomiques++).
- Les blocs centraux n'assurent pas une meilleure sécurité chez le patient présentant une cardiopathie sévère en raison du bloc sympathique qu'ils induisent.
- Enfin, les 2 techniques peuvent être associées mais la réalisation de l'ALR doit se faire chez un patient conscient (la ponction d'un nerf entraîne des paresthésies douloureuses, leurs signalements par le patient évitent l'injection intraneurale de l'AL).
- Le patient doit donner son accord pour cette technique (ne pas le forcer++).

## E - ANESTHESIE LOCALE

- Points forts :
  - Acte non spécialisé (tout médecin peut la pratiquer).
  - Acte très fréquent.
  - Accidents rares mais graves : cardiotoxicité et neurotoxicité de tous les anesthésiques locaux.
  - Strict respect des posologies obligatoire (souvent non connues par les médecins !!!).
  - Connaître les signes cliniques d'un surdosage.

### 1. Topique

- Peut être réalisée sur une plaie, les muqueuses ou la peau

#### a) Avantages

- Pas d'injection.
- Pas de douleur.
- Pas de crainte de l'aiguille.
- Pas d'inoculation de germes.
- Pas de déformation des tissus (intérêt pour les sutures).

#### b) Risques

- Selon site d'utilisation :

- \* **ORL**: abolition du réflexe de protection des voies aériennes (fausses routes, inhalation, laisser patient à jeun jusqu'à récupération sensibilité pharyngolaryngée+++).
- \* **Ophtalmologie** : abolition du réflexe cornéen (risque d'ulcère de cornée++ : occlusion palpébrale).
- Neurotoxicité et cardiotoxicité par passage systémique (non-respect des doses+++): cf. toxicité des AL.
- Anesthésie incomplète.

### c) *Indications*

- Nombreuses (liste non exhaustive).
- Pharynx : abolition du nauséux : gastroscopie, écho transœsophagienne.
- Larynx (aérosols xylocaïne, pulvérisation...) : fibroscopie bronchique.
- Fosses nasales (pulvérisation, mèches xylocaïne + naphazoline) : tamponnement antérieur, fibroscopie, intubation naso-trachéale.
- Voies urinaires (xylocaïne gel) : pose de sonde urinaire, cystoscopie...
- Examen d'un œil douloureux : collyre (oxybuprocaïne).
- Préparation pour une infiltration.
- Anesthésie cutanée avant ponction (gaz du sang, voie veineuse périphérique...).
- Préparation à la détersion d'escarres.
- Soins de bouche dans les mucites post chimiothérapie.

### d) *Précaution d'emploi*

- Xylocaïne spray 5 % (50 mg/ml, 1 pulvérisation = 8 mg) : utilisée sur les muqueuses : risque surdosage+++ car résorption importante (chez l'enfant : 1 pulvérisation pour 10 kg de poids !!!).
- Crème EMLA et patch EMLA (lidocaïne 2,5 % prilocaïne 2,5 %) : à utiliser sous un pansement occlusif, au moins 1 heure sur la peau saine, 20 mn maxi sur les muqueuses. Dose maximale : 30 g sur peau saine, 10 g sur muqueuses, 0,15 g/kg chez l'enfant.
- Collyre oxybuprocaïne : protection oculaire obligatoire .
- Etc...

## 2. Anesthésie par infiltration

- Sur une plaie, les muqueuses et la peau.

### a) *Avantages*

- Permet la réalisation des actes de chirurgie mineure avec une bonne sécurité.
- Anesthésie d'installation rapide (< 3 mn) et de courte durée (1h30).
- Allergie exceptionnelle.

### b) *Inconvénients*

- Cardiotoxicité et neurotoxicité par surdosage.
- Douleur à l'injection.
- Inoculation septique par les ponctions.
- Déformation des berges d'une plaie par le volume injecté.
- Durée d'action brève.
- Risque injection intravasculaire+++.

### c) *Indications*

- Chirurgie mineure.
- Pose de voies veineuses centrales, cathéter de dialyse, PAC...

### d) *Précautions d'emploi*

- Test d'aspiration avant chaque injection + + + (éviter une injection intravasculaire).
- Choix de l'aiguille la plus petite possible.
- Informer le patient de la douleur induite par la ponction et le produit et les avantages secondaires de la procédure.
- Réchauffer le produit (diminue la douleur à l'injection).
- Injection de proche en proche depuis 1 point de ponction unique.
- Respect strict des posologies (200 mg de xylocaïne soit 1 flacon de 20 ml de xylocaïne 1 %).
- Infiltration en peau saine si plaie contaminée.
- Utilisation d'un produit de durée d'action longue si analgésie post opératoire souhaitée (ex : naropéine).
- Utilisation de solutions adrénalinées diminue la résorption et permet d'augmenter les doses et de prolonger la durée d'action.
- Contre indication des solutions adrénalinées si circulation terminale (ex anesthésie en bague d'un doigt).

## F - TOXICITE

- Elle est **essentiellement cardiaque** provoquant des troubles de conduction et du rythme cardiaque et **neurologique**.
- Les **allergies** sont rares et surtout dues aux excipients et aux conservateurs utilisés dans les solutions adrénalinées.
- L'apparition d'une **méthémoglobinémie** est possible chez le nourrisson

### 1. Causes d'accidents

- Non-respect des posologies adaptées au poids : dose unique ou doses cumulées trop importantes.
- Injection intravasculaire accidentelle.
- La toxicité des AL est augmentée en cas d'hypoxie, d'acidose, d'hypoprotidémie, de cardiopathie.

### 2. Signes cliniques de toxicité (à connaître + + +)

- Prodromes + +
  - \* Paresthésie des extrémités
  - \* Céphalées
  - \* Goût métallique dans la bouche
  - \* Malaise général
  - \* Hallucination
  - \* Bourdonnement d'oreille
  - \* Sensation ébrieuse
- Signes majeurs :
  - \* Convulsions
  - \* Coma
  - \* Troubles du rythme graves
  - \* Arrêt cardiaque

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# CARDIOLOGIE

# PHARMACOLOGIE

## Antiarythmiques

HP-01

Dr Alain COMBES  
Praticien Hospitalier Universitaire

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

# Antiarythmiques

## GÉNÉRALITÉS

### A/ Définition

- Ce sont des molécules capables de modifier les propriétés électrophysiologiques des cellules cardiaques en agissant sur les courants transmembranaires des ions, responsables des potentiels d'action.

### B/ Bref rappel électrophysiologique

- Au repos, les cellules cardiaques sont polarisées : elles sont plus négatives à l'intérieur qu'à l'extérieur de leur membrane du fait de gradients de concentration ioniques.
- Ainsi, le potassium est 30 fois plus concentré dans la cellule que dans le liquide extracellulaire et inversement, le sodium est 10 fois plus concentré à l'extérieur de la cellule.
- Ces gradients ioniques sont maintenus par des « pompes ioniques », dont la principale est la « pompe à sodium-potassium », qui fait pénétrer 2 ions  $K^+$  et fait sortir dans le même temps 3 ions  $Na^+$  de la cellule. Cette pompe fait donc perdre une charge positive à chaque fois à la cellule.
- Certaines cellules cardiaques (nœud sinusal, nœud A-V, fibres de Purkinje) ont la propriété de se dépolariser spontanément, et lentement en diastole, pour atteindre le potentiel seuil induisant une dépolarisation rapide et un potentiel d'action.
- Le stimulus électrique ainsi engendré se propage d'une cellule à l'autre, dépolarisant progressivement tout le myocarde.
- Au niveau cellulaire, le potentiel d'action se traduit par l'activation de canaux laissant entrer du sodium (canaux sodiques) ou du calcium (canaux calciques) et entraînant une dépolarisation rapide de la cellule.
- Puis, il y a repolarisation progressive de la cellule par la sortie d'ions potassium par les canaux « potassiques ».
- Les molécules antiarythmiques interagissent en modifiant ces mouvements ioniques soit directement (inhibiteurs des canaux sodiques ou calciques, stimulants des canaux potassiques), soit indirectement par l'intermédiaire du système nerveux autonome.

## CLASSIFICATION DE VAUGHAN-WILLIAMS EN FONCTION DE L'ACTION CELLULAIRE

### A/ Antiarythmiques de classe I

- Ce sont les inhibiteurs du canal sodique des cellules cardiaques à réponse rapide et ils bloquent l'entrée du sodium. Ils exercent également cette action sur les fibres nerveuses ; on parle alors d'effet « stabilisant de membrane », ou « anesthésique local ».
- Tous les antiarythmiques de classe I sont formellement contre-indiqués en cas de dysfonction ventriculaire.

## 1. Classe Ia

### a) Propriétés générales

#### – Sur l'ECG

- \* allongent la durée de QT (risque de torsades de pointes) ;
- \* élargissent le complexe QRS ;
- \* aplatisent l'onde T (avec parfois sous-décalage du ST), surtout les quinidiniques ;
- \* ils ont tous un effet inotrope négatif ;
- \* ils agissent sur les oreillettes et les ventricules.

#### – Les différents produits Ia sont :

- \* les quinidiniques ;
- \* le disopyramide (Rythmodan).

### b) Les quinidiniques

#### – Indications :

- \* prévention des récurrences de fibrillation ou de flutter auriculaire après retour en rythme sinusal ;
- \* prévention des crises de tachycardie paroxystique supraventriculaire ;
- \* traitement et prévention des extrasystoles auriculaires et ventriculaires.

#### – Contre-indications :

- \* insuffisance cardiaque ;
- \* BAV non appareillé, bloc de branche ;
- \* déficience sinusale ;
- \* QT long, médicaments associés allongeant le QT, hypokaliémie ;
- \* myasthénie ;
- \* hypersensibilité ou idiosyncrasie.

#### – Effets indésirables :

- \* idiosyncrasie : fièvre, hypotension, purpura, rash, allongement de QT ;
- \* intolérance digestive ;
- \* troubles du rythme : torsades de pointes, BAV, BSA, ESV ;
- \* vertiges, surdité, bourdonnements d'oreille, purpura thrombopénique.

#### – Précaution d'emploi :

- \* absorption d'un comprimé test avec surveillance clinique et ECG avant l'institution du traitement définitif ;
- \* suspension du traitement si allongement du QRS . 25 %, allongement de QT . 25 %, apparition de troubles de conduction ou d'excitabilité.

#### – Interactions médicamenteuses :

- \* potentialisent les AVK ;
- \* augmentent les taux sériques de digoxine ;
- \* association contre-indiquée avec les médicaments allongeant le QT (risque de torsades de pointes).

#### – Posologie :

- \* Longacor : 4 gél/24 h, en 2 prises.
- \* Serecor : 2 gél/ 24 h, en 2 prises.

## 2. Classe Ib

### a) Propriétés générales

- ECG inchangé.
- Inotropisme inchangé.
- Action ventriculaire exclusive.

### b) Produits

- Lidocaïne : Xylocaïne, Xylocard.
- Méxilétiline : Mexitil.
- Diphénylhydantoïne : Dilantin, Di-Hydan.

### c) Lidocaïne

#### - Indications :

- \* correction et prévention des troubles du rythme ventriculaire à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

#### - Contre-indications :

- \* allergie connue ;
- \* BAV complets non appareillés ;
- \* choc cardiogénique.

#### - Effets indésirables :

- \* neurologiques : tremblements, confusion, convulsions ;
- \* hypotension, bradycardie.

#### - Posologie :

- \* injection initiale de 1 à 2 mg/kg en IV lente ;
- \* puis 1,5 à 2 g par vingt-quatre heures, en perfusion continue à l'abri de la lumière.

## 3. Classe Ic

### a) Propriétés générales

- ECG :
  - \* élargissement de QRS, avec possible bloc de branche ;
  - \* QT inchangé.
- Effet inotrope négatif.
  - \* action à tous les niveaux (oreillettes, ventricules).

### b) Les produits

- Flécaïnide : Flécaïne.
- Propafénone : Rythmol.
- Cibenzoline : Cipralan (produit appartenant à la classe I, en général, plutôt qu'à la classe Ic).
- Aprindine : Fiboran.

## B/ Classe II

- Ce sont les bêtabloquants (QS).

## C/ Classe III

### 1. Propriétés générales

- Ce sont des produits allongeant la durée du potentiel d'action et des périodes réfractaires.



- Sur l'ECG, ils allongent la durée du QT (risque de torsades de pointes), la fréquence sinusale diminue, PR s'allonge et l'onde T s'aplatit avec apparition possible d'une onde U.
- Ils ne modifient pas l'inotropisme.
- Action à tous les niveaux (oreillettes, ventricules).

## 2. Les produits

- Amiodarone : Cordarone.
- Sotalol : Sotalex (également bêtabloquant).
- Bretylium : Bretylate.
- Ibutilide : Corvert.

## 3. Amiodarone : Cordarone

### ● *Indications :*

- Régularisation de la FA, du flutter ou de la tachysystolie auriculaire.
- Traitement préventif ou curatif des troubles du rythme ventriculaire.
- Troubles du rythme du syndrome WPW.
- Traitement préventif de l'angor.

### ● *Contre-indications :*

- Dysfonction sinusale.
- BAV II ou III non appareillé.
- Dysthyroïdie, allergie à l'iode.
- Association aux médicaments allongeant le QT.

### ● *Effets indésirables :*

- Dépôts cornéens réversibles.
- Photosensibilisation, pigmentation cutanée.
- Dysthyroïdie.
- Pneumopathies interstitielles diffuses.
- Neuropathies périphériques, tremblements.
- Élévation des transaminases, voire hépatite.
- Cœur et ECG : bradycardie, modification de la repolarisation, torsades de pointes.
- Par voie intraveineuse : toxicité veineuse, collapsus.

### ● *Interactions médicamenteuses :*

- Augmentation de la digoxinémie.
- Bêtabloquants, vérapamil, et isoptine : risque de bradycardie importante.
- Classe Ia, bépridil et sotalol : torsades de pointes.

### ● *Posologie :*

- Per os : charge de 30 mg/kg le premier jour, 15 mg/kg le deuxième jour, puis 1 à 2 comprimés par jour,
- IV : 400 à 800 mg/jour à la seringue électrique.

## D/ Classe IV

### ● Ce sont les inhibiteurs calciques suivants (*QS*) :

- Verapamil : Isoptine.
- Diltiazem : Tildiem.
- Bépridil : Unicordium. ■

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# PHARMACOLOGIE

## Automédication

I-11-172

Dr Michaël SCHWARZINGER  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

# Automédication

## Objectifs :

- Planifier avec un malade les modalités d'une automédication contrôlée
- Expliquer à un malade les risques inhérents à une automédication anarchique.

## INTRODUCTION

- Les Français revendiquent le droit de jouer un rôle plus actif dans leurs décisions de santé. Les malades ont acquis certains droits comme celui de l'accès au dossier médical dans la loi 2002-303 du 4 mars 2002 " relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé ".
- Dans d'autres domaines, les droits des malades français sont " en retard " sur ceux des européens ou américains. Par exemple l'information sur les médicaments reste limitée par la réglementation française sur la publicité du médicament et le champ donné à l'automédication par la réglementation est le plus restreint d'Europe.
- Les objectifs pédagogiques de la nouvelle question Automédication traitée ici soulignent le point de vue du médecin en mettant en avant les risques, réels, de l'automédication.
- En revanche, la nécessité de " contrôle " médical au sens large de l'automédication semble exagérée et il paraît nécessaire de compléter la question des points de vue du patient, du pharmacien, de l'Assurance Maladie et de l'Etat dans une perspective internationale qui met en lumière le rôle croissant des différents acteurs du système de soins autre que celui du médecin.

## DEFINITION

(DONNEE PAR LE COMITE PERMANENT DES MEDECINS EUROPEENS)

- L'automédication est l'utilisation, hors prescription médicale, par des individus, pour eux-mêmes ou pour leurs proches, et de leur propre initiative, de médicaments considérés comme tels et ayant reçu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), avec la possibilité d'assistance et de conseils de la part des pharmaciens.
- L'automédication englobe l'autoprescription qui correspond à la prise de médicaments antérieurement prescrits, soit que le traitement n'a pas nécessité la prise de la totalité des médicaments délivrés, soit que le médicament a été acheté par avance (antihistaminiques, anti-herpétique topique). L'automédication correspond donc à un comportement de soins dans lequel l'individu traite une pathologie réelle ou perçue comme telle par des médicaments " hors-liste " et sans avis médical.

## 1. Qui est concerné par l'automédication ?

- Un sondage réalisé par la SOFRES en 2001 montrait que 80 % des adultes s'automédiquent pour des problèmes de santé bénins de type rhume, maux de tête, constipation ou arrêt du tabac (24% souvent, 28% de temps en temps, 28% rarement, 20% jamais).<sup>1</sup> Les données de cette enquête corroborent celles de la littérature anglo-saxonne qui trouve des taux d'automédication entre 70 et 95% dans différents pays.
- Globalement, l'automédication augmente :
  - Progressivement avec l'âge jusqu'à 79 ans et baisse à partir de 80 ans (les médicaments prescrits sont alors 3 fois supérieurs et les patients souvent exonérés du ticket modérateur pour une affection de longue durée).
  - Chez les femmes, en particulier les mères d'au moins deux enfants en raison de l'expérience acquise avec le premier.
  - Chez les personnes diplômées, les catégories socioprofessionnelles supérieures (cadres, artisans, commerçants et chefs d'entreprise) et celles ayant un comportement dit " préventif ".

## 2. Quels sont les médicaments d'automédication ?

- Il existe deux catégories de médicaments : les spécialités " sur liste " de prescription médicale obligatoire et les spécialités " hors liste " en vente libre sous le contrôle du pharmacien. Cette deuxième catégorie de médicaments définit le champ de l'automédication.
- Dans l'enquête SOFRES 2001, 80 % des médicaments d'automédication étaient " hors liste " et 20 % " sur liste ". Par ailleurs, les médicaments " hors liste " (et " sur liste ") peuvent être remboursables (avec un ticket modérateur à 35 % ou 65 %) ou non.
- Dans l'enquête SOFRES 2001, les médicaments utilisés en automédication étaient remboursables dans la moitié des cas. Cette contradiction apparente entre la réalité et une automédication que l'on attendrait " hors liste " à 100 % et non remboursable à 100% découle en partie de l'utilisation de médicaments " hors liste " mais remboursables comme les analgésiques faibles (paracétamol et aspirine) qui sont en vente libre en pharmacie. Ces médicaments " hors liste " peuvent bien entendu être prescrits par le médecin et sont alors remboursables avec la présentation de l'ordonnance médicale. Le tableau 1 donne des exemples de médicaments " hors liste " ou " sur liste ", remboursables ou non, parmi les plus prescrits en 2000.
- Comme les médicaments " sur liste ", les médicaments " hors liste " doivent avoir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) après avis de la commission d'experts. L'AMM garantit l'efficacité, la sécurité et l'innocuité des médicaments autorisés.
- Les médicaments d'automédication sont prévus et conçus pour être utilisés sans l'intervention d'un médecin, pour un traitement symptomatique de courte durée de pathologies bénignes et de diagnostic facile par le patient. Cependant ils ne dispensent pas du recours à un avis médical si les troubles persistent.
- Les substances rentrant dans la composition d'un médicament d'automédication doivent présenter certaines caractéristiques garantissant son utilisation en toute sécurité :
  - Substances depuis longtemps sur le marché, n'ayant pas entraîné d'effets secondaires fréquents ou graves.
  - Substance dont la dose efficace est très inférieure à la dose toxique (large marge thérapeutique).
  - Substance interférant peu avec d'autres médicaments.

1. Sondage Taylor Nelson/SOFRES de mai 2001 réalisé auprès de 954 adultes représentatifs de la population française.

- Contrairement aux médicaments " sur liste ", les médicaments " hors liste " peuvent faire l'objet de communication auprès du grand public, après avis d'une commission d'experts de l'AFSSAPS. Surtout les médicaments " hors liste " doivent comporter dans leur conditionnement une information écrite, appropriée et dûment autorisée à l'intention des usagers, notamment sur la durée d'utilisation du produit et des symptômes devant conduire à une consultation médicale. Enfin les médicaments d'automédication sont pris intégralement en charge financièrement par le consommateur ce qui leur vaut l'appellation anglo-saxonne d'OTC (" over-the-counter "). Leur prix est libre et soumis à une TVA de 5,5% (contre 2,1% pour les médicaments remboursables).
- Le " commerce électronique " permet l'obtention de médicaments " sur liste " qui échappent aux règles françaises sur la publicité des médicaments mais aussi la dispensation de médicaments sans aucune garantie de qualité, d'efficacité et de sécurité, non inscrits à la pharmacopée française et par conséquent non autorisés en France. L'importation de ces substances non autorisées est un délit.

### 3. Risques liés à l'automédication

- L'automédication doit permettre la prise de médicaments adaptés à l'utilisateur, avec une information suffisante et pertinente de la part du fabricant et du distributeur, afin d'assurer la plus grande sécurité d'utilisation, la plus grande efficacité des soins et le meilleur service rendu aux patients au prix du moindre risque consécutif d'accident.
- Les risques d'une automédication non contrôlée (" anarchique "), c'est à dire ne respectant pas les règles d'utilisation des médicaments sont multiples. Ils sont de deux ordres : ceux liés aux précautions d'emploi des médicaments comme pour n'importe quel médicament, et des risques propres à l'automédication qui sont liés la substitution du patient au médecin dans l'identification de ses symptômes.

#### a) *Les risques liés aux précautions d'emploi des médicaments incluent*

- Le dépassement des posologies indiquées (ibuprofène pris à dose anti-inflammatoire plutôt qu'antalgique et ulcère gastro-duodéal) et de la durée de traitement conduisant parfois à une escalade de l'automédication (céphalées entretenues par une polymédication antalgique dans la migraine ou colopathie fonctionnelle entretenue par les laxatifs irritants).
- Les interactions médicamenteuses du fait du patient (ibuprofène associé à l'aspirine et ulcère gastro-duodéal) ou du médecin non averti par le patient de son automédication.
- La perte de vigilance au travail et dans la conduite automobile, notamment par interaction alcool-médicament (psychotropes).
- Les terrains allergiques.
- Les terrains à risques (pédiatrie (tous les médicaments de l'adulte sont à risques), grossesse (vitamines liposolubles A et D, aspirine, benzodiazépines), allaitement) ;
- Les dates de péremption des médicaments (pharmacie familiale).

#### b) *Les risques liés au comportement d'automédication sont spécifiques par l'absence d'avis médical et incluent*

- L'erreur de diagnostic retardant une prise en charge médicale précoce limitant les conséquences et la gravité d'une pathologie sévère. La capacité du patient à reconnaître ses symptômes varie notamment avec son niveau socio-culturel, sa faculté d'observation, ses connaissances, ses antécédents. Le conseil pharmaceutique (médication officinal) peut alors être salutaire mais manque nécessairement de rigueur et de pertinence en l'absence de référence à une pathologie authentiquement identifiée par le médecin.
- Le masquage de signes cliniques pouvant conduire à une perte de chance thérapeutique (fin d'un traitement antibiotique resté dans la pharmacie familiale et rendant l'identification du germe impossible ; antagonistes des récepteurs de l'histamine H2 pour dyspepsie et ulcère gastro-duodéal).
- Plus généralement, les automédicaments permettent un traitement optimal d'une pathologie bénigne bien identifiée sinon leur infériorité à un médicament prescrit possible est préjudiciable au patient.

#### 4. Planifier avec un malade les modalités d'une automédication contrôlée

- Compte tenu des risques et de la fréquence de l'automédication, la planification de l'automédication passe d'abord par sa reconnaissance par les professionnels de santé pour laquelle leur responsabilité peut être engagée.
- L'automédication conseillée par le pharmacien (médication officinale) engage pleinement la responsabilité du pharmacien aux plans déontologique, civil et pénal. " Le pharmacien a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient " (Code de la Santé Publique, art R 5015-1), notamment dans l'orientation sans retard du patient vers le médecin traitant en fonction des informations recueillies et de la nécessité d'un suivi thérapeutique, les recommandations du bon usage des médicaments et la prudence concernant les situations à risques.
- La responsabilité du médecin se pose lorsque l'automédication est en contradiction avec ses propres prescriptions. Par exemple, les Références Médicales Opposables (RMO) interdisent certaines associations de spécialités (AINS et certaines spécialités antalgiques à base d'AINS comme l'ibuprofène). Cette contradiction peut alors être mise sur le compte de l'absence de dialogue du médecin qui n'a pas averti son patient des risques de l'automédication par oubli ou omission, d'autant que 50% des patients ne mentionnent pas leur automédication.<sup>2</sup> Les dispositions du Code de la Santé publique et du Code de la Sécurité Sociale relatives aux nouvelles règles de prescription (décret n° 99-915, art. R 5148 (27/10/1999) et circulaire DDRI n° 30/2000 d'application) obligent notamment le médecin, dans l'intérêt de ses patients, à s'enquérir de la nature des traitements suivis, de leur observance, d'une éventuelle automédication non signalée. A cette occasion, le médecin peut être amené à constater les effets iatrogéniques d'une automédication inavouée et responsable d'une symptomatologie clinique imprécise...
- La notion des responsabilités propres au médecin et au pharmacien justifie dans l'intérêt du patient une attitude déontologique commune, incluant :
  - L'amélioration de la communication dans les relations entre patients, médecins et pharmaciens et tous les professionnels de santé.
  - L'éducation des patients qui passe par l'explication des risques liés à l'automédication (*cf. supra*), du bon usage du médicament (" un médicament, ça ne se prend pas à la légère ") et d'une bonne gestion de la pharmacie familiale (la conservation d'un médicament prescrit antérieurement est inutile du fait de la péremption des médicaments, voire dangereuse dans la mesure où l'auto prescription risque d'être inappropriée ; risque d'intoxication chez les enfants par absorption accidentelle). Dans un certain nombre de cas, l'automédication " contrôlée " est planifiée lorsqu'elle correspond à la prolongation d'une thérapeutique déjà établie (pathologie chronique, par exemple analgésie dans l'arthrose), les conditions étant celles du traitement en cours de la maladie dûment connue mais qui ne saurait de toutes façons se poursuivre sans la coopération du médecin traitant.
  - L'évaluation systématique de toute prescription médicamenteuse en termes de bénéfice, de risque et de coût.

#### 5. Comparaisons internationales, points de vue des acteurs du système de soins et futur de l'automédication en France

- Dans la majorité des pays européens et aux USA, le marché de l'automédication représente plus de 10 % du marché pharmaceutique officinal (19,3 % au Royaume-Uni ; 13,9 % en Allemagne). En France, le marché de l'automédication reste exceptionnellement peu développé et ne représente que 7,2 % du marché pharmaceutique officinal en 2000, en constante

2. Sleath B et al. Physician-patient communication about over-the-counter medications. Soc Sci Med 2001;53:357-69.

régression depuis 1995.<sup>3</sup> Cette singularité française peut s'expliquer par l'importance du pouvoir médical, l'accès généralisé à l'Assurance Maladie et à la gratuité des médicaments (90 % des Français ont une mutuelle couvrant les frais de médicaments remboursables à 100 %) et à la réglementation. Par exemple, la réglementation française contraint la publicité destinée au public contrairement aux autres pays, alors que le degré de confiance accordée aux sources d'information sur le médicament est de 3/10 pour la publicité contre 9,2/10 pour le médecin, 8,4/10 pour le pharmacien et 7,8/10 pour les notices de médicament (sondage SOFRES 2001). L'automédication française est aussi essentiellement accessible en officine, alors que sa vente libre est possible en supermarché dans de nombreux pays avec des restrictions sur la quantité et la posologie des conditionnements.

- L'automédication peut présenter cependant des avantages selon les différents points de vue des acteurs du système de soins :
  - Industrie pharmaceutique : accès augmenté aux produits (les ventes de diphenhydramine ont quintuplé l'année suivant sa dérégulation aux USA), protection contre les médicaments génériques, promotion de familles de médicaments " sur liste " et " hors liste ".
  - Assurance Maladie et mutuelles : limitation des dépenses de soins prises en charge, les risques inhérents à l'automédication n'ayant jamais fait la preuve d'un coût supérieur à celui des consultations médicales liées à leur prescription et à leur remboursement. Ces bénéfices ont clairement été montrés pour les antagonistes des récepteurs à l'histamine H2.<sup>4</sup>
  - Patients : responsabilisation et amélioration de l'alliance thérapeutique entre patient-médecin-pharmacien, éducation pour la santé (et accès à l'information sur les médicaments), balance économique entre le surcoût d'un médicament OTC et le coût évité d'une consultation médicale et le temps qu'elle requiert.
  - Pharmaciens : rôle accru auprès des patients, meilleure reconnaissance professionnelle.
  - Médecins : diminution du nombre de consultations inutiles pour des patients aux symptômes bénins. Cependant cet incitatif économique est plus caractérisé dans d'autres systèmes de soins (Royaume-Uni, Allemagne, USA).
- En 2001, l'État et l'industrie se sont engagés à développer l'automédication en France, comme cela a été entrepris dans les autres pays. La dérégulation de médicaments " sur liste " en médicaments " hors liste " qui est pratiquée par de nombreux pays (Tableau 2) est une voie envisagée vers l'automédication, les médicaments précédemment remboursables bénéficiant de la confiance des consommateurs. Cependant la variabilité des dérégulations des médicaments " sur liste " entre pays montre des différences culturelles et économiques alors que les évidences scientifiques sont les mêmes. Par exemple, la dérégulation des antagonistes des récepteurs de l'histamine H2 n'a pas augmenté les hospitalisations pour complication d'ulcère gastro-duodéal<sup>5</sup> et la dérégulation de l'ibuprofène dans le traitement de courte durée de la fièvre chez l'enfant n'a pas augmenté le risque de syndrome de Reye, d'hémorragie digestive ou d'insuffisance rénale. Cependant la traçabilité des automédicaments reste à mettre en place pour garantir la sécurité sanitaire qui doit les entourer à l'instar de la pharmacovigilance concernant les médicaments " sur liste ". La deuxième voie retenue par l'industrie pharmaceutique, en particulier en France, est le développement de spécialités conçues pour l'automédication. Des explications sur ces automédicaments seront apportées aux médecins pour vaincre leurs éventuelles réticences.

3. AFSSAPS. Analyse des ventes de médicaments aux officines et hôpitaux de France 1998-2000. Octobre 2002.

4. Tasch R et al. Switching the histamine H2-receptor antagonist famotidine to non prescription status in Canada. *Pharmacoeconomics* 1996;9:61-75.

5. Andersen M et al. Safety implications of the over-the-counter availability of H2-antagonists. *Drug Saf* 1993;8:179-85.

6. S et al. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA* 1995;273:929-33.

## CONCLUSION

- La prise en charge par les patients de leur propre santé, favorisée par les mouvements associatifs de consommateurs, est une démarche d'autonomie par rapport aux thérapeutes institutionnels mais son extension est tempérée par la perception des risques encourus (erreur de diagnostic) et l'absence de remboursement. De fait, le rôle du médecin prescripteur reste fondamental, à l'égal du pharmacien conseil et la médication familiale n'a que peu d'influence sur l'industrie du médicament, même si l'Assurance Maladie et l'Etat ne sont pas sans penser que l'automédication est un levier non négligeable dans le cadre d'une politique de maîtrise des coûts des soins.
- Si l'automédication s'avère utile dans l'attente d'un avis médical pour pallier temporairement un trouble important par une médication de courte durée, par contre elle risque de devenir dangereuse si elle échappe trop longtemps à une consultation médicale ou si elle est utilisée de façon irréfléchie alors que la maladie responsable du trouble n'est pas encore identifiée. La prudence réclame une éducation de l'utilisateur, notamment par une information pertinente. Les acteurs de santé ont ici une place importante mais non exclusive et le médecin lors d'une prescription ne doit pas laisser ignorer le danger du médicament si celui-ci était utilisé hors du cadre pour lequel il est recommandé.

**Tableau 1. Exemples des spécialités les plus prescrites en officine en 2000  
selon leur liste et leur remboursement  
[classement en termes de nombre de boîtes vendues]**

Spécialités	Remboursement			
	Oui	Rang	Non	Rang
" Hors liste "	• Doliprane, Efferalgan, Dafalgan (paracetamol)	[1,2,4]	• Magné B6	[14]
	• Aspegic, Kardégic, Aspirine UPSA (acide acétylsalicylique)	[5,20,24]	• Nurofen (ibuprofen)	[49]
	• Spasfon (phloroglucinol)	[6]		
	• Daflon, Veinamitol, Ginkor, Endotelon (troxérutine)	[16,35,38,40]		
	• Gaviscon (alginates+bicarbonate Na+)	[28]		
	• Duphaston (dydrogestérone)	[32]		
	• Bronchokod (carbocistéine)	[44]		
	• Piasclédine (insaponifiables d'avocat et soja)	[46]		
" Hors liste "	• Diantalvic (paracetamol+dextropropoxyphène)	[3]	• Tous les médicaments dits de confort :	
	• Stilnox (ivadal)	[7]	• Viagra/impuissance	
	• Clamoxyl (amoxicilline)	[8]	• Xénical/obésité	
	• Vastarel (trimétazidine)	[9]	• Relenza/grippe	
	• Propofan (dextropropoxyphène)	[10]	• Propécia/alopécie	
	• Levothyrox	[11]	• Nicotine percutanée/désintoxication tabagique	
	• Fonzylane (buflomédil)	[12]		
	• Lasilix (furosémide)	[15]		

D'après AFSSAPS. Analyse des ventes de médicaments aux officines et hôpitaux de France 1998-2000. Octobre 2002.  
Remarque: Plus de 2000 des médicaments ne sont pas remboursables, soit 46 % de l'ensemble des médicaments. Parmi les médicaments non remboursables, plus de 90 % sont "hors liste", 5 % sur liste 1 et 3 % sur liste 2.



**Tableau 2. Exemples de médicaments "sur liste" récemment passés "hors liste" aux USA, au Royaume-Uni et en France**

	Indication	USA	Royaume-Uni	France
<b>Antifongique azolé à usage local</b>				
Canesten (Clotrimazole)	• Candidose vaginale	Oui	Oui	Non
Pévaryl (Econazole)	• Candidose vaginale	Oui	Oui	Non
Daktarin (Miconazole)	• Candidose vaginale	Oui	Oui	Non
Triflucan (Fluconazole)	• Candidose buccale	Non	Oui	Non
Kétoderm (Ketoconazole)	• Dermite séborrhéique de l'adulte	Oui	Oui	Non
<b>Antiviral local en dermatologie</b>				
Zovirax (Aciclovir)	• Herpès labial, primo-infection génitale	Non	Oui	Non
<b>AINS commercialisés comme analgésiques</b>				
Nurofen (Ibuprofène)	• Analgésie/anti-inflammatoire	Oui	Oui	Oui
Toprec (Ketoprofène)	• Analgésie/anti-inflammatoire	Oui	Non	Oui
Apranax (Naproxène)	• Analgésie/anti-inflammatoire	Oui	Non	Non
<b>Antagonistes récepteurs H2</b>				
Tagamet (Cimetidine)	• Dyspepsie	Oui	Oui	Non
Azantac (Ranitidine)	• Dyspepsie	Oui	Oui	Non
Pepdine (Famotidine)	• Dyspepsie	Oui	Oui	Non
<b>Antagonistes récepteurs H1</b>				
Nautamine (Diphénhydramine)	• Mal des transports	Oui	Oui	Oui
<b>Autres</b>				
Propécia (Minoxidil)	• Alopécie	Oui	Oui	Non
Nicotine percutanée	• Désintoxication tabagique	Oui	Oui	Non
Imodium (Lopéramide)	• Diarrhée	Oui	Oui	Non
Sudafed (Pseudoéphédrine)	• Congestion nasale	Oui	Oui	Oui
Norlevo (Levonorgestrel)	• Contraception d'urgence	Non	Oui	Oui

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# PHARMACOLOGIE

# RÉANIMATION - URGENCES

## Bases neurophysiologiques et évaluation d'une douleur aiguë et chronique

I-6-65

Dr Michaël SCHWARZINGER  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

# Bases neurophysiologiques et évaluation d'une douleur aiguë et chronique

## Objectifs :

- Reconnaître et évaluer une douleur aiguë et une douleur chronique

" La douleur est une expérience sensorielle ou émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans des termes évoquant une telle lésion" (IASP : International Association for the Study of Pain) "

## A - BASES NEUROPHYSIOLOGIQUES

### 1. Les voies nociceptives

- Elles débutent par des récepteurs sensibles aux stimuli douloureux : les nocicepteurs. Le signal est transmis par les voies nociceptives périphériques jusqu'au neurone de la corne dorsale de la moelle. Les terminaisons nociceptives comprennent les fibres A<sub>δ</sub>, myélinisées qui permettent une bonne discrimination spatiale, et C non myélinisées dont la transmission est plus lente, avec une perception plus diffuse de la douleur souvent à type de brûlure. Il existe dans la moelle une plasticité synaptique et une sensibilisation des neurones nociceptifs médiées par des acides aminés excitateurs libérés par les neurones afférents et par des cytokines libérées par les cellules gliales. Afin de contrôler les sensations douloureuses il existe une régulation par l'intermédiaire du "Gate-control", théorie selon laquelle les fibres A<sub>δ</sub> peuvent inhiber la transmission des fibres C aux neurones médullaires et ainsi limiter la douleur.
- La sensation douloureuse est ensuite transmise par les voies spino-thalamiques et spino-réticulaires jusqu'aux structures cérébrales intermédiaires, comme la substance réticulée, le thalamus ou l'hypothalamus, pour enfin atteindre le cortex où se fait la perception consciente de la douleur.

### 2. Les stimulations douloureuses

- Une stimulation douloureuse brève qui n'induit pas de dégât tissulaire est appelée stimulation nociceptive phasique. Elle peut être électrique, thermique, mécanique ou chimique. Elle n'entraîne pas de sensibilisation. En revanche, la répétition de ce type de stimulation activant les fibres C, peut entraîner une sensibilisation, y compris au niveau central.
- Les autres types de douleurs, plus fréquents, provoquant un dégât tissulaire, induisent une sensibilisation. Il s'agit de stimulations nociceptives toniques.
- La sensibilisation des nocicepteurs entraîne une hyperalgésie primaire au niveau de la stimulation douloureuse avec une allodynie mécanique, une hyperalgésie thermique et mécanique.
- La sensibilisation des voies centrales entraîne une hyperalgésie secondaire, sous l'effet d'une libération soutenue de neurotransmetteurs. Cette situation intervient généralement après un

phénomène douloureux mais peut parfois survenir dans d'autres situations entraînant un dysfonctionnement de la libération des acides aminés excitateurs, comme le sevrage en opiacé, les syndromes pseudo-grippaux ou la fibromyalgie, cas dans lesquels le sujet peut ressentir une hyperalgésie diffuse. Cette sensibilisation qui a normalement pour but de renforcer l'efficacité des synapses, peut devenir aberrante et majorer des phénomènes douloureux. Les voies intervenant dans cette sensibilisation font intervenir le glutamate et les récepteurs NMDA. Ainsi la kétamine, bloquant canalaire des récepteurs NMDA, peut être utilisée afin de ramener les niveaux de douleurs aux niveaux antérieurs plus bas et ainsi permettre de diminuer la consommation d'antalgiques.

- Il existe un seuil de douleur défini comme le seuil d'intensité le plus faible d'un stimulus pour obtenir une réponse douloureuse.

## B - QUELQUES DEFINITIONS

### 1. Sémiologie

- Allodynie :
  - Douleur provoquée par une stimulation non douloureuse : liée à un bouleversement du système nerveux entraînant sur suractivité électrique spontanée par exemple au niveau d'un névrome, et transmise aux voies spinales et supraspinales.
- Analgésie :
  - Absence de sensation douloureuse à un stimulus douloureux.
- Anesthésie :
  - Absence de sensation à un stimulus.
- Dysesthésie :
  - Sensation anormale et désagréable suite à un stimulus. Elle n'est pas forcément douloureuse.
- Hyperalgésie :
  - Elle est liée à une hyperexcitabilité des neurones de la corne dorsale et donc un élargissement des champs récepteurs des neurones. Elle se traduit par une augmentation de la perception douloureuse pour un stimulus identique, par rapport à la douleur antérieurement ressentie, ou une douleur plus importante que du côté sain pour un même stimulus douloureux.
- Hyperpathie :
  - Sensation douloureuse par réponse exagérée à un stimulus répétitif.

### 2. Douleur par excès de nociception

- Il s'agit de stimulations périphériques de forte intensité. Il n'existe pas d'anomalie au niveau du système nerveux qui transmet le signal de façon normale. Il peut s'agir d'une douleur liée à une lésion musculaire, articulaire ou viscérale, d'origine traumatique, infectieuse, inflammatoire ou cancéreuse. Généralement les antalgiques classiques peuvent suffire.

### 3. Douleur neuropathique ou de désafférentation

- Cette fois, la lésion se trouve au niveau des structures nerveuses centrales ou périphériques. Les paresthésies, les fulgurances et les brûlures sont les sensations les plus fréquemment ressenties. Elle peut avoir des étiologies variées comme le diabète ou les traumatismes. Le traitement repose prioritairement sur les antidépresseurs tricycliques. Cependant l'oxycodone et le tramadol auraient une efficacité à la fois sur les douleurs spontanées et sur les douleurs déclenchées par le toucher. La neurostimulation pourra être testée en cas d'inefficacité.

### 4. Douleur mixte

- Elle associe les deux types précédents et est fréquente dans le cas des douleurs cancéreuses ou infectieuses.

## 5. Douleur référée

- C'est une douleur ressentie dans une partie du corps différente de la région d'origine de la douleur. Ce phénomène est dû à la convergence d'afférences au niveau de la corne postérieure de la moelle, empêchant les structures supraspinales de différencier zone douloureuse et origine de la douleur. Par exemple une douleur à l'épaule droite peut traduire une pathologie hépatique.

## 6. Douleur psychogène

- La douleur n'est pas toujours de dimension physique, mais parfois aussi morale pour un certain nombre de patients, et cette dimension psychologique devra aussi être prise en charge afin d'obtenir un résultat antalgique optimal. La douleur exprimée par le patient peut refléter une dépression sous-jacente par exemple, et le traitement de la seule douleur ne sera pas efficace.

## 7. Douleur maladie

- En cas de douleur prolongée ou non correctement calmée, le phénomène douloureux peut s'autonomiser et malgré la disparition de l'étiologie algique, le patient peut manifester un fond douloureux rebelle. L'utilisation de co-antalgique peut s'avérer utile ainsi qu'une prise en charge psychologique.

# C - EVALUATION DE LA DOULEUR

- Elle comprend plusieurs étapes :
  - Analyse sémiologique afin d'identifier au mieux la cause.
  - Analyse du retentissement.
  - Analyse des traitements déjà essayés et leurs effets (antalgiques, secondaires).
  - Analyse de la demande thérapeutique du patient.
- L'interrogatoire du patient est très important. On lui fera préciser l'ancienneté du phénomène douloureux, sa localisation précise ainsi que les irradiations éventuelles, le type de sensation ressentie (brûlure, décharge...), la périodicité (continue, paroxystique...) et les horaires préférentiels, les facteurs favorisants sa survenue, les signes associés, l'existence d'une attitude antalgique, son intensité.
- A l'examen clinique, on insistera sur la recherche des lésions organiques sur le trajet neurologique, des signes de gravité notamment en cas de douleur aiguë, des phénomènes inflammatoires, une anomalie à la palpation...

## 1. Douleur aiguë - aspect physique

- Elle est le plus souvent en rapport avec une lésion organique. Elle doit entraîner deux démarches parallèles : une démarche diagnostique car elle a valeur de signe d'alarme pour une pathologie sous-jacente, notamment en vue d'éliminer une urgence et une démarche symptomatique sur la douleur elle-même.
- Le traitement symptomatique est indispensable sous réserve qu'il ne modifie pas le tableau clinique initial au risque de retarder le diagnostic.
- Pour être qualifiée d'aiguë, la douleur doit disparaître rapidement avec l'association du traitement étiologique et symptomatique.

## 2. Douleur chronique - aspect psychologique

- Il peut s'agir de la répétition d'accès aigus dans le temps avec perte du caractère d'alarme, d'une douleur continue ou d'accès aigus sur fond chronique. La douleur peut évoluer pour son propre compte en un syndrome à part entière (douleur maladie), pouvant avoir des répercussions sur la vie de l'individu. En effet une douleur chronique doit être évaluée en termes de mécanismes comme une douleur aiguë, en vue d'un traitement étiologique et symptomatique, mais il faut aussi évaluer ses répercussions psychologiques (dépression, anxiété) et sociales (incapacité temporaire de travail...).

- Il peut s'agir de la mémorisation d'un phénomène douloureux aigu, alors que les lésions physiques n'existent plus. Ce sont plutôt des douleurs assimilables aux douleurs neuropathiques. Les douleurs post-zostériennes en sont un exemple. Elles peuvent être prévenues par la prise en charge précoce et optimale de la douleur aiguë.

### 3. Douleur sine materia

- Il n'existe pas de lésion médicalement décelable. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Plusieurs éléments peuvent y faire penser comme une localisation inexplicable médicalement, la variabilité des localisations et de l'intensité en fonction des circonstances et de l'état émotionnel.
- Ce type de douleur peut se retrouver dans tous les tableaux psychiatriques, psychose, névrose notamment hystérique. Il faudra aussi se méfier de certaines douleurs d'origine somatique qui peuvent évoluer vers un tableau psychogène.

### 4. Echelles de douleur

- Plusieurs échelles ont été développées afin de guider la thérapeutique.

#### a) Echelles verbales simples

- Le patient décrit sa douleur selon un qualificatif le plus adapté dans une liste croissante. Elles sont faciles à utiliser mais peu sensibles. (Exemple : la douleur est nulle, légère, modérée, forte, insoutenable).

#### b) Echelles numériques

- Le patient cote sa douleur sur des échelles cotées de 0 (absence de douleur) à 5, 10 ou 100 (douleur maximale ressentie). Elles sont un peu plus sensibles que les échelles verbales.

#### c) Echelles visuelles analogiques

- L'échelle numérique est remplacée par une règle sur laquelle figure du côté " patient " un segment dont l'extrémité gauche correspond à une douleur nulle et l'extrémité droite à la douleur maximum, et du côté soignant une graduation permettant de coter numériquement la douleur du patient. Ces échelles sont les plus utilisées car les plus sensibles mais sont inutilisables chez certains patients par manque de compréhension.

#### d) Echelles faciales

- Chez l'enfant, on utilise des règles avec des visages représentant le degré de la douleur (par exemple, un visage souriant, un neutre et un pleurant). On pourra également demander à l'enfant de colorier un schéma corporel pour représenter sa douleur. Cependant la douleur chez l'enfant reste encore sous-estimée en raison d'une mauvaise évaluation. La sémiologie de la douleur est différente de celle de l'adulte et nécessite une évaluation spécifique.

#### e) Questionnaires de douleur

- Ils sont plus complexes et peuvent servir en cas de difficultés thérapeutiques ou d'essais cliniques. Un des plus connus est le questionnaire de douleur de Saint-Antoine (QDSA) à la fois quantitatif et qualitatif, portant sur un grand nombre d'items cotés de 0 à 4.
- Ces différentes échelles permettent d'apprécier le retentissement de la douleur et son évolution sous traitement. Elles ne permettent pas de comparer les patients entre eux.

## D - PRISE EN CHARGE

### 1. Médicamenteuse

(cf. Q. 66)

## 2. Psychologique

- Il faut savoir reconnaître la douleur du patient et ne pas la minimiser. Malgré l'apport des échelles de mesures, le patient reste le seul juge de sa douleur. Les échelles les plus utilisées en pratique comme l'EVA, sont souvent des outils objectifs mais ne prennent pas toujours en compte le retentissement de la douleur. Une douleur chronique peut empêcher le patient de dormir, de travailler, de se concentrer ou de mener une vie sociale ou familiale normale. Elle peut même parfois provoquer un état dépressif pouvant évoluer pour son propre compte malgré la prise en charge de la douleur. Il est indispensable de repérer ces patients afin de leur proposer une prise en charge adéquate.
- Dans le cas d'un patient cancéreux ou sidéen, lorsque les douleurs sont signes d'une maladie avancée, on n'hésitera pas à leur proposer le soutien de l'équipe mobile de soins palliatifs qui, en plus de l'équipe médicale traitante, s'occupe de la douleur, de l'aspect psychologique et de l'entourage des familles. Par leur intermédiaire, on peut également coordonner la prise en charge du patient au domicile via des réseaux de soins.

## 3. Soins à domicile

- Ils sont coordonnés par le médecin traitant, l'équipe hospitalière, voire des réseaux spécialisés de soins à domiciles. Ils vont dépendre de l'état de dépendance du patient. La plupart des soins peuvent être réalisés au domicile. Ils nécessitent cependant un entourage assez présent ou une aide à domicile si le patient est peu autonome. Pour les thérapeutiques médicamenteuses, il est possible de mettre en place des perfusions à domicile. Concernant l'administration d'un morphinique, on pourra proposer, sous réserve d'une bonne compréhension, une pompe de type PCA (patient-controlled-analgésie), avec une dose de fond continue et la possibilité de bolus à la demande, dont les doses et les intervalles minimum auront été réglés au préalable par le médecin.

## 4. Soins à l'hôpital

- On les préférera pour les patients trop lourds pour le maintien à domicile et ce quelle qu'en soit l'origine, ou les patients nécessitant une nouvelle équilibration et évaluation thérapeutique. On veillera à une hospitalisation la plus courte possible pour préserver l'autonomie lorsque cela est possible.

# E - CAS PARTICULIERS

## 1. Douleurs chirurgicales

- Douleur post-opératoire immédiate :
  - Il s'agit le plus souvent de douleur par excès de nociception. La prévention de ces douleurs débute par une bonne analgésie per-opératoire. En effet elle permet de diminuer nettement les besoins en antalgiques post-opératoires immédiats.
- Douleur sur cicatrice :
  - Une incision provoque des lésions tissulaires et nerveuses entraînant différents événements en amont et en aval de la lésion pouvant générer une douleur aiguë voire une douleur durable. Lorsqu'un nerf est sectionné, l'axone se rétracte et la gaine de myéline disparaît. La repousse axonale ne se fait pas de façon rectiligne et conduit à une formation bulbaire, le névrome, mode de cicatrisation normal, où les fibres afférentes C sont très nombreuses. Le névrome émet une activité électrique spontanée, mais les influx peuvent également être déclenchés par une stimulation thermique ou mécanique. Parfois les phénomènes inflammatoires péri-lésionnels provoquent une régulation aberrante du névrome et provoquent des phénomènes douloureux chroniques. Par ailleurs l'existence de ce névrome entraîne une hyperexcitabilité en regard des zones cutanées cicatricielles se traduisant par une hyperalgésie mécanique temporaire habituellement. Tous les névromes ne sont donc pas douloureux.

- Un névrome douloureux se définit par une douleur localisée, l'existence d'une zone gâchette, une irradiation de la douleur dans la zone sensitive du nerf et le soulagement au moins partiel par une infiltration d'anesthésique local. L'efficacité des traitements médicamenteux (anesthésiques locaux, corticoïdes, cryothérapie) n'est pas constante mais ils doivent être tentés avant une éventuelle reprise chirurgicale.
- On peut également observer des douleurs de type neuropathique en regard de la zone cicatricielle et débordant en péri-cicatriciel. Leur traitement est difficile.

## 2. Douleur et cancer

- Il s'agit souvent de douleurs mixtes par excès de nociception en raison de la localisation tumorale dégradant les tissus sains et des phénomènes inflammatoires locaux, mais aussi de désafférentation par envahissement des structures nerveuses.
- Il ne faut pas hésiter à utiliser les morphiniques de façon précoce en privilégiant la voie orale. Des associations avec les co-antalgiques sont souvent nécessaires.
- En cas de métastases osseuses, l'association biphosphonates, corticoïdes et antalgiques de niveau 2 est généralement suffisante. Il ne faudra pas oublier les alternatives chirurgicales ou radiothérapeutiques en fonction de la localisation et de l'espérance de vie du patient.
- En cas de métastases cérébrales, les corticoïdes seront souvent les plus efficaces sur les céphalées liées à l'œdème péri-lésionnel.
- En cas d'infiltration du plexus solaire notamment dans le cancer du pancréas on pensera à la possibilité d'alcoolisation permettant une sédation au moins partielle des douleurs.
- En cas de douleurs difficiles à équilibrer avec des morphiniques par voie orale, on pourra proposer une PCA (*patient controlled analgesia*) au patient afin de maintenir au mieux son autonomie et limiter le temps d'hospitalisation.

## 3. Douleur et SIDA

- L'abord du patient doit être le même. Depuis le début de la trithérapie, on a affaire à des malades " chroniques " souvent en état de précarité, ayant des traitements lourds et contraignants altérant la qualité de vie, avec parfois des toxicomanes actifs avec difficulté de prise en charge et suivi ponctuel. Globalement ces patients sont moins bien soignés, bien que tout patient doive recevoir un traitement antalgique adéquat, ainsi qu'une évaluation antalgique.
- Les douleurs sont de mécanismes différents et peuvent s'associer. On retrouve ainsi par exemple des neuropathies périphériques (liée au traitement ou au VIH, au CMV), des douleurs post-zostériennes, musculaires (origine médicamenteuse, infectieuse..), articulaires. Ces douleurs sont souvent invalidantes par leur permanence et leur majoration à l'effort.
- Ces douleurs étant souvent d'origine mixte il existe des difficultés d'évaluation et ce, malgré la rigueur de l'examen et de l'interrogatoire (plusieurs localisations douloureuses de même étiologie ou d'étiologies différentes). Il ne faut pas omettre sa potentielle valeur d'alarme.
- Pour les patients séropositifs et toxicomanes les objectifs doivent être clairement définis :
  - Traitement de la douleur différent du traitement de substitution.
  - Privilégier le traitement per os.
  - Patient sous SUBUTEX ou METHADONE : ne pas donner de morphine en raison du risque de syndrome de sevrage.
  - Se souvenir de la possibilité de "tolérance" aux traitements et donc de leur moindre efficacité.
  - Se méfier des interactions chez ces sujets souvent polymédicamentés.

## 4. Douleur et amputation

- Parfois il peut exister le phénomène de douleur du membre fantôme. Après amputation de nombreux patients ressentent la sensation de présence du membre. Les phénomènes douloureux sont plus rares, mais les douleurs sont souvent insupportables. Elles disparaissent en général avec un traitement par psychotropes ou anti-épileptiques. Si les douleurs persistent, la mise en place d'une prothèse permet de les faire disparaître en général.



## ANNEXE 1

### Questionnaire de douleur de Saint-Antoine :

1- Faible      2-Modéré, Moyennement      3-Fort, Beaucoup      4-Extrêmement fort

<p><b>A</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Battements</li> <li>● Pulsations</li> <li>● Elancements</li> <li>● En éclairs</li> <li>● Décharges électriques</li> <li>● Coups de marteau</li> </ul>	<p><b>I</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Engourdissement</li> <li>● Lourdeur</li> <li>● Sourde</li> </ul>
<p><b>B</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Rayonnante</li> <li>● Irradiante</li> </ul>	<p><b>J</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Fatigante</li> <li>● Epuisante</li> <li>● Ereintante</li> </ul>
<p><b>C</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Piqûre</li> <li>● Coupure</li> <li>● Pénétrante</li> <li>● Transperçante</li> <li>● Coups de poignard</li> </ul>	<p><b>K</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Nauséuse</li> <li>● Suffocante</li> <li>● Syncopale</li> </ul>
<p><b>D</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Pincements</li> <li>● Serrements</li> <li>● Compression</li> <li>● Ecrasement</li> <li>● En étau</li> <li>● Broiement</li> </ul>	<p><b>L</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Inquiétante</li> <li>● Oppressante</li> <li>● Angoissante</li> </ul>
<p><b>E</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Tiraillement</li> <li>● Etirement</li> <li>● Distension</li> <li>● Déchirure</li> <li>● Torsion</li> <li>● Arrachement</li> </ul>	<p><b>M</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Harcelante</li> <li>● Obsédante</li> <li>● Cruelle</li> <li>● Torturante</li> <li>● Suppliciante</li> </ul>
<p><b>F</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Chaleur</li> <li>● Brûlure</li> </ul>	<p><b>N</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Gênante</li> <li>● Désagréable</li> <li>● Pénible</li> <li>● Insupportable</li> </ul>

<p>G</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Froid</li><li>● Glace</li></ul>	<p>O</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Enervante</li><li>● Exaspérante</li><li>● Horripilante</li></ul>
<p>H</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Picotements</li><li>● Fourmillements</li><li>● Démangeaisons</li></ul>	<p>P</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Déprimante</li><li>● Suicidaire</li></ul>

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# CARDIOLOGIE

# PHARMACOLOGIE

## Bêtabloquants

HP-02

Dr Alain COMBES  
Praticien Hospitalier Universitaire

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

# Bêtabloquants

- Ce sont des antagonistes compétitifs spécifiques des actions des catécholamines sur les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques.

## A/ Classification

### 1. Leur classification repose sur deux propriétés

- La sélectivité  $\beta$ -adrénergique : c'est l'aptitude qu'ont certains bêtabloquants à ne bloquer que les récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques ; cette propriété disparaît lorsqu'on augmente la dose.
- L'activité intrinsèque bêtabloquante : c'est la capacité d'exercer sur les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques un effet agoniste partiel.
- Quatre groupes de bêtabloquants peuvent être individualisés (cf. tableau I en fin de question).

### 2. Les deux types de récepteurs $\beta$

#### a) Récepteurs $\beta_1$ , situés au niveau :

- Des cellules myocardiques.
- De l'appareil juxta-glomérulaire du rein.
- Des adipocytes.

#### b) Récepteurs $\beta_2$ , situés au niveau :

- Des vaisseaux sanguins (y compris coronaires).
- Des bronches.
- De l'utérus.

## B/ Propriétés pharmacologiques communes aux bêtabloquants

### 1. Sur le système cardio-vasculaire

- Diminution de la contractilité : effet inotrope négatif.
- Diminution de la fréquence cardiaque au repos, mais surtout à l'effort : effet chronotrope négatif.
- Diminution du débit cardiaque.
- Diminution de la pression artérielle avec augmentation des résistances périphériques totales.
- Effet dromotrope négatif avec allongement du temps de conduction sino-atrial et auriculo-ventriculaire.
- Propriétés antiarythmiques : effet bathmotrope négatif.

### 2. Sur le système rénine-angiotensine-aldostérone

- Diminution de l'activité rénine plasmatique entraînant une réduction de l'angiotensine II circulante et de l'aldostérone plasmatique.

### 3. Sur les bronches

- Bronchoconstriction, hyperréactivité bronchique.

### 4. Sur les métabolismes

- Réduction de la glycolyse hépatique et inhibition de la sécrétion de glucagon pouvant aggraver les hypoglycémies du diabétique.
- Diminution du cholestérol HDL et du rapport cholestérol HDL/cholestérol total augmentant le risque athérogène.
- Augmentation des triglycérides.

## 5. Sur l'œil

- Diminution de la tension intra-oculaire et de la sécrétion d'humeur aqueuse.

## C/ Propriétés pharmacologiques selon le type de bêtabloquant

### 1. Bêtabloquants cardiosélectifs

- Ils respectent les récepteurs bronchiques et vasculaires (moins d'effets broncho-constricteurs, moindre augmentation des résistances périphériques).

### 2. Bêtabloquants avec activité sympathomimétique intrinsèque

- Ils entraînent une réduction moindre de la fréquence et de la contractilité cardiaques et une diminution des résistances périphériques.

### 3. Effet stabilisant de membrane

- Effet quinidine-like ou anesthésique de membrane, à dose très élevée, chez certains produits (Avlocardyl).

## D/ Pharmacocinétique

- Les bêtabloquants se divisent en deux groupes.

### 1. Bêtabloquants lipophiles (ex. : propranolol, alprénolol, oxprénolol)

- Bonne résorption digestive.
- Phénomène de premier passage hépatique après administration orale, d'où une biodisponibilité basse.
- Large distribution tissulaire, avec passage de la barrière hémato-encéphalique.
- Métabolisme hépatique.
- Demi-vie d'élimination habituellement courte (3-10 h).

### 2. Bêtabloquants hydrophiles (ex. : nadolol, aténolol, sotalol)

- Résorption digestive variable.
- Pas de premier passage hépatique.
- Pénétration cérébrale faible.
- Élimination rénale sous forme inchangée.
- Demi-vie d'élimination longue (15-30 h).

## E/ Indications, contre-indications et effets secondaires des bêtabloquants

### 1. Indications thérapeutiques

- *Les principales sont cardio-vasculaires*
  - Hypertension artérielle.
  - Angor d'effort et prévention des accidents après infarctus du myocarde (mort subite).
  - Certains troubles du rythme cardiaque, surtout supraventriculaires.
  - Myocardiopathies hypertrophiques.
  - Insuffisance cardiaque (carvedilol, bisoprolol, métoprolol).
- *Autres indications*
  - Prévention de la migraine.
  - Tremblement essentiel.
  - Hyperthyroïdie : dans les crises de thyrotoxicose, en préopératoire avant thyroïdectomie, dans la maladie de Basedow.
  - Glaucome à angle ouvert : le maléate de timolol (Timoptol) est actuellement le seul utilisé.
  - Prévention des récurrences hémorragiques chez les cirrhotiques ayant une hypertension portale.
  - Algo-neurodystrophie.

Les bêtabloquants			
DCI	Nom commercial	DCI	Nom commercial
<b>Cardiosélectifs et ASI <sup>+</sup></b>		<b>Non cardiosélectifs et ASI <sup>+</sup></b>	
Acébutolol	Sectral Acébutolol	Cartéolol	Mikelan
Céliprolol	Celectol	Oxprénolol	Trasicor Trasicor Retard
<b>Cardiosélectifs et ASI <sup>-</sup></b>		Penbutolol	Betapressine
Aténolol	Aténolol Bétatop Tenormine Xaten	Pindolol	Visken Visken 15
Bisoprolol	Soprol Détensiel Cardensiel Cardiocor Lodoz Wytens	<b>Non cardiosélectifs et ASI <sup>-</sup></b>	
		Labétalol <sup>(1)</sup>	Trandate
Esmolol	Brevibloc	Nadolol	Corgard
		Propranolol	Avlocardyl Propranolol Hémipralon LP Adrexan Béprane
Métoprolol	Lopressor Seloken Métoprolol	Sotalol <sup>(2)</sup>	Sotalex Sotalol
Betaxolol	Kerlone	Tertatolol	Artex
		Timolol	Bétine Timacor
		Carvedilol <sup>(1)</sup>	Kredex

**DCI** : dénomination commune internationale.

**ASI** : activité sympathomimétique intrinsèque.

(1) Molécule possédant également des propriétés alphabloquantes.

(2) Possède également un effet classe III de Vaughan.

## 2. Principales contre-indications

- Cardio-vasculaires : insuffisance cardiaque décompensée, bloc auriculo-ventriculaire du 2<sup>e</sup> et du 3<sup>e</sup> degré, syndrome de Raynaud, artériopathie sévère (stades III et IV).
- Respiratoires : asthme, bronchopathie chronique obstructive.

## 3. Effets secondaires

- Ils sont rares si les contre-indications sont respectées. Ce sont :
  - La bradycardie.
  - Le syndrome de Raynaud, les troubles vasculaires des extrémités.
  - Les troubles nerveux centraux, les cauchemars, les insomnies.
  - L'insuffisance cardiaque.
  - L'asthme.
  - Les troubles de conduction auriculo-ventriculaire.

- Hypoglycémies graves chez le diabétique (car compliquées et souvent masquées par le bêta-bloquant).
- Impuissance.

#### 4. Précautions d'emploi

- Prescription prudente chez le diabétique (préférer un produit cardiosélectif).
- Délai de quinze jours entre l'arrêt d'un traitement par IMAO et le début d'un bêtabloquant.
- Pas d'association avec les anticalciques bradycardisants (vérapamil, diltiazem), sauf CMH.
- Arrêt très progressif du traitement par bêtabloquant (rebond tensionnel, angor). ■

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# PNEUMOLOGIE

# PHARMACOLOGIE

## Corticostéroïdes inhalés

HP-24

Dr Etienne PIGNE  
Chef de Clinique Assistant

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.



# Corticostéroïdes inhalés

## GLUCOCORTICOÏDES INHALÉS

### A/ Généralités

- Les glucocorticostéroïdes sont le traitement majeur de l'asthme.
- Utilisation par voie systémique dans l'asthme aigu grave, l'asthme instable et en traitement de fond en association aux autres thérapeutiques dans l'asthme sévère (en particulier les corticoïdes inhalés).
- Utilisation par voie inhalée en traitement de fond précoce et dès l'asthme modéré, car il existe déjà à ce stade une inflammation bronchique.
- L'existence d'effets secondaires locaux et systémiques (y compris par voie inhalée) doit être prise en compte, spécialement chez l'enfant : utilisation des plus petites doses contrôlant la maladie asthmatique.

### B/ Mécanisme d'action des glucocorticostéroïdes (GCS)

#### 1. Mécanismes cellulaires

##### a) Effets génomiques

- Les glucocorticostéroïdes, lipophiles, traversent la membrane cellulaire et se lient à leur récepteur cytosolique.
- Le complexe GCS-récepteur s'intègre au génome cellulaire où il active la synthèse de protéines appartenant au groupe des lipocortines.
- Celles-ci inhibent la phospholipase A2, donc la synthèse de leucotriènes, prostaglandines, PAF Acether.

##### b) Effets non génomiques

- Démontrés in vitro en présence d'inhibiteur de la synthèse d'ARN.
- Effets permissifs sur le système b-adrénergique : ils agissent en augmentant l'extériorisation et le nombre de récepteurs (adrénergiques par cellule et en augmentant leur affinité aux b-agonistes).

#### 2. Effets cellulaires

- Inhibition de la prolifération et activation des éosinophiles, des macrophages, des lymphocytes et mastocytes.
- Diminution de la perméabilité capillaire.
- Accélération de la clairance mucociliaire et inhibition de la mucosécrétion.

#### 3. Conséquences de l'action des GCS inhalés

##### a) Sur l'inflammation bronchique

- Après un à trois mois de GCS inhalés :

- \* diminution de l'infiltration cellulaire épithéliale et sous-muqueuse ;
- \* disparition de l'hyperplasie glandulaire et de l'abrasion épithéliale.
- Effet suspensif +++ (après un à trois mois d'arrêt, on retrouve les mêmes altérations anatomopathologiques que celles observées initialement).

### b) Sur l'hyperréactivité bronchique (HRB)

- Le niveau d'HRB étant corrélé à l'importance de l'inflammation bronchique, on observe une diminution de HRB retardée : élévation du seuil (PD 20) et diminution de l'intensité de HRB.
- Cet effet est suspensif.

## C/ Caractéristiques des différents produits

### 1. Liste des différents produits

(voir tableau ci-dessous)

### 2. Pharmacocinétique

- Pour les sprays, 90 % de la dose inhalée se dépose dans l'oropharynx et est déglutie (pourcentage diminué en cas d'utilisation d'une chambre d'inhalation ou après rinçage de la bouche après utilisation du produit). La plus grande proportion du médicament absorbée à travers le tractus digestif est inactivée au cours du premier passage hépatique.
- Seuls 10 % de la dose se déposent dans le poumon. Les résultats sont meilleurs avec la chambre d'inhalation ou les systèmes poudres (25 %). Intérêt de contrôler la technique de prise ou de choisir le meilleur système pour chaque patient ++.
- La plupart des études de distribution des GCS inhalés ont été conduites chez des sujets sains. Divers facteurs, comme le degré d'inflammation bronchique, l'obstruction bronchique, l'âge des patients, les traitements associés, peuvent altérer cette distribution.
- Il existe aussi d'importantes différences dans le métabolisme des divers glucocorticoïdes inhalés influençant l'effet clinique (non développé ici, comme l'absorption digestive, l'effet du premier passage hépatique...).

## D/ Effets secondaires

- Ils dépendent de la dose absorbée, de la fréquence d'utilisation, du système utilisé et de la pharmacocinétique du produit).

Glucocorticoïdes DCI	Spécialités	Dose/bouffée ( $\mu$ g)	Système d'inhalation
Beclométhasone	Beclojet	250	- Chambre d'inhalation incorporée - Spray classique - Spray classique - Autohaler (spray autodéchenché)
	Becotide	50 - 250	
	Spir	250	
	Prolair	250	
Dexaméthasone	Auxisone	125	- Spray classique
Flunisolide	Bronilide	250	- Spray classique
Budésonide Fluticazone	Pulmicort	100/200	- Spray
	Pulmicort Turbuhaler	100/200/400	- Turbuhaler (poudre)
	Pulmicort nébulisation	0,5 mg/2 ml 1 mg/2 ml	- Nébulisation (AMM pour l'enfant)
	Flixotide	250	- Spray
	Flixotide diskus	500	- Poudre

## 1. Effets secondaires locaux

- Dysphonie :
  - la plus fréquente complication ;
  - un tiers des patients ;
  - due à une myopathie des muscles laryngés ;
  - réversible à l'arrêt du traitement.
- Candidose oropharyngée :
  - plus fréquente chez le sujet âgé ;
  - prévenue par l'utilisation de chambre d'inhalation ou par rinçage après utilisation des GCS inhalés.
- Toux, voire bronchoconstriction :
  - observée pour les aérosols pressurisés ;
  - due au tensioactif (acide oléique) ;
  - disparition après utilisation des aérosols non pressurisés : spray poudre (Turbuhaler ou Diskus).

## 2. Effets systémiques

- Les effets systémiques sont nuls au-dessous de 750  $\mu\text{g}$  par jour,
- Au-delà de 1 000  $\mu\text{g}$  par jour, les effets systémiques sont certains mais faibles :
  - atteinte de la fonction corticotrope ;
  - atteinte osseuse (mesurée par l'hydroxyprolinurie) ;
  - atteinte cutanée : fragilité cutanée, télangiectasie, purpura (surtout chez le vieillard) ;
  - cataracte postérieure exceptionnelle ;
  - aucune intolérance au glucose rapportée jusqu'à présent ;
  - hématologique : diminution du taux d'éosinophiles circulant et discrète augmentation des neutrophiles circulant ;
  - grossesse :
    - \* aucun effet secondaire aux GCS inhalés n'a été rapporté chez la femme enceinte (que ce soit sur les conséquences fœtales lors du travail ou lors de la délivrance),
    - \* en revanche, un asthme mal équilibré pendant la grossesse peut induire un retard de croissance intra-utérin et une augmentation de la mortalité périnatale,
    - \* l'allaitement n'est pas une contre-indication (pas de passage dans le lait).

## E/ Conduite pratique du traitement

- La dose initiale doit s'adapter à la gravité de la maladie (voir tableau du traitement de fond de l'asthme). Vérifier la bonne réalisation des inhalations ++ :
  - dans les formes sévères, les posologies sont de l'ordre de 1 500 à 2 000  $\mu\text{g}/\text{jour}$  en deux à quatre prises quotidiennes ;
  - dans les formes modérées à modérément sévères, les posologies sont de l'ordre de 500 à 1 000  $\mu\text{g}/\text{jour}$  en une à deux prises quotidiennes.
- Une fois l'état stabilisé, diminution progressive jusqu'aux doses minimales. Efficacité à évaluer sur :
  - nombre et fréquence des crises ;
  - limitation de l'activité ;
  - variabilité du DEP ;
  - trouble ventilatoire obstructif ;
  - effets secondaires médicamenteux.
- L'arrêt des corticoïdes inhalés doit être tenté, surtout chez l'enfant, dans les formes d'asthme modéré à modérément sévère, après une longue période d'imprégnation cortisonique : intérêt des thérapeutiques de substitution (chromones, théophylline et bientôt antileucotriènes).

## **F/ Cas particulier des corticoïdes inhalés dans la BPCO**

- Très probable bénéfices attendus (études récentes).
- Valeur du test aux corticoïdes généraux pendant quinze jours à quatre semaines pour différencier un asthme à dyspnée continu (répondeur) d'une BPCO. n

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# CARDIOLOGIE

# PHARMACOLOGIE

## Digitaliques

HP-03

Dr Alain COMBES  
Praticien Hospitalier Universitaire

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

# Digitaliques

## ACTIONS PHARMACOLOGIQUES DES DIGITALIQUES

### A/ Cardiaques et extracardiaques

#### 1. Mécanisme d'action sur le muscle cardiaque ou lisse

##### a) *Direct*

- Les digitaliques se fixent sur des récepteurs membranaires et inhibent la  $Na^+ / K^+ ATPase$  membranaire. Cela bloque la sortie extracellulaire de  $Na^+$ , augmente la concentration de  $Ca^{++}$ , ce qui augmente la force contractile de la cellule myocardique (effet inotrope positif).

##### b) *Indirect*

- Par activation du tonus vagal.

##### c) *La résultante*

- Elle dépend des effets respectifs directs ou indirects, variables en fonction du site et de la concentration des récepteurs, qui est :
  - \* forte au niveau du septum interventriculaire, du ventricule gauche ;
  - \* faible au niveau des oreillettes, du ventricule droit.

#### 2. Effets cardiaques

##### ● Les digitaliques :

- augmentent la force contractile : effet inotrope positif ;
- augmentent l'excitabilité du myocarde : effet bathmotrope positif ;
- diminuent la fréquence cardiaque : effet chronotrope négatif ;
- diminuent la conduction des influx électriques : effet dromotrope négatif.

##### a) *Effet inotrope*

- Lié à la régulation intrinsèque (loi de Starling) :
  - \* les digitaliques augmentent la force de contraction des sarcomères, à pré- et postcharge constantes, donc sur le myocarde insuffisant, VES augmente, VTS diminue, de même que la taille du cœur.
- Lié à la régulation extrinsèque :
  - \* les digitaliques sensibilisent le cœur à l'action inotrope des catécholamines : cela expliquerait l'action des digitaliques à taux infrathérapeutiques au cours de l'insuffisance cardiaque ;
  - \* l'effet inotrope est net sur le cœur insuffisant ; l'efficacité est proportionnelle à la dose administrée et aux taux sériques, sans effet de tolérance à long terme ;
  - \* la consommation myocardique en  $O_2$  diminue sur un cœur en insuffisance cardiaque.

##### b) *Effet chronotrope négatif = bradycardisant*

- Par augmentation du tonus vagal.
- Par diminution de la stase veineuse.

##### c) *Effet dromotrope négatif*

- Au niveau du nœud de Tawara et du faisceau de His :
  - \* les périodes réfractaires sont allongées ;
  - \* la vitesse de conduction est ralentie.

- Cela explique l'effet antiarythmique des digitaliques lors du traitement des tachycardies supraventriculaires.

**d) Effet bathmotrope positif**

- C'est la propriété de déclencher un pacemaker intrinsèque au niveau des oreillettes et des ventricules, à l'origine des troubles du rythme, nets en cas d'intoxication digitalique.

### 3. Effets extracardiaques

**a) Rein**

- L'amélioration des conditions hémodynamiques de perfusion rénale a un effet antirénine, anti-aldostérone, antiœdémateux et donc un effet diurétique indirect.

**b) Vaisseaux**

- Vasoconstriction artériolaire (élévation des résistances périphériques).
- Augmentation du tonus veineux (élévation de la précharge, intervenant dans le débit cardiaque).

**c) Système nerveux central**

- Stimulation des centres vagues et du vomissement.
- À doses toxiques, excitation corticale à l'origine d'hallucinations et de troubles de la vue.

**d) Système nerveux autonome :**

- À taux thérapeutique : activation du tonus vagal (à tous les niveaux) ; pas d'effet sympathique (inhibé par le parasympathique).
- À taux toxique : activation du système sympathique avec augmentation de la libération de catécholamines, dont les conséquences chez l'homme restent mal connues.

Actions cardiaques des digitaliques			
Effet	Oreillettes	Nœud AV et faisceau de His	Ventricules
<b>Direct</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ Contractilité</li> <li>↗ Période réfractaire</li> <li>↘ Conduction</li> <li>↗ Excitabilité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ Période réfractaire</li> <li>↘ Conduction</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ Contractilité</li> <li>↘ Période réfractaire</li> <li>↗ Excitabilité</li> </ul>
<b>Indirect vagal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↘ (Période réfractaire)</li> <li>↗ Conduction</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ Période réfractaire</li> <li>↘ Conduction</li> </ul>	Pas d'effet
<b>ECG*</b>	Changement de P	PR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aplatissement de l'onde T</li> <li>Raccourcissement de QT</li> <li>Décalage inférieur cupuliforme concave vers le haut de QT</li> <li>Apparition d'une onde U</li> </ul>
<b>Troubles en cas de surdosage</b>	Extrasystoles Tachycardie	↘ Conduction ou bloc de conduction	Fibrillation Extrasystoles Tachycardie

\* Signes d'imprégnation et non d'intoxication.

D'après T. Godfraind – *Cardiotoniques et antagonistes du calcium* – in *Pharmacologie* ; éd. Michel Charderet-Genève, Slatkine, Éd. 1988.

# INTOXICATION DIGITALIQUE

## 1. Mécanismes de la toxicité

### a) L'inhibition marquée de la pompe Na/K

- Elle est à l'origine d'une accumulation de Na<sup>+</sup>, de Ca<sup>++</sup> intracellulaire et d'une chute de pH intracellulaire. Les conséquences en sont une perturbation de l'homéostasie cellulaire.
- Hyperexcitabilité des fibres automatiques par oscillation du potentiel, à l'origine d'activités répétitives. La stimulation sympathique renforce ces oscillations à l'origine d'arythmie et de tachycardie aux étages auriculaire et ventriculaire.
- L'effet direct des digitaliques sur le NAV et l'hypertonie vagale sont à l'origine de BAV.

### b) Facteurs aggravants à l'échelon cellulaire

- Surcharge calcicosodique intracellulaire.
- Chute du potassium extracellulaire.
- Niveau élevé du tonus adrénergique.

## 2. Circonstances de survenue

### a) Surdosage thérapeutique

- Favorisé par la marge étroite existant entre doses thérapeutiques et doses toxiques.
- Dépisté par la surveillance systématique des dosages digitaliques ou au moindre signe évocateur de toxicité.

### b) L'intoxication massive, souvent plus grave, accidentelle, volontaire ou criminelle.

- La prescription de doses d'attaque chez des sujets encore imprégnés en digitaliques favorise la toxicité.

### c) Les concentrations toxiques

- 3 ng/ml pour la digoxine,
- 35 ng/ml pour la digitoxine.

## 3. Manifestations extracardiaques

- Digestives : anorexie, nausées, vomissements, troubles du transit, rarement syndrome occlusif dans un contexte d'ischémie mésentérique.
- Oculaires : troubles de la vision des couleurs : dyschromatopsie au jaune, au vert ; halo coloré, vision floue, scotome.
- Neurologiques : céphalées, insomnie, névralgie du V, dépression, convulsions.
- Plus rarement : exanthème localisé ou généralisé (hyperéosinophilie) ; gynécomastie ; spasme artériel diffus (troubles vasculaires des extrémités).

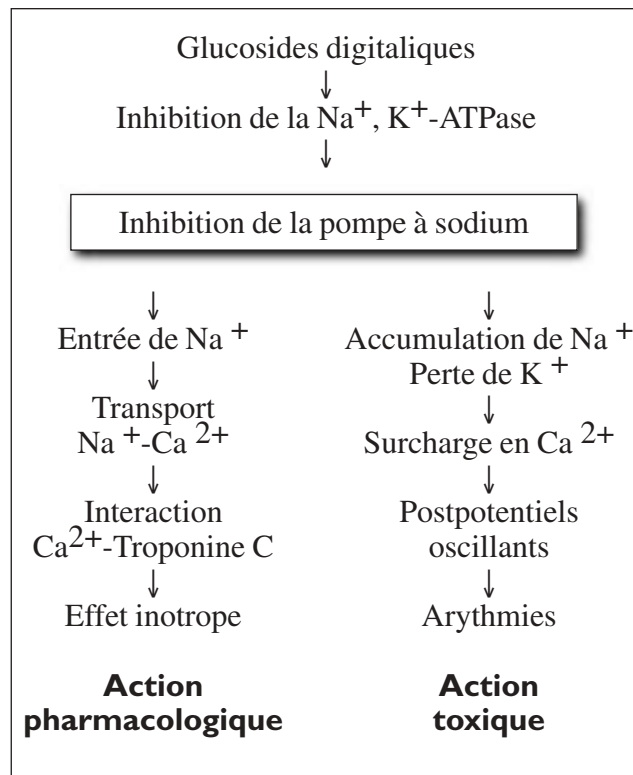
## 4. Les manifestations cardiaques dominant le pronostic

- Troubles de conduction AV.
- Troubles du rythme auriculaire, ventriculaire (souvent associés).
- Tachysystolie auriculaire toujours évocatrice.
- Flutter ou fibrillation auriculaire plus rares.
- Tachycardie jonctionnelle.
- Extrasystoles auriculaires, ventriculaires, TV, FV.
- Tachycardie ventriculaire bidirectionnelle (plusieurs foyers d'automatisme).
- Troubles conductifs nodaux.
- À un stade tardif, troubles conductifs intraventriculaires et inexcitabilité.

## 5. Traitement

- Arrêter toute administration de digitaliques.
- Pratiquer un prélèvement sérique pour dosage.
- Admission en USIC si arythmie à haut risque.
- Diminution de l'absorption :





- lavage gastrique, si précoce (< 3 heures).
- Apport potassique systématique (P-O ; IV : 4 à 8 g/24 h) sauf si :
  - hyperkaliémie initiale ;
  - insuffisance rénale ;
  - troubles conductifs de haut degré.
- Montée d'une sonde d'entraînement électrosystolique en cas de BAV complet avec rythme d'échappement lent.
- Atropine IV (0,5 à 1 mg) si troubles de conduction mineurs (bradycardie sinusale, BSA, BAV mineur).
- Dans le cas d'intoxication massive, avec signes de gravité (TV, FV, hyperkaliémie, choc, bradycardie réfractaire à l'atropine), on pratique l'immunothérapie :
  - anticorps antidigitaliques, disponibles dans les centres antipoisons ou à la pharmacie centrale des hôpitaux ;
  - ce sont des immunoglobulines polyvalentes efficaces, quel que soit le digitalique, qui libèrent dans l'organisme des fragments Fab, gardant des sites de liaison pour les hétérosides, les déplaçant de leurs sites membranaires et s'éliminant avec eux par voie urinaire.

## INDICATION DES DIGITALIQUES

- L'insuffisance cardiaque.
- Les troubles du rythme supraventriculaires.

### 1. L'insuffisance cardiaque congestive

- Les digitaliques sont indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive débutante ou confirmée.
- Ils sont d'autant plus efficaces :
  - que le cœur est dilaté ;
  - qu'il existe une arythmie complète par fibrillation auriculaire ;
  - que le patient n'est pas en hypovolémie ;
  - que l'insuffisance cardiaque n'est pas terminale (la réserve contractile est alors nulle, l'effet bénéfique disparaît et les risques toxiques augmentent) ;

- qu'ils sont associés aux autres thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque.
- Les digitaliques sont contre-indiqués si :
  - maladie de surcharge ;
  - rétrécissement aortique, cardiomyopathie obstructive ;
  - insuffisance cardiaque à débit élevé ;
  - péricardite chronique constrictive, tamponnade.

## 2. Les troubles rythmiques supraventriculaires

- C'est l'indication préférentielle des digitaliques :
  - au cours de la FA, du flutter aigu ;
  - au cours de la FA chronique.

**N.B. :** Les digitaliques sont contre-indiqués en cas de FA sur Wolff-Parkinson-White : en diminuant la période réfractaire antérograde du faisceau accessoire, ils provoquent une augmentation de la fréquence ventriculaire (risque de syncope, de mort subite si passage en TV ou FV).

# CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

## 1. Contre-indications

- Bloc auriculo-ventriculaire de haut degré non appareillé (Un BAV 1° n'est pas une contre-indication-l'espace PR doit être surveillé.)
- La maladie rythmique auriculaire et les dysfonctions sinusales.
- Les digitaliques peuvent aggraver ou favoriser la survenue d'une bradycardie ; en cas d'aggravation des anomalies sinusales, la mise en place d'un PM semble logique avant une digitalisation prolongée.

Interactions médicamenteuses	
Quinidine	Digoxinémie multipliée par 2
Amiodarone	Digoxinémie : + 30 %
Propafénone	Digoxinémie augmentée
Nifédipine, diltiazem, bépridil	Pas d'interaction
Thiazidiques et diurétiques de l'anse	Pas d'interaction directe
Warfarine (AVK)	Digoxinémie augmentée (défixation protéique)
IEC	Digoxinémie augmentée (la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire sont déprimées)
Colestyramine Laxatifs Gels antiacides Cimétidine Néomycine	Réduction de l'absorption digestive de la digoxine
INH-Myambutol	Digitoxinémie diminuée
Rifadine	Digoxinémie diminuée chez les sujets hémodialysés

- Tachycardies ventriculaires.
- ESV répétitives, polymorphes.
- Wolff-Parkinson-White.
- Grandes déchéances myocardiques.
- Hypokaliémie, hypercalcémie.
- Cardiopathies obstructives ou restrictives.

Digoxine	Digitoxine
Taux thérapeutique : 1 à 2 ng/ml	Taux thérapeutique : 20 à 30 ng/ml
Zone de surveillance : 2 à 3 ng/ml	Zone de surveillance : 30 à 45 ng/ml
Taux toxiques : > 3 ng/ml	Taux toxiques : > 45 ng/ml

## 2. Associations thérapeutiques à surveiller

- Les médicaments modifiant la pharmacocinétique sont données dans le tableau « Interactions médicamenteuses ».
- Les médicaments bradycardisants (amiodarone, bêtabloquants, calcium-bloqueurs bradycardisants) peuvent être associés aux digitaliques, mais ces associations sont à risque de BAV et doivent être étroitement surveillées.

# SURVEILLANCE D'UN TRAITEMENT DIGITALIQUE

## 1. Clinique

- Quotidienne lors du traitement d'attaque, la surveillance s'espace ensuite.
- En cas d'insuffisance cardiaque, la fréquence cardiaque diminue (70 par minute), les signes fonctionnels s'amendent, la diurèse augmente et la dilatation VG diminue.

## 2. L'ECG

- Il montre des signes d'imprégnation :
  - ralentissement de la FC ;
  - cupule digitalique ;
  - raccourcissement du QT.
- Les troubles de repolarisation gênent l'interprétation de ST au cours des épreuves d'effort.

## 3. Biologie

Posologies chez l'adulte			
DCI	Nom commercial	Présentation	Posologie
Digoxine	Digoxine	cp : 0,25 mg <i>Solution buvable :</i> 0,05 mg par ml <i>Injectable :</i> 0,05 mg/ml 0,25 mg/ml	1 cp par jour si la fonction rénale est normale  1/2 cp par jour si insuffisance rénale, sujet âgé (posologie à adapter en fonction du calcul de la T 1/2)
Digitoxine	Digitaline	cp : 0,1 mg	1 cp par jour 5 jours sur 7 mi-dose chez le sujet âgé pas de modification en cas d'insuffisance rénale (surveillance des taux de digitalinémie et digoxinémie)

- Contrôle de la créatinine, de la kaliémie, de la calcémie.

#### 4. Dosage biologique des digitaliques

##### a) *Quand le demander ?*

- Dépistage d'une intoxication devant des signes évocateurs (nausées, tachycardie auriculaire).
- Confirmation de l'intoxication et évaluation de sa gravité.
- Surveillance de la décroissance des taux après arrêt du produit en cas d'intoxication.
  
- Surveillance des taux plasmatiques en pratique quotidienne :
  - \* quand l'efficacité clinique est difficilement appréciable : patients porteurs de stimulateurs ;
  - \* quand on associe une thérapeutique modifiant la pharmacocinétique de la digitaline.

##### b) *Les taux thérapeutiques (voir tableau)*

##### c) *Causes d'un taux sérique trop bas (en digoxine)*

Dose trop faible ou non-prise.

Malabsorption (hypothyroïdie, résines, rifampicine).

Sécrétion rénale augmentée (vasodilatateurs augmentant la filtration glomérulaire).

##### d) *Causes de taux sériques en digoxine trop élevés*

Dose trop élevée.

Excrétion rénale diminuée (filtration glomérulaire diminuée, hypokaliémie, quinidine, vérapamil, amiodarone, antialdostérones, insuffisance cardiaque).

Érythromycine, tétracycline.

Propafénone. ■

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# PÉDIATRIE

# PHARMACOLOGIE

## La douleur chez l'enfant

I-6-68

Dr Pierre LEBLOND  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

# La douleur chez l'enfant

## Objectifs :

- Repérer, prévenir et traiter les manifestations douloureuses pouvant accompagner les pathologies de l'enfant.
- Préciser les médicaments utilisables chez l'enfant selon l'âge, avec les modes d'administration, indications et contre-indications.

- La douleur de l'enfant, et en particulier du nouveau-né, a longtemps été ignorée, voire déniée.
- Actuellement, bien que reconnue, elle reste cependant sous-évaluée, et l'enfant est sous-analgésié par rapport à l'adulte. Son évaluation est plus difficile dans la mesure où la douleur n'est pas verbalisée par le petit enfant et nécessite des outils d'évaluation particuliers. La meilleure connaissance des antalgiques majeurs (morphiniques) a permis de lever certains mythes qui, pendant longtemps, ont restreint leur emploi.

## DIFFÉRENTS TYPES DE DOULEURS

Une classification fondée sur les mécanismes neurophysiologiques, qui est probablement le système le plus répandu, utilise les termes suivants : douleur nociceptive, et douleur neuropathique ou neurogène.

### 1. Une douleur nociceptive est une douleur produite en réponse à un stimulus.

Le terme « nociceptif » dérive du latin « nocere », qui signifie « faire du mal ». Un stimulus nociceptif signifie que le stimulus est nuisible ou susceptible d'induire une lésion d'un tissu.

### 2. La douleur neuropathique (ou douleur de désafférentation) utilise les mêmes voies nociceptives, mais elle se produit en l'absence de stimulus externe. Elle résulte d'une lésion du système nerveux périphérique et/ou central. La douleur neuropathique peut être ressentie comme une douleur sourde, une pression comme dans un étau, et peut s'accompagner de dysesthésies et de sensations paroxystiques de douleurs fulgurantes (douleurs lancinantes).

## A/ Reconnaître un enfant douloureux et évaluation de la douleur

La réponse comportementale à la douleur aiguë est **biphasique**. La **première phase** est marquée par l'expression d'une détresse comportementale (agitation, hypermotricité des membres, crispation du torse, cris, pleurs), associée à un stress biologique et physiologique (élévation de la pression artérielle, du pouls, de la fréquence respiratoire, diminution de la SaO<sub>2</sub>, pâleur, sueurs). La **seconde phase** est marquée par l'apparition progressive d'une **réduction de l'activité** (inertie psychomotrice).

L'évaluation de la douleur doit se faire, si possible au calme, et doit être répétée souvent, même après que le traitement antalgique a été débuté.

L'usage d'un outil d'évaluation répond à plusieurs objectifs :

- la standardisation de l'évaluation permet la comparaison de deux évaluations chez un même enfant dans le temps et de s'assurer de la qualité de l'analgésie mise en place ;
- les outils d'évaluation sont conçus pour évaluer un vécu subjectif – la douleur – de la façon la plus objective possible et la plus appropriée au développement de l'enfant. Pour ce faire, ils doivent répondre à plusieurs critères de validité et posséder des qualités métriques comme la fiabilité et la sensibilité ;
- l'usage quotidien d'un outil simple d'évaluation de la douleur permet un dépistage de celle-ci et améliore la qualité de sa prise en charge.

Les outils d'évaluation de la douleur dépendent principalement de l'âge de l'enfant. Lors du suivi, on utilisera de préférence le même outil que lors de l'évaluation initiale.

### 1. Chez les enfants âgés de plus de 6 ans

L'outil d'autoévaluation de référence est l'échelle visuelle analogique (EVA). Une règle est présentée verticalement à l'enfant, qui cote sa douleur grâce à un curseur sur une échelle de 0 à 10. Certains enfants ne fournissent pas de cotation avec l'EVA ; l'autoévaluation peut alors se faire à l'aide d'une échelle de 4 jetons (*poker chip*), chaque jeton représentant un « morceau » de douleur. On peut également utiliser une échelle de 6 visages (FPS-R). La localisation de la douleur peut être également verbalisée par l'enfant ou indiquée sur un schéma.

### 2. Chez les enfants de 4 à 6 ans

L'autoévaluation peut être tentée, et plusieurs des outils décrits ci-dessus peuvent être utilisés conjointement. Si les résultats obtenus sont divergents, on aura recours à l'hétéroévaluation comme chez les enfants plus jeunes.

### 3. Chez les enfants de moins de 4 ans ou chez les enfants démunis de moyens de communication suffisants

On effectuera une hétéroévaluation. La méthode la plus employée est l'échelle DEGR (Douleur Enfant Gustave-Roussy). Cette échelle repose sur la cotation de 0 à 4 de 10 items (position antalgique au repos, manque d'expressivité, protection spontanée des zones douloureuses, plaintes somatiques, attitude antalgique dans le mouvement, désintérêt pour le monde extérieur, évaluation de la mobilisation passive, localisation de zones douloureuses par l'enfant, réaction à l'examen des zones douloureuses, lenteur et rareté des mouvements). Le seuil d'intervention thérapeutique est fixé à 10/40.

### 4. Le traitement antalgique doit être proposé de manière simultanée au traitement étiologique de toute pathologie douloureuse.

a) *L'objectif immédiat* du traitement antalgique est de ramener, si possible, l'intensité de la douleur **au-dessous du seuil de 3/10** sur l'EVA et/ou de permettre un retour aux activités de base de l'enfant. La prescription initiale dépend du niveau de douleur (*cf. tableau*) :

- douleur légère : antalgique de palier I ;

- douleur modérée : antalgique de palier I ou II ;
- douleur intense : antalgique de palier II ou III ;
- douleur très intense : antalgique de palier III.

Type de douleur	EVA	Poker chip (jetons)	Échelle des 6 visages (FPS-R)	DEGR	Types d'antalgiques (palier)
Légère	1 à 3	1	2		I
Modérée	3 à 5	2	4		I ou II
Intense	5 à 7	3	6		II ou III
Très intense	> 7	4	8 ou 10		III
Seuil d'intervention thérapeutique	3/10	2	4	10/40	

*Tableau : Correspondance entre les outils d'autoévaluation et l'intensité de la douleur, seuil d'intervention thérapeutique et choix du type d'antalgique.*

**b) Le deuxième objectif** est d'adapter rapidement le traitement en fonction du niveau de douleur résiduelle.

Il faut donc réévaluer rapidement l'intensité de la douleur résiduelle afin d'intensifier le traitement si la douleur résiduelle est supérieure à 3/10.

**5. Moyens de lutte contre la douleur :** ils peuvent être pharmacologiques et non pharmacologiques.

Les moyens non pharmacologiques à notre disposition sont les suivants :

- distraction ;
- relaxation ;
- attitude rassurante de l'entourage ;
- information de l'enfant (lui expliquer la cause de sa douleur, le prévenir de la réalisation d'un geste douloureux et lui expliquer l'intérêt de ce geste).

La présence des parents auprès de l'enfant lors de la réalisation de gestes douloureux doit être possible, à chaque fois que la famille et l'enfant le souhaitent.

## B/ Différents antalgiques utilisables

Ils sont classés en trois paliers thérapeutiques (classification OMS) selon leur mode d'action et/ou leur puissance antalgique :

- palier I : antalgiques non morphiniques (acide acétylsalicylique, paracétamol, AINS) ;
- palier II : antalgiques centraux faibles (codéine, nalbuphine, dextropropoxyphène, tramadol, oxycodone, buprénorphine) ;
- palier III : morphiniques ou antalgiques centraux puissants (morphine, fentanyl, péthidine, hydromorphone).

### 1. Antalgiques de niveau I

**a) Le paracétamol (Doliprane, Dafalgan, Efferalgan, Dolko...)**

- Cette molécule est très utilisée en pédiatrie. Ses indications, selon l'AMM, sont les douleurs d'intensité légère à modérée. La posologie préconisée est de 15 mg/kg/6 heures ou 10 mg/kg/4heures ; l'emploi est possible par voie orale (qui doit être préférée chaque fois que possible), par voie rectale et par voie intraveineuse (Perfalgan).



- Les risques liés à l'utilisation du paracétamol doivent être connus. Les intoxications avec atteinte hépatique grave s'observent dans la plupart des cas suite à l'administration itérative de fortes doses. Le traitement fait appel à la N-acétylcystéine. La prévention consiste à éduquer l'entourage du jeune enfant à ne pas considérer le paracétamol comme un médicament sans risque.

En pratique courante, les limites d'utilisation du paracétamol concernent les allergies connues à ce médicament et une atteinte hépatique pré-existante sévère. Il n'existe en revanche aucun argument objectif pour contre-indiquer ce médicament aux doses usuelles chez l'insuffisant hépatique chronique.

#### b) *L'acide acétylsalicylique (Aspirine, Aspégic, Catalgine, Juvépirine, Solupsan...)*

- Sa prescription à visée antalgique a beaucoup diminué ces dernières années. Les effets secondaires gastro-intestinaux (gastrite, ulcérations gastriques et duodénales) et son action d'anti-agrégant plaquettaire (pouvant faciliter la survenue d'hémorragies mal contrôlables) sont en partie responsables.
- Dans les pays anglo-saxons, c'est l'association prise d'aspirine et survenue d'un syndrome de Reye qui a modifié considérablement les habitudes thérapeutiques.
- La dose employée est de 25 à 50 mg/kg/jour en 4 prises per os. La voie parentérale est également utilisable à la dose de 10 à 25 mg/kg/jour chez l'enfant de plus de 6 ans.

#### c) *Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*

- Les AINS ayant l'AMM chez l'enfant sont les suivants : l'*ibuprofène* (Advil, Nureflex), le *naproxène* (Naprosyne, Apranax), l'*acide tiaprofénique* (Surgam), l'*acide méfénamique* (Ponstyl), l'*acide niflumique* (Nifluril), le *diclofénac* (Voltarène).
- Les posologies diffèrent en fonction de la molécule utilisée, et il n'est pas nécessaire de les connaître.
- Les indications sont multiples : douleurs au cours des pharyngites et amygdalites (ibuprofène), pathologie articulaire inflammatoire (naproxène, diclofénac), dysménorrhées primaires (acide méfénamique), angine (acide niflumique).
- Les effets secondaires des AINS sont **digestifs** (douleurs abdominales, nausées, vomissements, gastrites, ulcérations gastro-duodénales), **néphrologiques** (diminution du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire, en cas d'insuffisance rénale préexistante) et, **exceptionnellement, hématologiques** (anémie hémolytique et ibuprofène, aplasie médullaire et diclofénac). On évite leur emploi chez les patients présentant des troubles de la coagulation.

## 2. Analgésiques morphiniques

#### a) *La codéine (Codenfant, préparation magistrale de sirop de codéine)*

C'est un agoniste mu dérivé de la morphine, utilisé comme analgésique et antitussif. À dose équipotente, la codéine a **les mêmes effets secondaires que la morphine** (cf. *infra*). La biodisponibilité per os est de 60 %, l'effet analgésique apparaît après 20 minutes et culmine entre 1 et 2 heures. La demi-vie d'élimination est de 2,5 à 3 heures. 10 % de la dose est déméthylée en morphine, sauf chez certaines personnes chez qui l'enzyme n'est génétiquement pas présente.

La codéine peut être utilisée seule (Codenfant) mais l'est le plus souvent en association avec du paracétamol (Codoliprane, Efferalgan codéiné). Seule la voie orale est autorisée (la voie intraveineuse est à proscrire, car dangereuse). La posologie est de 1 à 1,5 mg/kg/4 à 6 heures.

#### b) *Les autres agonistes morphiniques*

- Il s'agit de la morphine, du fentanyl, de la péthidine (plus utilisée), de la méthadone et de l'hydromorphone.
- La **morphine** (Chlorhydrate de morphine, Actiskenan, Skenan, Sevredol, Moscontin) reste le médicament le plus utilisé dans cette catégorie d'analgésiques. Elle est métabolisée par le foie par déméthylation en deux métabolites, le morphine-3-glucuronide (M3G) et le mor-

phine-6-glucuronide (M6G) ; le M6G est excrété par le rein et possède des propriétés analgésiques et de dépression respiratoire qui peuvent se manifester en cas d'insuffisance rénale. La demi-vie de ces métabolites est augmentée chez le nouveau-nés et l'intervalle entre les administrations doit être adapté.

- Le **fentanyl** est un opioïde de synthèse cent fois plus puissant que la morphine, très liposoluble, fortement lié aux protéines plasmatiques et ayant peu d'effet hypnotique ou sédatif. Le délai d'action est court (1 minute) et la durée d'action est brève. Le fentanyl peut entraîner une bradycardie et une rigidité thoracique lors d'administration rapide. Il doit être utilisé en perfusion lente. L'emploi de cette molécule est rare et doit se faire sous surveillance rapprochée.

Le Fentanyl peut être utilisé par voie transdermique sous forme de patch, notamment dans les douleurs chroniques (cancer). Le taux sanguin est relativement constant après 8 heures et est assuré pour une durée de 72 heures.

- L'**hydromorphone** (Sophidone) est un dérivé de la morphine. Cet agent est 6 à 7 fois plus puissant que la morphine. Sa durée d'action est de 4 à 6 heures et la demi-vie de 3 à 4 heures. Chez certains patients, l'hydromorphone serait moins sédatif que la morphine et produirait moins de prurit, de nausées et de vomissements.

### c) Les agonistes-antagonistes de la morphine

- La plupart de ces médicaments sont agonistes sur les récepteurs *kappa* et *sigma* et antagonistes des récepteurs *mu*. Leur avantage est de produire une analgésie avec un risque de dépression respiratoire plus faible. **Leur inconvénient est d'avoir un effet plafond.**
- La **nalbuphine** (Nubain) est l'agent agoniste-antagoniste *le plus utilisé* en pédiatrie. Elle est environ équipotente à la morphine (coefficient 1 à 1,2). Sa demi-vie est de 5 heures. Ses avantages principaux sont la stabilité hémodynamique, une analgésie suffisante pour le traitement des douleurs modérées (en cas de fortes douleurs, un agoniste *mu* doit être initialement préféré), et un effet sédatif souvent désiré chez l'enfant. La nalbuphine peut être utilisée par voie orale, intraveineuse, sous-cutanée ou rectale. La dose habituelle est 0,2 mg/kg à renouveler si besoin toutes les 4 à 6 heures.
- La **buprénorphine** (Subutex, Temgesic) peut être intéressante par sa durée d'action plus prolongée que celle de la morphine et par son administration possible par voie sublinguale. Cependant, la dépression respiratoire semble aussi importante qu'avec la morphine et, de plus, est difficilement antagonisable par la naloxone. Cette molécule est **peu employée** en pédiatrie.

### d) Le tramadol (Contramal, Topalgic)

C'est un analgésique d'action centrale et de faible affinité pour les récepteurs opioïdes. Il s'agit d'une molécule de synthèse présentant des analogies de structures avec la codéine. Il existe **très peu de données chez l'enfant**. Les effets secondaires sont globalement ceux de la morphine. La dépression respiratoire est réversible par la naloxone.

## 3. Différents modes d'administration des morphiniques

a) **La voie intraveineuse** est à préférer dans le traitement de la douleur aiguë.

Tous les morphiniques peuvent être administrés intraveineuse sauf la codéine. Une surveillance rapprochée s'impose. Le choix existe entre l'administration du médicament à la demande, à intervalles fixes, par perfusion continue ou par PCA. Le principe de la PCA (*patient-controlled analgesia*) est une mise en application de la relation dose-effet des agonistes morphiniques. Lorsque la concentration plasmatique est trop basse, le niveau de douleur résiduelle augmente, et le patient doit déclencher un dispositif d'injection pour se replacer dans la zone de concentration efficace. Inversement, lorsque la concentration est trop élevée, le patient est sédaté et n'est plus capable de déclencher l'administration de nouvelles injections. Les deux avantages de cette technique sont donc l'individualisation de la posologie et l'ajustement rapide de la quantité d'analgésique délivrée au cours du temps, en fonction des besoins réels du

patient. **La PCA est la modalité d'analgésie qui prend le mieux en compte la variabilité interindividuelle des besoins antalgiques, puisque c'est le patient qui régule lui-même sa consommation.** Les seules contre-indications formelles de la PCA sont la non-coopération prévisible du patient et l'impossibilité de surveillance. L'âge limitant serait 6 ou 7 ans.

*b) La voie intramusculaire est à proscrire*, car elle est douloureuse ! Les taux sanguins sont très variables : dus à une grande variabilité de l'absorption.

*c) La voie sous-cutanée* est une alternative intéressante si une voie veineuse n'est pas disponible.

*d) La voie orale* possède l'avantage de la simplicité. Le début d'action est différé, et la biodisponibilité est faible et variable. Il existe des morphiniques d'action rapide utilisables per os (Actiskenan, Sevredol), et d'action retardée (Skenan LP, Moscontin, Sophidone).

*e) La voie transdermique* est possible grâce aux patches de fentanyl. Ils sont utilisés chez les enfants pour qui les voies orale et veineuse sont impossibles, principalement chez les enfants cancéreux. L'utilisation chez l'enfant de moins de 12 ans est déconseillée.

*f) L'emploi d'autres voies d'administration* (intranasale, buccale, sublinguale, rectale) est anecdotique. Par ailleurs, celui des voies intrathécale et épidurale est rarissime mais très efficace.

#### 4. Effets secondaires des morphiniques et leur traitement

##### *a) La dépression respiratoire*

- C'est l'effet secondaire le plus redouté, responsable de la réticence des soignants à l'utilisation des morphiniques. Il s'observe avec tous les opioïdes administrés à doses équipotentes et est dose-dépendant. L'âge (nouveau-nés et prématurés), l'existence d'une pathologie systémique sévère (cardio-vasculaire, insuffisances hépatique ou rénale), l'obstruction des voies aériennes ou un statut mental altéré et/ou l'usage simultané de sédatifs sont des facteurs augmentant le risque de dépression respiratoire secondaire aux opioïdes.
- Chez ces patients, la dose à administrer doit être diminuée de moitié et titrée.
- Le traitement de la dépression respiratoire consiste en une assistance ventilatoire suivie de l'administration d'un antagoniste pur, la **naloxone** (Narcan), de préférence par petites doses répétées (1µg/kg), de façon à tenter d'antagoniser cet effet tout en préservant l'effet antalgique.

##### *b) La sédation*

C'est un effet souvent désiré chez l'enfant jeune ou chez l'enfant ventilé, mais elle est néfaste dans le traitement des douleurs chroniques en interférant avec la vie quotidienne. Cependant une tolérance, se produit généralement après deux ou trois jours.

##### *c) Les nausées et vomissements*

Ces effets sont fréquemment observés. Le traitement est symptomatique et fait appel aux **anti-émétiques** comme les phénothiazines (prométhazine), les butyrophénones (dropéridol) ou le métoclopramide. Une autre option intéressante, car quasi dénuée d'effets secondaires, est l'utilisation des **antagonistes de la sérotonine 5HT3** (ondansétron, granisétron, tropisétron). On peut également **utiliser de petites doses de nalbuphine** ou un **faible débit continu de naloxone**. En cas d'échec, on peut tenter de changer d'opioïde, car il existe une sensibilité individuelle.

##### *d) La constipation, le prurit, la rétention urinaire*

La constipation est un effet constant des opioïdes pour lequel il n'existe généralement pas d'acoutumance. Le traitement consiste en l'emploi de laxatifs.

Le prurit s'observe à tout âge. Le traitement est symptomatique : diphénhydramine. On peut essayer de petites doses de nalbuphine. En cas d'échec, un changement pour l'hydromorphone peut résoudre ce problème.

La rétention urinaire est fréquente. On peut percuter doucement un globe vésical, ou installer une sonde urinaire.

## C/ Autres techniques utilisables

### 1. Mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote (MEOPA)

- Le MEOPA est un médicament antalgique administré par inhalation chez l'enfant et l'adulte pendant une durée inférieure à 30 minutes dans les indications suivantes :
  - analgésie lors de l'aide médicale d'urgence (traumatologie, brûlés) ;
  - préparation des actes douloureux de courte durée chez l'adulte et l'enfant (ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie superficielle, pansement de brûlé, réduction de fractures simples, réduction de certaines luxations périphériques et ponction veineuse chez l'enfant).
- Le MEOPA provoque une analgésie de surface et dissocie la sensation de sa composante désagréable. Il entraîne une anxiolyse et une relative euphorie. Les perceptions sensorielles sont modifiées.
- Les **effets indésirables** sont rares (< 10 %) : nausées, vomissements, céphalées bénignes, sensation de malaise, excitation.
- Les **contre-indications** sont : hypertension intracrânienne, traumatisme crânien non évalué, pneumothorax, bulles d'emphysème, embolie gazeuse, accident de plongée, distension gazeuse abdominale, fractures des os de la face.

### 2. Crème Emla

C'est un mélange équimolaire de deux anesthésiques locaux, la lidocaïne et la prilocaïne. L'effet est obtenu grâce à une diffusion au travers de la peau pour bloquer la transmission neuronale et les récepteurs dermiques. Elle s'applique sur peau saine avec un pansement occlusif pendant une durée de 60 à 90 minutes avant une ponction veineuse, une ponction lombaire ou une effraction cutanée. L'anesthésie cutanée obtenue est d'une profondeur de 3 à 5 mm. L'AMM est donnée pour les enfants de 3 mois et plus.

### 3. Midazolam (Hypnovel)

Il ne s'agit pas d'un antalgique au sens strict du terme. Le midazolam est une benzodiazépine de demi-vie courte, fréquemment utilisée dans la sédation consciente de l'enfant. Il peut être administré par voie intraveineuse, orale, sublinguale, intranasale et intrarectale. Il peut être utilisé pour les gestes douloureux (ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie, pansement de brûlé...), accompagné d'un antalgique. L'antidote est le flumazénil (Anexate).

### 4. Antispasmodiques

Ils agissent sur la composante spasmodique qui aggrave la douleur.

On peut utiliser le **tiémonium** (Viscéralgine), musculotrope anticholinergique, dans les troubles fonctionnels du tube digestif et dans les douleurs des voies urinaires. Il est contre-indiqué en cas de glaucome.

Le plus utilisé reste le **phloroglucinol** (Spasfon), qui est un antispasmodique non atropinique. Il est indiqué dans les douleurs intestinales, coliques néphrétiques, coliques hépatiques, et dysménorrhée. Il peut être administré per os, par voie rectale ou intraveineuse.

### 5. Tétines et sucre

Chez le nouveau-né, la succion non nutritive d'une tétine ainsi que l'administration de saccharose ou de glucose (en pratique, on utilise 2 ml de glucose à 30 % suivi de la succion d'une tétine) ont montré un effet analgésique lors de gestes mineurs comme les prélèvements sanguins. L'action antalgique du sucre est probablement due à la libération d'opioïdes endogènes, car l'effet est bloqué par l'administration préalable de naloxone.

## 6. Anesthésie locale

Les anesthésiques locaux bloquent de façon réversible la conduction de l'influx le long des fibres nerveuses centrales ou périphériques. En pratique, on utilise la lidocaïne (Xylocaïne) que l'on peut associer à l'adrénaline. L'adrénaline, par son effet vasoconstricteur, diminue l'absorption plasmatique et augmente la fixation neuronale locale. L'adjonction d'adrénaline est contre-indiquée dans les zones périphériques où la circulation artérielle est de type terminale (doigts, orteils, zone périorbitaire, pénis). La lidocaïne peut être utilisée en application topique ou en injection locale.

## D/ Cas particulier des douleurs neuropathiques

### 1. Définition, physiopathologie

- Les douleurs neuropathiques, selon la définition de Tasker, sont des douleurs en rapport avec une lésion partielle ou totale d'une structure neurologique centrale ou périphérique, plus rarement en rapport avec une anomalie fonctionnelle. Les douleurs neuropathiques peuvent se présenter sous forme de paresthésies, de dysesthésies. Des douleurs paroxystiques, inopinées, sans facteur déclenchant et décrites en termes de décharges électriques leur sont souvent associées.
- Une lésion nerveuse entraîne au niveau local une augmentation des récepteurs adrénérgiques, une augmentation des peptides pronociceptifs comme la substance P, et de la cyclo-oxygénase. Au niveau central, il y a expression de nouvelles molécules excitatrices (glutamate), une sensibilisation des récepteurs NMDA, qui entraîne l'excitation de la conduction par l'ouverture des récepteurs des canaux membranaires voltage-dépendants et des canaux sodiques. Les modifications qualitative et structurelle des neurones inhibiteurs GABA pérennisent la sensibilisation en cascade. Les traitements proposés viseront donc à :
  - renforcer les phénomènes inhibiteurs par l'augmentation de la libération du GABA et l'inhibition indirecte des canaux sodiques, ainsi que l'inhibition irréversible de la GABA-transaminase ;
  - diminuer la transmission excessive, en particulier celle dépendant du glutamate, par le blocage des canaux voltage-dépendants et des canaux sodiques.
- Les causes des douleurs neuropathiques sont très variées : neuropathies héréditaires, causes immunitaires (Guillain-Barré), le VIH, diabète, carencielles (Vitamines B et E), toxiques (saturnisme, chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie), cancérologiques, traumatiques...

### 2. Moyens thérapeutiques

#### a) Les antidépresseurs

On utilise, en première intention, l'amitriptyline (Laroxyl), que l'on peut administrer *per os* (0,3 à 1 mg/kg/jour, en dose unique le soir), ou intraveineuse en particulier en cancérologie. Les effets secondaires sont les suivants : bouche sèche, somnolence, désorientation, rétention d'urines et constipation. Ces effets imposent la diminution temporaire de la dose et la prise en charge des symptômes.

#### b) Les anticonvulsivants

- On aura recours au clonazépam (Rivotril en gouttes) *per os* à la dose de 0,03 à 0,1 mg/kg/jour. Le rythme d'administration dépendra des effets secondaires, comme la somnolence, et de la persistance de fulgurances inconfortables au cours de la journée. Dans ce cas, de petites doses intermédiaires seront données le matin et le midi.
  - On peut également utiliser la carbamazépine (Tegretol), parfois moins bien tolérée.
- Ces 2 molécules n'ont pas l'AMM dans cette indication chez l'enfant.**

**c) Les traitements d'appoint**

Ils sont particulièrement utiles chez l'enfant, car les médicaments utilisables ne sont pas toujours bien tolérés. Ces techniques dites de contre-stimulation doivent être valorisées : bains chauds ou froids, douchettes, massages profonds, bercements assez amples, vibrations vocales ou musicales...

**d) Les voies d'avenir**

De nouveaux médicaments anticonvulsivants sont à l'étude dans le traitement des douleurs neuropathiques :

- Gabapentine (Neurotin) : agit en augmentant la libération de GABA et par action directe sur les canaux sodiques ;
- Lamotrigine (Lamictal) : action stabilisante membranaire par blocage des canaux voltage-dépendants ;
- Vigabatrin (Sabril) : inhibiteur irréversible de la GABA-transaminase au niveau cérébral évite ainsi la dégradation du GABA au niveau synaptique.

**Aucune de ces molécules n'a l'AMM dans cette indication.**

**E/ Conclusion**

La prise en charge de la douleur de l'enfant ne doit pas être négligée. La première difficulté est de la reconnaître chez un enfant qui, bien souvent, ne verbalise ni sa douleur ni ses angoisses. Le traitement doit être adapté au type de douleur (par excès de nociception et/ou neuropathique) et mis en place sans délai chez un enfant douloureux. Le recours à la morphine doit être envisagé sans retard dans les douleurs importantes.

Enfin, il faut savoir rapidement réévaluer la douleur de l'enfant après la mise en route du traitement antalgique, pour pouvoir rapidement l'adapter. ■

**POINTS FORTS**

La douleur est souvent sous-évaluée chez l'enfant, d'autant plus qu'il ne peut la verbaliser. Cela a pour conséquence une prise en charge insuffisante.

La douleur doit être évaluée de façon répétée avec une échelle adaptée à l'âge.

L'évaluation initiale guidera la mise en route du traitement (type et intensité de la douleur).

La douleur doit ensuite être réévaluée régulièrement afin d'adapter le traitement.

Ne pas négliger les moyens non pharmacologiques de lutte contre la douleur.

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# PHARMACOLOGIE

## Effet placebo et médicaments placebo

1-11-168

Dr Michaël SCHWARZINGER  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gratuitement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

# Effet placebo et médicaments placebo

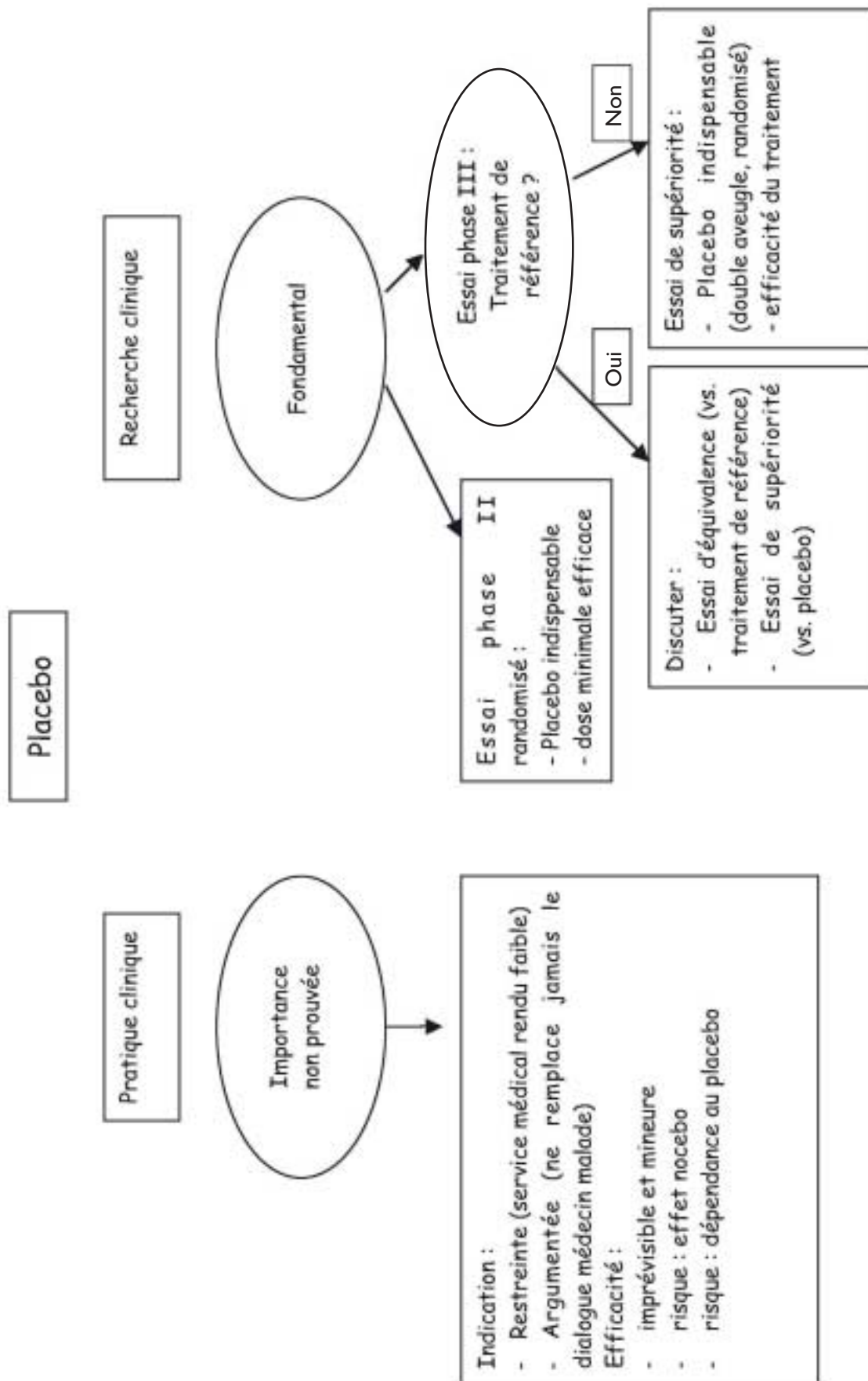
## Objectifs :

- Expliquer l'importance de l'effet placebo en pratique médicale,
- Argumenter l'utilisation des médicaments placebo en recherche clinique et en pratique médicale.

## INTRODUCTION

- En recherche clinique, la place du placebo est acquise à toutes les phases de l'évaluation d'un nouveau traitement : les modalités techniques de son emploi sont claires et sa nécessité méthodologique reconnue par les experts et les autorités réglementaires d'enregistrement des médicaments. En revanche, en pratique médicale, la place du placebo reste imprécise et l'importance de l'effet placebo est discutée, notamment en l'absence de méthodes adaptées permettant de la quantifier.





## A - DEFINITIONS D'UN MEDICAMENT PLACEBO ET DE L'EFFET PLACEBO

- *Un médicament placebo* a une définition différente selon qu'il est utilisé en pratique médicale ou en recherche clinique. En pratique médicale, un médicament placebo peut être défini comme un médicament sciemment utilisé pour son action psychologique ou psycho-physiopathologique non spécifique, mais qui, s'il est administré à l'insu du malade ou du thérapeute, est dépourvu de toute action spécifique sur l'affection traitée. En recherche clinique, le placebo peut être défini comme une substance d'aspect identique au traitement en cours d'évaluation mais dénuée d'effet spécifique dans la maladie.
- *L'effet placebo* est l'effet psychologique ou psycho-physiopathologique résultant de l'administration d'un placebo. L'effet placebo est le plus souvent positif (placebo vient du latin placere, plaire), c'est à dire allant dans le sens d'une amélioration de l'état du patient. Plus rarement, il peut être négatif, se traduisant par une détérioration de l'état du patient avec l'apparition d'effets adverses subjectifs relativement stéréotypés : somnolence, céphalées, fatigue, pesanteur abdominale, faux vertiges, difficulté de concentration. On parle alors d'**effet nocebo** (nocebo vient de nocere, déplaire). **L'effet thérapeutique d'un médicament provient de son effet pharmacologique propre et de son effet placebo.**

## B - IMPORTANCE DE L'EFFET PLACEBO EN PRATIQUE MEDICALE

- Des valeurs moyennes de 30 à 40 % d'effet placebo sont habituellement rapportées dans la littérature médicale [1]. Bien que l'existence d'un effet placebo soit généralement admise en pratique médicale, son importance n'est pas mesurable en pratique médicale. Les chiffres précédents proviennent d'essais thérapeutiques dans lesquels l'effet placebo a été mesuré par le pourcentage de malades améliorés dans le groupe recevant le traitement placebo par rapport à leur état clinique initial. Il ne s'agit donc pas de la mesure de l'importance de l'effet placebo en pratique médicale.
- Sortis de leur contexte (l'évaluation de l'efficacité d'un traitement versus placebo), de nombreux facteurs peuvent donner l'impression d'un effet placebo [2] :
  - Le plus important est lié à l'histoire naturelle de la maladie :
    - \* Guérison spontanée des pathologies aiguës (ex : grippe).
    - \* Rémissions des pathologies chroniques (ex : ulcère, migraine, douleur chronique).
    - \* Plus généralement, ces phénomènes " naturels " font partie d'un phénomène général purement statistique dit de régression vers la moyenne. Il s'agit de la tendance des valeurs extrêmes lors d'une évaluation initiale à se rapprocher de la moyenne lors d'une deuxième évaluation. Une **régression vers la moyenne** est ainsi attendu lorsqu'un essai sélectionne des patients sur des valeurs hautes d'une variable biologique ou clinique (par exemple, une hypercholestérolémie ou une hypertension artérielle) dont on sait qu'elle varie spontanément. Lors de la deuxième évaluation, il est attendu qu'un pourcentage non négligeable de patients retrouvera une valeur normale, en dehors de tout traitement.
  - De façon plus anecdotique, d'autres facteurs peuvent donner l'impression d'un effet placebo :
    - \* Le patient prend en fait d'autres traitements que le placebo (ex : des dérivés nitrés dans l'angor).
    - \* Un biais de mesure (ex : l'effet placebo est mesuré sur une variable subjective qui n'est pas le critère principal de jugement de l'essai thérapeutique)...
- Récemment, pour s'affranchir des critiques de l'évaluation de l'effet placebo en pratique médicale, des auteurs danois [3] ont proposé de mesurer l'effet placebo en comparant le pourcentage d'amélioration dans un groupe traité par placebo à celui d'un groupe suivi sans intervention. Cette méthode est possible dans les essais randomisés qui comportent trois groupes :

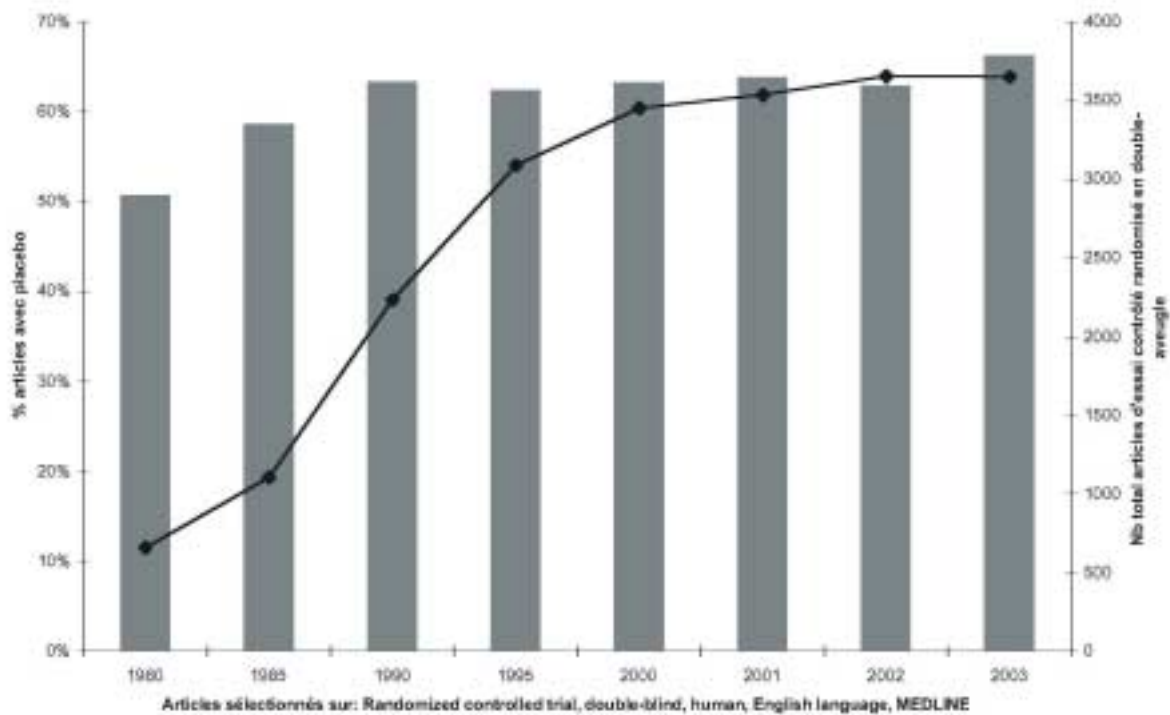
un groupe recevant le traitement étudié (dont on ne s'occupe pas), un groupe recevant le placebo, un groupe suivi sans intervention. Dans une méta-analyse portant sur 114 essais de ce type, ces auteurs ont montré l'absence d'effet placebo statistiquement significatif lorsque le critère principal d'évaluation est binaire (réponse par oui ou par non). Un effet placebo significatif a été mis en évidence uniquement pour les essais portant sur la douleur, avec un critère principal d'évaluation subjectif, l'intensité de la douleur mesurée sur une échelle visuelle analogique. Cette méthode d'évaluation de l'effet placebo présente aussi des limites :

- Les faibles effectifs des essais thérapeutiques en dehors de ceux portant sur la douleur limitent la possibilité de montrer un effet placebo significatif.
- Le groupe suivi sans intervention a bénéficié d'une meilleure prise en charge du fait de l'essai, ce qui diminue les différences attendues entre le groupe suivi sans intervention et le groupe avec placebo (on parle d'effet " Hawthorne ").
- Il est impossible de prédire avec certitude si un effet placebo surviendra pour un individu donné à un moment donné. De nombreux facteurs conditionnent l'effet placebo en pratique médicale et sont susceptibles de le renforcer ou le diminuer. Les plus fréquemment retrouvés sont ceux en relation avec le médicament, le comportement des soignants, la maladie et le malade :
  - Le médicament : présentation du placebo (nom, taille, prix, taux de remboursement par l'Assurance Maladie), voie d'administration du placebo (injection > gouttes > comprimés). On peut observer un effet placebo dose-dépendant, un effet cumulatif voire un état de dépendance au placebo.
  - Le comportement des soignants : relation patient - médecin de confiance, notoriété du médecin, conviction du médecin concernant l'efficacité thérapeutique du placebo.
  - La maladie : pathologie psychosomatique plus susceptible de variations, de rémission ou de guérison spontanée. On peut remarquer dans les essais thérapeutiques que l'effet placebo est d'autant moins marqué qu'il s'agit d'une pathologie grave et que le placebo est administré sur une longue période.
  - Le malade : patient conformiste, attendant beaucoup du médicament.
- En conclusion, **l'importance de l'effet placebo n'est pas mesurable en pratique clinique.** L'effet placebo est évalué à partir d'essais thérapeutiques dont l'objectif n'est pas la mesure de l'effet placebo mais la mise en évidence d'une différence d'effet pharmacologique entre le groupe placebo et le groupe traité.

## C - L'UTILISATION DES MÉDICAMENTS PLACEBO EN RECHERCHE CLINIQUE

- Le placebo a une place méthodologique indiscutable en recherche clinique. Au cours des différentes phases des essais cliniques, seule la comparaison au placebo permet de s'assurer qu'un médicament a une réelle efficacité pharmacologique et permet de mesurer l'intérêt thérapeutique d'une nouvelle molécule. Dans les études de **phase II randomisées**, la présence d'un groupe contrôle placebo permet de démontrer l'effet pharmacologique du traitement étudié et de déterminer la dose minimale efficace en référence au placebo lors des études de relation dose-effet. Dans les essais de **phase III**, l'essai thérapeutique contrôlé contre placebo avec allocation aléatoire (randomisation) des patients dans les deux groupes de traitement (placebo ou traitement à l'étude), en double aveugle (le patient et le médecin ignorent dans quel groupe se trouve le patient), donne le niveau de preuve le plus élevé de l'efficacité d'un traitement (voir questions 3 et 169). Il permet aussi la meilleure évaluation de la tolérance clinique et biologique du traitement à l'étude.
- Toutefois, la mise en place d'essais thérapeutiques contrôlés avec un groupe placebo, notamment pour les essais de phase III, pose des problèmes différents selon qu'il existe ou non un traitement de référence dans la pathologie considérée. Lorsqu'il n'existe pas de vrai traitement de référence ayant une activité thérapeutique clairement démontrée dans la pathologie considérée, l'essai thérapeutique se doit d'être fait versus placebo, car c'est le seul moyen de démontrer l'efficacité d'un nouveau traitement.

- Dans le cas où un traitement de référence existerait dans la pathologie étudiée, l'essai thérapeutique contrôlé contre placebo est controversé [4,5] :
  - Certains prônent son avantage méthodologique et soulignent ses bénéfices en termes collectifs. Contrairement aux essais de supériorité qui mesurent statistiquement le rejet d'une efficacité identique du traitement actif et du médicament placebo, les essais d'équivalence mesurent le non-rejet de l'infériorité du traitement actif versus le traitement de référence. Or cette démarche statistique est beaucoup moins établie que la précédente. De plus, un essai thérapeutique contre un traitement de référence nécessite l'inclusion d'un nombre de sujets beaucoup plus important qu'un essai thérapeutique contrôlé contre placebo car la différence d'efficacité attendue est beaucoup plus petite. Si le nouveau traitement est inefficace voire toxique, un nombre supérieur de sujets aura été exposé au nouveau traitement dans l'essai d'équivalence. Enfin, si l'essai conclut à une non-infériorité du traitement actif par rapport au traitement de référence, cela ne permet pas de conclure directement à une supériorité par rapport à un traitement placebo.
  - D'autres jugent les essais contre placebo non éthique lorsqu'il existe un traitement de référence ayant une activité thérapeutique bien démontrée, dans la mesure où les patients subissent une perte de chance thérapeutique. La dernière version de la Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale va dans ce dernier sens : " les avantages, les risques, les contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués par comparaison avec les meilleures méthodes diagnostique, thérapeutique ou de prévention prouvée " (Section 29) [6]. Il existe dans chaque pays et à l'échelle européenne un organisme habilité à autoriser la mise sur le marché des médicaments (Agence du Médicament (ex. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé ou AFSSAPS) ; European Agency for the Evaluation of Medicinal Products pour l'Europe ; Food and Drug Administration aux USA). Ces organismes peuvent requérir des essais contre placebo pour la mise sur le marché d'un nouveau traitement, même lorsqu'il existe un traitement de référence. Bien que l'agence européenne du médicament ait récemment souligné sa prise en compte des recommandations issues de la dernière version de la Déclaration d'Helsinki concernant l'utilisation d'un placebo, elle note cependant que l'évaluation de la nécessité d'un essai contre placebo ou traitement de référence doit se faire au cas par cas.  
(<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pos/1742401en.pdf>).
- Emanuel et Miller (2001) proposent des critères pour guider le choix entre un essai thérapeutique contrôlé contre placebo ou un traitement de référence existant et dont l'efficacité a été démontrée [5] :
  - D'abord les arguments en faveur d'un essai contrôlé contre placebo doivent être solides :
    - \* Effet placebo important.
    - \* Pathologie susceptible de variations, de rémission ou de guérison spontanées ;
    - \* Traitement de référence de faible efficacité ou comportant des effets secondaires importants.
    - \* Faible prévalence de la pathologie rendant un essai d'équivalence impossible.
  - Si ces arguments sont remplis, les risques associés au placebo sont évalués par rapport au traitement existant, en fonction :
    - \* Du risque de décès.
    - \* Du risque d'invalidité permanente.
    - \* Du risque d'inconfort ou de douleurs sévères et réversibles (par exemple nausées et vomissements sous chimiothérapie).
- En contrepoint des querelles éthiques sur le placebo, la figure suivante montre que :
  - Le nombre d'essais cliniques randomisés en double-aveugle a augmenté de façon exponentielle avec le temps (environ 500 en 1980, 3500 en 2003).
  - La proportion des essais cliniques randomisés en double-aveugle versus placebo est restée stable dans le temps à 63 %.



- Il existe plusieurs utilisations possibles du médicament placebo en recherche clinique. Lorsque l'on veut comparer deux médicaments A et B en double insu, il est nécessaire de les rendre indiscernables (même aspect, même nombre de prises) pour rester en double-aveugle. L'utilisation d'un **double placebo** répond à cette exigence en associant à chaque médicament son placebo. Chaque malade recevra donc le médicament A et le placebo de B ou inversement. Le placebo peut aussi être utilisé lors des périodes de sevrage dans certains schémas expérimentaux, par exemple au début d'un essai thérapeutique lorsqu'il faut arrêter un traitement et ne pas laisser le malade sans traitement, ou lors d'une période de sevrage intermédiaire ("wash-out") d'un essai croisé. Cette période de sevrage sous placebo permet d'étudier l'état de base des malades, leur stabilité et la comparabilité des groupes.

## D - L'UTILISATION DES MÉDICAMENTS PLACEBO EN PRATIQUE MÉDICALE

- Alors que l'utilisation du placebo en recherche clinique est bien validée, son utilisation en pratique médicale reste imprécise. Les médicaments placebo utilisés en pratique médicale sont le souvent "impurs", c'est à dire qu'ils peuvent avoir une efficacité thérapeutique démontrée dans une autre indication thérapeutique (exemple : la vitamine C).
- Les indications du placebo dépendent de l'importance attendue de l'effet placebo, qui est déterminé par de nombreux facteurs non spécifiques. Après avoir éliminé une pathologie accessible à un traitement efficace, il s'agit avant tout de "plaire" au patient en satisfaisant sa demande de soins. Les indications du placebo les plus fréquentes sont les pathologies psychosomatiques de malades suivis en ambulatoire, les soins palliatifs, le médicament placebo intervenant en relais d'un traitement actif précédemment donné, ou les périodes d'attente en cas de difficultés diagnostiques. En raison du déterminisme multifactoriel de l'effet placebo, il ne faut attribuer aucune signification particulière à l'existence d'un effet placebo chez un malade donné, à instant donné. En particulier, **la réponse à un placebo ne peut être utilisée comme test diagnostique.**

- La prescription d'un placebo n'est pas dénuée de risques en pratique médicale. Elle expose à la survenue d'effets nocebo (sommolence, céphalées, fatigue, difficultés de concentration) et surtout à la constitution d'une dépendance au placebo et finalement d'une pathologie iatrogène, en particulier dans le cas de pathologies psychosomatiques. Ces risques soulignent la nécessité du dialogue entre médecin et malade permettant au patient de prendre conscience de sa demande de soins.
- Titre II du code de déontologie médicale (devoirs envers les patients) :
  - Article 39 : Les médecins ne peuvent proposer aux malades ou à leur entourage comme salubre ou sans danger un remède ou un procédé illusoire ou insuffisamment éprouvé. Toute pratique de charlatanisme est interdite.

### Références

- ▲ 1. Beecher HK. The powerful placebo. JAMA 1955; 159: 1602-6.
- ▲ 2. Kienle GS, Kiene H. The powerful placebo effect: fact or fiction? J Clin Epidemiol 1997; 50: 1311-8.
- ▲ 3. Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. N Engl J Med 2001; 344: 1594-602.
- ▲ 4. Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. When placebo controlled trials are essential and equivalence trials are inadequate. BMJ 1998; 317: 875-80.
- ▲ 5. Emanuel EJ, Miller FG. The ethics of placebo-controlled trials--a middle ground. N Engl J Med 2001; 345: 915-9.
- ▲ 6. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. 52nd World Medical Assembly 2000, Edimburgh, Scotland.

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# EXERCICE MÉDICAL

## Iatrogénie. Diagnostic et prévention

I-11-181

Dr Carine CHAIX-COUTURIER

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

# Iatrogénie.

## Diagnostic et prévention

### Objectifs :

- Identifier le caractère iatrogène de manifestations pathologiques.
- Prendre en compte et prévenir le risque iatrogène lors d'une décision médicale.
- Expliquer les objectifs et les principes du fonctionnement de la pharmaco- et de la matério-vigilance.

## INTRODUCTION

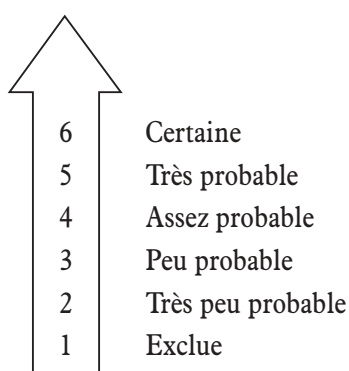
- Le risque iatrogène est important à plus d'un titre, ses conséquences sur la santé sont graves (décès, invalidité, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation), son coût est non négligeable (il a été évalué à 4 % des dépenses nationales de santé aux Etats-Unis), comme le sont ses implications juridiques, assurantielles et médiatiques. Il est par ailleurs fréquent et en partie évitable.

## DEFINITIONS

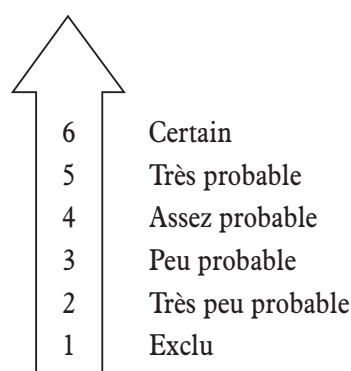
- La définition de la iatrogénie et celle d'un événement iatrogène ont évolué au cours de ces dernières années.
- Selon le Petit Larousse, le terme iatrogène renvoie à des événements " provoqués par un acte médical, ou par les médicaments, même en l'absence d'erreur du médecin ". Initialement, ce concept se limitait surtout à la pathologie médicale liée à l'utilisation des médicaments, il s'est récemment étendu et couvre aujourd'hui les conséquences indésirables ou négatives de l'ensemble des actes médicaux de prévention primaire, de dépistage, de soins et de réadaptation, en ambulatoire ou au cours d'une hospitalisation.
- La iatrogénie ne se limite pas aux conséquences indésirables de l'utilisation des médicaments (risques qui révèlent de la pharmacovigilance) mais s'étend également aux infections nosocomiales (qui révèlent de l'infectiovigilance), aux conséquences indésirables liées à l'utilisation des produits de santé (autres que les médicaments) : produits sanguins labiles (qui révèlent de l'hémovigilance), dispositifs médicaux (qui révèlent de la matériovigilance), tissus, cellules, greffes... (qui révèlent de la biovigilance) et les incidents liés aux actes médicaux et aux stratégies thérapeutiques.



- Le rapport de la **conférence nationale de santé en 1996** en donnait une définition technique : " Toute pathogénie d'origine médicale au sens large, compte tenu de l'état de l'art à un moment donné, qui ne préjuge en rien d'une erreur, d'une faute ou d'une négligence ".
- Le **Haut Comité de la santé publique**, dans sa contribution de 1998 aux réflexions sur la lutte contre la iatrogénie, ajoutait une dimension plus collective à la définition, en caractérisant la iatrogénie comme les " conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqué ou prescrit par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé ". Finalement, la définition la plus récente provient du travail d'un groupe d'experts (Michel P, Quenon J-L, de Sarasqueta AM, Scemama O. L'estimation du risque iatrogène grave dans les établissements de santé en France. DREES, n°219, fev 2003) dans le cadre d'un travail commun entre la direction générale de la Santé (DGS) et la direction de l'Hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) qui a retenu une définition assez proche de celle de la conférence nationale de santé et des études internationales existantes.
- Un événement iatrogène grave y est défini comme :
  - Un événement non désiré pour le patient.
  - Lié aux soins médicaux : la notion de soins médicaux comprend les stratégies et actes en relation avec la prise en charge médicale dans le cadre de la prévention, du diagnostic, du traitement et de la réhabilitation. Ce lien de causalité entre l'événement et la prise en charge médicale a été apprécié à l'aide d'une échelle de causalité à 6 degrés (cf. schéma ci-dessous). Une valeur supérieure à 3 était requise pour considérer un événement comme iatrogène.
  - Répondant à certains critères de gravité : un événement iatrogène a été considéré comme grave s'il entraînait le décès, mettait en danger la vie du patient, nécessitait une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, ou était à l'origine d'une incapacité ou d'un handicap à la fin de l'hospitalisation. Cette définition est issue de la directive 2000/38/CE de la Commission européenne du 5 Juin 2000, modifiant le chapitre V bis (Pharmacovigilance).
- Un événement iatrogène évitable a été défini comme un événement iatrogène qui ne serait pas survenu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de la survenue de cet événement. La détermination du caractère évitable de l'événement reposait aussi sur une échelle à 6 degrés. Une valeur supérieure à 3 était requise pour considérer un événement comme évitable.



CAUSE IATROGENE



Caractère évitable

- Des données épidémiologiques globales sur les événements iatrogènes ont été recueillies à l'étranger dans le cadre d'études menées aux États-Unis, en Australie, en Grande-Bretagne, au Danemark et en Nouvelle Zélande.
- Selon ces études, le taux d'incidence des événements indésirables pris en charge dans des établissements de santé de court séjour a été estimé entre 4 et 17 %, 27 à 51 % d'entre eux étant considérés comme évitables ou conséquence d'une négligence. Ces événements seraient à l'origine d'un décès dans 5 à 14 % des cas et d'une incapacité d'au moins un mois pour 16 à 44 % d'entre eux. Globalement, les événements iatrogènes ont été classés comme la huitième cause de mortalité aux États-Unis. Le coût total de leur prise en charge y était évalué en 1996 à 38 milliards de dollars, soit 4 % des dépenses nationales de santé. Le risque lié aux interventions chirurgicales et autres actes invasifs serait à l'origine de 45 à 50 % des événements iatrogènes, la seconde cause étant le risque lié au médicament (10 à 20 % des événements iatrogènes). La proportion d'événements évitables, variable selon les études, semble être d'environ 40 % pour ces deux causes. Parmi les causes évitables, les erreurs dans la réalisation d'une procédure ou d'une intervention sont les plus fréquentes (50 à 70 %) avant les erreurs de prévention et de surveillance (10 à 30 %) ou celles de diagnostic (5 à 20 %) (Michel P, Quenon J-L, de Sarasqueta AM, Scemama O. L'estimation du risque iatrogène grave dans les établissements de santé en France. DREES, n°219, fev 2003).

## I - ACCIDENTS IATROGÈNES MÉDICAMENTEUX.

- Afin d'illustrer le risque iatrogène, nous prendrons l'exemple du médicament, du fait de son antériorité, notamment concernant son système de surveillance (la pharmacovigilance) et également car des exemples d'autres risques iatrogènes sont traités ailleurs (Item 91 Infections nosocomiales et Item 178. Transfusion sanguine et produits dérivés du sang : indications, complications. Hémovigilance.
- Dans le cas particulier des médicaments, le terme accident iatrogène est souvent remplacé par celui d'effet indésirable. Il s'agit d'une manifestation nocive et non recherchée survenant chez un sujet traité par un produit à usage thérapeutique et attribué à son utilisation. Pour les médicaments, l'article R.5144-4 précise que cette réaction nocive **se produit aux posologies normalement utilisées** chez l'homme ou résulte d'un mésusage, c'est à dire d'une utilisation non conforme au résumé des caractéristiques des produits, à l'exclusion de l'usage abusif.

## A - LES DIFFERENTS TYPES D'EFFETS INDESIRABLES ET LEURS MECANISMES DE SURVENUE

### 1. Effet indésirable attendu

- Manifestation nocive, non désirée, attribuée à un médicament.
- Mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit ou le Vidal.
- Survenue a priori en rapport avec une propriété pharmacologique connue du principe actif.
- En relation avec la dose et la quantité du produit au niveau du tissu cible.
- Reproductible en totalité ou en partie chez l'animal.
- Incidence et morbidité élevés, mais mortalité faible.
- Souvent synonyme d'effet secondaire.
- Exemples : sédation des benzodiazépines, constipation des morphiniques, bronchoconstriction sous B-bloquants (blocage des récepteurs bêta-2 adrénergiques bronchiques), effets anticholinergique des antihistaminiques de type I, hémorragie digestive sous anti-inflammatoire non stéroïdien (inhibition de la synthèse des prostaglandines)...

## 2. Effet indésirable inattendu

- Manifestation nocive, non désirée, attribuée à un médicament.
- Non mentionné dans son type, sa gravité ou sa fréquence dans le résumé des caractéristiques du produit ou le Vidal.
- Inexplicable par des propriétés pharmacologiques connues du produit.
- Indépendant de la posologie.
- Incidence et morbidité faibles, mais mortalité élevée.
- Exemples : hyperthermie maligne des anesthésiques généraux, porphyrie aiguë, IEC responsable d'angio-œdème et de toux...

## 3. Effet indésirable grave

- Décès, séquelle, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, mise en jeu du pronostic vital.

# B - LES MECANISMES DE SURVENUE

## 1. Pharmacologique

- Pharmaceutique (produit périmé, altéré, décomposition des principes actifs, excipients...).
- Pharmacocinétique :
  - Toutes modifications de l'une des étapes pharmacocinétiques conduit à des modifications de la concentration du produit au niveau des tissus cibles.
  - Modifications : génétiques, liées à la maladie elle-même (IR..)...
- Pharmacodynamique :
  - La cible (ou autre zone) du médicament présente une sensibilité anormale.
  - Constitutionnelle (hyperfonctionnement parasympathique), lié à l'âge ou à la maladie elle-même.

## 2. Allergique

- Immuno-allergique (réaction immune spécifique cf la classification de Gell et Coombs) :
  - Exemple : choc anaphylactique et pénicilline, anémie hémolytique et pénicilline, *phénacétine*...
- Pseudo-allergiques ou anaphylactoïdes :
  - Exemple : AINS, morphine, vancomycine...
- Auto-immunes :
  - Induit la formation d'auto-anticorps.
  - Exemple : hydralazine ou isoniazide et lupus induit.

## 3. Idiosyncrasie:

- Susceptibilité particulière d'un sujet vis-à-vis d'un médicament.
- Particularité acquise ou constitutionnelle.
- Champs de la pharmaco-génétique.
- Exemple : déficit en G6PD, en isoenzymes du cytochrome 450.

## 4. Manifestation d'expression différée

- Thésaurismose : accumulation d'un médicament ou d'un produit (pneumopathie à la cordarone, toxicité cardiaque des digitaliques, dépôt cornéen sous amiodarone...).
- Réactions (mutagénèse, oncogénèse) s'exprimant longtemps après l'exposition au médicament (adénocarcinome vaginaux et exposition au distillbène in utéro).

## 5. Toxique

- Souvent concentration ou dose dépendante (erreur de prescription, interactions prévisibles ex: phototoxicité...), intoxications aiguës volontaires, toxicomanie...
- Exemple : médicaments à index thérapeutique étroit (théophylline, lithium, digitaliques...), benzodiazépine...

## 6. Infectieux

- Par contamination exogène bactérienne, virale ou autre.
- Exemple infection après ponction ou injection (ponction lombaire, articulaire, injection IM...), les transmissions virales (HBV, HCV...), les infections urinaires sur sonde...

## 7. Autres

- Mauvaise utilisation : sous-dosage (embolie pulmonaire par sous-dosage en anticoagulant...) ou arrêt brutal (corticoïdes et insuffisance surrénale aiguë).

# II - SAVOIR IDENTIFIER LES PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE

## 1. Ages extrêmes

- Risque individuel (6 % avant 60 ans et 15 % >60 ans).
- Variation du volume de distribution fonction :
  - Du débit sanguin qui diminue avec l'âge :
    - \* D'où une diminution de la vitesse d'excrétion.
  - De la masse grasse qui augmente et de l'eau corporelle totale qui diminue :
    - \* D'où une diminution du volume de distribution des médicaments hydrosolubles et une augmentation de leur concentration sérique (inversement pour les médicaments liposolubles).
  - De la liaison protéique qui est modifiée en raison de la diminution de la concentration en albumine :
    - \* d'où une augmentation de la toxicité des médicaments fortement liés à l'albumine.
- Altération de l'excrétion rénale :
  - La fonction rénale diminue.
  - Aggravée par : déshydratation, insuffisance cardiaque...
- Altération de la fonction hépatique :
  - Diminution de l'hydroxylation hépatique.
  - Diminution du débit hépatique.
- Chez les nouveau-nés : immaturité des systèmes de détoxication.

## 2. Sexe féminin

- Risque individuel 14 % (versus 7 % chez les hommes).
- Grossesse (risque tératogène).

## 3. Pathologies sous-jacentes

- Insuffisance rénale, hépatique, cardiaque....
- Glaucome, adénome de la prostate...
- Patient dialysé.
- Antécédent allergique.
- Multiplicité des pathologies coexistantes.
- Sévérité de la maladie traitée.

#### 4. Antécédent d'accident iatrogénique

- Augmentation du risque si réintroduction du médicament.
- Augmentation du risque avec un autre médicament.

#### 5. Nombre de médicaments

- Augmentation du risque lorsque plus de 4 molécules simultanées sont prescrites.

#### 6. Interactions médicamenteuses

- Incompatibilités physicochimiques, métaboliques ou pharmacodynamiques.
- Conséquences : inefficacité ou toxicité des produits administrés.

#### 7. Polymorphisme génétique

- Antécédents personnels ou familiaux.
- Dépistage d'un éventuel déficit enzymatique (exemple : G6PD).

#### 8. Observance

- Paradoxalement si elle est bonne, elle expose à un plus grand risque d'accidents iatrogéniques (notamment chez les personnes âgées).
- Si elle est mauvaise :
  - Arrêt brutal.
  - Prise irrégulière : risque d'effets rebond, induction de résistances (antibiotiques, antiviraux...).
  - Surdosage.
  - Expose aussi à un risque d'accidents iatrogéniques.

#### 9. Autres

- Clinicien inexpérimenté.
- Nouvelle technique.
- Durée de l'hospitalisation (le risque augmente de 6 % par jour d'hospitalisation).
- Type de chirurgie (thoracique, neurochirurgie..).

### III – PHARMACOVIGILANCE

- Les vigilances. Une partie de la surveillance du risque iatrogène est assuré par les vigilances. Les vigilances participent à la sécurité sanitaire. Elles ont pour objet d'améliorer la sécurité d'utilisation des produits de santé : médicaments, produits sanguins, dispositifs médicaux, tissus, cellules, greffes... Il ne s'agit ni de procédures d'évaluation initiale (autorisation, certification...), ni de procédures d'inspection, de contrôle ou d'assurance qualité mises en place par les pouvoirs publics ou par le fabricant de ces produits de santé. Elles concernent l'utilisation des produits de santé, après leur mise sur le marché. En effet, les procédures d'évaluation avant l'autorisation de mise sur le marché étudient leur performance et leur sécurité, dans des conditions d'utilisation très bien définies et donc limitées. Les vigilances s'intéressent aux incidents qui peuvent survenir lors de leur diffusion à grande échelle et de leur utilisation en pratique quotidienne.
- Elles ont été progressivement mises en place durant les trente dernières années, après la survenue de drames médicaux médiatisés.
- Ainsi, la pharmacovigilance s'est développée à l'initiative de l'OMS après l'affaire de la thalidomide.
- L'hémovigilance a été créée en France après la tragédie du sang contaminé.

- Les problèmes posés par certaines valves cardiaques et prothèses mammaires ne sont pas étrangers à la naissance, au plan européen, de la matériovigilance.
- Leur développement progressif et empirique a eu pour conséquences une certaine diversité des définitions, de l'organisation.

- Textes de référence :
  - Loi n° 80-152 du 7 juillet 1980
  - Décret n° 82-682 du 30 juillet 1982
  - Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993
  - Décret n° 95-278 du 13 mars 1995
  - Décret n° 95-566 du 6 mai 1995
  - Loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 relative au renforcement de la vieille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits de santé destinés à l'homme

## 1. Définition

- La pharmacovigilance a pour objet la **surveillance du risque d'effet indésirable** résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain mis sur le marché à titre onéreux ou gratuit. C'est le système le plus ancien, son organisation a été fixée par le décret n°82-682 du 30 juillet 1982 et plus récemment le décret n°95-278 du 13 mars 1995. Elle permet de réévaluer en permanence le rapport bénéfice/risque du médicament utilisé en situation réelle et d'optimiser l'information médicale délivrée au prescripteur.
- **Sont concernés** : tous les produits soumis à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (incluant certains stérilets, les produits de contraste, les produits radio pharmaceutiques, les vaccins et les médicaments dérivés du sang humain), d'une autorisation temporaire d'utilisation ainsi que les médicaments homéopathiques, insecticides, acaricides ou destinés à l'application des lentilles de contact sont concernés.

## 2. Organisation et moyens

- Le système national, basé sur la **notification spontanée** des effets indésirables graves ou inattendus des médicaments, est structuré en deux échelons :
  - central pour les décisions administratives et politiques : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments et des Produits de Santé (AFSSAPS) (unité de Pharmacovigilance), Commission Nationale de Pharmacovigilance et Comité Technique.
  - régional pour les missions d'évaluation : 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont 6 en Ile de France. Ils ont pour missions de recueillir et d'évaluer les déclarations et les informations relatives aux effets indésirables, et de conduire les enquêtes et travaux demandés par l'AFSSAPS. Ceux-ci assurent également une mission d'information sur le médicament et d'aide à la prescription.
- Le *Comité Local du Médicament* et le *Service de Pharmacie* assurent une mission d'information et de formation dans le but de promouvoir le bon usage du médicament. Ils ont aussi pour mission de participer à la pharmacovigilance en collaboration avec les structures régionales et nationales. La commission du médicament coordonne les actions des comités locaux.

## 3. Que déclarer et par qui ?

- Les professionnels de santé ont l'obligation de déclarer de façon immédiate tout effet indésirable **grave** ou **inattendu susceptible d'être du** à un médicament ou produit à usage humain.
- Les médecins, les chirurgiens-dentistes, les sages-femmes doivent obligatoirement déclarer les effets indésirables des médicaments qu'ils l'aient prescrit ou non. Le pharmacien doit déclarer ceux des médicaments délivrés. Le signalement est possible pour les autres professions de santé.

- Il est important de conserver les éléments nécessaires pour une éventuelle enquête.
- Cas particulier des médicaments dérivés du sang humain (décret n°95-566 du 6 mai 1995) : Dans ce cas précis tous les effets indésirables (graves ou non graves, attendus ou inattendus) doivent être déclarés. La déclaration se fera auprès du correspondant local de la pharmacovigilance qui assurera la traçabilité du produit concerné.

#### 4. A qui déclarer ?

- Les effets indésirables doivent être déclarés auprès du centre régional de pharmacovigilance.
- Dans le cas des médicaments dérivés du sang, le pharmacien hospitalier est le correspondant local.
- La notification est à adresser au pharmacien de l'établissement.

#### 5. Comment déclarer ?

- Les effets indésirables peuvent être transmis par téléphone, courrier ou fax selon la procédure définie dans chaque établissement.
- La fiche de déclaration officielle CERFA (voir supra ou <http://www.sante.gouv.fr/cerfa/efindes/abvivot.pdf>) sera remplie par le notificateur avec l'aide du correspondant de pharmacovigilance. Celui-ci fera ensuite parvenir cette fiche aux structures nationales de pharmacovigilance. Une fois l'incident déclaré, il revient au centre régional de pharmacovigilance et au pharmacovigilant de préciser le degré de responsabilité du médicament dans la survenue de l'accident ou imputabilité. Pour se faire, il existe des méthodes (cf encadré ci-dessous).

#### CRITERES D'IMPUTABILITEDES ACCIDENTS D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE

- **DEFINITION :**
- Analyse au cas par cas, du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un événement indésirable.
- Il s'agit d'une **analyse individuelle** pour une notification donnée qui ne peut prétendre étudier:
  - Le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu.
  - L'importance du risque induit dans une population.
- Notification : Transmission de l'effet indésirable [EI] présumé d'un médicament à une structure de pharmacovigilance.
- **METHODES D'IMPUTABILITE :**
- Servent à :
  - Harmoniser et standardiser la démarche d'imputation.
  - La rendre reproductible d'un évaluateur à l'autre.
  - Commune à tous les professionnels du médicament.
- Une méthode officielle (BO du ministère chargé de la santé 84/50, janvier 1985) :
  - Est d'utilisation obligatoire en France.
  - Dite méthode de "Bégaud".
  - Combine :
    - \* 3 critères chronologiques [C] (imputabilité intrinsèque).
    - \* 3 critères sémiologiques [S] (imputabilité intrinsèque).
    - \* 1 score "bibliographique"(imputabilité extrinsèque).
  - La combinaison des critères [C] et [S] :
    - \* Aboutit à un score global d'imputabilité intrinsèque [I].
    - \* I 0 à I 4, le rôle du médicament dans l'apparition de l'EI est exclu [I 0], douteux, plausible, vraisemblable, très vraisemblable [I 4]).
    - \* Voir tableau 3.

- Les critères chronologiques et sémiologiques :
  - Relèvent de l'imputabilité intrinsèque.
    - \* Concerne l'histoire à proprement parler du malade.
    - \* Doit être établie de manière indépendante pour chaque médicament pris par le malade.
- Le score bibliographique :
  - Relève de l'imputabilité extrinsèque.
    - \* Apprécie le niveau de notoriété d'un EI médicamenteux.
    - \* Consiste en une cotation systématisées des données bibliographiques concernant l'événement en tant qu'effet éventuel du médicament varie dans le temps en fonction de la connaissance du médicament et de l'effet indésirable
- **CRITERES CHRONOLOGIQUES :**
- Concernent :
  - Le caractère évocateur du délai d'apparition de l'EI (challenge) :
    - \* Très suggestif.
    - \* Compatible incompatible.
  - Evolution de l'événement en cas d'interruption du traitement (dechallenge) :
    - \* Evolution suggestive (régression coïncidant avec l'arrêt).
    - \* Non concluante.
    - \* Non suggestive.
  - L'éventuelle **réapparition** de la symptomatologie en cas de reprise du traitement (réadministration) (*rechallenge*) :
    - \* Positive (avec récurrence de l'événement) [R+].
    - \* Négative (l'événement ne récidivant pas) [R-].
    - \* Non pratiquée [R0]
- **La combinaison** de ces trois critères chronologiques aboutit à un **score chronologique** intermédiaire (C), avec 4 possibilités :
  - C3 chronologie vraisemblable.
  - C2 chronologie plausible.
  - C1 chronologie douteuse.
  - C0 chronologie incompatible.
  - Voir tableau 1.
- **CRITERES SEMIOLOGIQUES :**
- Concernent :
  - **Sémiologie** proprement dite, c'est à dire l'allure clinique ou para-clinique qui peut être ou non évocatrice du rôle du médicament, ainsi que l'existence ou non de **facteurs favorisants** bien validés.
  - Absence, après bilan appropriée, d'une **autre étiologie évidente** (non médicamenteuse) de l'événement observé.
    - \* Absente.
    - \* Présente.
  - Résultat d'un éventuel examen complémentaire pertinent et fiable pour juger de la responsabilité du médicament dans la survenue de cet événement :
    - \* Positif [L+].
    - \* Négatif [L-].
    - \* Non disponible [L0].



- **La combinaison** de ces trois critères sémiologiques aboutit à un **score sémiologique** (S), avec 3 possibilités :
  - S3 sémiologie vraisemblable
  - S2 sémiologie plausible
  - S1 sémiologie douteuse
  - voir tableau 2
- **SCORE " BIBLIOGRAPHIQUE "**
  - 4 degrés :
    - \* B3 : effet notoire du médicament largement décrit dans un des livres de référence.
    - \* B2 : effet non notoire publié seulement une ou deux fois ou indirectement prévisible (seulement rapporté avec un médicament très voisin ou données purement expérimentales).
    - \* B1 : effet non décrit conformément au définition de B3 ou B2.
    - \* B0 : aucune mention antérieure de cet EI.
- **COMMENTAIRES SUR LA METHODE :**
  - Elle privilégie la sensibilité au détriment de la spécificité.
  - Il s'agit d'une méthode de détection.
  - Elle est très utile pour déclencher des alertes.
  - Standardisée et obligatoire, elle fournit un langage commun et facilite l'échange d'information.

Tableau 1. Critères chronologiques

	Délai d'apparition								
	Très suggestif			Compatible			Incompatible		
Réadministration	[R+]	[R0]	[R-]	[R+]	[R0]	[R-]	[R+]	[R0]	[R-]
<b>Evolution:</b>									
● Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1			C0
● Non concluante	C3	C2	C1	C3	C2	C1			C0
● Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1			C0

Tableau 2. Critères sémiologiques

		Sémiologie					
		Evocatrice d'un médicament et /ou facteur favorisant bien validé			Autres situations		
Examen complémentaire spécifique		[L+]	[L0]	[L-]	[L+]	[L0]	[L-]
Cause non médicamenteuse	Absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Possible (ou non recherchée)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Tableau 3. Table de décision de l'imputabilité intrinsèque au médicament

Sémiologie Chronologie	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

I0 = Paraît exclue

I1 = Douteuse

I2 = Plausible

I3 = Vraisemblable

I4 = Très vraisemblable

## IV - LA MATERIOVIGILANCE

### ● Textes de références :

- Directive européenne 90/385 sur l'utilisation des dispositifs médicaux implantables actifs.
- Directive européenne 93/42 CEE sur l'utilisation des dispositifs médicaux.
- Loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale.
- Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 relatifs aux dispositifs médicaux définis à l'article L 665-2 du code de la santé publique.
- Décret n° 96-32 du 15 janvier 1996 sur la matériovigilance exercée sur les dispositifs médicaux.
- Loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits de santé destinés à l'homme.

### 1. Définitions

- C'est la réglementation européenne, à travers les deux directives ci-dessus, qui amène la France à mettre en place un marquage communautaire des dispositifs médicaux et à prendre ses dispositions pour organiser une vigilance relative à ces dispositifs médicaux.
- La matériovigilance a pour objet la **surveillance des incidents ou des risques d'incidents** résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux. Elle s'exerce sur les dispositifs médicaux après leur mise sur le marché.
- *Dispositif médical* (DM) : tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine ou autre article seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales.

### 2. Organisation et moyens

- Le système national est structuré en deux échelons :
  - *Central* pour les décisions administratives et politiques : AFSSAPS depuis 1999 (unité de Matériovigilance), Commission Nationale de Matériovigilance et sous-commissions techniques.
  - *Local* : correspondant local de matériovigilance au sein de chaque établissement de soins.

### 3. Que déclarer et par qui ?

- Tous les professionnels de santé, et plus largement, **tout utilisateur** de dispositif médical, a l'obligation de déclarer, **sans délai**, tout incident ou risque d'incident ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers mettant en cause un DM (*déclaration obligatoire*).

- Les autres types d'incidents (toute réaction nocive et non voulue se produisant lors de l'utilisation d'un DM, tout dysfonctionnement ou toute altération des caractéristiques ou des performances d'un DM, ainsi que toute indication erronée, omission et insuffisance dans la notice d'instruction, le mode d'emploi ou le manuel de maintenance) font l'objet d'un signalement facultatif trimestriel (*déclaration facultative*).
- Il est important de conserver les éléments nécessaires pour une éventuelle enquête.

#### 4. A qui déclarer ?

- Les incidents ou risques d'incidents sont à notifier auprès du correspondant local de matériovigilance ou du suppléant.

#### 5. Comment déclarer ?

- Les signalements peuvent être transmis par téléphone, courrier ou fax selon la procédure définie dans chaque établissement
- La fiche de déclaration officielle CERFA (voir supra ou <http://www.sante.gouv.fr/pdf/mcerfa.pdf>) sera remplie par le notificateur avec l'aide du correspondant local de matériovigilance. Celui-ci fera ensuite parvenir cette fiche aux structures nationales de matériovigilance.


## V – PREVENTION

- 25-50 % des accidents iatrogéniques sont évitables.
- **Niveau individuel :**
  - une fois le diagnostic établi, s'assurer que le traitement est bien indiqué.
  - **Rechercher et tenir compte des facteurs de risques** ( Interrogatoire et ATCD) et mettre en place une **réflexion bénéfique risque**.
  - Rédiger une ordonnance claire et simple (limiter, si possible, le nombre de médicaments prescrits).
  - Prévenir le patient des possibles effets secondaires et des signes précurseurs, s'ils existent.
  - Respecter :
    - \* Les contre-indications.
    - \* Les consignes de mise en route (débuter le traitement à la posologie la plus faible) et d'utilisation des traitements (idem pour l'emploi de matériel à usage médical courant).
    - \* Les propriétés pharmacocinétiques (demi-vie, voies de métabolisation et d'élimination).
    - \* Les interactions potentielles (autres médicaments prescrits, automédication, alcool...).
    - \* Une asepsie rigoureuse (si nécessaire).
  - Surveiller les taux sanguins (en particulier pour les médicaments à index thérapeutique étroit) et adapter la posologie.
  - Eduquer les patients (et /ou leur famille) :
    - \* Pour améliorer leur observance, expliquer ses enjeux, les risques d'une mauvaise observance, les risques lié à l'automédication.
    - \* En cas de pathologies chroniques+++.
- **Au niveau du médecin, de l'établissement :** connaître les risques par un système de recueil et de transmission de l'information :
  - Mettre en place un système de surveillance : les vigilances.
  - Mettre en place un système de signalement : dans tous les cas les effets indésirables graves et/ou inattendus doivent être signalés à l'autorité administrative concernée (pharmacovigilance, hémovigilance, matériovigilance, biovigilance, infectiovigilance).
  - Evaluer le risque et proposer des mesures de prévention et d'amélioration
- **Au niveau national :** développer le système des vigilances sanitaires et leur coordination. Estimer l'incidence des évènements iatrogènes graves au niveau national, identifier les causes les plus fréquentes et proposer des mesures de prévention.


RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE  
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÙ  
À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT  
MENTIONNÉ À L'ART. R. 5144-1**

Art. L. 5121-20 13°, R. 5144-7 à 35 du Code de la Santé publique



N° 1001101



AGENCE  
FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES  
PRODUITS DE SANTÉ

PHARMACOVIGILANCE

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre régional de pharmacovigilance et à l'AFSSAPS. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin désigné par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

DÉCLARATION À ADRESSER AU  
Centre de Pharmacovigilance :

<p><b>Patient traité</b></p> <p>Date de naissance <input style="width: 100px;" type="text"/></p> <p>Nom (3 premières lettres) <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/></p> <p>Prénom (première lettre) <input style="width: 30px;" type="text"/></p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Département de résidence <input style="width: 40px;" type="text"/></p> <p>Antécédents/Facteurs favorisants : <input style="width: 100px;" type="text"/></p>	<p>Si s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris :</p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p><input type="checkbox"/> lors de l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse</p> <p>Trimestre de grossesse <input type="checkbox"/> Indiquer : 1, 2 ou 3</p>	<p>Cachet du Praticien déclarant</p> <p style="text-align: center;">ou du Médecin désigné par le patient</p>
--	---	--

N°	Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1						
2						
3						
4						
5						
6						

<p>Un ou des produits ont-ils été arrêtés ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	<p>Un ou des produits ont-ils été réintroduits ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Réapparition de la réaction après réintroduction ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p>En cas d'administration de : médicament dérivé du sang → Indiquer son N° <input style="width: 40px;" type="text"/></p>	
<p>Nom du prescripteur</p> <p>Service hospitalier dans lequel le produit a été administré</p>	<p>Numéro de lot du produit</p> <p>Pharmacie qui a délivré le produit</p>
<p>En cas d'administration de : produits sanguins labiles → préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot</p>	

<p><b>Effet</b></p> <p>Département de survenue <input style="width: 60px;" type="text"/></p> <p>Date de survenue <input style="width: 100px;" type="text"/></p> <p>Durée de l'effet <input style="width: 100px;" type="text"/></p> <p>Nature et description de l'effet : utiliser le cadre page 2</p>	<p><b>Gravité</b></p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p>	<p><b>Evolution</b></p> <p><input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison avec séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer</p> <p><input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p>
---	--	---

Page 1/2

## Description de l'effet indésirable :

**Les obligations de signalement.**

Article R.5144-19  
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

**Les médicaments dérivés du sang.**

Article R.5144-35  
du Code de la santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5144-19 :

- au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance,

- au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

- au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

**Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance.**

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

- toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

- toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

- tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre régional de pharmacovigilance et l'AFSSAPS, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.



Envoyez cette fiche à l'adresse ci-dessous.

**AGENCE  
FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES  
PRODUITS DE SANTE**

143/147, bd Anatole France  
93265 Saint-Denis Cedex  
Fax : 01 55 87 37 02

**ENVOI PAR FAX :**

Si un accusé de réception ne vous est pas parvenu dans les 10 j, prière de confirmer le signalement par ENVOI POSTAL AVEC A.R.

**MATÉRIOVIGILANCE**

**SIGNALEMENT  
D'UN  
INCIDENT ou  
RISQUE D'INCIDENT**

Code de la Santé publique : articles L. 665-6,  
R. 665-62, R. 665-83 et R. 665-84



Cadre réservé à l'AFSSAPS

Numéro  
Attributaire  
Sous-commission  
Date d'attribution

Date d'envoi du signalement

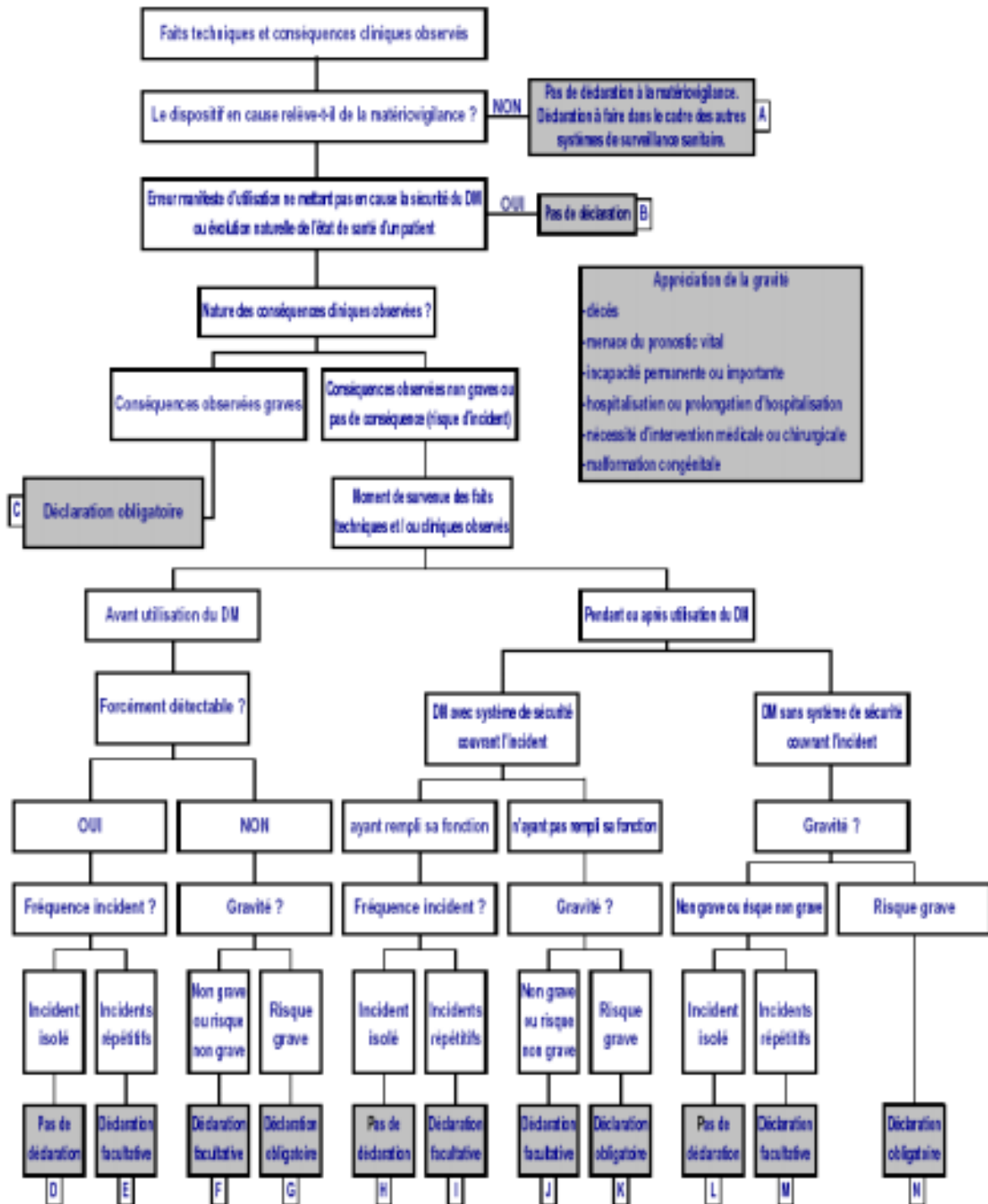
<b>L'émetteur du signalement</b>		<b>Le dispositif médical impliqué (D M)</b>	
Nom, prénom		Dénomination commune du D M	
Qualité		Dénomination commerciale, modèle/ type/ référence	
Adresse professionnelle		N° de série ou de lot	Version logicielle
code postal / commune		Nom et adresse du fournisseur	
E-mail		code postal / commune	
Téléphone / Fax		Nom et adresse du fabricant	
<input type="checkbox"/> Etablissement de santé : N° FINESS <input type="checkbox"/> Association distribuant DM à domicile <input type="checkbox"/> Fabricant / Fournisseur <input type="checkbox"/> Autre		code postal / commune	
L'émetteur du signalement est-il le correspondant matériovigilance ?		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>L'incident ou le risque d'incident</b>			
Date de survenue		Lieu de survenue	
Si nécessaire : nom, qualité, téléphone, fax de fournisseur à contacter		Conséquences cliniques constatées	
Circonstances de survenue / Description des faits		Mesures conservatoires et actions entreprises	
Le cas échéant joindre une description plus complète sur papier libre. Préciser alors le nombre de pages jointes. <input type="checkbox"/> et rappeler le cas de l'émetteur sur chaque page.			
Situation de signalement (de A à N) <input type="checkbox"/> voir nomenclature page 2/2		Le fabricant ou fournisseur est-il informé de l'incident ou risque d'incident ?	
		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	

Le loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative aux fichiers nominatifs garantit un droit d'accès et de rectification des données auprès de l'organisme destinataire du formulaire (AFSSAPS).





## Aide au signalement des incidents de matériovigilance



## SOURCES :

- Site AFSSAPS  
<http://afssaps.sante.fr/>
- Site Coviris (coordination des vigilances et des risques sanitaires), AP-HP  
<http://coviris.ap-hp.fr/>
- Site Ministère de la Santé  
<http://www.sante.gouv.fr/>



# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# CARDIOLOGIE

# PHARMACOLOGIE

## Inhibiteurs calciques et dérivés nitrés

HP-04

Dr Alain COMBES  
Praticien Hospitalier Universitaire

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

# Inhibiteurs calciques et dérivés nitrés

## LES INHIBITEURS CALCIQUES

- Ce sont des substances inhibant la pénétration transmembranaire du  $\text{Ca}^{++}$  dans la cellule musculaire et sa biodisponibilité intracellulaire pour le couplage excitation-contraction.

### A/ Rappel d'électrophysiologie

- La phase 2 du potentiel d'action (PA) est constituée par la pénétration intracellulaire de calcium à travers les canaux calciques lents ; elle maintient la dépolarisation de la cellule.
- Le  $\text{Ca}^{++}$  entrant, seul, est insuffisant pour déclencher la contraction, mais amplifie la libération de  $\text{Ca}^{++}$  sarcoplasmique : la fixation de  $\text{Ca}^{++}$  à la troponine lève l'action inhibitrice de la tropomyosine et permet la formation d'actinomyosine, et ainsi la contraction par glissement des fibres d'actine et de myosine.
- Le calcium est l'activateur intracellulaire de la contraction musculaire et le générateur des courants membranaires générateurs de la contraction myocytaire.

### B/ Mode d'action

- Les inhibiteurs calciques empêchent la pénétration intracellulaire de calcium :
  - Au niveau des cellules myocardiques (muscle strié).
  - Au niveau des fibres musculaires lisses vasculaires (FML) qui règlent le tonus vasomoteur.

### C/ Conséquences

#### 1. Au niveau vasculaire : vasodilatation artérielle par relaxation des FML

- Vasodilatation coronaire.
- Levée de spasmes coronaires avec augmentation du débit coronaire.
- Vasodilatation avec diminution des résistances systémiques et de la postcharge favorisant une hypotension artérielle (effet dose-dépendant).
- Vasodilatation rénale.
- Diminution de la pression artérielle pulmonaire (à fortes doses).

#### 2. Au niveau myocardique

- Effet direct inotrope négatif (pour vérapamil et diltiazem).
- Effet direct chronotrope négatif (pour vérapamil et diltiazem).
- Effet direct dromotrope négatif variable selon les produits et leurs spécificités tissulaires.
- La vasodilatation et la baisse de pression artérielle sont cependant responsables d'une stimulation neuro-hormonale réflexe avec tachycardie et effet inotrope positif qui contre-balance les effets directs sur le myocarde (dihydropyridines).
- En cas d'insuffisance cardiaque sévère, l'effet inotrope négatif s'exerce, en particulier avec le vérapamil et le diltiazem.
- Enfin l'automatisme du nœud sinusal et la conduction auriculo-ventriculaire sont déprimés avec le diltiazem, le vérapamil et le bépridil.
- Quelle que soit la substance, le travail cardiaque et la consommation d' $\text{O}_2$  myocardique diminuent.

## D/ Pharmacocinétique

- Sensiblement comparable pour les différents produits :
  - Absorption digestive excellente.
  - Pic plasmatique précoce (1 à 2 heures).
  - Fixation protéique importante (90 %).
  - Métabolisme hépatique important.
  - Biodisponibilité faible (10 à 20 %).
  - Demi-vie courte (3 à 7 heures).
  - Élimination essentiellement urinaire (et les fèces).

## E/ Indications

### 1. L'angor

- Tous les types d'angor.
- En particulier :
  - l'angor spontané ;
  - l'angor spastique et l'angor de Prinzmetal ;
  - le syndrome de menace, surtout en association avec les dérivés nitrés et les bêtabloquants.

### 2. L'hypertension artérielle

- En particulier pour la nifédipine, la nicardipine et les autres dihydropyridines.
- Les formes retard permettent la diminution des prises, une meilleure efficacité sur le nyctémère et sont indiquées dans l'HTA aiguë.
- Les inhibiteurs calciques peuvent être associés avec les diurétiques, les bêtabloquants, les IEC, les antihypertenseurs centraux, avec un renforcement de l'action hypertensive (synergie).

### 3. Arythmies

- Supraventriculaires (en particulier nodales) :
  - vérapamil (IV ou per os) ;
  - diltiazem (IV ou per os).

### 4. Autres indications

- Myocardiopathie hypertrophique (vérapamil).
- HTAP (à fortes doses) (vérapamil, diltiazem).
- Syndrome de Raynaud.
- Asthme d'effort pour la nifédipine.
- Postinfarctus en cas de contre-indication aux bêtabloquants et en l'absence d'insuffisance cardiaque (vérapamil seulement).

## F/ Effets secondaires

- **Fréquents :**
  - Rougeur faciale, flush, céphalées, œdèmes des jambes (sans insuffisance cardiaque), surtout avec les dihydropyridines.
  - Hypotension modérée, tachycardie (bradycardie avec le diltiazem).
- **Plus rares :**
  - Élévation des transaminases avec le diltiazem.
  - Dysfonction sinusale, allongement de PR avec le diltiazem, plus fréquents chez le sujet âgé.
  - Nausées, gastralgies.
- Le bépridil allonge le QT (risque de torsades de pointes, surtout si hypokaliémie).

## G/ Contre-indications

- Grossesse.
- Allergie au produit.
- Dysfonction sinusale, BAV de haut degré non appareillé (diltiazem, bépridil).
- Insuffisance cardiaque non compensée.

## H/ Associations médicamenteuses

- Inhibiteurs calciques et dérivés nitrés : renforcement de l'action anti-ischémique.
- Vérapamil ou diltiazem associé à digitaline, bêta-bloquant, amiodarone, clonidine : risque de bradycardie et de BAV.
- Diltiazem et nifédipine : synergie dans l'action anti-ischémique.
- Bépridil : pas d'association avec des drogues augmentant le QT : quinidiniques, amiodarone, sotalol, diurétiques hypokaliémiants.
- La nifédipine et le vérapamil augmentent les taux plasmatiques de digoxine.
- Pas d'association du vérapamil avec les bêta-bloquants et les IMAO.

## I/ Les différentes molécules

- Vérapamil.
- Diltiazem.
- Bépridil.
- Dihydropyridines :
  - nifédipine ;
  - amlodipine ;
  - fêlodipine ;
  - isradipine ;
  - lacidipine ;
  - nicardipine ;
  - nitrendipine ;
  - lercanidipine.

# DÉRIVÉS NITRÉS

- La nitroglycérine (trinitrine), en relaxant la fibre musculaire lisse de la paroi veineuse, est un vasodilatateur veineux. Ses indications sont l'angine de poitrine et l'insuffisance cardiaque.

## A/ Mécanisme d'action

- Il fait appel à la fixation de la nitroglycérine sur les radicaux SH des protéines membranaires des cellules musculaires lisses : l'oxydation des radicaux SH a deux conséquences :
  - Positive : vasodilatation par l'intermédiaire de médiateurs (GMPC, prostacycline) ou d'une fuite de Ca ++ intracellulaire.
  - Fâcheuse : ces récepteurs SH oxydés voient diminuer leur affinité pour les dérivés nitrés (phénomène de tachyphylaxie ou de tolérance). Ce phénomène constant est réversible par l'emploi d'agents réducteurs comme la N-acétyl-cystéine, ou après arrêt pendant 20 heures des dérivés nitrés. Il est prévenu par la prise séquentielle de DN.
  - Pour activer la guanylate-cyclase, les DN doivent être réduits (NO<sub>2</sub> se transforme en NO),
  - En revanche, la molsidomine (Corvasal) agit directement (sans réduction intermédiaire), expliquant l'absence de tachyphylaxie.

## B/ Propriétés pharmacologiques

### 1. Vasodilatation veineuse

- Avec diminution du retour veineux.
- Baisse de la PTDVG (précharge et pression de remplissage du VG).
- Baisse des besoins en O<sub>2</sub> du myocarde.

### 2. Vasodilatation artérielle à fortes doses

- Avec diminution de la postcharge.
- Baisse du VTS (volume téléstolique du VG).
- Baisse de la consommation en O<sub>2</sub> myocardique.

### 3. Vasodilatation artérielle coronaire des troncs et des vaisseaux intramyocardiques, grâce à :

- Une vasodilatation des artères sténosées (au niveau du segment sain des artères sténosées).
- Une dilatation de la circulation collatérale.
- Une redistribution vasculaire des zones sous-épicaudiques aux zones sous-endocardiques.
- Un effet de levée du spasme coronaire.
- Conséquences : augmentation des apports en O<sub>2</sub> au myocarde.

## C/ Effets secondaires

- Céphalées avec bouffée de chaleur (flush).
- Hypotension artérielle à fortes doses.
- Hypotension orthostatique du sujet âgé, surtout s'il est déplété (diurétiques, laxatifs).
- Intoxication à fortes doses (méthémoglobinémie).
- Syndrome de sevrage si arrêt brutal.
- Phénomène de tolérance, quelle que soit la présentation.

## D/ Contre-indications

- CMO.
- RA serré.
- Glaucome à angle fermé.
- Collapsus.

## E/ Précautions d'emploi et associations synergiques

- L'emploi de posologies progressives diminue les effets secondaires.
- Le respect des plages horaires sans dérivés nitrés dans le nyctémère évite le phénomène de tolérance (*per os* : 2 prises par jour).
- Effets synergiques :
  - dérivés nitrés + bêtabloquants, dans l'angor ;
  - dérivés nitrés + inhibiteurs calciques, dans l'angor ;
  - dérivés nitrés + diurétiques, dans l'insuffisance cardiaque ;
  - dérivés nitrés + digitaliques, dans l'insuffisance cardiaque.

## F/ Indications

### 1. Toutes les formes d'angor

- Traitement de la crise d'angine de poitrine.
- Le plus souvent, il est associé à un bêta-bloquant ou à un inhibiteur calcique.

### 2. Insuffisance cardiaque congestive

- En diminuant la précharge (la postcharge à forte dose) et la tension pariétale.

- Sans variation significative du débit cardiaque, du VES et de la fréquence.
- Ils diminuent les signes congestifs et sont très efficaces en administration aiguë (traitement de l'OAP, avec le furosémide).

Dérivés nitrés				
DCI	Spécialité	Présentation	Posologie	Indications
<b>I. Voie perlinguale</b>				
Trinitine (TNT)	Natispray	1 pulv. = 0,15 ou 0,4 mg	1 à 2 pulvérisation renouveler si la crise persiste	Crise d'angine de poitrine
	Trinitrine simple	pilule 0,15 mg		
Dinitrate d'isosorbide	Risordan Isocard spray	cp 5 mg 1,25 mg par dose	Croquer ou pulvériser et garder en bouche	
<b>II. Voie orale</b>				
Trinitrine	Lénitral	gél. 6,5 mg gél. 2,5-7,5 mg	1 à 3 gél./j	Angor Insuffisance cardiaque
Dinitrate d'isosorbide	Langoran Risordan, Dinitrate	LP gél. 20-40 mg cp 5-10 et 20 mg LP gél. 20-40 mg	2 à 3 gél./j 3 cp/j 1 à 2 cp/j	Angor
5-mononitrate d'isosorbide	Monicor LP	LP gél. 20-40-60 mg 1 à 3 gél./j		Insuffisance cardiaque gauche (traitement adjuvant)
<b>III. Voie percutanée</b>				
Trinitrine	Lénitral percutané Nitriderm TTS	pommade à 2 % "	1 à 4 doses/j	Angor
	Cordipatch Discotrine Trinipatch Diafusor	patches de 5 et 10 mg " " patches 5, 10 et 15 mg	1 patch par jour	
<b>IV. Voie injectable</b>				
Trinitrine Dinitrate d'isosorbide	Lénitral Risordan	amp. 3-15 mg amp. 10 mg	1 à 3 mg/h IV 2 à 15 mg/h IV	Angor instable Infarctus du myocarde OAP

**G/ Présentation – posologies (voir tableau)****H/ La molsidomine (corvasal)****1. Mécanisme d'action**

- Effet vasodilatateur veineux par stimulation de la synthèse du GMPc au niveau de la cellule musculaire lisse vasculaire.
- Augmentation de la production de prostacycline vasodilatatrice et antiagrégante plaquettaire.

**2. Métabolisme**

- Transformation hépatique en métabolites actifs.
- Début d'action : 20 minutes.
- Demi-vie plasmatique : 4 heures.
- Élimination rénale.

**3. Effets hémodynamiques**

- Comparables à ceux des dérivés nitrés, mais sans effet d'échappement lors d'une administration prolongée.

**4. Effets secondaires**

- Céphalées, hypotension artérielle.

**5. Indications**

- Angor d'effort ou de repos.

**6. Posologie**

- 2 à 4 mg × 3 fois par jour (jusqu'à 4 fois par jour dans les formes très sévères).

**I/ Les activateurs des canaux potassiques**

- Nicorandil (Ikorel, Adancor).
- Vasodilatateur artériel et coronaire.
- Pas d'activité inotrope négative, pas de phénomène d'échappement thérapeutique.
- Effets secondaires : céphalées, vertiges, flush, hypotension.
- Indication : angor d'effort. ■

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# CARDIOLOGIE

# PHARMACOLOGIE

## Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

HP-05

Dr Alain COMBES  
Praticien Hospitalier Universitaire

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.



# Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

## A/ Rappels de physiologie du système rénine-angiotensine-aldostérone

### 1. Les enzymes

#### a) La rénine

- Synthétisée sous forme active par les cellules épithélioïdes de l'artériole afférente du glomérule, la rénine clive l'angiotensinogène en angiotensine I.
- La sécrétion de rénine est stimulée par l'activation du système nerveux sympathique, la baisse de pression de perfusion dans l'artériole afférente, la diminution de la concentration en sodium dans le tubule distal et la baisse des taux plasmatiques d'angiotensine II.

#### b) L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)

- Elle existe sous 2 formes : l'une membranaire présente à la surface des cellules et l'autre circulante dans le sang. La forme membranaire est retrouvée dans de nombreux tissus et organes : endothélium vasculaire, épithélium digestif et rénal, cellules inflammatoires, macrophages. La forme circulante résulte du clivage de la forme membranaire.
- L'ECA clive l'angiotensine I en angiotensine II et dégrade également la bradykinine, substance vasodilatatrice, en produits inactifs.

### 2. Les substrats

#### a) Angiotensinogène

- Protéine proche de l'antithrombine III, synthétisée par le foie, il est le peptide précurseur du système.

#### b) Angiotensine I

- C'est le produit du clivage de l'angiotensinogène par la rénine.
- C'est un peptide de 10 acides aminés qui va être le substrat de l'ECA.

### 3. Les effecteurs du système

#### a) L'angiotensine II

- C'est le produit du clivage de l'angiotensine I par l'ECA. C'est un polypeptide de 8 AA.
- C'est un puissant vasoconstricteur agissant au niveau de la cellule musculaire lisse vasculaire.
- Ce peptide exerce également une action antinatriurétique au niveau du tube contourné proximal.
- C'est l'un des facteurs induisant la formation d'aldostérone.
- Enfin, l'angiotensine II exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de rénine.

#### b) L'aldostérone

- L'aldostérone est synthétisée à partir du cholestérol par les cellules glomérulées de la surrenale sous l'effet de 3 stimuli : l'angiotensine II, l'ACTH et la kaliémie.
- Elle agit sur le tube distal du néphron en augmentant la réabsorption de sodium et l'excrétion de potassium et d'ions H<sup>+</sup>.

#### 4. Physiopathologie

- Toute situation entraînant une baisse de perfusion rénale (déshydratation, collapsus, hémorragie, sténose de l'artère rénale, insuffisance cardiaque) stimule la sécrétion de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire et active en cascade l'ensemble du système.
- En cas d'hyperaldostéronisme primaire, la sécrétion d'aldostérone est autonome et induit un quasi-blocage de la sécrétion de rénine.

### B/ Mécanisme d'action des IEC

- En bloquant l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les IEC réduisent la formation d'angiotensine II (A II) ; d'autre part, ils augmentent le taux de bradykinine vasodilatatrice en inhibant sa dégradation par l'ECA.

#### 1. Conséquences

##### a) Diminution de la formation d'angiotensine II

- Diminution de la sécrétion d'aldostérone :
  - \* réduction de rétention hydrosodée ;
  - \* augmentation de la kaliémie.
- Diminution de la stimulation sympathique et des cathécholamines circulantes :
  - \* diminution de la consommation O<sub>2</sub> du myocarde ;
  - \* diminution de la vasoconstriction artérielle.

Diminution de l'ADH :

- \* diminution de la rétention hydrique.

##### b) Autres conséquences

- Augmentation des bradykinines :
  - \* vasodilatation ;
  - \* effet natriurétique.
- Augmentation de PGE<sub>2</sub> et PGI<sub>2</sub> :
  - \* vasodilatation ;
  - \* effet en partie inhibé par l'indométacine, inhibant la synthèse des PG ;
  - \* cette augmentation de synthèse des PG expliquerait l'efficacité antihypertensive des IEC chez les sujets à activité rénine basse.
- Augmentation de l'activité rénine plasmatique.

#### 2. Effets hémodynamiques

- Diminution de la précharge et de la postcharge par effet vasodilatateur.
- Augmentation du débit plasmatique rénal.
- Pas de modification du débit de filtration glomérulaire.
- Augmentation du débit cérébral.
- Débit coronaire conservé, MVO<sub>2</sub> (consommation maximale d'O<sub>2</sub>) constamment diminuée.
- Absence de tachycardie réflexe (pas d'activation du réflexe sympathique).
- Action bénéfique sur le remodelage ventriculaire dans le postinfarctus.
- Diminution de l'hypertrophie ventriculaire gauche de l'hypertendu.

#### 3. Systèmes rénine-angiotensine circulant et tissulaires

- Plusieurs organes impliqués dans la régulation cardio-vasculaire comme les reins, le cœur, les surrénales, les parois vasculaires et le système nerveux central peuvent produire localement les composants du système rénine-angiotensine.
- Les IEC, en dehors de leur action sur le système circulant, agissent aussi localement sur les systèmes particuliers de ces différents organes.

## C/ Effets indésirables

- Hypotension artérielle.
- **Insuffisance rénale fonctionnelle :**
  - Réversible avec l'arrêt du traitement : la vasodilatation des artéioles efférentes glomérulaires sous IEC fait chuter la filtration glomérulaire, si, en amont, il existe des circonstances diminuant la pression de perfusion rénale :
  - \* sténoses bilatérales des artères rénales ;
  - \* sténose unilatérale sur rein (fonctionnel) unique ;
  - \* situation préalable d'hypoperfusion rénale : sujet déplété (diurétiques), en bas débit cardiaque et sous régime désodé strict.
- **Hyperkaliémie :**
  - Favorisée par une restriction sodée, une insuffisance cardiaque, le diabète, l'association aux AINS et aux diurétiques épargneurs de potassium.
  - Elle annonce ou accompagne l'insuffisance rénale.
  - Elle contre-indique l'association des IEC aux épargneurs de potassium.
- Agueusie (surtout avec le captopril).
- Toux spasmodique, fréquente, irritative, diurne et nocturne.
- Protéinuries exceptionnelles : si glomérulopathie préexistante ou fortes doses d'IEC ; glomérulopathie extramembranaire régressive à l'arrêt du traitement.
- Neutropénies (très rares).
- Éruptions cutanées.
- Troubles digestifs rares.

## D/ Indications

### 1. Insuffisance ventriculaire gauche (sévère, moyenne)

- Début du traitement à faibles doses avec contrôle de la PA à 30 minutes, 1 heure, puis 2 heures.
- Augmentation progressive des doses, souvent freinée par l'hypotension ou une élévation de la créatinine.
- Doses habituelles (adulte) :
  - 50 à 150 mg de Captopril ;
  - 10 à 20 mg d'énalapril ;
  - 2 à 4 mg de perindopril.
- Les IEC réduisent très significativement la mortalité des IVG sévères, en améliorent la tolérance fonctionnelle et sont aujourd'hui l'un des piliers du traitement.

**N.B. :** Les IEC traitent toutes les formes d'IVG (en particulier les cardiopathies ischémiques et les régurgitations valvulaires).

L'efficacité sur la tolérance fonctionnelle à l'effort est retardée de quelques semaines (phénomène d'amplification).

### 2. Hypertension artérielle

- Traitement de toutes les formes d'HTA, même à rénine basse (sujets âgés et de race noire : moindre efficacité).
- Contre-indication chez la femme enceinte ou en cas de sténose des artères rénales (sténose bilatérale ou sténose unilatérale sur rein unique).
- L'aggravation de la fonction rénale après introduction des IEC chez un hypertendu doit faire rechercher une sténose des artères rénales.
- Les doses sont plus élevées que dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, et également augmentées progressivement. Mais une réponse insuffisante au traitement (en deux prises) ne doit pas faire augmenter les doses.
- Associations :

- synergique avec les diurétiques ;
- possibles avec les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques.
- Effets particuliers :
  - diminution de l'HVG de l'hypertendu ;
  - diminution de l'altération de la fonction rénale du diabétique ;
  - traitement de la crise hypertensive (Captopril 25 mg sublingual).

## E/ Interactions médicamenteuses

### 1. Diurétiques

- Les diurétiques thiazidiques et de l'anse potentialisent l'effet antihypertenseur des IEC.
- L'association des IEC aux diurétiques épargneurs de potassium est contre-indiquée.

### 2. Inhibiteurs calciques

- Synergie.

### 3. AINS

- Réduction de l'activité antihypertensive.
- Risque d'hyperkaliémie.
- Risque d'insuffisance rénale.

### 4. Héparine

- Possible effet antialdostérone avec hyperkaliémie.

## F/ Contre-indications

- Sténose bilatérale des artères rénales (ou unilatérale sur rein unique).
- Choc cardiogénique.
- Grossesse, allaitement.
- Œdème angioneurotique.
- Hypersensibilité connue.

## G/ Présentation – posologie – pharmacocinétique (*voir tableau*)

DCI	Captopril	Énalapril	Perindopril	Ramipril	Quinapril	Tanatril
Nom commercial	Lopril, Captopril, Captolane, Captirex	Renitec Énalapril	Coversyl	Triatec	Acuitel Korec	Imidapril
Fixation protéique	++	+++	+++	+++	+++	++
1/2 vie	2 h	33 h	30 h	10-20 h	2 h	2 h
Métabolisation hépatique	+	+	+	+	+	+
Élimination rénale	50 % intact 50 % métabolisé	100 %	70 %	60 %	60 %	50 %
Posologie HTA IC	50 – 100 mg/j 25-75 mg/j	10-30 mg/j 5-20 mg/j	4-8 mg/j 2-4 mg/j	2,5-5 mg/j 1,25-2,5 mg/j	20-40 mg/j 5-20 mg/j	5-20 mg
Présentation	cp 25 et 50 mg	cp 5 et 20 mg	cp 2 et 4 mg	cp 1,25-2,5 et 5 mg	cp 5 et 20 mg	cp 5 et 10 mg
DCI	Bénazépril	Trandolapril	Fosinopril	Cilazapril	Lisinopril	Moexipril
Nom commercial	Cibacène Briem	Odrik Gopten	Fozitec	Justor	Prinivil Zestril	Moex
Fixation protéique	+++	+++	+++	+++	++	+
1/2 vie	3 – 20 h	16-24 h	30 h	30 -50 h	40 h	30 h
Métabolisation hépatique	+	+	+	+	+	+
Élimination rénale	80 %	33 %	80 %	90 %	100 % intact	90 %
Posologie HTA IC	5-10 mg/j	2 mg/j	10-20 mg/j	2,5 mg/j	10-30 mg/j 5-20 mg/j	7,5 à 15 mg
Présentation	cp 5 et 10 mg	cp 0,5 et 2 mg	cp 10 et 20 mg	cp 2,5 mg	cp 5 et 20 mg	cp 7,5 et 15 mg

**Association à des diurétiques :**

- Captopril + hydrochlorothiazide : Captéa, Ecazide
- Énalapril + hydrochlorothiazide : Co-Rénitec
- Lisinopril + hydrochlorothiazide : Prinzide, Zestoretic
- Quinapril + hydrochlorothiazide : Acuilix, Koretic
- Bénazépril + hydrochlorothiazide : Briazide, Cibadrex
- Périndopril + indapamide : Prétérax, Biprétérax
- Fosinopril + hydrochlorothiazide : Foziretic
- Trandolapril + vérapamil : Ocadril, Tarka.

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# CARDIOLOGIE PHARMACOLOGIE

## Inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II

HP-06

Dr Charles-Edouard LUYT  
Praticien Hospitalier

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

# Inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II

## A/ Rappel physiologique

- L'angiotensine II se fixe sur les récepteurs AT1, entraînant une vasoconstriction et une libération d'aldostérone. De plus, l'angiotensine II stimule la prolifération des cellules musculaires lisses. Les inhibiteurs des récepteurs AT1 se fixent de façon compétitive sur les récepteurs AT1 et inhibent les effets de l'angiotensine II.

## B/ Mécanisme d'action

- Les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II se lient sur les récepteurs AT1 situés dans les cellules musculaires lisses vasculaires, les surrénales, le rein et le cœur. Les principaux effets biologiques de ce blocage sont la vasodilatation et la diminution de sécrétion d'aldostérone.
- Par rétrocontrôle positif, l'administration des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II va engendrer une augmentation de la production de rénine et d'angiotensine II.

## C/ Propriétés pharmacologiques

- Après absorption orale, la biodisponibilité est variable en fonction du produit (tableau I).
- Ils sont tous très fortement liés aux protéines plasmatiques.
- Certains nécessitent une métabolisation hépatique avant d'être actifs (tableau ci-dessous).
- Hormis le telmisartan qui est éliminé quasi exclusivement par voie fécale, les autres inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II sont éliminés par voie fécale et urinaire.

DCI	Losartan	Irbésartan	Candesartan	Valsartan	Telmisartan	Eprosartan
Nom commercial	Cozaar	Aprovel	Atacand Kenzen	Tareg Nisis	Misartis Pritor	Teveten
Posologie/j*	50-100 mg	150-300 mg	8-16 mg	80-160 mg	40-80 mg	600 mg
Fixation protéique	99 %	96 %	99 %	95 %	99 %	98 %
Métabolisation hépatique	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
Élimination	Biliaire et urinaire	Biliaire et urinaire	Biliaire et urinaire	Biliaire et urinaire	Biliaire	Biliaire et urinaire
Demi-vie	6-9 h	11-15 h	9 h	9 h	> 20 h	5-9 h
Biodisponibilité	33 %	60 à 80 %	40 %	23 %	50 %	13 %

\* La première dose de médicament est la dose de départ ; si l'effet obtenu n'est pas suffisant ; on peut augmenter la posologie jusqu'à la dose maximale.

## D/ Indications

- Hypertension artérielle.
- Insuffisance cardiaque chronique congestive lorsqu'il existe une contre-indication ou une intolérance aux IEC. Cette indication n'est pas reconnue par l'AMM, cependant la majorité des cardiologues l'utilisent dans cette indication.

## E/ Contre-indications

- Femmes enceintes.
- Hypersensibilité.
- Sténose bilatérale des artères rénales ou sténose unilatérale sur rein unique.
- Association avec des diurétiques hyperkaliémians (précautions d'emploi).

## F/ Effets indésirables

- Hypotension orthostatique.
- Insuffisance rénale aiguë d'origine fonctionnelle survenant d'autant plus que le patient est hypovolémique (traitement par diurétiques).
- Hyperkaliémie.
- Diarrhée.
- Plus rarement, manifestations allergiques à type d'œdème de Quincke.

## G/ Médicaments disponibles

*(voir tableau)*

## H/ Associations

- La seule association existant est l'association d'un diurétique thiazidique et d'un inhibiteur des récepteur de l'angiotensine II.
- Par exemple :
  - Losartan + hydrochlorothiazide (Fortzaar).
  - Irbésartan + hydrochlorothiazide (Coaprovel).
  - Valasartan + hydrochlorothiazide (CoTareg). ■



# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# EXERCICE MEDICAL

## L'évaluation thérapeutique et le niveau de preuve

1-11-169

Dr Michaël SCHWARZINGER  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

# L'évaluation thérapeutique et le niveau de preuve

## Objectifs :

- Argumenter l'évaluation d'une thérapeutique et les niveaux de preuve des principales sources d'information
- Argumenter une publication d'essai clinique ou une méta-analyse et critiquer une information thérapeutique

**Remarque :** Cette question doit se lire après les questions 1-1-2 et 1-1-3 traitant de la méthodologie des essais cliniques et de la médecine fondée sur les preuves (lecture critique).

## I - EVALUATION D'UNE THERAPEUTIQUE ET NIVEAUX DE PREUVE DES PRINCIPALES SOURCES D'INFORMATION

- Lorsque le médecin veut évaluer une thérapeutique, il dispose de différentes sources d'information :
  - Sa formation initiale, mais elle est limitée par l'évolution très rapide du domaine thérapeutique.
  - la formation médicale continue (FMC) qui comporte :
    - \* Les recommandations pour la pratique clinique (RPC) et les conférences de consensus (CC), mais elles ne couvrent pas tous les champs d'intérêt du médecin et ne valent qu'au moment où elles sont produites.
    - \* L'abonnement aux journaux médicaux, mais, en dehors du cadre hospitalo-universitaire, il s'agit le plus souvent de journaux français comportant des revues de la littérature (dont la qualité dépend de l'auteur et de l'indépendance de la revue à l'égard de l'industrie pharmaceutique).
    - \* L'auto formation par la lecture critique d'articles scientifiques en rapport avec des problèmes cliniques posés par les patients :
      - Source primaire : articles originaux rapportant les résultats d'un essai clinique.
      - Source secondaire : articles de synthèse (dont la méta-analyse).
      - L'auto formation pose le problème de la langue (en anglais), de la formation du médecin à la lecture critique et de l'accès à Internet et aux journaux médicaux internationaux.
  - L'industrie pharmaceutique qui consacre plus de 10% de son chiffre d'affaire à la " formation " des médecins. Rappelons que l'objectif de l'industrie pharmaceutique est de vendre des médicaments, alors que celui du médecin est de traiter son patient avec des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées (l'article L 1110-5 de la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de soins). Ces deux objectifs ne coïncident pas nécessairement.

- Les effets de mode véhiculés par les journaux grand public, l'industrie, les collègues ou à la demande des patients eux-mêmes.
- Dans le fond, toutes les sources d'information reposent sur les (mêmes) articles scientifiques traitant de l'évaluation des thérapeutiques, lorsqu'ils existent. Les différents types de recherche clinique n'ont pas le même niveau de preuve scientifique. Le tableau suivant présente le niveau de preuves par type de recherche clinique qui s'applique tout particulièrement à l'évaluation d'une thérapeutique.

Niveau de preuve scientifique fourni par littérature	Grandes recommandations
<p style="text-align: center;"><b>Niveau I</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Essais comparatifs randomisés de forte puissance</li> <li>● Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés</li> <li>● Analyse de décision basée sur des études bien menées</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>A</b> Preuve scientifique établie</p>
<p style="text-align: center;"><b>Niveau II</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Essais comparatifs randomisés de faible puissance</li> <li>● Etudes comparatives non randomisées</li> <li>● Etudes de cohorte</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>B</b> Présomption scientifique</p>
<p style="text-align: center;"><b>Niveau III</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Etudes cas-témoin</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Niveau IV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Etudes comparatives comportant des biais importants</li> <li>● Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)</li> <li>● Séries de cas</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>C</b> Faible niveau de preuve scientifique</p>

Le niveau V (opinion d'experts) n'est pas pris en compte dans la cotation de l'ANAES.  
Disponible sur <http://www.anaes.fr>

- Dans la forme, les différentes sources d'information sur l'évaluation d'une thérapeutique comportent toutes une part de subjectivité :
  - Celle des experts établissant les RPC ou les CC (les CC sont par définition issue d'une controverse).
  - Celle des experts écrivant une revue de la littérature ou des livres médicaux de référence.
  - Celle de l'industrie pharmaceutique tournée vers la présentation soignée de résultats positifs et avantageux permettant aussi de rentabiliser les recherches cliniques entreprises.
  - Celle du médecin lui-même dans l'évaluation de la validité des résultats d'un article scientifique et dans l'appréciation de l'utilisation possible de résultats valides dans sa pratique clinique.
- La médecine factuelle renforce l'idée d'un nécessaire " retour aux sources " dans lequel le médecin actualise lui-même ou en groupe ses connaissances en fonction des problèmes cli-

niques rencontrés. Elle présente l'avantage de responsabiliser le médecin dans ses décisions cliniques qui fonde alors son jugement en connaissance de cause. Le coût de la médecine factuelle est l'une des barrières essentielles à son application par le médecin (temps de lecture nécessaire, abonnement aux journaux médicaux internationaux, apprentissage de l'anglais scientifique), surtout lorsqu'il est comparé à celui des autres sources d'information, notamment celles de l'industrie pharmaceutique.

## II - GRILLE DE LECTURE CRITIQUE D'UN ESSAI CLINIQUE

- La grille de lecture critique d'un essai clinique est directement superposable à la démarche nécessaire pour rédiger le protocole. Il sera expliqué ici certains points de la grille de lecture critique d'un essai thérapeutique, la présentation d'un protocole d'essai thérapeutique à la méthodologie rigoureuse ayant été faite à la question 2.

### L'évaluation thérapeutique et le niveau de preuve (1-11-169)

#### GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE THERAPEUTIQUE

(Source Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations, ANAES, janvier 2000. [www.anaes.fr](http://www.anaes.fr))

Titre et auteur de l'article:

Rev/Année/Vol/Pages:

Thème de l'article :

	OUI	NON	?	<i>Il manque pour la lecture critique :</i>
1. Les objectifs sont clairement définis				
2. Méthodologie de l'étude :				
L'étude est comparative				
- l'étude est prospective				- la randomisation est centralisée
- l'étude est randomisée				- procédure en double-aveugle
Le calcul du nombre de patients a été fait a priori				
La population de l'étude correspond à la population habituellement traitée				Suivi > 80% et impact des perdus de vue
Toutes les variables cliniquement pertinentes sont prises en compte				Comité indépendant d'évaluation des données cliniques (si risque de biais de mesure)
L'analyse statistique est adaptée				Les facteurs de confusion sont identiques entre les groupes (si n > 100)
L'analyse est faite en intention de traiter				
3. Les résultats sont cohérents avec l'objectif de l'étude et tiennent compte d'éventuels effets secondaires				
4. Applicabilité clinique				
La signification clinique est donnée				
Les modalités de traitement sont applicables en routine				

## A - VALIDITE DES RESULTATS

- Les points fondamentaux (et mots clés à retrouver dès le titre et l'abstract) de la validité d'un article thérapeutique sont :
  - **Essai contrôlé randomisé** (" **randomized controlled trial** ") : comparabilité initiale des groupes sur les facteurs de confusion connus et inconnus.
  - **En double aveugle** (" **double-blind** ") : maintien de la comparabilité des groupes (le double aveugle suppose le placebo ou le double placebo ; le double aveugle est systématique pour l'évaluation d'un médicament).
  - **Analyse en intention de traiter** (" **intention-to-treat analysis** ") : maintien de la comparabilité des groupes (tous les patients sont inclus dans l'analyse).
- En l'absence de ces mots-clés, il n'est pas possible d'établir un lien causal entre traitement et efficacité. Il faut rejeter l'article d'emblée et se tourner vers ceux qui ont une méthodologie rigoureuse. Lorsqu'un article est sélectionné, il faut chercher dans la partie Méthodes :
  - **Centralisation de la randomisation** d'un essai multicentrique : maintien de la comparabilité des groupes.
  - **Stratification** (dont stratification sur le centre pour un essai multicentrique) : les facteurs de confusion importants risquant de déséquilibrer les groupes ont été anticipés. On vérifie dans la Table 1 des Résultats comparant les groupes sur les valeurs initiales des variables (dont les variables de stratification) qu'elles ne sont pas sensiblement différentes (a priori, il n'est même pas besoin d'effectuer des tests statistiques de comparaison du fait de la randomisation). Des différences peuvent apparaître si le nombre de sujets est petit (de l'ordre de la centaine). Ces différences sont bien prises en compte dans l'analyse statistique (ajustement).
  - **Comité indépendant d'évaluation des données cliniques** (" **independent, blinded committee** ") : il évite un biais de mesure lorsque le critère principal de jugement est subjectif (le diagnostic d'un événement morbide, autre que la mortalité, comporte une part de subjectivité). En effet, l'investigateur peut être influencé dans l'évaluation d'un événement subjectif par la connaissance indirecte qu'il peut avoir du traitement reçu (variable biologique, effets secondaires) voire la connaissance immédiate (simple aveugle). Il est presque toujours possible de faire évaluer les données cliniques par un comité indépendant à l'aveugle du traitement reçu.
  - **Taux de suivi des patients** : la situation est analogue à celle de l'analyse en intention-de-traiter. Les patients perdus de vue sont souvent différents de ceux qui restent dans l'étude (soit qu'ils aient subi l'événement morbide étudié, soit qu'ils soient en meilleure santé et ne continuent pas l'étude). Pour que la comparabilité entre groupes soit maintenue, il faut que le taux de suivi soit élevé (on retient en général un taux **supérieur à 80%**). Cependant, un taux de suivi élevé n'est pas garant d'un résultat valide. Dans l'hypothèse la plus défavorable au traitement, tous les perdus de vue du groupe traité ont eu l'événement morbide et aucun perdu de vue du groupe placebo n'a eu l'événement morbide. On peut ainsi recalculer la réduction du risque relatif (RRR) du scénario défavorable ( $= 1 - (R_{\text{traitement}} + R_{\text{perdus de vue traités}}) / R_{\text{placebo}}$ ). Le tableau fournit des exemples numériques pour une RRR=50% qui montrent que la RRR du scénario défavorable au traitement peut être négative, même lorsque le taux de suivi est de 95% ! On retiendra qu'il faut se méfier de la validité d'une RRR lorsque le risque absolu dans le groupe traité est inférieur au taux de perdus de vue, et ce d'autant que la RRR est faible.

Impact des perdus de vue sur la réduction du risque relatif=50%

	Essai A		Essai B		Essai C		Essai D	
	TTT	Placebo	TTT	Placebo	TTT	Placebo	TTT	Placebo
Nombre de patients randomisés	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
% de patients perdus de vue	20%	20%	20%	20%	5%	5%	5%	5%
% de décès	20%	40%	5%	10%	5%	10%	2%	4%
Réduction du risque relatif (RRR)								
- RRR sans les perdus de vue	50%		50%		50%		50%	
- RRR scénario défavorable (les perdus de vue/TTT sont décédés, vivants/placebo)	0%		-150%		0%		-75%	

## B - PORTEE CLINIQUE DES RESULTATS

- Lorsque les critères précédents de validité sont remplis, l'essai clinique présente un niveau de preuve scientifique maximal. Le médecin peut alors s'intéresser aux résultats eux-mêmes. Les différents points de lecture critique de la portée des résultats ont été abordés dans la question 2 (seuil de significativité " p ", précision des résultats, choix de la présentation des résultats). On insistera ici sur l'importance de la nature de la variable dans le test statistique utilisé, les analyses en sous-groupes et les critères d'évaluation intermédiaires.

### 1. Nature des variables et tests statistiques

- La nature des variables et le schéma expérimental déterminent les tests statistiques utilisés. L'encadré ci-dessous rappelle les différents types de variable. Les variables nominales ou dichotomiques s'expriment en pourcentage. Les variables ordinales (les " scores " sans unité) s'expriment en médiane. Les variables métriques s'expriment en moyenne lorsque la distribution est normale (gaussienne), sinon la médiane doit être utilisée. Les tests statistiques utilisés pour comparer les deux groupes doivent tenir compte :
  - De la nature de la variable (conditionne l'utilisation du pourcentage, de la médiane ou de la moyenne).
  - Du schéma expérimental (essai en groupes parallèles : groupes indépendants ; essai en cross-over : groupes liés).
- L'encadré suivant donne certains tests statistiques possibles pour des comparaisons en univarié (comparaison directe sans ajustement). Les tests statistiques en multivarié (avec ajustement sur les facteurs de confusion) dépendent aussi bien sûr de la nature de la variable et du schéma expérimental. L'utilisation de la moyenne et de tests paramétriques pour décrire des scores ou une variable métrique (sans avoir vérifiée que sa distribution était normale) est fréquente dans les articles publiés. Cette utilisation inappropriée limite la portée des résultats présentés car un test paramétrique significatif peut être non significatif avec l'utilisation du test non-paramétrique approprié.

#### Quel est le type de la variable :

##### 1) Les données sont ordonnées ?

- Non = variable nominale (groupe sanguin) sont variable dichotomique (oui/non)
- Oui... 2) Les données ont une unité ?

– Non = variable ordinale (les scores)

– Oui... 3) Les données sont comptées = variable discrète (entiers)

Les données sont mesurées = variable continue (réels)

##### 4) La distribution de la variable métrique est normale ?

– Oui : moyenne et écart-type

– Non (et autres cas) : médiane et intervalle inter-quartile

Type de la variable	Appariement*	Test
Métrique, distribution normale	Non	t Student
Métrique, distribution normale	Oui	t Student apparié
Ordinale ou métrique non normale	Non	Mann-Whitney
Ordinale ou métrique non normale	Oui	Wilcoxon
Dichotomique, ordinale	Non	Chi-2 ou Fisher (n petit)
Dichotomique, ordinale	Oui	McNemar

\* Groupes indépendants si les groupes ne sont pas liés ou influencés.

## 2. Analyses en sous-groupes

- Dans un essai de supériorité, deux possibilités :
  - L'essai est concluant : la différence entre les groupes (nouveau traitement vs. placebo) est statistiquement significative sur le critère principal de jugement. L'analyse en sous-groupes identifie les sous-groupes de patients pour lesquels la différence est maximale. La différence observée globalement peut-être encore plus forte dans un sous-groupe (par exemple, une augmentation de plus de 10% de la valeur de la RRR), ce qui renforce la portée clinique du résultat pour ce sous-groupe. Attention, cela ne signifie pas que la portée clinique du résultat est faible pour l'autre sous-groupe. Si oui, l'article doit présenter les résultats d'un test statistique recherchant la possibilité que la différence apparente entre sous-groupes ne soit pas liée au hasard.
  - L'essai n'est pas concluant : la différence entre les groupes (nouveau traitement vs. placebo) n'est pas statistiquement significative sur le critère principal de jugement. L'analyse en sous-groupes est exploratoire uniquement : elle identifie le sous-groupe pour lequel la différence est la plus forte (voire significative). La connaissance de ce sous-groupe d'orienter les recherches cliniques futures, cependant en aucun cas il permet de conclure que le traitement a fait la preuve de son efficacité dans ce sous-groupe.
- La pertinence de l'analyse en sous-groupes augmente si :
  - L'analyse en sous-groupes a été prévue dans le protocole (elle repose sur des hypothèses a priori).
  - le nombre d'analyses est limité (sinon le risque de trouver des résultats faussement positifs augmente).
  - le nombre de sujets nécessaires a été calculé avec une puissance élevée (un nombre de sujets par sous-groupe insuffisant peut conduire à des résultats faussement positifs).

## 3. Critères d'évaluation intermédiaires (de substitution)

- Des critères d'évaluation intermédiaires sont souvent utilisés dans les essais portant sur une pathologie chronique. Il peut s'agir de critères cliniques (baisse de l'hypertension artérielle), biologiques (baisse de la cholestérolémie), radiologiques (baisse du taux de resténose coronaire post-angioplastie), virologiques (disparition de la virémie HCV)...
- La portée clinique réelle des résultats, celle qui importe au médecin et son patient comme par exemple la survie, est le plus souvent implicite. Cependant les critères d'évaluation intermédiaires n'ont pas toujours montré la force de leur association avec le critère principal (survie) et la portée des résultats cliniques en terme de critère principal n'en est que réduite.

Des critères d'évaluation intermédiaires (de substitution) corrects ?

- Association forte, indépendante, constante avec le critère principal
- Autres essais thérapeutiques avec d'autres classes TTT montrent l'association
- Autres essais thérapeutiques avec la même classe TTT montrent l'association

### III - GRILLE DE LECTURE CRITIQUE D'UNE META-ANALYSE

- Il existe au moins une recherche clinique pour la plupart des questions cliniques que se posent les médecins. A l'instar de la recherche clinique, une revue de l'information scientifique existante concernant une question clinique doit suivre une méthodologie rigoureuse (et explicite pour sa lecture critique). La procédure d'élaboration d'une revue est décrite dans le tableau ci-dessous. On désigne par méta-analyse les revues qui utilisent des méthodes quantitatives pour résumer l'information scientifique existante.



**Procédure d'élaboration d'une revue de l'information scientifique****Définition de la question clinique posée**

- Spécification des critères d'inclusion et d'exclusion
  - Population
  - Traitement
  - Evénement
  - Méthode
- Formulation a priori les hypothèses pour expliquer l'hétérogénéité des résultats

**Recherche documentaire**

- Choix des sources d'information scientifique
  - Bases de données (dont personnelle)
  - Experts
  - Agences de recherche
  - Industries pharmaceutiques
  - Recherche à la main
  - Registres
  - Références citées des articles retenus
- Critères de sélection des informations scientifiques
  - Période
  - Données non publiées
  - Langue de publication
- Identification des titres et abstracts

**Application des critères d'inclusion et d'exclusion**

- Application des critères sur le titre et l'abstract
- Récupération des articles sélectionnés
- Application des critères sur les articles
- Evaluation de la concordance sur la sélection d'articles

**Recueil des données**

- Matériel
  - Caractéristiques des patients
  - Traitements
  - Comparateurs
  - Schéma thérapeutique
- Résultats
- Qualité méthodologique
- Evaluation de la concordance sur l'évaluation de la qualité des articles

**Analyse**

- Choix de la méthode pour fusionner ("pool") les résultats
- Fusion des résultats si c'est approprié
- Choix de la méthode pour tenir compte des données manquantes
- Evaluation de l'hétérogénéité entre résultats
- Analyse en sous-groupes et analyse de sensibilité
- Evaluation d'un biais de publication possible

## L'évaluation thérapeutique et le niveau de preuve (1-11-169)

## GRILLE DE LECTURE D'UNE REVUE DE SYNTHÈSE

(Source Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations, ANAES, janvier 2000. www.anaes.fr)

Titre et auteur de l'article :

Rev/Année/Vol/Pages :

Thème de l'article :

	Totalement	Partiellement	Pas du tout	Il manque pour la lecture critique :
1. Les objectifs de la revue sont clairement exposés				
2. Méthodologie :				
2.1. Procédures de sélection				
- L'auteur décrit ses sources de données				
- Les critères de sélection des études sont pertinents				
- Les critères d'inclusion et d'exclusion des articles sont décrits				
- Les études non publiées sont prises en compte				<i>Évaluation de la concordance sur la sélection d'article</i>
2.2. Méthode d'analyse				
- Les modalités de la lecture critique sont précisées (lecteurs, grille de lecture...)				
- L'auteur présente la méthode utilisée pour réaliser la synthèse des résultats				<i>Évaluation de la concordance sur l'évaluation de la qualité des articles</i>
3. Résultats				
- L'auteur décrit les résultats				
- L'auteur commente la validité des études choisies				
- Ses conclusions s'appuient sur des données fiables dont les sources sont citées				<i>Hétérogénéité des résultats</i>
4. Applicabilité clinique				
- La revue de synthèse permet de répondre en pratique à la question posée				

## A - VALIDITE DES RESULTATS

- Les points fondamentaux de la validité d'une méta-analyse sont :
  - La **formulation explicite d'une question clinique sensée** : la question clinique peut être trop sensible ou trop spécifique et ne pas être utile. Par exemple, l'étude de l'efficacité du traitement anticancéreux tous cancers confondus est trop sensible car le traitement n'a pas la même efficacité en fonction du cancer. L'étude de l'efficacité d'un traitement avec des critères de sélection trop spécifiques (1 dosage, 1 voie d'administration, 1 caractéristique de patients, 1 type d'événement mesuré d'1 seule façon) augmente le risque de produire des résultats biaisés, de sélectionner des études de mauvaise qualité, sans laisser la possibilité d'une analyse en sous-groupes. Une méta-analyse fait l'hypothèse qu'un traitement présente une efficacité similaire dans l'éventail des articles répondant aux critères de sélection (en termes de population, de traitement, d'événements étudiés).
  - La **recherche documentaire est détaillée et exhaustive** : un **biais de publication** existe lorsque la publication des essais cliniques dépend de la direction des résultats et de leur significativité statistique (à qualité méthodologique identique). En l'absence de prise en compte de résultats non publiés (non significatifs), les résultats de la méta-analyse risquent de surestimer le bénéfice clinique du traitement. Si les auteurs incluent des résultats non publiés dans la méta-analyse, ils doivent évaluer la qualité méthodologique des rapports d'études et des articles de la même façon. Les méta-analyses portant sur un nombre limité d'études avec faible effectif sont les plus susceptibles de biais de publication.
  - **Les études retenues ont un niveau de preuve élevé et sont de bonne qualité méthodologique**. Même si la méta-analyse inclut uniquement des essais thérapeutiques, le chapitre

précédent montre qu'ils n'ont pas tous la même validité et donc la même force de preuve scientifique. Des résultats concordants ont une portée plus forte si ils proviennent d'essais cliniques de bonne qualité méthodologique. Des revues d'études d'observation sur le traitement hormonal substitutif ont montré une réduction du risque cardio-vasculaire importante et concordante entre les études (jusqu'à 50% de réduction), alors que des essais thérapeutiques récents ont établi qu'il s'agit en fait d'une augmentation du risque cardio-vasculaire. Il faut retenir qu'il n'existe pas un moyen unique d'évaluation de la qualité des études, certains utilisant une longue liste d'items, d'autres 3 ou 4 critères.

- **L'évaluation des études est reproductible.** Le jugement des auteurs intervient dans la sélection initiale des études et dans l'évaluation de la qualité des études pour sélectionner les études à garder dans la méta-analyse. Une évaluation indépendante par deux ou plus des auteurs qui est concordante renforce la validité des résultats.

## B - PORTEE CLINIQUE DES RESULTATS

- Quelle est l'hétérogénéité des résultats ? Avant de regarder l'estimation du résultat global, il faut vérifier que les résultats des études sont similaires. Plus les résultats sont différents d'une étude à l'autre, plus le médecin doit s'interroger sur la pertinence de la fusion des données des différentes études. La question se pose alors d'une différence entre résultats liée au hasard :
  - Le médecin peut évaluer rapidement l'hétérogénéité des résultats en regardant si les intervalles de confiance se chevauchent. Plus les intervalles de confiance se chevauchent, plus la fusion des données est justifiée.
  - Un test statistique dit d'hétérogénéité (en fait on teste si les résultats sont homogènes) est produit. Si le test est significatif, les résultats des études sont significativement différents. Cependant un test non significatif ne signifie pas que les résultats sont similaires (notamment si les études sont peu nombreuses et les tailles d'échantillon sont petites, ce qui entraîne un manque de puissance du test).
  - Les raisons de l'hétérogénéité des résultats doivent être explorée (différences entre patients, traitements, événements morbides étudiés).

## L'évaluation thérapeutique et le niveau de preuve (1-11-169)

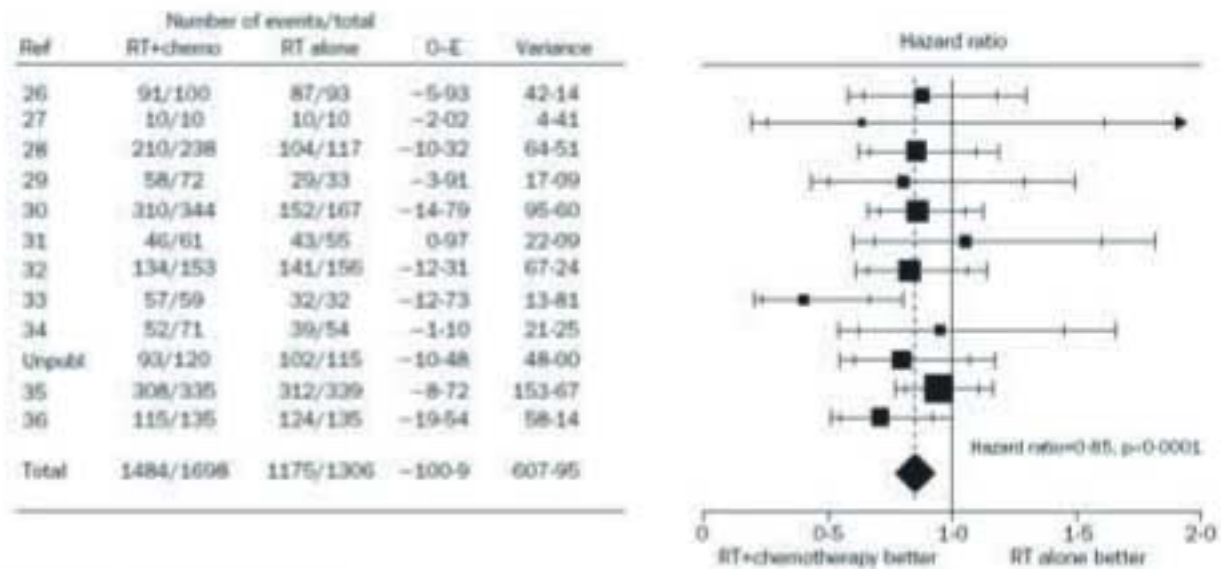


Figure 1: Hazard ratio plot for survival

$\chi^2=10.73$ ,  $p=0.0001$ ; heterogeneity  $\chi^2=13.29$ ,  $p=0.28$ . RT=radiotherapy; Chemo=chemotherapy; O-E=observed minus expected events. Each trial is represented by a square, the centre denoting the hazard ratio for that trial, extremities of horizontal bars denote 95% CI and inner bars 95% CI. The size of the square is directly proportional to amount of information in the trial. The black diamond at the foot of the plot gives the overall hazard ratio for combined results of all trials, the centre denoting the hazard ratio and extremities the 95% CI. Trials are ordered by date of start.

(Source : Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*. 2002;359:1011-8)

- Quel est le résultat d'ensemble de la revue ? Les essais thérapeutiques donnent un résultat quantitatif à partir de données individuelles, alors qu'une méta-analyse donne un résultat quantitatif à partir des résultats des articles revus (parfois à partir des données individuelles de ces articles, ce qui augmente la puissance de l'analyse). Le résultat d'ensemble d'une méta-analyse est une moyenne pondérée des résultats des études. Il tient compte :
  - De la taille de l'échantillon de chaque étude (représentée par la taille du carré dans la figure 1), les échantillons de plus grande taille ayant plus d'importance dans l'analyse.
  - De la qualité des études (pondération=0 pour les études exclues ; parfois, la qualité des études entraîne une pondération permettant une analyse de sensibilité du résultat d'ensemble).
  - De la variabilité de la mesure des événements. Par exemple, les tests de marche peuvent être effectués sur différentes distances. Les résultats sont transformés en une même mesure sans unité (par exemple, la différence entre les groupes traités ou placebo divisée par l'écart-type). Dans l'interprétation du résultat d'ensemble, le médecin peut le transformer inversement vers le type de mesure avec lequel il est familier.
- Enfin, la précision du résultat d'ensemble (intervalle de confiance à 95 %) est interprétée de la même façon que dans le cas d'un essai thérapeutique.

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# PHARMACOLOGIE

## La décision thérapeutique personnalisée. Observance médicamenteuse

I-11-170

Karine LAMIRAUD  
Dr Michaël SCHWARZINGER

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

# La décision thérapeutique personnalisée. Observance médicamenteuse

## Objectifs :

- Argumenter les facteurs qui interviennent lors d'une décision thérapeutique chez un malade donné
- Argumenter l'absence de prescription médicamenteuse et l'introduction ou l'arrêt d'un médicament
- Expliquer les facteurs améliorant l'observance thérapeutique lors de la prescription initiale et de la surveillance

## I - FACTEURS QUI INTERVIENNENT LORS D'UNE DECISION THERAPEUTIQUE CHEZ UN MALADE DONNE

- Plusieurs facteurs interviennent dans une décision thérapeutique :
  - Un diagnostic précis.
  - L'existence d'un ou plusieurs traitements efficaces :
    - \* Dans le cas d'un médicament, le traitement a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché dans cette indication (Résumé des caractéristiques du produit du dictionnaire Vidal).
    - \* Au mieux, il existe des preuves scientifiques établissant l'efficacité thérapeutique dans cette indication :
  - Sous forme de Recommandations pour la Pratique Clinique.
  - Lecture critique du ou des articles scientifiques : 1) validité ; 2) portée clinique des résultats ; 3) les résultats sont-ils applicables à un patient donné (dont le rapport bénéfice-risque pour le patient) ? (Cf. lecture critique).
  - La variabilité individuelle dans la réponse au traitement liée à des différences d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique :
    - \* Terrain à risque (sujet âgé, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, grossesse, allergie).
    - \* Interaction médicamenteuse.
  - La variabilité individuelle dans la réponse au traitement liée à l'observance attendue (cf. ci-dessous).
  - Enfin, l'abstention thérapeutique peut être motivée par :
    - \* L'attente d'un diagnostic précis.
    - \* Un rapport bénéfice-risque défavorable.

- Le dossier médical comporte la réflexion sur le bénéfice-risque d'une intervention médicale (cf. accréditation des établissements de soins et article L 1110-5 de la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de soins).

Article L. 1110-5 - Toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'état d'urgence des interventions que celui-ci requiert, le **droit** de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'**efficacité est reconnue** et qui lui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des **connaissances médicales avérées**. Les actes de prévention, d'investigation ou de soins ne doivent pas, en l'état des connaissances médicales, lui faire courir des risques disproportionnés par rapport au bénéfice escompté.

## II - FACTEURS D'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE

- "Être malade, c'est se soumettre à des règles, obéir à des prescriptions, respecter des consignes, car il faut être un bon malade pour espérer guérir" (Herzlich et Pierret). De nombreux travaux ont confirmé qu'une bonne observance est un facteur majeur de l'efficacité d'un traitement. Par exemple, dans l'infection à VIH, certaines recherches suggèrent même que l'oubli d'un nombre très limité de doses peut suffire pour induire des résistances aux anti-protéases et que le succès virologique est associé à une adhérence au schéma thérapeutique supérieure à 95 %. L'observance doit donc être l'objectif de toute prise en charge thérapeutique. Or, selon les études, le taux de non-observance varie entre 30 et 70 %. Il apparaît donc indispensable de tenir compte du comportement d'observance d'un patient au moment de l'initiation d'un traitement et pendant le suivi thérapeutique.
- Il est habituel de classer les facteurs expliquant qu'un patient est observant, ou, au contraire, non-observant vis-à-vis de son traitement, en variables liées au patient lui-même et à son entourage, à la maladie et à son traitement, ainsi qu'à la relation que le patient entretient avec son thérapeute. Deux approches s'opposent (Moatti et al.) : l'approche "prédictive" cherche les caractéristiques propres des patients qui pourraient expliquer a priori un comportement de non-observance et parfois conduire le thérapeute à différer l'initiation d'un traitement chez certains patients. L'approche "empathique" s'intéresse davantage aux facteurs non prédictibles associés à la non-observance rendant compte du vécu de la personne durant la mise sous traitement (le sentiment d'une dégradation de l'état de santé, la persistance d'un état de dépression, l'absence de confiance envers le médecin, mauvaise perception du rôle des thérapeutiques au cours du traitement).

### A - FACTEURS LIES AU PATIENT ET A SON ENVIRONNEMENT

- Un patient peut être non-observant, parce qu'il ne sait pas ce qu'il doit faire et comment le faire, ou parce qu'il est incapable de le faire, ou parce qu'il n'a pas les moyens de le faire, ou encore parce qu'il ne croit pas qu'il peut le faire, qu'il est utile de le faire, ou enfin parce qu'il croit qu'il est dangereux de le faire, ou que les inconvénients de réaliser ce geste sont plus importants que les bénéfices (adapté de Meichenbaum et Turk).

#### 1. Facteurs socio-démographiques

- La non-observance serait plus fréquente chez les plus **âgés** et les plus **jeunes**. Au-delà de 75 ans, l'observance semble moins bonne dans les pathologies chroniques. Les patients âgés, soumis le plus souvent à la prescription de nombreux traitements, sont davantage sujets à des troubles cognitifs qui constituent un risque majeur de mauvaise observance. A l'autre extrême de la vie, les enfants sont d'autant moins observant que leur maladie apparaît plus tard,

et particulièrement à l'adolescence. La dépendance vis-à-vis des parents, l'inadaptation des formes galéniques commercialisées, le goût érigé en critère majeur d'acceptation constituent autant de facteurs pouvant influencer négativement l'observance. Le non respect de la prescription médicamenteuse peut traduire une phase de révolte chez l'adolescent : le patient refuse alors tout ce qui se rapporte aux soins et la situation peut devenir brutalement dramatique (asthme, diabète insulino-dépendant).

- Si le traitement va à l'encontre des **traditions religieuses ou culturelles du patient**, le risque de non-observance est élevé. Le musulman diabétique peut souffrir des contraintes du rama-dan. Des convictions religieuses spécifiques peuvent intervenir : " la maladie m'atteint pour me punir de tous mes péchés. Je ne peux pas m'opposer à la volonté de Dieu ".
- Un **statut socio-économique défavorable**, l'absence de travail, les difficultés de logement se corrént fréquemment avec la non-observance. Les contraintes de prises médicamenteuses deviennent accessoires pour des patients en exclusion, soumis à des problèmes de précarité, d'alimentation, de toxicomanie...
- Le **degré de scolarisation** joue enfin un rôle ambigu. Si un niveau d'études plus bas est parfois associée à une moins bonne observance, de nombreux auteurs insistent sur l'absence de corrélation entre le niveau de formation des patients et l'observance aux traitements et vont même jusqu'à suggérer que les problèmes de non-observance les plus aigus se rencontreraient chez les intellectuels et les artistes.

## 2. Histoire médicale du patient

- L'usage de **drogue** et la **dépendance** à l'alcool sont deux facteurs prédicteurs d'une faible observance.
- La polypathologie s'accompagne d'une diminution de l'observance chez des patients le plus souvent polymédiqués.
- Le patient peut aussi avoir connu une **expérience antérieure d'effets secondaires** et refuser de risquer ces mêmes désagréments en prenant son traitement.

## 3. Facteurs psychologiques, statut émotionnel et perceptions du patient

- Si certains **traits de caractère** peuvent intervenir, comme le pessimisme, le fatalisme, le scepticisme sur l'intérêt de se soigner voire l'hostilité au traitement, les mesures en termes de traits de personnalité ne permettent pas de prédiction assurée. Dans tous les cas, l'**état émotionnel** du patient induit un décalage entre l'information que lui a donnée le prescripteur et celle qu'il reçoit, puis avec celle qu'il intègre et enfin avec celle qu'il va suivre. Dans l'infection à VIH, l'initiation du traitement s'accompagne la plupart du temps de remaniements émotionnels qui peuvent s'avérer déterminants dans l'observance du traitement. En effet, le patient passe d'un état où l'atteinte est silencieuse à la nécessité d'une prise médicamenteuse contraignante, pluriquotidienne, venant, comme un rappel à l'ordre, réactiver le traumatisme lié à la maladie. La **dépression** et l'**anxiété** sont souvent associées à un risque important de non-observance, notamment dans l'infection à VIH.
- Mais ce sont surtout les  **croyances** du patient qui semblent déterminer l'observance ou la non-observance thérapeutique. Il s'agit de la représentation que le patient se fait de sa maladie, de son traitement, de sa vulnérabilité, de sa capacité à se soigner, du pouvoir réel de la médecine à changer le cours des choses. Par exemple, les raisons invoquées justifiant l'absence de prise du traitement sont la crainte de la dépendance et le fait que la prise d'un médicament est un signe de faiblesse. L'efficacité perçue des traitements joue un rôle ambigu : le patient arrête le traitement soit parce qu'il se considère comme guéri, soit parce qu'il juge le traitement inutile et inefficace. La plupart des modèles socio-cognitifs qui tentent d'expliquer le phénomène de non-observance impliquent de manière significative les croyances des patients.



#### 4. le rôle de l'entourage du patient

- L'isolement social ou l'absence de soutien social perçu sont associés à de bas niveaux d'observance pour certaines pathologies mentales et aussi pour l'infection à VIH. Le lien social tel qu'il est vécu et pratiqué en situation de maladie chronique paraît bien être un élément régulateur essentiel de l'adhésion thérapeutique.
- En revanche, l'expérience des autres en matière de soins favorise rarement l'observance. Rien n'est plus dangereux en effet pour l'observance qu'un témoignage tel que " je l'ai déjà pris et ça ne m'a rien fait " d'un des proches...

### B - FACTEURS LIES A LA PATHOLOGIE ET AUX SYMPTOMES

- Le taux de non-observance des prescriptions est différent selon l'affection traitée.
- La seule association démontrée dans la littérature entre non-observance et **nature de la pathologie** concerne le malade schizophrénique, en particulier paranoïde. Le malade psychiatrique est sans doute celui qui présente les taux d'observance les plus bas.
- Le type de la maladie intervient aussi à l'évidence selon qu'il s'agit d'une maladie **aiguë ou chronique**. Les difficultés à suivre avec assiduité les prescriptions médicamenteuses sont plus fréquentes au cours des maladies chroniques justifiant un traitement prolongé.
- Un autre élément à considérer est la présence ou l'absence de **symptômes** désagréables, aisément reconnaissables par le patient, et dont il ressent qu'ils disparaîtront s'il suit les recommandations médicales. En leur présence, nous pouvons anticiper une bonne observance. Au contraire, pour les maladies asymptomatiques, comme le diabète, l'hypertension artérielle ou le VIH, le risque de non-observance est majeur.
- Il faut envisager ici les **niveaux de prévention** que vise la thérapeutique. Comme le fait remarquer Canguilhem, " on soigne davantage la maladie, dans laquelle une maladie donnée risque de vous précipiter, que la maladie elle-même. Le diabète ce n'est pas grave si c'est la glycosurie seulement. Mais le coma, mais la gangrène ? L'hémophilie, vraiment ce n'est rien, tant qu'il ne survient pas de traumatisme ". Plus précisément, la prévention primaire a pour objectif d'éviter une complication d'une maladie (par exemple, éviter qu'un taux élevé de cholestérol entraîne une maladie des coronaires), la prévention secondaire vise à empêcher, après un premier accident, une deuxième manifestation de la maladie (par exemple un deuxième infarctus). Il n'est pas étonnant de constater que les phénomènes de non-observance se rencontrent dans les maladies asymptomatiques traitées au stade de la prévention primaire de leurs complications.

### C - FACTEURS LIES AU TRAITEMENT

#### 1. Les caractéristiques apparentes du traitement

- De façon générale, plus un traitement est complexe, plus la non-observance est probable et importante. Les problèmes d'observance dans les traitements antirétroviraux tiennent à la complexité des schémas thérapeutiques. Un nombre élevé de prises journalières nuit à l'observance. L'administration en une prise quotidienne évite les oublis. Le traitement simplifié dont la forme prototype est " une dose par jour " n'est cependant pas la panacée. Une étude comparative sur l'observance des prescriptions d'antidépresseurs de patients en ambulatoire le démontre. Parmi trois schémas de traitement (A : une prise par jour ; B : trois prises ; C : libre choix entre A et B), le meilleur taux d'observance concerne les patients qui choisissent volontairement trois prises dans le groupe C.
- Au-delà des paramètres liés aux modalités de prise du traitement, la complexité du traitement inclut également l'ensemble des gestes associés : par exemple, la complexité du traitement par l'insuline du diabète a été soulignée, et l'observance peut être différente selon que l'on envisage l'injection de l'insuline, les mesures de la glycémie, ou l'adaptation de la dose

d'insuline. C'est cette dernière qui fait défaut le plus souvent, anéantissant ainsi les efforts considérables (par exemple, quatre injections d'insuline et quatre mesures de la glycémie par jour) consentis par les patients dans la gestion d'un bon équilibre du diabète (Lombrail et al.).

- La **forme galénique** des médicaments pourrait également jouer un rôle. L'observance est meilleure lorsque le médicament doit être administré par injection plutôt que par prise orale. Les capsules ont la réputation d'être plus fortes que les comprimés. La durée du traitement joue aussi probablement un rôle, les prescriptions étant mieux respectées en début de traitement.
- Le coût du traitement peut enfin constituer un frein à l'observance si la dépense n'est pas complètement socialisée.

## 2. Conséquences de la prise du médicament

- Les **effets indésirables** constituent un obstacle majeur à l'observance et sont la principale cause d'arrêts des traitements. Lorsqu'ils sont importants, ils peuvent suffire à décourager des patients a priori décidés à une complète observance.
- Enfin, ce sont les traitements qui mettent en jeu des modifications du style de vie qui exposent le plus à la non-observance : il est bien plus difficile d'accepter de suivre un régime, de faire de l'exercice, ou d'arrêter de fumer que de prendre des comprimés, et, du point de vue du soignant, il est plus facile (et plus rapide) de prescrire des comprimés qu'un régime alimentaire, ou de convaincre de l'importance de l'exercice ou de l'arrêt du tabac.

## D - FACTEURS LIES AU SYSTEME DE SOINS, A LA RELATION PATIENT/ MEDECIN

- Certains facteurs de la relation médecin-malade sont associés à l'observance : la perception par le patient du caractère amical, proche, du soignant, le sentiment qu'il est traité avec respect et estime, qu'il participe aux décisions, que l'on tient compte de ses attentes, qu'on l'écoute, que le soignant est attentif à son cas, que le soignant lui donne des explications, essaie de le motiver, enfin qu'il existe une relation de confiance (Meichenbaum et Turk).
- **L'adhésion des médecins** et des soignants au traitement qu'ils proposent est une condition importante de l'adhésion thérapeutique des patients. La **stabilité** et la **qualité de la relation** médecin-malade participent aussi à l'élaboration, à la mise en place et au suivi de la thérapeutique. L'observance est étroitement liée à la **confiance** du patient dans son thérapeute, à son désir actif de connaître son opinion et à la satisfaction pendant la consultation. Cela nous amène à souligner l'importance des **explications** qui doivent accompagner la prescription médicale. La prescription d'un médicament devrait comporter non seulement le nom du médicament, mais aussi son but, la manière de l'administrer, la dose à chaque repas et le nombre de prises quotidiennes, ce qu'il faut faire en cas d'oubli du comprimé, les effets secondaires possibles, la durée du traitement, en insistant par exemple, le cas échéant, sur le fait que le médicament doit être poursuivi même en cas de disparition des symptômes. L'observance thérapeutique est fortement corrélée à la quantité d'informations données par le médecin. Plus d'un patient sur deux suit correctement le traitement qui lui a été prescrit quand il a reçu des instructions précises sur celui-ci de la part de son médecin, alors que moins d'un patient sur trois agit de même alors qu'il n'a pas ou peu reçu de recommandations sur ce traitement. Dans le cas où le traitement nécessite l'acquisition de conduites à tenir plus complexes, par exemple dans le cas du traitement du diabète ou de l'asthme, de véritables programmes d'éducation ont été développés, dans le cadre d'une véritable éducation thérapeutique.
- **En résumé**, la non-observance risque surtout de survenir chez le patient polymédiqué, consommateur régulier d'alcool ou de drogues, souffrant d'une affection psychiatrique, en cas de maladie chronique, peu symptomatique, nécessitant un traitement complexe, à forte toxicité, de nature plus préventive que curative et impliquant des changements de style de

vie. La perception par le patient de sa maladie, de son traitement, du médecin et de l'environnement, constitue le fondement de son comportement. En revanche peu de relations convaincantes ou des relations contradictoires ont été trouvées entre l'observance et l'âge des patients, le sexe, l'appartenance ethnique, les traits de personnalité, ou encore le niveau d'éducation. L'efficacité perçue du traitement joue aussi un rôle incertain.

### Références

- ▲ Becker M. H. (1985). Patient adherence to prescribed therapies, *Medical Care*, 23, 539-555.
- ▲ Becker MH, Maiman LA. Strategies for enhancing patient compliance. *Community Health Stud* 1980 ; 6 : 113-15
- ▲ Canguilhem G. Le normal et le pathologique, Presse Universitaire de France, Collection Quadrige, p.
- ▲ Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. The John Hopkins University Press, Baltimore, 1979.
- ▲ Herzlich C. " Malades d'hier, malades d'aujourd'hui ", Payot, Paris, 1984.
- ▲ Meichenbaum D, Turk DC. Facilitating treatment adherence, a practitioner's guidebook, Plenum Press, New York and London, 1987, pp41-68.
- ▲ Moatti JP, Spire B, Duran S. (2000), Un bilan des recherches socio-comportementales sur l'observance des traitements dans l'infection à VIH : au-delà des modèles biomédicaux ? *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2000, 48 : 182 – 197.

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# EXERCICE MÉDICAL

## Loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales

**HP-13**

Dr Paul FORNES  
Praticien Hospitalier

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

# Loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales

## DÉFINITIONS

---

- On entend par recherche biomédicale sur les personnes tout « **essai ou expérimentation organisé et pratiqué sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales** ».
- La loi du 20 décembre 1988, dite « loi Huriet », modifiée en 1990, 1991, 1994 et 1996 distingue :
  - Les recherches biomédicales sans finalité thérapeutique, qu'elles portent sur des personnes malades ou non.
  - Les recherches biomédicales à finalité thérapeutique directe.
- Le texte ne se limite pas aux essais médicamenteux. Ainsi, toutes les recherches, qu'elles soient cliniques, biologiques ou chirurgicales entrent dans le champ d'application de la loi.
- En revanche, sont implicitement exclus du texte de la loi, les actes d'investigation et d'intervention pratiqués sur le malade dans un but diagnostique et thérapeutique lorsque leurs conséquences sont a priori connues par l'état de la science.
- Le bon sens et la bonne foi définissent ce qui relève d'une pratique médicale réalisée dans le seul intérêt du malade concerné.
- Les études rétrospectives de nature biologique, clinique ou épidémiologique n'entrent pas dans le cadre de la loi du 20 décembre 1988.
- Néanmoins, toutes les études comportant l'examen des caractéristiques génétiques des sujets ou leur identification par empreintes génétiques doivent être menées dans le cadre de cette loi, même si ces examens sont réalisés sur des déchets opératoires. En revanche, aucun consentement n'est exigé pour des examens pratiqués sur des éléments ou des déchets opératoires susceptibles d'aucune identification.
- Le texte s'adressant à « **l'être humain** », il faut exclure de son application les recherches menées sur des personnes décédées. Les dispositions de la loi du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain s'appliquent alors.

- Une exception à ce principe général a été apportée par la loi n° 94-630 du 25 juillet 1994. Celle-ci a rangé les recherches menées sur des personnes en état de mort cérébrale dans le champ d'application de la loi du 20 décembre 1988, parmi les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct.
- Les recherches sur l'embryon, qui ne sont autorisées qu'à titre exceptionnel, relèvent de la loi du 29 juillet 1994 et non de la loi du 20 décembre 1988.
- Le « **développement des connaissances** » concerne la recherche permettant d'aller au-delà de ce qui est connu, ou au-delà de l'« état de l'art » tel qu'appliqué dans la pratique médicale.
- Les conséquences d'une pratique médicale menée selon l'état des connaissances sont a priori prévisibles, alors que celles d'une recherche biomédicale ne sont qu'attendues avec l'incertitude inhérente à toute innovation.
- Il est donc raisonnable d'entendre par recherche biomédicale toute démarche, innovante ou non, structurée et prospective, destinée à accroître les connaissances sur :
  - L'homme sain ou malade, sa physiologie et les mécanismes physiopathologiques.
  - Les produits ou interventions susceptibles de lui être appliqués.
- La standardisation des procédures employées et l'organisation de la recherche doivent être décrites dans un protocole.
- Une démarche expérimentale non structurée est par définition non scientifique et peut relever du domaine de la faute professionnelle selon les circonstances appréciées par le juge.
- Les questions que doit se poser tout praticien voulant mener une activité scientifique sont :
  - Y a-t-il atteinte à l'intégrité des personnes ?
  - Y a-t-il un risque particulier ou des contraintes supplémentaires induites par ce protocole ?
  - Les traitements sont-ils attribués selon une procédure expérimentale ?
  - Y a-t-il une modification de la prise en charge normale du patient et de sa relation avec le médecin traitant ?
- Une réponse positive à l'une de ces questions fait présumer que la recherche concernée relève de la loi du 20 décembre 1988.
- On entend par recherches avec bénéfice individuel direct les investigations et manœuvres innovantes, diagnostiques ou thérapeutiques, conduites sur des personnes ayant donné leur consentement et susceptibles d'en bénéficier. La grande majorité des recherches diagnostiques ou thérapeutiques, qu'elles soient médicales ou chirurgicales, entre dans ce cas de figure.
- On entend par recherches sans bénéfice individuel direct toutes celles qui portent sur des personnes volontaires malades ou saines, acceptant de participer à une évaluation dont on sait qu'elles ne tireront pas de bénéfice immédiatement personnel. Il peut s'agir d'essais pour connaître le devenir et le métabolisme d'un nouveau médicament ou pour en apprécier la dose maximale tolérée, en fonction de l'âge, de l'existence d'une pathologie rénale ou hépatique, ou de toute autre situation physiopathologique. Pour les recherches sans bénéfice individuel direct, la loi ne fait pas de distinction entre les essais menés sur les volontaires sains et ceux réalisés sur des personnes malades.

- Dans le cas des essais cliniques, les recherches de phase I sont classées sans bénéfice individuel direct. Les essais de phases II et III sont considérés le plus souvent comme étant avec bénéfice individuel direct. S'agissant des essais de phase IV, le choix doit être guidé par l'objectif de la recherche, et l'on peut schématiser les situations en proposant que les essais :
  - À but cognitif, pharmacocinétique, pharmacodynamique ou d'évaluation de tolérance sont à considérer comme étant sans bénéfice individuel direct.
  - Alors que ceux visant à évaluer l'efficacité, l'utilité du traitement ou une stratégie thérapeutique sont avec bénéfice individuel direct.
- En dehors des essais de médicaments, on constate que de nombreuses recherches dans les domaines épidémiologique, génétique, physiologique et physiopathologique entrent dans le cadre des recherches sans bénéfice individuel direct.
- Un placebo ne peut figurer dans une recherche à but thérapeutique que lorsqu'il n'y a pas de traitement de référence efficace. L'introduction d'un groupe placebo dans un essai thérapeutique pourrait induire des difficultés d'interprétation quant à sa classification (avec ou sans bénéfice individuel direct ?).
- Néanmoins, toute personne incluse dans un tel essai peut se voir attribuer, par la procédure de randomisation, le traitement à évaluer. De plus, il a été montré que dans les essais thérapeutiques bien conçus, tous les malades, y compris ceux recevant un placebo, bénéficient d'un meilleur pronostic, cela en raison entre autres d'une surveillance accrue. Ces essais peuvent donc être placés dans la catégorie des recherches avec bénéfice individuel direct.
- Toutefois, un placebo peut être administré lors d'études chez des volontaires sains (essais de phase I, études de physiologie) classées dans la catégorie des recherches sans bénéfice individuel direct.

## A/ Essais cliniques

- Ce sont de tous les essais systématiques d'un médicament chez l'homme, qu'il s'agisse de volontaires malades ou sains, afin d'en mettre en évidence ou d'en vérifier les effets et (ou) d'identifier tout effet indésirable et (ou) d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour en établir l'efficacité et la sécurité d'emploi.
- Bien que le texte de loi ne concerne pas exclusivement les essais cliniques des médicaments, ces derniers représentent la majorité des recherches biomédicales déclarées aux autorités sanitaires.
- Pour cette raison, il est utile de rappeler les quatre phases qui composent le développement d'un médicament.

### 1. Phase I

- Il s'agit du tout premier contact entre l'homme et un produit chimique à potentialité thérapeutique.
- Cette phase a pour but essentiel d'apprécier la tolérance chez l'homme du médicament, en fonction de la dose et de la voie d'administration. Une première évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la molécule est habituellement conduite simultanément.

- En règle générale, il n'y a pas, dans cette phase, de bénéfice individuel direct.
- La phase I doit être réalisée sur des personnes volontaires saines, sauf très rares exceptions lorsque le produit est à l'évidence toxique. C'est le cas, par exemple, des produits anticancéreux.

## 2. Phase II

Elle se divise en deux parties :

- La phase II A, qui a pour but de confirmer chez l'homme les propriétés pharmacologiques potentiellement thérapeutiques observées chez l'animal.
  - Elle vise donc à étudier les propriétés pharmacodynamiques et à compléter la connaissance de la pharmacocinétique de la molécule.
  - Ces essais portent habituellement sur un petit effectif de personnes, le plus souvent volontaires sains.
  - À titre d'exemple, nous citerons un essai évaluant l'effet inhibiteur bêta-adrénergique d'un bêtabloquant chez l'homme sain avec étude de la relation dose-effet.
- Les essais de phase II B, qui visent à montrer l'efficacité thérapeutique du nouveau médicament sur des petits groupes homogènes de malades souffrant de la pathologie visée.
  - Ces essais de courte durée tentent de déterminer la posologie efficace et d'étudier les relations effets/concentrations circulantes ainsi que d'identifier les principaux effets indésirables survenant à court terme.
- Pour les essais de phase II A, il ne peut y avoir de bénéfice individuel direct.
- En fonction de la pathologie traitée, de l'objectif de l'essai et de la durée de traitement, les essais de phase II B pourront être classés avec ou sans bénéfice individuel direct.

## 3. Phase III

- Connaissant la posologie efficace, ces essais visent à confirmer les propriétés thérapeutiques sur des effectifs de patients plus importants et avec des durées d'exposition au médicament plus prolongées.
- Les essais de phase III permettent d'établir le ratio bénéfices/risques du médicament, notamment par une meilleure appréciation de son profil de tolérance à moyen et long termes (analyse des effets indésirables).
- La phase III permet aussi d'établir des recommandations sur l'usage du futur médicament dans des populations à risque grâce aux résultats d'études spécifiques (interactions médicamenteuses, influence de l'âge,...)
- Enfin, des essais comparatifs versus un produit de référence sont souvent menés en phase III pour comparer leur efficacité ou leur sécurité d'emploi.
- Les essais de phase III sont les plus nombreux, et il y a le plus souvent un bénéfice individuel direct pour les personnes qui y participent.
- À la fin de la phase III, le médicament est évalué par la Commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM) du ministère des Affaires sociales, de la Santé et de la Ville. Il peut alors devenir une spécialité pharmaceutique commercialisée.



#### 4. Phase IV

- Il s'agit d'essais réalisés après la mise sur le marché du médicament : on peut donc parler d'essais post-AMM.
- L'objectif des essais de phase IV est :
  - soit de mieux connaître le profil d'effets indésirables de la molécule : il s'agit alors d'un essai de type pharmacovigilance.
  - soit de mieux évaluer l'intérêt thérapeutique du nouveau médicament ou sa place dans les stratégies thérapeutiques.
- Ces essais doivent être réalisés dans les conditions habituelles d'emploi, c'est-à-dire sur la base des informations présentes dans le résumé des caractéristiques du produit adopté lors de l'AMM.
- Ces essais, qui se font souvent en collaboration avec les centres régionaux de pharmacovigilance, nécessitent des effectifs de patients très importants.
- En revanche, si un essai mené en post-AMM a pour objectif d'étudier : une nouvelle indication, un nouveau mode d'administration, une nouvelle posologie ou une nouvelle association. Cet essai ne devra pas être considéré comme un essai de phase IV mais comme l'essai d'un nouveau principe actif (essai de phase II ou III).

### B/ Investigations cliniques

- Il s'agit de recherches biomédicales définies comme toute étude systématique sur les sujets humains entreprise pour vérifier la sécurité et les performances d'un dispositif médical particulier, dans les conditions normales d'utilisation.
- On notera qu'un dispositif médical est « tout instrument, appareil, équipement, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel pour le bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins :
  - de diagnostic, de prévention, de contrôle ou d'atténuation d'une maladie ;
  - de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou compensation d'une blessure ou d'un handicap ;
  - d'étude ou de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique ;
  - de maîtrise de la conception ;et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

### C/ Autres recherches

- Dans cette catégorie figurent les recherches, parfois dénommées « études », menées dans le domaine de la génétique, de la physiologie et de la physiopathologie.
- Les études thérapeutiques non médicamenteuses qui englobent les recherches chirurgicales, comportementales, de radiothérapie, etc., entrent dans ce cadre.
- Il en est de même des études épidémiologiques comportant des actes invasifs.

## PROCÉDURE D'UNE RECHERCHE BIOMÉDICALE

---

### A/ Le promoteur

- Le promoteur est une personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain qu'il en ait ou non la paternité intellectuelle.
- Il n'y a pas de qualification professionnelle spécifique requise pour être promoteur.
- Il n'y a habituellement qu'un promoteur pour une seule et même recherche. Toutefois, il peut arriver que plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche, cela d'un commun accord. Il est alors possible de désigner un chef de file. Cette désignation n'est pas obligatoire. Plusieurs partenaires peuvent s'associer pour devenir copromoteurs avec un partage des charges (convention de copromotion).
- Selon les termes de la loi, il n'est pas possible de prendre la qualité de promoteur de manière tacite. Cette qualité résulte d'une manifestation expresse de volonté, l'envoi de la lettre d'intention à l'autorité administrative compétente.
- Par conséquent, un médecin qui souhaite entreprendre une recherche sous la responsabilité de son établissement doit demander à son directeur que l'établissement assume expressément la qualité de promoteur. Cette qualité ne pourra résulter que d'une « lettre d'intention » envoyée par le directeur au ministre.
- Le plus souvent, le promoteur est une personne morale, industriel de la santé (ex. : laboratoire pharmaceutique, constructeur de matériel biomédical...).
- Il peut être aussi un grand organisme de recherche (ex : INSERM, CNRS...) ou de soins (ex : AP-HP, autre établissement de santé public ou privé).
- Il est important, dans l'intérêt même de la science, qu'un médecin, employé par de tels organismes, puisse faire prendre l'initiative d'une recherche par son organisme. Il ne peut engager de lui-même son organisme de rattachement à devenir promoteur. Il doit solliciter de celui-ci une décision expresse.
- Rien ne s'oppose en principe à ce qu'un promoteur soit en même temps investigateur sous réserve qu'il soit médecin et satisfasse à toutes les obligations de l'une et l'autre des fonctions précisées par la loi. Cependant l'AP-HP n'est pas favorable à ce qu'un médecin hospitalier relevant d'elle cumule, pour une même recherche, les qualités de promoteur et d'investigateur.

### 1. Procédure

#### a) *Préalablement à la recherche*

- Il prend l'initiative de la recherche.
- Il choisit le ou les investigateurs.
- Il leur fournit le dossier préclinique et le protocole de recherche.
- Il souscrit un contrat d'assurance responsabilité civile.
- Il verse au ministre chargé de la Santé le droit fixe dû pour la consultation du Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB).
- Il adresse une lettre d'information au directeur de l'établissement.
- Il adresse une lettre d'information au pharmacien de l'établissement si la recherche porte sur un médicament.

- Il fournit gratuitement les produits ou médicaments, objets de la recherche.
- Il signe une convention et un protocole financier avec le directeur de l'établissement, avec prise en charge de tous les frais supplémentaires liés à la recherche.
- Il adresse une lettre d'intention à l'autorité administrative compétente (lettre recommandée avec accusé de réception) en y joignant l'avis du CCPPRB rendu à l'investigateur.

#### **b) En cours de recherche**

- Il rembourse les frais exposés par les personnes qui se prêtent à la recherche.
- Il transmet à l'autorité administrative compétente toute information relative à un fait nouveau concernant le déroulement de la recherche ou le développement du produit ou du dispositif faisant l'objet de la recherche, lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.
- Il informe l'autorité administrative compétente en cas d'événement grave ou d'arrêt prématuré du protocole.
- Il informe l'autorité administrative compétente en cas de modification substantielle de la recherche.
- Il assume, en tant que responsable présumé, l'indemnisation d'éventuelles conséquences dommageables de la recherche pour les personnes qui s'y prêtent et pour leurs ayants droit.

## **B/ L'investigateur**

### **1. Généralités**

- L'investigateur réalise la recherche avec son équipe. L'investigateur est toujours une personne physique, docteur en médecine, qui dirige et surveille la réalisation de la recherche.
- L'investigateur soumet un dossier au CCPPRB. Il justifie d'une expérience appropriée qui est appréciée par le CCPPRB.
- Lorsque plusieurs investigateurs participent à la même recherche, le promoteur désigne un investigateur coordonnateur qui, seul, soumet le projet au CCPPRB ou à l'un des CCPPRB compétents pour la région où il exerce son activité médicale. Il ne peut être sollicité qu'un seul avis par projet de recherche.
- À l'hôpital public, l'investigateur qui n'est pas chef de service doit informer son chef de service du projet de recherche qu'il a l'intention de mener.
- L'investigateur hospitalier qui mène une recherche mise en place par un promoteur privé, tel qu'un laboratoire pharmaceutique, peut passer avec celui-ci un contrat de droit privé concernant la contrepartie de son expertise ou d'un travail intellectuel.
- Ce contrat définissant les honoraires de l'investigateur est licite à condition que :
  - Le montant des honoraires ne soit pas calculé proportionnellement à un nombre d'actes ou de prestations effectués par l'investigateur.
  - La convention soit soumise pour avis au Conseil de l'Ordre des médecins (départemental ou national, selon l'étendue de la recherche).
  - Elle ait été notifiée au directeur de l'hôpital lorsque la recherche est effectuée dans un établissement de santé.
- Il est tenu, comme toutes les personnes appelées à collaborer aux essais, au secret professionnel. À cet égard, il ne peut donner, sans l'accord du promoteur, des informations sur la recherche qu'au ministre chargé de la Santé et aux médecins et pharmaciens inspecteurs de la santé. Aucun commentaire sur les essais ne peut être fait sans l'accord conjoint du promoteur et de l'investigateur.

- Pour les recherches sans bénéfice individuel direct, les lieux de leur réalisation sont, pour des raisons de sécurité, soumis à une réglementation stricte. Ces lieux doivent être bénéficiaires d'une autorisation délivrée par le ministre chargé de la Santé et être soumis au contrôle préalable d'un médecin et d'un pharmacien inspecteur de la Santé
- Dans le domaine des recherches sur le médicament, trois sous-types d'autorisation de lieux sont à considérer :
  - Lieux de type A, où les recherches, réalisées dans le cadre des activités habituelles d'un service de soins hospitaliers, sont conduites sur des volontaires malades exclusivement ; ces autorisations sont accordées aux services de soins hospitaliers et limitent les recherches à la spécialité du service.
  - Lieux de type B, où les recherches conduites sur le volontaire sain, portant sur la tolérance, la pharmacodynamie, la pharmacocinétique incluant la biodisponibilité et la bioéquivalence doivent être effectuées dans un cadre approprié. Ces recherches sont menées sous la responsabilité d'un pharmacologue expérimenté.
  - Lieux de type AB où les recherches, réalisées dans le cadre des activités habituelles d'un service de soins hospitaliers, sont conduites sur des volontaires malades ou sains. Le responsable de la recherche est un clinicien, mais, pour les recherches sur les volontaires sains, il est assisté par un pharmacologue. Le domaine d'activité est limité à la spécialité du service.
- Un cas particulier est constitué par les recherches sans bénéfice individuel direct utilisant des radiations ionisantes, qui sont autorisées par la loi n° 94-43 du 18 janvier 1994. Ce type de recherches portant essentiellement sur la cinétique doit être effectué dans des locaux appropriés répondant aux normes exigées par la réglementation en vigueur en matière de radiations ionisantes. La recherche doit être réalisée sous la responsabilité d'un médecin qualifié en médecine nucléaire avec la présence obligatoire dans l'équipe médicale d'un pharmacologue et d'un réanimateur. Ces lieux font l'objet d'une autorisation ministérielle spécifique.
- L'autorisation donnée pour un lieu de recherche sans bénéfice individuel direct est liée indissociablement aux locaux et au responsable du lieu d'investigation clinique. L'autorisation n'est donc pas transférée automatiquement lorsque le chef d'un service titulaire de cette autorisation est affecté dans un autre établissement. Lors du changement d'un chef de service titulaire d'une autorisation, le nouveau responsable du service doit, par ailleurs, faire confirmer l'autorisation antérieure par les services compétents du ministère de la Santé (DRASS).

## 2. Obligations de l'investigateur

### a) *Préalablement à la recherche*

- Il doit être docteur en médecine.
- Il informe son chef de service hospitalier du projet de recherche.
- Il soumet le projet au CCPPRB.
- Il aide à la négociation d'une convention et d'un protocole financier entre le promoteur et le directeur de l'établissement

### b) *En cours de recherche*

- Il recueille le consentement exprès des personnes qui se prêtent à la recherche.
- Il est tenu au secret professionnel et ne peut donner, sans l'accord du promoteur, des informations sur la recherche qu'au ministre chargé de la Santé et aux médecins et pharmaciens inspecteurs de la Santé.
- Il demande un avis complémentaire au CCPPRB en cas de modification substantielle de la recherche.
- Il informe le promoteur de tout événement indésirable grave survenant au cours de la recherche.

## C/ La personne qui se prête à une recherche biomédicale

- La personne qui se prête à une recherche bio-médicale peut être malade ou saine.
- Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci, doit être recueilli après que l'investigateur – ou un médecin qui le représente – lui a fait connaître :
  - L'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée.
  - Les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme.
- Il informe la personne dont le consentement est sollicité de son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité.
- À titre exceptionnel, lorsque dans l'intérêt d'une personne malade le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé, l'investigateur peut, dans le respect de sa confiance, réserver certaines informations liées à ce diagnostic. Dans ce cas, le protocole de la recherche doit mentionner cette éventualité.
- Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité.
- Le consentement est donné par écrit, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers. Ce dernier doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur.
- Toutefois, en cas de recherches biomédicales à mettre en œuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole présenté à l'avis du comité instauré par l'article L. 209-11 du présent code peut prévoir que le consentement de cette personne ne sera pas recherché et que seul sera sollicité celui des membres de sa famille sont présents, dans les conditions prévues ci-dessus. L'intéressé sera informé dès que possible et son consentement lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche.

### 1. Le consentement

- Son consentement éclairé qui est requis avant toute investigation de recherche biomédicale a notamment pour but de la protéger de toute expérimentation menée sur elle à son insu. Le texte de la loi ne fait pas mention du terme « volontaire ». On trouve cependant cette appellation dans le décret du 27 septembre 1990, dans sa partie relative aux recherches sans bénéfice individuel.
- Le consentement accordé par la personne qui se prête à la recherche n'a pas valeur d'engagement définitif et lui permet de se retirer à tout moment de l'essai sans perdre le bénéfice de ses droits pour le présent ou pour l'avenir.
- La personne doit être informée de :
  - l'objectif de la recherche ;
  - la méthodologie ;
  - la durée ;
  - les bénéfices attendus ;
  - les contraintes ;
  - les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche ;

- l'avis du comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale ;
  - dans le cas d'une recherche sans bénéfice individuel direct, son inscription dans le fichier national établi et géré par le ministère de la Santé.
- À titre exceptionnel, l'investigateur peut réserver certaines informations :
    - Liées au diagnostic lorsque, dans l'intérêt d'une personne malade, ce diagnostic ne doit pas lui être révélé.
    - Liées, dans le cas d'une recherche en psychologie menée sur des volontaires sains et ne présentant aucun risque sérieux, à l'objectif de la recherche, à sa méthodologie et à sa durée. L'investigateur peut, dans ce cas, se limiter à une information succincte sur cet objectif, cette méthodologie et cette durée. Une information complète doit cependant être donnée aux personnes s'étant prêtées à la recherche à l'issue de celle-ci.
  - La loi précise les formes selon lesquelles la personne, ainsi informée, doit consentir.
    - Il s'agit d'un consentement personnel et préalable à la réalisation de la recherche. Ce consentement doit être libre, éclairé et exprès.
    - Il doit être donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers.

## 2. Personnes spécialement protégées

- Le mineur.
- Le majeur protégé par la loi (sauvegarde de justice, curatelle, tutelle).
- La personne séjournant au sein d'un établissement sanitaire ou social.
- Le malade en situation d'urgence.
- La personne privée de liberté par une décision judiciaire ou administrative.
- La femme enceinte, parturiente ou qui allaite.
- La personne non affiliée à un régime de Sécurité sociale ou non bénéficiaire d'un tel régime.
- La personne hospitalisée sans son consentement, à la demande d'un tiers ou en vertu d'une hospitalisation d'office.
- La personne en état de mort cérébrale.

## D/ Le Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB)

- Le CCPPRB donne son avis sur les conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes.
- Le CCPPRB joue un rôle clé dans la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales. Doté de la personnalité juridique, il est en droit entièrement indépendant de l'hôpital.
- Les CCPPRB sont composés de manière à garantir leur indépendance et la diversité des compétences dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques. Leurs membres sont nommés par le Préfet de région.

- Dans chaque région, le ministre chargé de la santé agréé un ou, selon les besoins, plusieurs CCPPRB, uniquement compétents, en principe, dans la région où ils ont leur siège. Toutefois, les comités peuvent avoir un champ de compétence étendu à plusieurs régions.
- Seules les personnes indépendantes du promoteur et de l'investigateur peuvent valablement participer à une délibération du CCPPRB.
- Avant de réaliser une recherche sur l'être humain, tout investigateur (ou investigateur coordonnateur en cas d'étude multicentrique) est tenu d'en soumettre le projet à l'avis de l'un des CCPPRB compétents dans la région où il exerce son activité. Il ne peut solliciter qu'un seul avis par projet de recherche. La liste des informations communiquées par l'investigateur au CCPPRB est réglementairement fixée.
- Le délai de réponse du CCPPRB est de cinq semaines au plus si le dossier est complet. L'avis du CCPPRB doit être formulé par écrit et motivé en cas de refus.
- Cet avis est réglementairement transmis par le promoteur, et non par l'investigateur, à l'autorité administrative compétente.
- Le CCPPRB peut émettre un avis favorable à la réalisation d'une recherche sous réserve de la transmission d'informations complémentaires par l'investigateur, pendant le déroulement de cette recherche.
- À la suite de cette transmission, le comité peut maintenir ou modifier son avis. Son délai de réponse est de cinq semaines au plus. L'avis du comité doit être, dans ce cas, transmis par le promoteur à l'autorité administrative compétente, dans la semaine de sa réception.
- Les projets ayant fait l'objet d'un avis défavorable sont communiqués à l'autorité administrative compétente par le CCPPRB. Ils ne peuvent être mis en œuvre avant un délai de deux mois à compter de leur réception par l'autorité administrative compétente.
- L'avis du CCPPRB apparaît ainsi comme une étape essentielle de la recherche incitant l'investigateur à présenter un dossier complet et clair qui tient scrupuleusement compte des exigences décrites à l'article R. 2029.
- Contenu du dossier
- Identité du promoteur de la recherche et du fabricant du médicament ou matériel testé.
- Titre et objectif de la recherche.
- Informations utiles sur le produit, matériel ou méthode expérimenté.
- Identité et expérience du ou des investigateurs.
- Synthèse du dernier état des connaissances sur le sujet.
- Protocole de la recherche.
- Informations sur le ou les lieux de la recherche.
- Nature des informations communiquées aux investigateurs.

- Références des autorisations pour le médicament produit ou des certificats de conformité pour le matériel expérimenté.
- Informations qui seront données aux personnes qui se prêtent à la recherche :
  - Objectif de la recherche, méthodologie, durée.
  - Bénéfices attendus, contraintes et risques prévisibles.
  - Droit de refus ou de retrait du consentement.
- Modalités de recueil du consentement, y compris les documents qui seront remis aux personnes qui se prêtent à la recherche.
- Copie de l'attestation d'assurance souscrite par le promoteur de la recherche.
- Pour les recherches sans bénéfice individuel direct :
  - Autorisation pour chaque lieu de recherche.
  - Montant des indemnités éventuellement dues aux personnes qui se prêteront à la recherche.
  - Durée de la période d'exclusion.

### **E/ Le pharmacien de l'établissement où s'effectue la recherche**

- Dans les établissements sanitaires ou sociaux, publics ou privés, le pharmacien de l'établissement doit être préalablement informé de la recherche par le promoteur si elle comporte l'administration de produits, substances et médicaments ; ceux-ci sont détenus et dispensés par le pharmacien.
- Le pharmacien ne peut être investigateur.

### **F/ Le directeur de l'établissement où s'effectue la recherche**

- Le directeur de l'établissement doit être préalablement informé de la recherche par le promoteur qui lui communique les informations suivantes :
  - le titre de l'essai ;
  - l'identité du ou des investigateurs et le ou les lieux concernés dans l'établissement ;
  - la date à laquelle il est envisagé de commencer l'essai et la durée prévue de celui-ci ;
  - les éléments du protocole et toutes autres informations utiles pour la discussion d'une convention concernant le financement du surcoût engendré par la recherche.
- Il signe une convention avec le promoteur.
- Les informations sur la recherche communiquées par le promoteur sont couvertes par le secret professionnel.
- Le directeur peut être amené à la demande du promoteur à signer un document garantissant la confidentialité.

### **G/ Le médecin inspecteur de la Santé**

Il a qualité pour veiller au respect des dispositions du livre II bis du Code de la santé publique sur la recherche biomédicale.

### **H/ Le pharmacien inspecteur de la Santé (art. L. 209-13 ; art. L. 564)**

- Le pharmacien inspecteur de la Santé, dans tous les établissements qu'il est chargé d'inspecter, a qualité pour :
  - veiller au respect des dispositions du livre II bis du Code de la santé publique,
  - rechercher et constater les infractions notamment aux dispositions de ce même livre II bis.



## I/ Le ministre chargé de la Santé et les autorités administratives compétentes

- La loi n° 94-630 du 25 juillet 1994 a attribué, dans certains cas, à des autorités administratives spécifiques des compétences dévolues jusqu'alors au ministre chargé de la Santé.
- Désormais, les attributions du ministre chargé de la Santé sont les suivantes : dans chaque région, il agréé un ou, selon les besoins, plusieurs CCPPRB. Par arrêté, il fixe le nombre de comités dans chaque région. Il peut retirer l'agrément d'un comité si les conditions d'indépendance, de composition ou de fonctionnement nécessaires pour assurer sa mission dans les meilleures conditions ne sont plus satisfaites.
- Le Code de la santé publique attribue à l'autorité administrative compétente, non désignée dans le texte législatif, un rôle de contrôle et de surveillance générale des recherches, dans un but de sécurité sanitaire.
- Cette autorité reçoit du promoteur, avant toute mise en œuvre d'une recherche, une lettre d'intention décrivant les données essentielles de la recherche.
- Le CCPPRB communique à l'autorité administrative compétente tout avis défavorable donné à un projet de recherche. Ce projet ne peut être mis en œuvre, si le promoteur passe outre, qu'après un délai de deux mois à compter de la date de réception par l'autorité administrative compétente.
- L'autorité administrative compétente doit être informée immédiatement par le promoteur de tout fait nouveau concernant le déroulement de la recherche susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes, ainsi que de tout effet grave et de tout arrêt prématuré de la recherche.
- Le décret n° 97-888 du 1er octobre 1997 a précisé que l'Agence du médicament était compétente pour :
  - les médicaments à usage humain ;
  - les produits insecticides, acaricides, produits d'entretien des lentilles de contact) ;
  - les produits traceurs de médecine nucléaire ;
  - les produits et objets contraceptifs autres que les médicaments.
- Pour les autres domaines, le ministère de la Santé est compétent et notamment les services suivants :
  - La Direction générale de la Santé (DGS) pour les recherches autres que celles portant sur les médicaments et les produits ou appareils soumis à homologation.
  - La Direction des Hôpitaux (DH) pour les appareils ou produits soumis à homologation.
- L'autorité administrative compétente peut, à tout moment, demander au promoteur des informations complémentaires sur la recherche. En cas d'absence de réponse du promoteur, en cas de risque pour la santé publique ou de non-respect des dispositions légales, elle peut suspendre ou interdire une recherche biomédicale.
- Des règles particulières s'appliquent aux essais de thérapie génique et cellulaire : Contrairement au régime général de déclaration simple, le promoteur est dans l'obligation de demander l'accord préalable de l'Agence du médicament avant de démarrer la recherche envisagée.
- Les produits de thérapie génique sont définis comme visant à transférer du matériel génétique.

- Les produits de thérapie cellulaire sont des produits biologiques à effet thérapeutique issus de préparations de cellules vivantes humaines ou animales.
- La préparation, la conservation, la distribution, l'importation et l'exportation des produits de thérapies génique et cellulaire ne peuvent être réalisées que par des établissements ou organismes autorisés en conformité avec la loi relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés.

## 1. Traitements automatisés de données nominatives

- Les recherches biomédicales, dont le déroulement entraîne la constitution de fichiers informatiques directement ou indirectement nominatifs pour la collecte, la saisie ou le traitement de leurs données, sont soumises à l'application cumulée de la loi du 20 décembre 1988 modifiée et de la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.
- Le caractère sensible des données médicales et la règle du secret médical expliquent la protection dont bénéficient ces fichiers à travers les dispositions de la loi précitée du 6 janvier 1978.
- Celle-ci impose à la personne physique ou morale qui met en œuvre un traitement informatique de ce type (qu'il s'agisse du promoteur ou de l'investigateur) de se soumettre à un certain nombre de conditions fondamentales :
  - le respect des principes de finalité du traitement et de pertinence des données ;
  - saisies au regard de cette finalité ;
  - la nécessité de garantir la confidentialité et la protection des informations et secrets protégés par la loi par la mise en œuvre de mesures de sécurité appropriées (code d'accès, anonymisation des données,...) ;
  - l'interdiction de divulguer des informations à des tiers non autorisés ;
  - l'obligation d'information à l'égard des personnes figurant dans les fichiers et l'aménagement à leur profit d'un droit d'accès et de rectification des informations les concernant personnellement.
- Le contrôle de ces règles est assuré par une autorité administrative indépendante spécialement créée à cet effet par le législateur : la Commission nationale de l'informatique et des Libertés.

Ce contrôle est rendu possible par l'accomplissement de formalités spécifiques imposé à toute personne désireuse de créer un fichier. Pour les établissements publics tels les hôpitaux, ces formalités consistent à obtenir une autorisation de la CNIL préalable à la création du fichier. Le dossier présenté à l'appui de la demande d'autorisation devra être conforme aux exigences légales pour être accepté.
- Les impératifs de la recherche médicale justifient parfois que des données médicales nominatives soient communiquées à des organismes de recherche ou à des professionnels de santé. Afin de protéger les droits des patients concernés, il est apparu nécessaire d'assouplir les dispositions de la loi du 6 janvier 1978 pour encadrer ces pratiques et définir un nouvel équilibre entre les nécessités de la recherche et la protection des libertés individuelles.

Tel est l'objet de la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994 relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi du 6 janvier 1978. Le décret n° 95-682 du 9 mai 1995 a précisé les conditions de son application.
- Cette nouvelle loi a introduit des règles particulières dérogatoires applicables aux traitements de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé ; les recherches biomédicales entrent dans le champ d'application ainsi défini.

- Ces règles portent sur :
  - les formalités de déclaration des traitements,
  - les exceptions à la règle du secret professionnel et les précautions à prendre dans ce cas ;
  - les droits des personnes dont les données figurent dans les traitements ;
  - les sanctions encourues en cas de violation des dispositions légales.

#### **a) Les formalités de déclaration des traitements**

La mise en œuvre du traitement est subordonnée à la saisine préalable de deux organismes :

- Le comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, institué auprès du ministre chargé de la recherche.
- Il émet un avis sur :
  - \* La méthodologie de la recherche au regard des dispositions de la loi Informatique et Libertés.
  - \* La nécessité du recours à des données nominatives.
  - \* La pertinence de ces données par rapport à l'objectif de la recherche.

La saisine de ce comité intervient préalablement à celle de la CNIL sur la base d'un dossier argumenté qui lui est adressé par lettre recommandée avec demande d'avis de réception ou qui est déposé à son secrétariat contre récépissé.

Ces règles s'appliquent lorsque les données concernées ont été recueillies et rassemblées spécifiquement aux fins de la recherche.

Elles ne s'appliquent donc pas :

- Au traitement de données ayant pour but le suivi thérapeutique ou médical individuel des patients.
- Aux traitements permettant d'effectuer des études à partir des données recueillies pour le suivi thérapeutique ou médical individuel des patients, lorsqu'elles sont réalisées par les personnels assurant ce suivi et destinées à leur usage exclusif.

#### **b) La CNIL**

La commission est saisie dans les conditions du droit commun pour tout traitement de données nominatives. Elle autorise le traitement et peut procéder au retrait temporaire ou définitif de son autorisation si le traitement est mis en œuvre en violation des dispositions légales ou en cas de refus de se soumettre à son contrôle.

#### **c) Le secret professionnel**

La loi prévoit expressément la faculté pour les membres des professions de santé de transmettre, nonobstant les règles relatives au secret professionnel, les informations nominatives qu'ils détiennent dans le cadre d'un traitement informatique dûment autorisé.

Toutefois, cette dérogation est assortie de garanties pour les personnes concernées :

- Le codage des données doit être réalisé avant leur transmission s'il existe un risque d'identification des personnes. Mais deux exceptions à cette obligation du codage sont prévues par la loi :
  - Si le traitement est associé à des études de pharmacovigilance ou à des protocoles de recherche réalisés dans le cadre d'études coopératives nationales ou internationales, si une particularité de la recherche l'exige.
    - La présentation des résultats du traitement ne peut en aucun cas permettre l'identification directe ou indirecte des personnes concernées.
- Le responsable de la recherche doit veiller à la sécurité des informations et de leur traitement et au respect de la finalité de celui-ci.
  - Les règles du secret professionnel s'imposent à toutes les personnes appelées à mettre en œuvre le traitement et à celles qui ont accès aux données.
  - La transmission à l'étranger de données nominatives non codées n'est autorisée que si la législation de l'État destinataire offre une protection équivalente à la loi française.

**d) Les droits des personnes dont les données figurent dans un traitement automatisé**

La loi leur reconnaît deux droits fondamentaux dont elle aménage l'exercice :

- Le droit d'opposition.
- Le droit à l'information.

**Le droit d'opposition** : il permet à toute personne, outre son droit d'accès et de rectification, de s'opposer à ce que des données nominatives la concernant fassent l'objet d'un traitement informatique. Ainsi, le traitement d'informations portant sur des personnes décédées n'est possible que si l'intéressé n'a pas, de son vivant, exprimé son refus par écrit.

La loi prévoit également l'obligation de recueillir sous forme écrite le consentement éclairé et exprès des personnes lorsque la recherche nécessite d'opérer des prélèvements biologiques identifiants, et cela avant la mise en œuvre du traitement. En cas d'impossibilité de le recueillir sous forme écrite, le consentement doit être attesté par un tiers indépendant de l'organisme qui met en œuvre le traitement.

**Le droit à l'information** : les personnes dont les données nominatives figurent dans un traitement informatique doivent recevoir une information individuelle portant sur les caractéristiques essentielles du traitement et les droits que la loi leur reconnaît.

Cette information s'effectue notamment par la remise d'un document. Elle est, dans le cas des mineurs, délivrée aux titulaires de l'autorité parentale et, dans le cas des personnes faisant l'objet d'une mesure de protection légale, au tuteur.

Il existe deux exceptions légales à ce devoir d'information :

- L'appréciation par le médecin traitant quant à l'opportunité de laisser un malade dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic grave.
- La difficulté de retrouver les personnes concernées dans le cas où les données ont été recueillies initialement pour un autre objet que le traitement.

La CNIL est compétente pour statuer sur le bien-fondé de ces exceptions.

Dans le cas où la recherche nécessite le recueil de prélèvements biologiques identifiants, le consentement éclairé et exprès des personnes concernées doit être obtenu préalablement à la mise en œuvre du traitement de données.

Les informations concernant les personnes décédées, y compris celles qui figurent sur les certificats des causes de décès, peuvent faire l'objet d'un traitement de données, sauf si l'intéressés, de son vivant, exprimé son refus par écrit.

Les personnes auprès desquelles sont recueillies des données nominatives ou à propos desquelles de telles données sont transmises sont, avant le début du traitement de ces données, individuellement informées :

1. De la nature des informations transmises.
2. De la finalité du traitement de données.
3. Des personnes physiques ou morales destinataires des données.
4. Du droit d'accès et de rectification institué au chapitre V.
5. Du droit d'opposition institué aux premier et troisième alinéas de l'article 40-4 ou, dans le cas prévu au deuxième alinéa de cet article, de l'obligation de recueillir leur consentement.

## 2. Modalités d'information des personnes concernées.

- Lorsque les données nominatives sont recueillies directement auprès des personnes concernées par questionnaire écrit, celui-ci ou, à défaut, la lettre qui l'accompagne porte la mention lisible de ces informations.

- Lorsque les données nominatives sont recueillies oralement, l'enquêteur remet ou fait préalablement parvenir aux personnes concernées un document contenant ces informations.
- Dans le cas où les données nominatives ont été initialement recueillies pour un autre objet que le traitement automatisé envisagé, l'établissement ou le professionnel de santé détenteur des données informe par écrit, les personnes concernées.

Tous les événements graves sont à déclarer, qu'ils soient a priori liés à la recherche ou non.

### 3. Responsabilité

#### a) Responsabilité pénale

- La répression pénale prévue par la loi du 20 décembre 1988 concerne aussi bien l'investigateur que le promoteur.
- Cette répression est dure, allant, selon les infractions prévues, de un à trois ans d'emprisonnement et/ou de 100 000 F à 300 000 F d'amende.
- Sans préjudice de la responsabilité pénale des personnes morales dans l'hypothèse où elle trouverait application, celui qui est condamné sur le plan pénal l'est toujours à titre personnel.
- Aucune assurance ne couvre ce type de risque, ni aucune solidarité de l'employeur.
- La loi n° 94-548 du 1er juillet 1994 a prévu par ailleurs des sanctions pénales en cas de mise en œuvre d'un traitement en violation des droits des personnes dont les données nominatives sont recueillies ou transmises. Ces sanctions concernent notamment la violation :
  - \* Du droit des personnes à une information individuelle et complète.
  - \* De leur droit d'opposition ou de l'obligation de recueil de leur consentement dans les cas où la loi l'exige.
- Ces sanctions prévues par l'article 226-18 du Code pénal sont cinq années d'emprisonnement et 2 000 000 F d'amende.

#### *Infractions et sanctions pénales*

- Recherche biomédicale pratiquée sans avoir recueilli le consentement des personnes qui se prêtent à cette recherche, ou pratiquée alors que ce consentement a été retiré (art. L. 209-19).
- Recherche biomédicale effectuée en contradiction avec les règles spécifiques concernant les femmes enceintes, parturientes ou qui allaitent, les personnes privées de liberté (art. L. 209-5) les mineurs, les majeurs protégés, les personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social, les malades en situation d'urgence.
- Recherche biomédicale effectuée sans avoir obtenu l'avis du CCRPRB.
- Non-respect de l'interdiction de mener simultanément sur une personne plusieurs recherches sans bénéfice individuel direct.
- Non-respect d'une interdiction ou d'une suspension par le ministre chargé de la Santé.
- Recherche sans bénéfice individuel direct menée dans un lieu non conforme et non agréé par le ministre chargé de la Santé.

#### b) Responsabilité civile.

La loi fait du promoteur le responsable de tout dommage que peut subir la personne qui se prête à une recherche biomédicale. Le texte présente sur ce plan trois points essentiels, qui dérogent au droit commun et illustrent la volonté du législateur de protéger la personne.

- La personne qui subit un dommage lors d'une recherche n'a pas à apporter la preuve d'une faute.

- Une présomption de responsabilité pèse sur le promoteur. C'est à lui qu'il incombe de prouver que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant (par exemple, le ou les investigateurs, un membre de l'équipe hospitalière, ou un fournisseur...). Il ne peut opposer le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui a initialement consenti à se prêter à la recherche.
- La loi prévoit dans ce cas la responsabilité même sans faute du promoteur. Il s'agit d'une règle légale de responsabilité du promoteur du seul fait du risque que court la personne en se prêtant à la recherche sans bénéfice individuel direct.
- Le promoteur ne peut pas opposer le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui aurait consenti à se prêter à la recherche.
- Le promoteur, ainsi responsable, est dans l'obligation, préalablement à la mise en œuvre de la recherche, de souscrire une assurance garantissant sa responsabilité civile, dans les conditions qui viennent d'être décrites, et celle de tout intervenant (par exemple, le ou les investigateurs, le pharmacien...). Peu importe sur ce plan la nature des liens (par exemple, employeur-employé) unissant le promoteur et le ou les intervenants.
- Pour les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct, le promoteur assume, même sans faute, l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.
- Pour les recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct, le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.
- La recherche biomédicale exige la souscription préalable, par son promoteur, d'une assurance garantissant sa responsabilité civile telle qu'elle résulte du présent article et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur. Les dispositions du présent article sont d'ordre public.
- Dans tous les cas, le promoteur doit contracter une assurance.
- La loi donne compétence au tribunal de grande instance pour statuer sur toute action en réparation des dommages pouvant résulter d'une recherche biomédicale.
- Si cette loi ne déroge en rien à ce qui est habituel pour l'industriel privé, promoteur d'une recherche biomédicale, il n'en est pas de même pour l'hôpital public promoteur. Celui-ci perd son juge naturel, le juge administratif. Il y a là une dérogation légale au principe de séparation des deux ordres de justice. L'une des conséquences est la prescription décennale et non plus quadriennale de l'action en réparation. ■

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# MALADIES INFECTIEUSES PHARMACOLOGIE

## Prescription et surveillance des antibiotiques

I-7-173

Dr Michaël SCHWARZINGER  
Chef de Clinique Assistant

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

# Prescription et surveillance des antibiotiques

## Objectifs :

- Prescrire et surveiller un médicament appartenant aux principales classes d'antibiotiques.

## INTRODUCTION

- La France consomme plus d'antibiotiques que ses voisins européens sans aucune raison médicale. L'automédication, la pression antibiotique autour de la petite enfance (crèches, garderies, écoles maternelles avec épidémies hivernales), le réflexe antibiotique pour n'importe quelle infection, notamment virale, conduisent à une situation dans laquelle probablement la moitié des prescriptions sont inadaptées.
- En plus des surcoûts majeurs, cette prescription excessive, tant en ville qu'à l'hôpital, est à l'origine de développements de résistances bactériennes (pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline, staphylocoque doré résistant à la méticilline) réduisant significativement les marges thérapeutiques.
- Des efforts majeurs doivent être faits pour améliorer les bonnes pratiques en ville comme à l'hôpital. Les campagnes autour du développement de tests diagnostiques rapides de l'angine à streptocoque A ou sur le thème "les antibiotiques, c'est pas automatique" donnent enfin leurs fruits et confirment que l'on peut faire baisser la consommation antibiotique et améliorer la qualité des prescriptions.

## ORGANISATION A L'HOPITAL

### A – Généralités

- A l'hôpital aussi, les prescriptions antibiotiques sont souvent inappropriées. Les conséquences qui en découlent pour le malade sont une augmentation de la morbidité, de la mortalité, des effets indésirables, l'émergence de résistances à l'origine d'échecs thérapeutiques, de surinfections ou de portages sources de transmissions croisées.
- Pour la collectivité, on note une augmentation de la fréquence des résistances, une diminution des marges thérapeutiques, une incitation à utiliser des molécules à large spectre et une augmentation de la pression de sélection (c'est la spirale de la résistance).
- A l'origine du problème, on trouve la multiplicité des prescripteurs, la banalisation des prescriptions, les difficultés quotidiennes d'accès aux informations nécessaires à une bonne prescription, l'insuffisance de motivation individuelle ou collective.
- L'hôpital doit mettre en place une politique volontariste active d'amélioration de la qualité de l'antibiothérapie. Pour cela, il faut avoir pour objectifs :
  - Un diagnostic précis et précoce.
  - Une bonne indication thérapeutique.
  - Un traitement adapté et réévalué.



- Le meilleur rapport bénéfice-risque individuel et collectif.
- Une décision médicale fondée sur les meilleures preuves scientifiques.
- La prise en compte des préférences du patient.
- La maîtrise de l'émergence des bactéries multi résistantes.
- Les partenaires impliqués sont nombreux et doivent intervenir de façon complémentaire et coordonnée : cliniciens, infectiologues, microbiologistes, membres de l'équipe opérationnelle d'hygiène, pharmaciens...

## B – Recommandations de l'ANAES

- Dès 1996, l'ANAES a élaboré des recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne.

### 1. Renforcer le rôle du Comité du médicament

- Etablir la liste des antibiotiques admis, la liste des antibiotiques à distribution contrôlée.
- Diffuser régulièrement des informations relatives aux consommations, coûts, nouveaux antibiotiques.
- Suivre la consommation au regard de la résistance bactérienne et de l'activité médicale.
- Rédiger des recommandations de bonne pratique.
- Elaborer, mettre en place et évaluer des protocoles d'antibiothérapie.

### 2. Prescription des antibiotiques

- Prescription nominative, datée, signée, durée prévisionnelle.
- Informatisation de la prescription, de la dispensation pour une bonne traçabilité, surveillance et analyse.
- Rédaction de recommandations, liste d'antibiotiques réservés, recours à un référent.
- Réévaluation et seniorisation de la prescription probabiliste à 72 heures.
- Vérification de la durée d'administration (inscrire sur l'ordonnance : J5, J6).

### 3. Prévention de l'émergence de résistances

- Limiter les antibiotiques aux infections d'origine bactérienne documentée ou probable.
- Respecter les posologies et rythmes d'administration pour assurer des concentrations appropriées au site de l'infection et éviter le sous-dosage.
- A activité comparable, préférer les antibiotiques dont l'impact sur la flore commensale est le plus faible.
- Réévaluer à 72 heures et justifier tout traitement supérieur à 10 jours.
- Les associations d'antibiotiques doivent être strictement limitées à des situations bien définies.

### 4. L'antibioprophylaxie

- Respecter strictement les schémas validés.
- Règles d'administration : injection intra veineuse 1 à 2 heures avant incision (au moment de l'induction anesthésique) ; dose unitaire adéquate, durée limitée selon l'acte (parfois 24 h, jamais plus de 48 heures).

### 5. Mobiliser les acteurs

- Le laboratoire de microbiologie : techniques de détection des résistances bactériennes régulièrement évaluées. Production régulière et diffusion d'informations sur les résistances des principales espèces bactériennes aux principaux antibiotiques. Système opérationnel d'alerte et de détection d'une épidémie ou d'un nouveau phénotype de résistance, informatisation.
- La pharmacie : gestion, approvisionnement, dispensation nominative de certains antibiotiques, information sur la liste des antibiotiques, les recommandations, les coûts. Evaluation

des consommations en doses définies journalières croisées avec l'activité médicale, les données de résistance, détection des consommations inhabituelles, analyse secteur par secteur avec système informatique performant :

- Les services cliniques : élaboration de protocoles écrits adaptés évalués et validés pour les situations cliniques fréquentes en chirurgie, hématologie, urgences, réanimation... ; désignation de référents et de correspondants pour recevoir et transmettre les informations produites par le laboratoire et la pharmacie, former les professionnels (nouveaux arrivants, internes, responsables ..).
- Un observatoire national de la résistance bactérienne aux antibiotiques regroupe désormais toutes les données collectées par les centres nationaux de référence, les déclarations d'infections nosocomiales (depuis 2001) et travaille avec l'Institut national de veille sanitaire.
- Ces dispositions ont été renforcées par le plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques (novembre 2001) et la conférence de consensus de la société de pathologie infectieuse du 6 mars 2002 qui recommande :
  - De renforcer la commission des anti-infectieux.
  - De créer une équipe opérationnelle en infectiologie.
  - D'animer un réseau de correspondants en antibiothérapie dans les services en s'appuyant sur les listes d'antibiotiques disponibles ou à dispensation réduite et sur les référentiels élaborés, validés et vérifiés régulièrement (réévaluation systématique à 72 heures, ordonnances nominatives pour les antibiotiques à dispensation restreinte, prescription informatisée, audit régulier).
- Il existe désormais des référents en antibiothérapie dans tous les CHU et de nombreux CHG avec souvent une équipe mobile d'infectiologie disponible. Il est fortement recommandé de les solliciter pour tout avis et de réévaluer systématiquement toute prescription antibiotique à la 48<sup>ème</sup> - 72<sup>ème</sup> heure et à J7.
- La formation est primordiale au lit du malade pour l'externe et l'interne puis tout au long de l'activité professionnelle compte tenu de l'évolutivité majeure de ce domaine.

## PRINCIPES GENERAUX POUR UNE BONNE PRESCRIPTION

- L'utilisation des antibiotiques doit reposer sur une bonne connaissance des produits utilisés, l'analyse de l'infection à traiter, la prise en compte du terrain, l'épidémiologie bactérienne, l'évolution des profils de résistance.

### A - Activité antibactérienne

- L'activité anti bactérienne est caractérisée en pratique courante par la Concentration Minimale Inhibitrice de la croissance bactérienne in vitro (CMI) et par la Concentration Minimale Bactéricide (CMB) : nombre de survivants égal ou inférieur à 0.01 % d'un inoculum bactérien standardisé de 10<sup>6</sup>.
- Une bactérie est dite sensible si la CMI est inférieure aux concentrations de l'antibiotique obtenues dans l'organisme avec des doses usuelles.
- Si la CMI est supérieure à ces concentrations, le germe est résistant.
- Voisine de ces concentrations, la souche est dite " intermédiaire " et l'efficacité peut être rétablie en utilisant des doses supérieures.
- L'antibiogramme bactériostatique est réalisé sur boîte de Pétri, par la méthode des disques ou par des automates. Dans certains cas, la détermination de la CMI est nécessaire :
  - Pneumocoque de sensibilité intermédiaire à la pénicilline.
  - Staphylocoque et glycopeptides.
- Les bactéries sont classées en sensibles (S), intermédiaires (I) et résistantes (R) mais les popu-

lations bactériennes ne sont pas toujours homogènes.

- Espèces sensibles : les CMI de l'antibiotique pour les souches sauvages sont inférieures à la concentration critique inférieure. Il existe une bonne probabilité de succès thérapeutique.
- Espèces modérément sensibles : les CMI des souches sauvages sont situées entre les concentrations critiques. On obtient un succès thérapeutique si l'antibiotique atteint une concentration suffisante au site de l'infection (posologie élevée).
- Espèces résistantes : les CMI pour les souches sauvages sont supérieures aux concentrations obtenues in vivo ; la probabilité de succès thérapeutique est faible ou nulle.
- En cas d'infection grave ou de terrain immunodéprimé, il faut privilégier les antibiotiques bactéricides :
  - Certains sont "temps dépendants" : bactéricidie fonction de la durée d'exposition des bactéries aux antibiotiques : pénicillines, fluoroquinolones, oxazolidinones, glycopeptides (utiliser éventuellement en continu).
  - D'autres sont "concentration dépendants" : aminosides, imipenem, fluoroquinolones sur les bactéries gram négatif ce qui influe sur les doses et les intervalles de prescription avec l'effet post-antibiotique (délai de croissance bactérienne après exposition à l'antibiotique).
- L'activité anti bactérienne des associations peut être étudiée au laboratoire dans certaines circonstances cliniques graves (synergie, indifférence, antagonisme). L'association bêta lactamines - aminosides est habituellement synergique (endocardite).

## B - Résistance aux antibiotiques

- Il faut distinguer les résistances naturelles présentes chez toutes les bactéries d'une même espèce (ex : *Listeria* et céphalosporines) et les résistances acquises par certaines souches au sein d'une espèce théoriquement sensible.
- L'évolution des espèces bactériennes vers la résistance dépend de la pression de sélection, de la possibilité de transmission dans un groupe de personnes, de la capacité de certaines espèces à accepter des gènes de résistance provenant d'autres espèces.
- Certaines espèces ont peu évolué en terme de sensibilité : streptocoques A, C et G, *Brucella*, *Treponema pallidum* (syphilis), leptospires, *Borrelia* (Lyme).
- D'autres évoluent beaucoup et vite : entérocoque, pneumocoque (moindre sensibilité à la pénicilline et résistance aux macrolides), méningocoque (pénicilline), entérobactéries (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Proteus*). L'antibiogramme complet est donc obligatoire.
- Les mécanismes de résistance sont multiples : sécrétion d'une enzyme (bêta lactamase, céphalosporinase, ..), modification de la cible de l'antibiotique, diminution de la perméabilité membranaire (porines), mécanismes d'efflux actif (antibiotique éliminé).
- L'information génétique qui induit la résistance est d'origine plasmidique (ou transposon) ou liée à une mutation chromosomique.
- Dans 80 à 90 % des cas, il s'agit d'une origine plasmidique, transférable d'une bactérie à l'autre et qui concerne plusieurs familles d'antibiotiques (le plasmide contient plusieurs gènes de résistance) : bêta lactamines, aminosides, tétracyclines, phénicolés, sulfamides.
- Ce mécanisme épargne les antibiotiques polypeptidiques, les quinolones, les rifamycines, la fosfomycine, les nitrofuranes
- La mutation chromosomique, plus rare, est de moindre importance car elle ne s'exerce que pour un seul antibiotique et n'est en principe pas transférable d'une espèce bactérienne à l'autre. Le taux de mutation est très variable ; il est très élevé pour les quinolones, les rifamycines, la fosfomycine, l'acide fusidique. Ce qui explique que l'on ne doit pas utiliser ces antibiotiques en mono thérapie.

## C - Pharmacocinétique

- Absorption : certains antibiotiques ont une bio disponibilité excellente, atteignant des taux sériques et tissulaires aussi élevés par voie orale que par voie parentérale : rifamycines, fluoroquinolones, sulfamides et dérivés. D'autres ont une bio disponibilité moyenne ce qui oblige à utiliser des doses plus élevées par voie orale (bêta lactamines, ciprofloxacine).
- Pour certains antibiotiques, l'absorption digestive est diminuée par la prise d'aliments (céphalosporines orales, fosfomycine) ou d'antiacides à base de cations, calcium, aluminium, magnésium (cas des tétracyclines et des fluoro quinolones).
- Enfin, certains antibiotiques ont une bio disponibilité nulle ou très faible et doivent donc impérativement être administrés par voie parentérale pour exercer un effet systémique (aminosides, polypeptides, certaines bêta lactamines, vancomycine).
- La diffusion dans l'organisme se définit par le volume de distribution qui intéresse préférentiellement certains organes (ex : aminosides : volume de diffusion faible sauf dans le rein) ; La diffusion est modérée pour les bêta lactamines, les glycopeptides ; elle est bonne pour les tétracyclines, les macrolides, les fluoroquinolones, la fosfomycine, les céphalosporines de troisième génération, l'acide fusidique.
- Les sites d'accès difficile sont le liquide céphalorachidien, le cerveau, la prostate, l'œil. Au sein de végétations lors d'une endocardite, seules des concentrations sériques très élevées d'antibiotiques permettent une diffusion.
- La demi-vie est utilisée pour déterminer l'intervalle entre les prises.
- Pour les antibiotiques " temps dépendants " sans aucun effet post-antibiotique (bêta lactamines, glycopeptides) il faut impérativement respecter un intervalle court (ex : Pénicilline G) ou proposer une perfusion continue (ex : vancomycine).
- Pour les antibiotiques "dose-dépendants " avec un effet post-antibiotique marqué (aminosides), un intervalle plus large peut être proposé (une injection par 12 ou 24 heures malgré une demi-vie courte).
- Les antibiotiques sont éliminés par voie rénale ou biliaire.
- En cas d'insuffisance hépato cellulaire, les posologies sont délicates à adapter: D'autres antibiotiques à métabolisme essentiellement rénal doivent être préférés.
- En cas d'insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée à la clairance de la créatinine (formule de Cockroft ou clairance vraie sur 24 heures). De très nombreux antibiotiques sont concernés (aminosides, colistine, glycopeptides, ofloxacine surtout mais aussi bêta lactamines ; tétracyclines, ciprofloxacine, isoniazide, éthambutol, sulfamides, triméthoprime, rifampicine).

## D - Modes d'utilisation

- Une antibiothérapie curative vise une infection bactérienne caractérisée au plan clinique ou micro biologique.
- Une antibiothérapie prophylactique vise à prévenir une infection (site opératoire, soins dentaires et endocardite, infection à méningocoque, rhumatisme articulaire aigu à streptocoque A).
- Une antibiothérapie est prescrite de façon probabiliste dans l'attente des résultats bactériologiques (ex : pneumonie communautaire). Lors de situations cliniques simples, les prélèvements sont inutiles (érysipèle, impétigo, scarlatine, infection communautaire classique à l'écologie connue sans signe de gravité).
- L'antibiothérapie est adaptée lorsqu'elle est basée sur des résultats bactériologiques. Les prélèvements s'imposent en cas d'infection sévère, nosocomiale, de bactéries variées ou de sensibilité inconstante (septicémie, endocardite, méningite, abcès profond, infection sur matériel ou cathéter, tuberculose, terrain immunodéprimé).

## E - Quel antibiotique choisir ?

- Le choix de la molécule repose sur l'analyse des trois critères suivants :

### 1. Le malade

- Il faut être efficace rapidement lorsque le malade est fragile (neutropénie, hémopathie maligne, immunosuppresseur ou corticothérapie, éthyliste chronique, âge avancé ou nourrisson, diabète déséquilibré, insuffisance respiratoire chronique ou insuffisance cardiaque).
- Toujours tenir compte des allergies, de la fonction rénale et hépatique, du volume de distribution (poids, grossesse, oedèmes, ascite..)
- Lors d'infections peu sévères, il faut privilégier des molécules bien tolérées.

### 2. Le foyer infectieux

- On doit obtenir des concentrations efficaces au sein du foyer. En cas de foyer purulent (abcès), la diminution rapide indispensable du nombre de bactéries in situ est obtenue par l'aide de la chirurgie (ponction évacuatrice, levée d'obstacle). Cette stratégie majeure l'efficacité et diminue le risque de sélection de bactéries résistantes.

### 3. Les bactéries

- Le germe est suspecté selon la clinique, la porte d'entrée, le terrain, les circonstances, la notion de contagion.
- Si le malade a déjà reçu 48 heures d'un antibiotique à dose adaptée, les bactéries sont souvent hors du spectre de cet antibiotique.
- En cas de terrain fragile ou d'infection sévère, le traitement débuté juste après les prélèvements faits en urgence est probabiliste, fondé sur les connaissances écologiques et l'épidémiologie de l'infection.
- Le traitement initial est réévalué systématiquement au vu de l'évolution clinique et des résultats de l'identification et de l'antibiogramme. Il est alors recommandé de favoriser une antibiothérapie efficace mais à spectre plus étroit, moins chère et bien tolérée.

## F - Un antibiotique ou plusieurs ?

- Une mono thérapie suffit pour traiter la plupart des infections courantes.
- Une association antibiotique est nécessaire pour :
  - Rechercher un effet synergique.
  - Limiter les risques d'émergence de mutants résistants.
  - Elargir le spectre d'action (infection polymicrobienne, nombreux germes suspectés).
- En pratique, il faut une association dans les situations suivantes :
  - Terrain à risque : état critique, neutropénie, infection nosocomiale.
  - Site à risque : endocardite, infection neuro méningée post-chirurgicale, infection ostéo-articulaire, infection abdominale ou pelvienne, pneumonie grave.
  - Germe à risque : Mycobactéries, *Brucella* (croissance lente), bacilles à Gram négatif multi résistants ou à haut risque de mutation : *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*.
  - Antibiotiques à risque : pas de mono thérapie avec la rifampicine, la fosfomycine, l'acide fusidique, les fluoroquinolones surtout dans les infections nosocomiales ou ostéo articulaires chroniques (mauvaise pénétration, inoculum important : fort risque de mutation).
- Une posologie fixe est possible dans les infections non graves : aminosides (pas plus de 5 jours), glycopeptides, fluoroquinolones.
- Une dose initiale "de charge" est utilisée pour les aminosides "concentration dépendants" et les antibiotiques à demi-vie longue (teicoplanine, azithromycine) pour obtenir plus vite un état d'équilibre.

- Les dosages sériques et dans les milieux biologiques ont un intérêt dans les cas graves pour contrôler l'efficacité et la tolérance, adapter la posologie à la sensibilité du germe et aux capacités d'élimination du patient pour éviter les effets toxiques (aminosides, glycopeptides, fluoroquinolones).

## G - Quelle voie utiliser ?

- La voie intra veineuse est la référence en cas d'infection grave. Elle évite les aléas de l'absorption, permet d'obtenir rapidement des concentrations élevées. Il faut préserver le capital veineux et surveiller les cathéters (changement toutes les 72 heures si cathéter périphérique : rechercher lymphangite, phlébite ; entretien soigneux puis envoi en culture d'un cathéter central).
- La voie intra musculaire est possible pour les antibiotiques à demi-vie longue (teicoplanine, extencilline, ceftriaxone..) sous réserve de l'absence de trouble de la coagulation.
- La voie orale est la voie de choix en cas d'infection non grave ou en relais en cas d'évolution favorable et de l'absence de trouble digestif (nausées, vomissements). Pour éviter la rechute, il faut choisir des molécules aussi efficaces sur le germe et ayant une bonne bio disponibilité (ex: fluoroquinolones). Vérifier l'absence d'interférence médicamenteuse et une observance rigoureuse.
- Les traitements antibiotiques locaux n'ont quasiment plus d'indication.

## H - Succès ou échec ?

- L'efficacité d'un traitement se juge sur l'amélioration clinique, la stérilisation des prélèvements bactériologiques, la décroissance rapide de la C réactive protéine.
- L'échec est défini par :
  - La persistance des signes locaux et généraux d'une infection après 48-72 heures.
  - L'apparition d'une nouvelle localisation septique ou l'extension locale ou générale (embolies septiques).
  - La persistance de la bactérie malgré l'antibiothérapie (ex : hémoculture toujours positive).
  - La rechute par contre est définie par la réapparition du syndrome infectieux et de la même bactérie après l'arrêt du traitement.
- Causes d'échec d'une antibiothérapie probabiliste :
  - Défaut de sensibilité de la bactérie suspectée.
  - Bactérie d'une autre espèce que celle suspectée.
  - Cause virale, parasitaire ou mycosique.
  - Cause non infectieuse.
- Causes d'échec d'une antibiothérapie documentée :
  - Echec de stratégie : oubli du drainage chirurgical d'une poche de pus, de levée d'obstacle, de nettoyage d'un matériel inerte contaminé (prothèse).
  - Défaut de bactéricidie sur une bactérie sensible.
  - Résistance de la bactérie (inoculum très important : poche de pus, présence d'un corps étranger ou d'un matériel inerte, bactéries à risque : groupe K.E.S., Pyocyanique, Staphylocoque, antibiotiques à risque : acide fusidique, rifampicine, fluoroquinolones).
  - Défaut d'observance ou d'absorption par voie orale.
  - Interaction médicamenteuse, erreur de posologie, posologie insuffisante pour les tissus concernés (méninges, oeil, prostate, os).

## EFFETS SECONDAIRES DES ANTIBIOTIQUES

### A - Causes des accidents et incidents relatifs à l'utilisation d'antibiotiques

- Erreurs thérapeutiques :
  - Erreur de posologie (surdosage toxique).
  - Erreur de durée (toxicité dose-dépendante).
  - Erreur de voie d'administration (toxicité de certains antibiotiques en intra-veineuse directe, sur voie périphérique..).
  - Non respect des contre-indications.
  - Auto-médication.
- Effets propres des antibiotiques :
  - Action anti-bactérienne :
    - \* Réaction de Jarisch-Herxheimer : lyse des tréponèmes (traitement de la syphilis sous fortes doses de Pénicilline IV).
    - \* Choc endotoxinique lors du traitement de *Salmonella typhi* par fortes doses de phénicolés.
    - \* Perturbation de la flore digestive par des antibiotiques à large spectre.
    - \* Sélection de mutants résistants (antibiotique en mono thérapie, antibiotiques ou germes à risque).
    - \* Sélection de *Clostridium difficile* avec toxine (diarrhée pseudo membraneuse).
    - \* Sélection de levures (antibiothérapie prolongée, imipenem...).
    - \* Effet pharmacodynamique secondaire :
      - \* Diarrhée motrice sous acide clavulanique.
      - \* Troubles digestifs sous érythromycine (récepteurs de la motiline).
  - Non prise en compte du malade :
    - \* Terrain allergique.
    - \* Insuffisance rénale.
    - \* Insuffisance hépatique.

### B - Effets secondaires des antibiotiques

- Aminosides : toxicité rénale et sur l'oreille interne.
- Fosfomycine : hypokaliémie, apports sodés.
- Macrolides : inhibition enzymatique des cytochromes p 450 : accumulation toxique des dérivés de l'ergot de seigle, de la carbamazépine, des AVK, de la théophylline.
- Rifampicine : colorations orangée de toutes les sécrétions, induction enzymatique : diminution des taux sériques des oestro progestatifs, des anti-protéases mais accélération de la formation de métabolites potentiellement toxiques (isoniazide).
- Tétracyclines et quinolones : photo toxicité liée à une lucite par production de radicaux libres sous l'effet des radiations solaires dès la première exposition (érythème, phlyctène).
- Tétracyclines : thésaurisme par accumulation dans l'os et les dents

### C- Atteinte cutanée

- Choc anaphylactique : 0.05 à 0.04 % des malades sous Pénicilline (ou bêtalactamines) : réaction de type 1 dans la classification de Gell et Coombs (immuno - allergie vraie).
- Urticair, œdème de Quincke, exanthème maculopapuleux, érythrodermie squameuse, érythème noueux, érythème polymorphe, dermite bulleuse, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson (bêta actamines, sulfamides : 1/10 000).
- Purpura vasculaire : 7 à 21 jours après, lésions infiltrées, vascularite leucocytoclasique (bêta-

- lactamines sulfamides).
- Erythème pigmenté fixe (cyclines, sulfamides).
  - Pustulose généralisée aiguë : pustules dans un contexte fébrile, atteinte du visage à 48 heures (bêta lactamines, sulfamides).
  - Exanthème au cours d'une maladie sérique, arthralgies, adénopathies, fièvre, leucopénie (réaction de type 3, immuns complexes, phénomène d'Arthus).
  - Eczéma de contact : clindamycine, érythromycine, aminosides, polymixine, sulfamides, bêta lactamines (réaction d'hyper sensibilité retardée à médiation cellulaire type 4).
  - Histamino libération (réaction anaphylactoïde : rougeur généralisée lors d'une perfusion rapide de vancomycine).
  - Alopecie réversible (thiophénicol).
  - Rougeur, veinite, lymphangite.

## D - Atteinte neurologique

- Hallucinations, vertiges, hyperréflexie, convulsions, coma (bêtalactamines à fortes doses).
- Convulsions, troubles neuro - sensoriels (quinolones : action sur récepteurs de l'acide gamma aminobutyrique).
- Vertiges chez 20 % des moins de 40 ans (minocycline).
- Insomnie, troubles visuels, troubles de l'accommodation (quinolones).
- Hypertension intracrânienne (tétracyclines, quinolones).
- Accumulation dans l'endolymphe, destruction des cellules sensorielles (aminosides : aire sous la courbe, durée prolongée).

## E - Atteinte rénale

- Néphropathie immuno-allergique : fièvre, hématurie, exanthème, hyper éosinophilie (pénicilline M).
- Néphropathie tubulo-interstitielle aiguë (céphalosporines première génération).
- Aminosides : tubulopathie par accumulation lysosomiale dans les cellules tubulaires, enzymurie, insuffisance rénale aiguë par néphropathie tubulo-interstitielle avec parfois nécrose tubulaire.
- Cristallurie : norfloxacin, sulfamides, fluoroquinolones.

## F - Atteinte pulmonaire

- Pneumopathie interstitielle immuno-allergique : fièvre, toux, dyspnée, infiltrats labiles bilatéraux, hyper cellularité au lavage broncho-alvéolaire avec lymphocytes et polynucléaires éosinophiles (minocycline, nitrofuranes).

## G - Atteinte hématologique

- Cytopénie transitoire par hypersensibilité (bêta lactamines, sulfamides : réaction de type 2).
- Myélotoxicité : érythroblastopénie, atteinte des trois lignées, aplasie médullaire (retardée souvent mortelle) : présence du radical p-N02 chez des patients prédisposés génétiquement avec déficit enzymatique (sous phénicolés).
- Agranulocytose aiguë sous sulfamides.
- Anémie hémolytique par hypersensibilité ou déficit en G6PD.



- Thrombopathie sous fortes doses de bêta lactamines.
- Hypoprothrombinémie : diminution de synthèse de la vitamine K par les bactéries digestives attaquées par des antibiotiques à large spectre ; diminution de synthèse des facteurs vitamine K dépendants sous céphalosporines de deuxième ou troisième génération (radical thiométhyltétrazole).

## H - Atteinte digestive et hépatique

- Gastrite et oesophagite (ulcérations) après la prise à jeun de doxycycline.
- Nausées et vomissements (macrolides, bêta lactamines).
- Diarrhée motrice (macrolides : récepteurs de la motiline, acide clavulanique).
- Colonisation ou infection à germes résistants, développement de levures.
- Diarrhée et colite pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile*.
- Hépatite cholestatique ou cytolytique d'hypersensibilité : érythromycine, macrolides, amoxicilline - acide clavulanique.
- Hépatite cytolytique sous rifampicine (inducteur) + isoniazide (dérivés acétylés toxiques).
- Hyperbilirubinémie libre par inhibition de la captation de la bilirubine et baisse de la glycuuro conjugaison sous rifampicine et acide fusidique.

## I - Atteinte rhumatologique et osseuse

- Accumulation de tétracyclines dans l'os (et les dents).
- Arthralgies, myalgies arthrites sous quinolones.
- Tendinopathie, rupture tendineuse (fluroquinolones, âge avancé, corticothérapie).

## J - Atteinte cardiaque

- Allongement de l'espace QT (moxifloxacine).
- Torsades de pointe si maladie cardiovasculaire, hypokaliémie, autres traitements allongeant le QT, arythmies, bloc auriculo-ventriculaire, extrasystoles ventriculaires (nouvelles quinolones).

## K – Règles à respecter

- Limiter les prescriptions aux bonnes indications.
- A efficacité égale, choisir la molécule la moins dangereuse
- Respecter scrupuleusement les contre-indications, précautions d'emploi, posologie.
- Rester vigilant et détecter les effets secondaires (collecter les éléments d'imputabilité).
- Choisir un autre antibiotique en cas d'effet secondaire.
- Rapporter au système de pharmacovigilance : informer le patient, inscrire les éléments au dossier, informer le correspondant local de pharmacovigilance, le centre régional de pharmacovigilance, le correspondant du laboratoire pharmaceutique, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de Produits de Santé (AFSSAPS), ce d'autant que l'effet est grave (hospitalisation, invalidité, incapacité permanente, pronostic vital, décès).

## CE QU'IL FAUT CONNAITRE SUR LES DIFFERENTES FAMILLES ANTIBIOTIQUES

---

### A - Bêtalactamines

- Structure de base : cycle bêta lactame.
- 4 sous familles :
  - Pénicillines
  - Céphalosporines
  - Carbapénèmes
  - Monobactames
- Mécanisme d'action : inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne par fixation sur les protéines de liaison à la pénicilline (PLP), il existe plusieurs PLP.
- Effet bactéricide sauf sur l'entérocoque (bactériostatique).
- Activité "temps dépendant", pas d'effet post-antibiotique.
- Effet synergique avec les aminosides.
- Effet additif ou indifférent avec les fluoroquinolones.
- Résistance :
  - Modification des protéines cibles (staphylocoque méticilline résistant avec PLP de faible affinité, diminution de la sensibilité du pneumocoque aux bêtalactamines).
  - Production d'enzyme : bêtalactamases des bactéries gram négatif.
  - Diminution de la perméabilité de la membrane externe (bacilles gram négatif).
- Absorption digestive médiocre.
- Demi-vie courte : administration pluriquotidienne nécessaire (sauf ceftriaxone).
- Elimination rénale : adapter à la clairance de la créatinine.
- Diffusion tissulaire satisfaisante sauf l'œil, le LCR et la prostate.
- Pénicilline G : uniquement IM ou IV (6 perfusions de 4 heures/jour).
- Pénicilline M : réservée aux infections à staphylocoque méticilline S.
- Carbapénème : spectre très large, bonne diffusion, réservée aux infections graves.
- Monobactame : spectre étroit ; infection sévère documentée à BGN.
- C3 G orales : bio disponibilité faible, à utiliser avec prudence.
- C3G injectables : inactives sur listera, entérocoque, staphylocoque méti R, intra cellulaires.
- Ceftazidime, céfépime, cefpirome : activité supérieure aux autres C3G sur le Pyocyanique.

### B - Aminosides

- Puissants, rapidement bactéricides.
- Activité concentration dépendante.
- Effet post-antibiotique important.
- Cible : sous-unité 30 S des ribosomes.
- Actifs sur BGN, staphylocoque méti S, cocci Gram négatif.
- Inactifs sur streptocoque, entérocoque, pneumocoque, anaérobies, intra cellulaires
- Pas d'absorption entérale.
- Demi-vie courte : 2 heures.
- Liaison protéique faible.
- Bonne diffusion : péritoine, plèvre, poumon, rein, synovie, fœtus, liquide amniotique, lait.
- Diffusion médiocre dans le LCR.
- Adapter la posologie chez l'insuffisant rénal, le sujet âgé, le nouveau-né, le neutropénique.
- Utiliser avec précaution chez le sujet porteur d'anomalies vestibulaire ou cochléaire.

- Contre-indication : myasthénie.
- Utiliser en association.
- Données récentes publiées en faveur d'une dose unique journalière (IVL 30 minutes).
- Dosages sériques au pic (efficacité) et au creux (toxicité résiduelle, intervalles à calculer) dès la première dose et nouveaux dosages si traitement prolongé > 5 jours.

## C - Cyclines

- Bactériostatiques.
- Liaison avec la sous-unité 30 S du ribosome : inhibition de la synthèse protéique.
- Actives sur les intra cellulaires : *Brucella*, *Chlamydia*, *Mycoplasme*, *Ureaplasma*, *Rickettsia*, *Coxiella*, *Borrelia*, *Francisella*.
- Absorption intestinale excellente (diminuée par les anti-acides, le calcium, l'aluminium, le magnésium).
- Prendre au cours des repas.
- Contre-indication : femme enceinte, allaitement, âge inférieur à 8 ans, exposition au soleil.
- Demi-vie : 18 heures.
- Bonne diffusion : poumon ,peau, liquide pleural, os. Fortes concentrations intra cellulaires.
- Mauvaise diffusion dans le LCR.
- Excrétion biliaire.

## D - Macrolides, kétolides, lincosamides, synergistines

### 1. Macrolides

- Noyau macro cyclique lactone.
- C14 chaînons : clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, roxithromycine.
- C15 : azithromycine.
- C16 : josamycine, midécamycine, spiramycine.
- Inhibition de la synthèse protéique en se fixant sur la sous-unité 50 S du ribosome.
- Bactériostatiques.
- Spectre étroit : cocci G + (sauf staphylocoque méti R, et 40 % des pneumocoques en France), mycoplasmes, intra cellulaires sauf *Coxiella burnetii*.
- Bonne diffusion tissulaire sauf LCR.
- Forte concentration dans les macrophages et les polynucléaires.
- Métabolisme hépatique.
- Attention aux multiples interactions médicamenteuses.

### 2. Kétolides

- Télithromycine.
- Efficacité conservée sur le pneumocoque.
- Bonne absorption orale.
- Concentrations tissulaires élevées.
- Métabolisme hépatique , élimination biliaire.
- Demi-vie longue : une prise quotidienne
- Attention aux interactions médicamenteuses (cisapride, pimozone, simvastatine, atorvastatine).

### 3. Lincosamides

- Lincomycine et clindamycine.
- Actifs sur streptocoque, staphylocoque méti S, anaérobies Gram négatif.
- Bonne absorption digestive de la clindamycine.

- Bonne diffusion tissulaire (os, abcès cérébraux).
- Concentration tissulaire élevée.
- Métabolisme hépatique, élimination biliaire et urinaire.
- Attention au risque de sélection de *Clostridium difficile* (diarrhée pseudo-membraneuse).

#### 4. Synergistines

- Pristinamycine et association quinupristine-dalfopristine.
- Synergie des streptogramines A et B : action bactéricide.
- Spectre : comme macrolide, plus actifs sur staphylocoque, pneumocoque, streptocoque, entérocoque.
- Bonne diffusion tissulaire (sauf LCR).
- Excrétion biliaire.

### E - Phénicolés (thiamphénicol)

- Inhibition de la synthèse protéique en se fixant sur la sous-unité 50 S du ribosome.
- Bactériostatiques.
- Bactéricide sur pneumocoque, méningocoque et *Haemophilus*.
- Absorption digestive bonne et rapide.
- Bonne diffusion (ganglions mésentériques, LCR, cerveau).
- Nombreuses interactions médicamenteuses.
- Contre-indications : femme enceinte, enfant < 6 ans, insuffisance rénale et médullaire.

### F - Rifamycines

- Bloquent l'initiation de la transcription de l'ADN bactérien en se fixant sur la sous-unité B de l'ARN polymérase.
- Rifampicine :
  - Bactéricide.
  - Toujours en association (risque important de sélection rapide de mutants résistants de haut niveau)
  - Spectre : staphylocoque, streptocoque, méningocoque, mycobactéries, *Legionella*, *Brucella*.
  - Bonne absorption digestive.
  - Bonne diffusion tissulaire (os, poumon, foie, rein, tissus mous) bonne pénétration intracellulaire.
  - Métabolisme hépatique, excrétion biliaire.
  - Puissant inducteur enzymatique : interactions médicamenteuses +++
  - Contre indication : allergie, femme enceinte et enfant de moins de 1 an, porphyrie, insuffisance hépatique.
- Rifabutine : meilleure activité sur *M. avium intracellulare*, *M. xenopi*, *M. kansasii*.

### G - Quinolones

- Quinolone de première génération (usage urinaire restreint).
- Deuxième génération : fluoro quinolones utilisables par voie orale pour des infections sévères (excellente bio disponibilité).
- Diffusion sérique et tissulaire, pénétration intracellulaire excellente.
- Nouvelles quinolones antipneumococciques : levofloxacin, moxifloxacin (spectre plus large mais moindre tolérance).
- Antibiotiques de synthèse interférant avec l'ADN bactérien (fixation sur l'ADN gyrase ou la topo isomérase II).

- Résistance acquise : mutations chromosomiques : modification de la cible gyrase, modification des protéines, efflux actif (Pyo, staphylocoque doré) ; pas de résistance plasmidique ni d'inactivation enzymatique.
- Eviter la mono thérapie en cas d'infection avec inoculum élevé, bacille pyocyanique, diffusion difficile.
- Adapter à l'âge, la fonction rénale (ofloxacine, levofloxacine, ciprofloxacine), la fonction hépatique (ciprofloxacine).
- Moxifloxacine : contre-indiquée si QT long, hypokaliémie, bradycardie, insuffisance cardiaque gauche, troubles du rythme, insuffisance hépatique grave, insuffisance rénale sévère.
- Nombreuses interactions médicamenteuses, absorption digestive fortement diminuée par les anti acides.
- Contre indications : femme enceinte ou allaitement, allergie, déficit en G6PD

## H - Polymyxines

- Très peu absorbables : traitement local (colistine en décontaminant digestif) ou en parentéral.
- Bactéricide par détersion de la membrane externe des bacilles Gram négatif.
- Active sur *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, entérobactéries sauf *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*.
- Résistance acquise : exceptionnelle.
- Diffusion tissulaire faible.
- Aérosols possibles (infection à pyocyanique au cours de la mucoviscidose).
- Néphro toxicité dose-dépendante, troubles neuro psychiatriques, potentialisation des curares.

## I - Acide fusidique

- Inhibe la synthèse protéique, bactériostatique.
- Actif sur le staphylocoque méti S.
- Bio disponibilité excellente.
- Bonne diffusion : os, synovie, poumons peau.
- Bonne diffusion intra cellulaire.
- Elimination exclusivement biliaire.
- Toujours utilisée en association.

## J - Fosfomycine

- Inhibition de la synthèse des précurseurs du peptidoglycane (paroi bactérienne).
- Bactéricide.
- Toujours en association (risque important de sélection rapide de mutants résistants de haut niveau).
- Forte concentration dans les urines.
- Active sur les entérobactéries, pneumocoque, staphylocoque.
- Bonne diffusion dans le LCR et l'os.
- Elimination urinaire.
- Apports sodés importants (12 g de fosfomycine = 12 g de NaCl).
- Risque d'hypokaliémie et de veinite.
- Adapter à la fonction rénale et passer en continu (4 heures).

## K - Glycopéptides

- Inhibition de la synthèse de la paroi (peptidoglycane).
- Bactéricidie lente et temps-dépendante.
- Non absorbés par voie orale.
- Bonne diffusion tissulaire : plèvre, synovie, ascite, péricarde ; nulle dans le LCR.
- Élimination rénale
- Spectre : bactéries gram positif : streptocoque, pneumocoque, entérocoque, staphylocoque, *Listeria*, *Clostridium difficile*.
- Traitement de référence des infections à staphylocoque résistant à la méticilline.
- Résistance décrite chez certaines souches d'entérocoque, vérifier la CMI pour les staphylocoques : quelques cas hospitaliers de souches de sensibilité diminuée (GISA).
- Prescription surveillée (risque d'émergence de sensibilité diminuée, coût).

## L - Sulfamides

- Inhibition de la synthèse bactérienne de l'acide folique.
- Bactériostatique.
- Bonne absorption et distribution tissulaire.
- Diffusion dans le LCR, la plèvre, le péritoine, le placenta.
- Métabolisme hépatique.
- Excrétion urinaire.
- Association du sulfaméthoxazole avec le triméthoprim : bactéricide.
- Attention aux allergies.

## M - Nitrofuranes

- Nitrofurantoïne : active sur *E. Coli*, *E. faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*.
- Bonne absorption, concentrations élevées dans les reins.
- Effets secondaires : nausées, éruptions, hémolyse si déficit en G6PD, hépatite, neuropathie si usage prolongé.

## N - Imidazole

- Bonne diffusion tissulaire.
- Activité per os sur les anaérobies et *Entamoeba*, *Trichomonas*, *Giardia*.
- Bio disponibilité : 100 %.
- Bonne diffusion tissulaire : dans les abcès.
- Métabolisme hépatique, élimination urinaire.

## O - Oxazolidinones (Linézolide)

- Inhibition sélective de la synthèse des protéines : blocage de la formation du complexe d'initiation 70 S.
- Pas de résistance croisée.
- Spectre : bactéries gram positif, staphylocoque méti R, pneumocoque péni R, entérocoque vancomycine R.
- Bio disponibilité 100 %.

- Longue demi-vie : une prise bi quotidienne.
- Diffusion tissulaire bonne.
- Pas d'ajustement de la posologie.
- Réservé aux infections graves (peau, poumons) en milieu hospitalier avec avis référent.
- Effets secondaires : nausées, diarrhée, thrombopénie, anémie, pancytopénie.
- Durée maximale 28 jours (myélo toxicité).
- Eviter l'association aux IMAO et les amines vasopressives.

## P - Antituberculeux

- Tout isolement de bacille de Koch (BK) doit faire l'objet d'une étude de sensibilité aux anti-tuberculeux de première ligne. Toute souche résistante (RMP+INH) doit être adressée au Centre national de Référence.
- Première ligne :
  - Bactéricides :
    - \* Rifampicine : 10 mg/kg/j ; actif sur les BK extra cellulaires (réplication rapide ou lente dans le caséum) et intracellulaires (certains dormant à métabolisme lent).
    - \* Isoniazide : 4 mg/kg/j en association ; actif sur les bacilles intra et extra cellulaires même à métabolisme lent. Acétylation hépatique, élimination rénale. Bonne diffusion, neuropathie périphérique (carence en B6), toxicité hépatique (< 3N : adaptation de la posologie, > 3 N arrêt puis réintroduction à dose moindre si bilan normal).
    - \* Pyrazinamide : 20 mg/kg/j ; actif sur les bacilles intra cellulaires même à métabolisme lent. Hépatite toxique (< 3N : adaptation de la posologie, > 3N : arrêt) ; hyper uricémie. Contre indiqué pendant la grossesse.
  - bactériostatique :
    - \* Ethambutol : 15 à 20 mg/kg/j. Anti métabolite, bloquant la synthèse de l'ARN. Actif sur les bacilles intra cellulaires. Bonne diffusion, élimination rénale. Risque de névrite optique rétro bulbaire.
- Il ne faut jamais laisser le malade sous mono thérapie antituberculeuse. En cas d'effets secondaires graves, de contre-indications ou de souche résistante, utiliser les antituberculeux de seconde ligne en accord avec un expert : aminosides (streptomycine, amikacine), fluoroquinolones (levofloxacin, moxifloxacin), rifabutine, clofazimine ou thiacétazone.

## POINTS FORTS

- La France consomme plus d'antibiotiques que ses voisins sans aucune raison médicale.
- En plus des surcoûts majeurs, cette sur prescription tant en ville qu'à l'hôpital est à l'origine de développements de résistances bactériennes.
- A l'hôpital, les prescriptions antibiotiques sont souvent inappropriées.
- Les conséquences pour le malade sont une augmentation de la morbidité, de la mortalité, des effets indésirables, l'émergence de résistances à l'origine d'échecs thérapeutiques, de surinfections ou de portages sources de transmissions croisées.
- Il existe des référents en antibiothérapie et souvent une équipe mobile d'infectiologie. Il est fortement recommandé de les solliciter pour avis et de réévaluer systématiquement toute prescription antibiotique à la 48<sup>ème</sup> – 72<sup>ème</sup> heure et à J7.
- L'utilisation des antibiotiques doit reposer sur une bonne connaissance des produits utilisés, l'analyse de l'infection à traiter, la prise en compte du terrain, l'épidémiologie bactérienne, l'évolution des profils de résistance.
- Il faut distinguer les résistances naturelles présentes chez toutes les bactéries d'une même espèce (ex : *Listeria* et céphalosporines) et les résistances acquises par certaines souches au sein d'une espèce théoriquement sensible.
- L'évolution des espèces bactériennes vers la résistance dépend de la pression de sélection, de la possibilité de transmission, de la capacité de certaines espèces à accepter des gènes de résistance provenant d'autres espèces.
- Les sites d'accès difficile sont le liquide céphalorachidien, le cerveau, la prostate, l'œil. Au sein de végétations lors d'une endocardite, seules des concentrations sériques très élevées d'antibiotiques permettent une diffusion.
- Pour les antibiotiques " temps dépendants " sans aucun effet post-antibiotique (bêta lactamines, glycopeptides) il faut impérativement respecter un intervalle court (ex : Pénicilline G) ou proposer une perfusion continue (ex : vancomycine).
- Pour les antibiotiques "dose-dépendants " avec un effet post-antibiotique marqué (aminosides), un intervalle plus large peut être proposé (une injection par 12 ou 24 heures malgré une demi-vie courte).
- En cas d'insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée à la clairance de la créatinine (formule de Cockcroft ou clairance vraie sur 24 heures). De très nombreux antibiotiques sont concernés (aminosides, colistine, glycopeptides, ofloxacine surtout mais aussi bêta lactamines ; tétracyclines, ciprofloxacine, isoniazide, éthambutol, sulfamides, triméthoprim, rifampicine).
- Une association antibiotique est nécessaire pour : rechercher un effet synergique, limiter les risques d'émergence de mutants résistants, élargir le spectre d'action



# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# PHARMACOLOGIE

## Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens

I-11-174

Dr Patrick MAISON

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

# Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens

## Objectifs :

- Prescrire et surveiller un traitement par les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, par voie générale et par voie locale.

## INTRODUCTION

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments symptomatiques à action rapide qui ont des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires.
- Malgré leur hétérogénéité chimique, ils ont un mode d'action commun : diminution de la production tissulaire des prostaglandines (PG) et thromboxanes (TX), par inhibition de la cyclo-oxygénase (COX) dont il existe deux principales isoformes (COX-1 et COX-2). Les effets indésirables (gastro-toxicité; effets sur le rein) seraient le fait de l'inhibition de la COX-1, alors que les propriétés thérapeutiques dépendraient de l'inhibition de la COX-2.
- Nous regroupons ici les AINS proprement dit et les salicylés, car ils possèdent des effets thérapeutiques et des effets indésirables proches.

## A - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 1. Action antipyrétique

- Les AINS diminuent la fièvre d'origine infectieuse, inflammatoire ou néoplasique, en inhibant la synthèse de PGE2 (induite par des cytokines, notamment l'interleukine-1), dans l'aire préoptique de l'hypothalamus (centre de la thermorégulation).

### 2. Action antalgique

- Les AINS sont antalgiques par leur action périphérique au sein du site inflammatoire. L'action antalgique des AINS est importante quand les douleurs sont dues à un excès de nociception où les PG jouent un rôle pathogène: douleurs de l'appareil locomoteur, céphalées, douleurs post-opératoires, douleurs dentaires, dysménorrhées, colique hépatique, colique néphrétique.
- La posologie de l'action antalgique est plus faible que celle de l'action anti-inflammatoire.

### 3. Action anti-inflammatoire

- Les AINS inhibent la composante vasculaire de la réaction inflammatoire aiguë, responsable de la classique tétrade: oedème, douleur, rougeur, chaleur. Leur action est rapide et purement suspensive: l'action anti-inflammatoire disparaît rapidement après l'arrêt de l'AINS; les AINS ne modifient pas le cours évolutif des rhumatismes inflammatoires chroniques.

- Les AINS ont aussi une action sur les polynucléaires neutrophiles (PNN): inhibition de certaines fonctions, comme l'adhérence, le chimiotactisme, l'agrégation cellulaire, la phagocytose et la libération d'anions superoxydés et de radicaux libres.

#### 4. Action antiagrégante

- Tous les AINS interfèrent avec les fonctions plaquettaires.
- C'est l'aspirine qui allonge le plus nettement le temps de saignement. L'aspirine inhibe de façon irréversible la cyclo-oxygénase plaquettaire, ce qui inhibe la formation de TXA2 (puissant agent agrégant et vasoconstricteur). L'effet anti-agrégant de l'aspirine ne réclame que de faibles doses (100 à 250 mg/j) et persiste une semaine après l'arrêt du traitement.

## B - MECANISMES D'ACTION

### 1. Formation des prostaglandines et rôle de la cyclo-oxygénase

- La formation des éicosanoïdes (PG, TX et leucotriènes) se fait au niveau des membranes cellulaires. Sous l'action de divers stimulus, les phospholipides membranaires sont transformés en acide arachidonique par activation de la phospholipase A2.
- Ensuite, selon les types cellulaires, il y a formation de divers éicosanoïdes selon deux voies biochimiques:
  - La voie de la lipo-oxygénase, qui aboutit à la formation des leucotriènes et des lipoxynes.
  - La voie de la cyclo-oxygénase qui aboutit à la formation des prostaglandines (PGI2, PGD2, PGE2, PGF2-alpha) et des thromboxanes (TXA2).
- La COX-1, ou COX tissulaire, est présente dans la plupart des tissus où elle catalyse notamment la synthèse de la PGE2 dans la rein et de la prostacycline (PGI2) qui exerce une action cytoprotectrice sur la muqueuse gastrique. Elle est aussi présente dans les plaquettes et l'endothélium (TXA2). La COX-2, ou COX inducible, est absente à l'état basal mais présente dans les foyers inflammatoires. Au cours de l'inflammation, des cytokines comme l'IL1 induisent la production de COX-2 dans les monocytes-macrophages, les cellules synoviales, les chondrocytes et provoquant la synthèse de PG à action délétère.
- Ainsi la COX-1 apparaît être une enzyme de régulation (fonctions rénales, gastriques, homéostasie vasculaire) et la COX-2 une enzyme d'adaptation (réaction inflammatoire). Le gène de la COX-1 est situé sur le chromosome 9 et celui de la COX-2 sur le chromosome 1.
- L'existence d'une COX-3 a été suggérée. Elle serait inhibée par le paracétamol. (données en cours d'évaluation)

### 2. Actions des prostaglandines

- Les PG agissent localement, mais leur production dans de nombreux types cellulaires explique la diversité des mécanismes physiopathologiques dans lesquels ils sont impliqués :
  - Phase vasculaire de la réaction inflammatoire : vasodilatatrices.
  - Sensibilisation des nocicepteurs périphériques à l'action des médiateurs (bradykinine, histamine).
  - Thermorégulation : pyrogènes.
  - Agrégation plaquettaire.
  - Protection de la muqueuse gastrique.
  - Motricité bronchique et utérine.
  - Perméabilité du canal artériel chez le fœtus.
  - Déclenchement du travail obstétrical.
  - Régulation du flux sanguin rénal en cas d'hypovolémie.

### 3. Rôle des prostaglandines dans la réaction inflammatoire aiguë

- La réaction inflammatoire aiguë comporte plusieurs phases :

**a) Phase vasculaire**

- Vasoconstriction réflexe, suivie d'une vasodilatation importante et durable avec augmentation de la perméabilité vasculaire et activation locale de la coagulation. Les prostaglandines PGE2 et PGI2 (ou prostacycline) provoquent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire en agissant sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux et les cellules endothéliales,

**b) Phase cellulaire**

- Afflux, au site de l'inflammation, de leucocytes qui sont d'abord des polynucléaires neutrophiles, puis de cellules mononucléées (monocytes/macrophages et lymphocytes). Les PG ne semblent pas avoir de rôle dans cette phase,

**c) Phase de réparation****4. Action des AINS sur la cyclo-oxygénase**

- Les AINS inhibent la cyclo-oxygénase et donc la formation des prostaglandines (PGE2, PGs...), de la prostacycline (PGI2), du thromboxane A2 et de diverses protéases.
- Les AINS qui inhibent préférentiellement la COX 2 (rofécoxib, célécoxib, parécocixib), réduisent donc l'inflammation, tout en respectant au maximum la COX 1, et devraient avoir moins d'effets indésirables. Mais des discordances entre les données expérimentales et cliniques existent. Des travaux complémentaires sont nécessaires pour soutenir ou infirmer cette conception manichéenne de l'action des AINS.
- L'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines (PG) ne constitue pas le seul mécanisme d'action des AINS.
- Rappelons que :
  - Il n'existe pas de parallélisme entre l'inhibition de la COX et le pouvoir anti-inflammatoire.
  - Les salicylés ont une action anti-inflammatoire mais n'inhibent pas la formation des PG.

**5. Mécanismes d'action des AINS sur les polynucléaires**

- L'action des AINS sur les PNN est indépendante de l'inhibition de la synthèse des PG.
- Il est probable que les AINS agissent au niveau de la membrane cellulaire des PNN, sur la liaison du ligand (facteur activateur) à son récepteur, et/ou sur les mécanismes d'activation transmembranaire.

**C - PHARMACOCINETIQUE****1. Les AINS autres que l'aspirine****a) Résorption**

- Les AINS sont des acides faibles lipophiles leur résorption est donc rapide et quasi-complète.
- La concentration sérique maximale (Cmax) est atteinte en 1 à 2 heures pour les formes standard. Les formes injectables permettent l'obtention du pic plus rapidement, sans que leur efficacité soit supérieure.
- L'alimentation n'affecte pas habituellement la biodisponibilité.

**b) Diffusion**

- La liaison aux protéines est forte (90 % à l'albumine), plus faible en cas d'hypoprotidémie, ou chez le sujet âgé, ou dans certaines maladies inflammatoires (comme la PR). En conséquence, les AINS déplacent les médicaments fixés sur les protéines, pouvant augmenter leur toxicité.

- La fraction libre, pharmacologiquement active, est inférieure à 5 %.
- Les AINS diffusent bien dans le tissu et le liquide synovial. Ils passent la barrière foeto-placentaire, la barrière hémato-encéphalique, et passent dans le lait maternel.

### c) Métabolisme et élimination

- Pour la majorité des AINS, il existe un métabolisme hépatique aboutissant à la formation de métabolites inactifs.
- Cependant, il y a deux exceptions :
  - \* La phénylbutazone est transformée au niveau du foie en oxyphenbutazone qui possède une activité anti-inflammatoire,
  - \* Certains AINS sont des pro-médicaments (sulindac) transformés en produit actif au niveau du foie.
- Les AINS sont principalement éliminés par les reins sous forme active et de métabolites inactifs. Certains possèdent, en outre, une élimination biliaire avec cycle entéro-hépatique (indométacine, diclofénac, piroxicam).
- La demi-vie d'élimination plasmatique des AINS est variable selon les produits, dictant en partie leur rythme d'administration. On peut distinguer 3 catégories :
  - \* 1/2 vie plasmatique courte, inférieure à 10 heures (2 à 6 heures): la plupart des dérivés propioniques (ibuprofène, kétoprofène, flurbiprofène), diclofénac, étodolac, acide niflumique, indométacine. En principe 3 prises quotidiennes.
  - \* 1/2 vie plasmatique intermédiaire, entre 10 à 18 heures: naproxène, sulindac. En principe 2 prises quotidiennes.
  - \* 1/2 vie plasmatique longue, supérieure à 24 heures: phénylbutazone, oxicams. En principe une seule prise quotidienne.
- Cependant, le nombre de prises quotidiennes peut varier :
  - \* Selon la forme galénique. Certains AINS à courte 1/2 vie plasmatique ont été conditionnés sous des formes à libération digestive prolongée (exemple: Voltarène® LP pour le diclofénac),
  - \* Selon l'intensité des douleurs dans le nycthémère.
  - \* Selon la tolérance: la phénylbutazone est prescrite en trois prises quotidiennes pour améliorer la tolérance.
- Compte tenu de la persistance de l'AINS dans la synoviale, la 1/2 vie plasmatique d'un AINS ne reflète pas forcément sa durée d'action thérapeutique sur les signes articulaires.

## 2. Aspirine et salicylés

- L'aspirine (acide acétylsalicylique : acide faible) est absorbée rapidement au niveau de l'estomac et plus lentement au niveau de l'intestin.
- L'aspirine est transformée en acide salicylique (salicylate) par plusieurs mécanismes; cette transformation débute dans la muqueuse gastrique et digestive, et se poursuit dans le plasma et surtout le foie. Le salicylate est la principale forme biologiquement active. L'élimination est urinaire.
- Les salicylés (acétylsalicylate de lysine, carbasalate calcique, ...) ont les mêmes caractéristiques que le salicylate.
- La demi-vie plasmatique des salicylés varie de 2 heures à faible posologie, à 12 heures à posologie anti-inflammatoire. Dans le sang, l'aspirine et les salicylés sont fortement liés à l'albumine. Les salicylates diffusent facilement dans le liquide synovial, traverse la barrière foeto-placentaire et passe dans le lait maternel.

## D - MODALITES D'ADMINISTRATION

### 1. L'aspirine et les salicylés

- Chez l'adulte, la posologie anti-inflammatoire des salicylés se situe entre 3 g/j et 5 g/j (1 et 4

g/j pour le bénomilate), et la posologie maximale est de 6 g/j et permet d'atteindre une salicylémie efficace entre 200 et 300 mg/l. Ils sont donnés en 3 à 4 prises quotidiennes, avec les repas.

- Chez l'enfant la posologie maximale est de :
  - 80 mg/kg/24 h (répartis en 4 prises espacées de 6 heures) chez le petit enfant âgé de 1 à 3 ans.
  - 100 mg/kg/24 h chez l'enfant âgé de plus de 4 ans.

## 2. Les AINS autres que l'aspirine

- Il existe plusieurs voies d'administration:
  - La voie orale est la plus utilisée. L'AINS est prescrit au milieu des repas,
  - La voie rectale est surtout utilisée pour l'administration du soir.
  - La voie intramusculaire a l'avantage d'obtenir une action antalgique plus rapide. Elle est réservée au traitement d'attaque d'une douleur aiguë (prescription au maximum pendant quelques jours) et est à proscrire pour les traitements prolongés.
  - Ne pas oublier la voie cutanée.
  - Le kétoprofène (Profénid®) peut être administré en perfusion intraveineuse, chez des patients hospitalisés et présentant des douleurs particulièrement intenses.
- Chez les sujets âgés de plus de 70 ans, il faut :
  - Réduire les doses en fonction du poids.
  - Éviter les molécules à demi-vie longue.
  - Éviter les indoliques, qui augmentent le risque de chutes.
  - S'assurer impérativement que la clairance de la créatinine (formule de Cockcroft ou abaque Kampman) est supérieure à 30 ml/min avant de commencer le traitement.
  - Prescrire un protecteur gastro-duodéal efficace (misoprostol).
  - Surveiller la pression artérielle si le sujet est hypertendu, ainsi que la prise de poids et la survenue d'œdèmes des membres inférieurs.
- Chez l'enfant, les posologies conseillées sont de 1 à 3 mg/kg/j pour l'indométacine, 10 mg/kg/j pour le naproxène, et de 2 mg/kg/j pour le diclofénac.
- La prescription d'AINS doit être évitée chez les sujets à risque d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.

## 3. Cas particulier de la phénylbutazone

- Du fait des risques toxiques, notamment médullaires (agranulocytose), la phénylbutazone est actuellement strictement réservée au traitement des spondylarthropathies non contrôlées par les autres AINS. Elle nécessite une surveillance particulière (hémogramme, fonction rénale, enzymes hépatiques).

## 4. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (les coxibs)

- En France, un seul coxib administrable par voie orale reste commercialisé, le célécoxib (Celebrex®). Il est indiqué dans le traitement symptomatique de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde. Le rofécoxib (Vioxx®) a été retiré du marché devant l'importance du risque cardio-vasculaire. Il existe également un coxib injectable, le parécoxib (Dynastat®), précurseur du valdécoxib, réservé à l'usage hospitalier pour le traitement à court terme des douleurs post-opératoires. Enfin, un autre coxib, lui aussi utilisé par voie orale, pourrait être prochainement commercialisé : il s'agit du valdécoxib (Bextra®), indiqué dans les mêmes indications de rhumatologie et dans le traitement de la dysménorrhée primaire.

## E - EFFETS INDESIRABLES

- Ils affecteraient 10 à 25 % des patients traités. Les plus fréquents sont digestifs. Les complications graves sont rares si l'on respecte les contre-indications et les modalités d'administration usuelles.

- Les AINS conventionnels bloquent à la fois la COX-1 et la COX-2, ce qui expliquerait leurs effets indésirables digestifs par inhibition de la production de prostaglandines "cytoprotectrices". La sélectivité des coxibs pour la COX-2 devrait théoriquement réduire ce risque. Mais il faut rappeler que cette sélectivité pour la cyclo-oxygénase 2 est une notion relative : in vitro, elle dépend de la nature de la molécule et de la dose ; en clinique, s'y ajoutent d'autres paramètres tels que les caractéristiques pharmacocinétiques et la susceptibilité individuelle du patient. Les coxibs présentent un profil de risque qualitativement identique à celui des AINS classiques. En conséquence, les recommandations de bon usage des AINS s'appliquent également aux coxibs. (Selon l'avis de l'afssaps juillet 2004).

## 1. Effets indésirables digestifs

- Ils sont fréquents, généralement dose-dépendants, communs à tous les AINS et à toutes les formes galéniques et voie d'administration (orale, rectale, parentérale). Ils sont liés à l'inhibition de la synthèse des PG dont certaines ont un rôle protecteur sur la muqueuse digestive (PGI<sub>2</sub>).
- Un traitement préventif par misoprostol peut réduire le risque de complications gastro-intestinales.

### a) Les lésions anatomiques de la muqueuse digestive

- Les lésions gastro-duodénales des AINS sont visibles en endoscopie. Elles sont plus fréquentes au niveau de l'estomac, où elles prédominent sur l'antré, qu'au niveau du bulbe duodénal. La gastropathie des AINS prédomine chez le sujet âgé (> 65 ans), aux antécédents ulcéreux.
- Il peut s'agir de :
  - \* Erythème, hémorragies sous-muqueuses, oedème de la muqueuse.
  - \* Erosions pouvant entraîner des micro saignements.
  - \* Lésions multiples ou diffuses : gastrite hémorragique.
  - \* Ulcère typiquement rond, à l'emporte-pièce, beaucoup plus souvent gastrique que duodénal. Il peut entraîner une hémorragie digestive ou une perforation.
- Il n'y a que peu de corrélations entre l'intensité des symptômes digestifs et la présence de lésions muqueuses sous AINS. Les lésions de la muqueuse de l'intestin grêle ou du colon sont plus rares. Elles peuvent cependant être responsables d'hémorragies ou de perforation.

### b) Les symptômes digestifs mineurs

- Il peut s'agir de nausées, vomissements, dyspepsie, épigastalgies, douleurs abdominales, diarrhées. La survenue de ces symptômes peut faire interrompre le traitement.
- Si l'on suspecte un ulcère: symptômes évocateurs ou intenses, persistance des symptômes après arrêt de l'AINS, terrain favorisant (sujet âgé, antécédent ulcéreux, traitement corticoïde associé, intoxication alcool-tabagique). Il faut alors faire pratiquer une endoscopie digestive haute.

### c) Les hémorragies digestives occultes

- Une lésion digestive, le plus souvent gastrique, peut entraîner un saignement chronique occulte, sans symptômes digestifs, et être responsable d'une anémie par carence martiale.
- Toute anémie ou aggravation d'une anémie sous AINS nécessite un contrôle endoscopique gastro-duodénal.

### d) Les accidents digestifs graves

- Il s'agit d'hémorragies digestives macroscopiques ou de perforation d'ulcère, mettant en jeu le pronostic vital. Dans la moitié des cas, ces complications surviennent sans symptômes d'alarme.

**e) La prévention de la gastropathie des AINS**

- En l'absence d'antécédent ulcéreux, mais en présence de facteurs de risque (âge > 6 ans), on recommande la coprescription de misoprostol (Cytotec® 200 1 cp matin et soir) ou d'oméprazole (Mopral® 20 mg/j).
- En cas d'antécédent ulcéreux les AINS ne doivent être utilisés qu'avec précaution et en l'absence d'alternative thérapeutique. La pratique d'une fibroscopie digestive haute peut être utile mais n'est pas indispensable. La protection gastroduodénale doit faire appel aux inhibiteurs de la pompe à protons : oméprazole (Mopral® 1cp/j).

**f) Autres**

- Oesophagite et/ou ulcère oesophagien: surtout en cas de reflux gastro-oesophagien.
- Perforations, sténoses, ulcérations intestinales.
- Colites aiguës, colites ischémiques (sur colon sain ou pathologique), hémorragies et perforations coliques.
- Les AINS sous forme de suppositoires peuvent entraîner une anorectite (brûlures anales, ténésme ou épreintes), exceptionnellement rectorragies.

**2. Effets indésirables rénaux****a) L'insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle**

- L'existence d'une hypoperfusion rénale, la stimulation du système sympathique adrénér-gique et l'hyperangiotensinémie, provoquent une vasoconstriction artériolaire normale-ment contrebalancée par l'effet vasodilatateur des PG (maintenant le débit de perfusion rénale). La brutale inhibition de la synthèse des PG peut alors déclencher une insuffisance rénale par effondrement de la filtration glomérulaire.
- L'IRA survient sur un terrain prédisposé :
  - \* Sujets âgés.
  - \* Déshydratation.
  - \* Régime sans sel.
  - \* Diurétiques.
  - \* Hypovolémie efficace (syndrome néphrotique, insuffisance cardiaque, cirrhose décom-pensée).
  - \* Lésions vasculaires rénales (lupus érythémateux disséminé, drépanocytose, diabète sucré).
  - \* Insuffisance rénale chronique.
  - \* Prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).
- L'IRA survient dans la première semaine du traitement : élévation de la créatininémie, oligo-anurie, hyperkaliémie. Le rapport sodium/potassium urinaire est inférieur à 1. L'IRA est habituellement réversible après arrêt de l'AINS, mais parfois incomplètement. Plus rare-ment il peut s'agir d'une IRA organique par nécrose papillaire (ischémie de la médullaire rénale).

**b) Troubles hydro-électrolytiques**

- Rétention hydro-sodée: risque de majoration d'une HTA et/ou d'insuffisance cardiaque.
- Hyperkaliémie en rapport avec un syndrome d'hyporéninisme et hypoaldostéronisme (en cas d'insuffisance rénale préalable ou favorisé par les IEC).
- Hyponatrémies.

**c) Néphropathies interstitielles avec syndrome néphrotique**

- Survenant après en moyenne 6 mois de traitement. Il existe une insuffisance rénale.
- L'évolution est favorable après arrêt de l'AINS.

**d) Néphropathies interstitielles sans syndrome néphrotique**

- Survenant en début de traitement, le tableau associe: protéinurie modérée, IRA d'intensité



variable, syndrome d'hypersensibilité (fièvre, rash cutané, hyperéosinophilie) dans un cas sur deux.

### 3. AINS et HTA

- Chez les patients hypertendus sous traitements antihypertenseur, il est possible de voir se majorer la pression artérielle (PA) d'où la nécessité d'une surveillance accrue de la PA (notamment en cas d'altération de la fonction rénale ou de prise de médicaments antihypertenseurs)..
- Certaines données pré-cliniques suggèrent la possibilité d'une augmentation du risque cardiovasculaire, en particulier de survenue d'infarctus du myocarde ; cependant, en clinique, des résultats contradictoires ont souvent été observés. Au total, on ne peut pas exclure que les coxibs augmentent le risque cardiovasculaire, par rapport aux AINS conventionnels.

### 4. Effets indésirables cutanéomuqueux

- Il s'agit surtout de manifestations immuno-allergiques :
  - le plus souvent bénignes : éruptions diverses, plus ou moins prurigineuses, urticaire, vascularite purpurique.
  - exceptionnellement: érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell. Le risque de toxidermie grave semble plus important avec la phénylbutazone et les oxicams.

### 5. Effets indésirables neuro-sensoriels et psychiques

- Ils sont plus souvent fréquents avec l'indométacine qu'avec les autres AINS: céphalées, vertiges, acouphènes, somnolence et troubles du sommeil, troubles de la vision, troubles de l'humeur (possible syndrome dépressif).
- Lors de la prescription d'aspirine, la survenue de bourdonnements d'oreille indique que la dose toxique est atteinte et nécessite la diminution de posologie.
- Exceptionnellement: méningite aseptique sous ibuprofène chez des patients atteints de lupus érythémateux disséminé.

### 6. Effets indésirables hépatiques

- Tous les AINS peuvent être responsables de perturbations biologiques hépatiques, cytolyse et/ou cholestase. Les hépatites avec manifestations cliniques sont rares. Le mécanisme peut être immunoallergique (souvent précoce), toxique (souvent plus tardive), ou souvent mixte.

### 7. Effets indésirables hématologiques

#### a) Anémie par hémorragie digestive

- Anémie par saignement aigu.
- Anémie ferriprive par saignement chronique.

#### b) Les cytopénies périphériques auto-immunes sont exceptionnelles

- Anémie hémolytique auto-immune, thrombopénie auto-immune.

#### c) Les cytopénies centrales

- Par atteinte médullaire sont exceptionnelles. Les plus graves sont l'agranulocytose aiguë et l'aplasie médullaire. Le risque est plus important avec les pyrazolés. C'est pourquoi la phénylbutazone a des indications strictement limitées. Mais l'indométacine a un risque peu différent de la phénylbutazone.

#### d) L'aspirine

- Etant anti-agrégant plaquettaire, il y a un risque d'hémorragie en cas de geste invasif (biopsie percutanée, ponction artérielle). Donc ne pas oublier l'arrêt de l'aspirine au moins 1 semaine avant un geste chirurgical ou un geste invasif.

## 8. Allergie aux AINS

- Les manifestations allergiques aux AINS peuvent être multiples: éruptions cutanées (vascularite leucocytoclasique), hépatite, fièvre, rhinite, conjonctivite, hyperéosinophilie sanguine.
- Exceptionnellement: bronchospasme, oedème de Quincke, choc anaphylactique, pneumopathie immuno-allergique. La survenue d'une réaction allergique à un AINS contre-indique l'utilisation d'un AINS de la même classe chimique.

## 9. Le syndrome de Widal

- Il associe une rhinite avec polyposse nasale, un asthme et une intolérance aux AINS et à l'aspirine. Il ne s'agit pas d'un syndrome d'allergie, mais d'une réaction survenant sur un terrain particulier caractérisé par une perturbation du métabolisme de l'acide arachidonique.
- Il contre-indique ultérieurement tout traitement par un AINS y compris l'aspirine.

## 10. Effets gynéco-obstétricaux

- Les AINS sont contre-indiqués :
  - Pendant les 3 premiers mois de la grossesse: risque tératogène théorique.
  - Pendant les 3 derniers mois de la grossesse: risque d'augmentation de la durée de la gestation et du travail, de fermeture prématurée du canal artériel chez le fœtu.
  - Pendant l'allaitement.
- Les AINS peuvent diminuer l'efficacité des dispositifs de contraceptions intra-utérins : risque de grossesse sur stérilet. Il faut donc prévenir les patientes porteuses d'un DIU de ce risque.

## 11. Effets indésirables cardio-vasculaires des coxibs

- L'ensemble des données disponibles, notamment les résultats des études APPROVe et APC (1), ont été examinées dans le cadre d'un arbitrage européen (17 février 2005). Ces études montrent une augmentation du risque d'effets indésirables cardiovasculaires, qui peut être considérée comme un effet de classe des coxibs.
- Dorénavant, les coxibs sont contre-indiqués chez les patients présentant une maladie cardiaque (telle qu'une angine de poitrine, un infarctus du myocarde ou une insuffisance cardiaque) ou une maladie cérébro-vasculaire (antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire).
- En outre, les coxibs doivent être utilisés avec prudence par les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, tels qu'une hypertension, un taux de cholestérol élevé, un diabète ou un tabagisme.

## F - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

### 1. Risque hémorragique

- Les AINS augmentent le risque d'accident hémorragique sous traitement anticoagulant, notamment sous anti-vitamine K (AVK). L'association AINS et AVK (ou héparine) est déconseillée. Les associations pyrazolé et AVK et AINS avec la ticlopidine (Ticlid®) sont contre-indiquées.

**2. L'association des AINS entre eux est illogique,** majeure la toxicité notamment digestive et est donc contre-indiquée.

---

(1) Bresalier RS et al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial ; Solomon SD et al. Cardiovascular Risk Associated with Celecoxib in a Clinical Trial for Colorectal Adenoma Prevention. [www.nejm.org](http://www.nejm.org) February 15, 2005

**3. La phénylbutazone augmente le risque d'accident hypoglycémique sous sulfamide hypoglycémiant.** Elle augmente les taux sériques de la phénytoïne (Di-Hydan®).

**4. Les associations suivantes doivent être particulièrement surveillées**

- Lithium : diminution de l'élimination urinaire et augmentation du taux sérique du lithium (sauf avec l'aspirine).
- Diurétiques.

**5. L'aspirine a des effets variables sur le métabolisme de l'acide urique**

- A forte dose (> 4 g/j), l'aspirine est uricosurique.
- A faible dose (inférieure ou égale à 2 g/j), l'aspirine est hyperuricémiante (inhibition de la sécrétion tubulaire rénale de l'acide urique).

## G - CONTRE-INDICATIONS

### 1. Absolues

- Allergie à la même classe chimique.
- Grossesse.
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère.
- Ulcère gastroduodéal évolutif (compliqué).
- Syndrome de Widal.
- Maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.

### 2. Relatives

- Antécédents ulcéreux, reflux gastroœsophagien sévère.
- Néphropathie, insuffisance rénale.
- Age > 70 ans.
- AVK ou maladie hémorragique.
- Hépatopathie.
- Enfant atteint de varicelle

**RECOMMANDATIONS ANAES**

- Dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, la posologie minimale efficace d'AINS doit être recherchée en fonction de l'état clinique (posologie la plus faible susceptible de contrôler la douleur et/ou la raideur). Lors des rémissions, l'attitude la plus rationnelle est l'arrêt du traitement avec reprise en cas de rechute (accord professionnel fort).
- Dans les lombalgies et/ou lombosciatalgies aiguës, et les rhumatismes abarticulaires en poussée, une réévaluation clinique est nécessaire avant de prolonger éventuellement le traitement au-delà d'une dizaine de jours.
- Il n'est pas conseillé de poursuivre un traitement par AINS au long cours dans les lombalgies et radiculalgies chroniques.
- Dans les pathologies arthrosiques, les AINS peuvent être prescrits en cas de poussée douloureuse aiguë, après échec des antalgiques et des autres thérapeutiques. Il n'est pas conseillé de poursuivre un traitement par AINS au long cours dans les pathologies dégénératives en dehors des poussées douloureuses.
- La meilleure prévention des complications gastro-duodénales sévères (ulcère gastro-duodéal, hémorragie digestive, perforation) est d'éviter la prescription chez les sujets à risque (sujets âgés de plus de 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal). Ces complications peuvent survenir à la phase précoce du traitement (premier mois), et sont dose-dépendantes. Pour cette raison, il ne faut pas prescrire d'AINS à des doses supérieures aux doses recommandées ni associer deux AINS. Ces prescriptions sont inefficaces et augmentent les risques de complications gastro-duodénales graves.
- Lorsque la prescription d'un AINS est nécessaire chez un sujet à risque, un traitement préventif par misoprostol peut être utilisé à la dose recommandée par l'AMM. Si le misoprostol peut réduire les risques de complications, il ne met pas totalement les patients à l'abri de complications gastro-duodénales graves, et la surveillance doit être maintenue. Reste inconnu l'intérêt d'un traitement préventif au long cours ou au contraire pour des durées très brèves (inférieures à une semaine), ce dernier cas correspondant à des situations cliniques fréquentes.
- Il n'existe aucun traitement capable de prévenir totalement les complications gastro-duodénales graves chez les patients prenant des AINS.
- Les indications de l'endoscopie et la conduite à tenir selon les résultats devraient faire l'objet d'une conférence de consensus.
- Les AINS doivent être évités chez les sujets à risque d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (âge > 75 ans, traitements par les diurétiques, traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, déshydratation, régimes désodés, insuffisance cardiaque, rénale, ou hépatique). En cas de nécessité, il est logique d'éviter de prescrire des produits à demi-vie longue.
- Chez les sujets de plus de 70 ans qui ont des risques digestifs et des risques élevés d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ainsi que d'interactions médicamenteuses, il convient de respecter les recommandations suivantes : 1. réduire les doses en fonction du poids ; 2. éviter les molécules à demi-vie longue ; 3. éviter les indoliques, qui augmentent le risque de chutes ; 4. s'assurer impérativement que la clairance de la créatinine (obtenue facilement à partir de la créatininémie par la formule de Cockcroft ou l'abaque Kampman) est supérieure à 30 ml/min avant de commencer le traitement ; 5. prescrire un protecteur gastro-duodéal efficace (le misoprostol est le plus justifié dans l'état actuel des connaissances et le seul à avoir l'AMM) ; 6. surveiller la pression artérielle si le sujet est hypertendu, ainsi que la prise de poids et la survenue d'œdèmes des membres inférieurs.
- Toute prescription d'AINS doit faire l'objet d'une estimation du rapport bénéfice/risque en fonction de l'existence de facteurs de risque (qui peuvent d'ailleurs être intriqués) et de l'indication.

- Il peut être dangereux d'associer un traitement AINS par voie générale à de l'aspirine à doses supérieures à 500 mg/j et aux AINS à doses antalgiques.
- Il faut mettre en garde les patients vis-à-vis des interactions potentiellement dangereuses avec certains médicaments en vente libre, en particulier l'aspirine et les AINS à doses antalgiques.
- La prise d'AINS chez les patients traités par antivitamine K ou par héparine à dose anticoagulante est fortement déconseillée.
- La voie intramusculaire doit être limitée aux tout premiers jours du traitement voire au premier jour, délai au-delà duquel son intérêt est de nature essentiellement psychologique.
- Il faut éviter en pratique courante (et donc en dehors de certains cas résistants de polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, connectivites, néoplasies, ou autres maladies inflammatoires systémiques évolutives) d'associer les traitements AINS et la corticothérapie surtout à une posologie quotidienne supérieure ou égale à 10 mg (équivalent prednisone) .

## CLASSIFICATION DES ANTI-INFLAMMATOIRES

Dénomination commune internationale	Dénomination commerciale	Posologie unitaire (mg) (per os)	Nombre de prise par jour	Posologie quotidienne
<b>SALICYLES</b>				
Aspirine	Divers	200-500-100	2 - 4	2 à 5 g
<b>DERIVES PROPIONIQUES</b>				
Kétoprofène	Profenid®	50	3	150-300 mg
	Bi-profenid®	150	2	300 mg
	Profenid lp®	200	1	200 mg
Ibuprofène	Brufen®	400	3	1,2-2,4 g
Naproxène	Apranax®	275-550-750	2	0,55-1,1 g
	Naprosyne®	250-500-1000	2	0,5-1 g
Flurbiprofène	Cebutid®	100	3	300 mg
Ac. tiaprofénique	Cebutid lp®	200	1	200 mg
	Surgam®	100	3	300-600 mg
<b>DERIVES INDOLIQUES</b>				
Indométacine	Indocid®	25	3	50-150 mg
	Chrono-indocid® Arthrocline®	75	1-2	75-150 mg
Sulindac	Lodine®	100-200	1-2	200-400 mg
Etolodac	Lodine lp®	100-200-300	2-3	400-600 mg
		400	1	400 mg
<b>DERIVES PYRAZOLES</b>				
Phénylbutazone	Butazolidine®	100	3	200-600 mg
<b>OXICAMS</b>				
Pyroxicam	Feldène®	10-20	1	20-30 mg
	Brexin®	20	1	20 mg
	Cycladol®	20	1	20-40 mg
Ténoxicam	Tilcotil®	20	1	20 mg
Méloxicam	Mobic®	7,5-15	1	7,5-15 mg
<b>COXIBS</b>				
Celecoxib	Celebrex®	100-200	1-2	200-400 mg
Rofecoxib*	Vioxx®*	12,5-25	1	12,5-25 mg

\* Actuellement retiré du marché

Arylcarboxyliques				
Diclofénac	Voltarène® Voltarène Ip® Voltarène Ip75®	25-50 100 75	3 1 1-2	75-150 mg 100 mg 75-150 mg
<b>AUTRES</b>				
Acide niflumique	Nifluril®	250	3	750 mg
Acide méfénamique	Ponstyl®	250	3	1-1,5

### POINTS FORTS

- Les AINS et les salicylés (aspirine) sont très largement prescrits.
- Propriétés : anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique, antiagrégante plaquettaire.
- Principal mécanisme d'action, mais non le seul : inhibition de la synthèse des prostaglandines par inhibition de la cyclo-oxygénase (COX).
- Effets indésirables fréquents, notamment chez les sujets âgés de plus de 65 ans.
- Troubles digestifs fréquents : le plus souvent mineurs, parfois majeurs (ulcère gastro-duodéal, hémorragie digestive, perforation) et potentiellement mortels.
- Insister sur la prévention des accidents digestifs.
- Risque d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle : sujet âgé, déshydratation, régime désodé, diurétique, IEC, insuffisance rénale ou cardiaque.
- Risque hémorragique majoré si association à un traitement anti-coagulant.
- Toujours rechercher la plus courte durée de traitement nécessaire, la posologie efficace la plus faible possible.
- Toujours apprécier le rapport bénéfice sur risque encouru.
- Chez le sujet de plus de 70 ans : diminuer la posologie, utiliser des molécules à demi-vie courte.
- Les coxibs présentent un profil de risque identique à celui des AINS classiques. Ils sont contre-indiqués chez les patients présentant une maladie cardiaque.

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# CARDIOLOGIE NEPHROLOGIE PHARMACOLOGIE

## Prescription et surveillance des diurétiques

I-11-176

Dr Alain COMBES  
Praticien Hospitalier Universitaire

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.



# Prescription et surveillance des diurétiques

## Objectifs :

- Prescrire et surveiller un médicament appartenant aux principales classes de diurétiques.

## PRINCIPES ET RÈGLES D'UTILISATION

### INTRODUCTION

- Est diurétique toute substance qui augmente le volume des urines. Cependant, seule une augmentation de la natriurèse permet d'éliminer l'excès de sodium qui caractérise la rétention œdémateuse, et les diurétiques sont en fait des natriurétiques. Cette caractéristique permet leur utilisation dans le traitement de l'hypertension artérielle et des œdèmes.

### CLASSIFICATION DES DIURÉTIQUES

#### A/ Diurétiques hypokaliémiants

##### 1. Diurétiques de l'anse (site II)

###### a) Mécanisme d'action

- Ils sont sécrétés au niveau du tube proximal dans l'urine primitive. Ils atteignent ensuite leur site d'action principal, le versant luminal du segment large (médullaire et cortical) de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Ils inhibent à ce niveau la réabsorption de chlorure de sodium. À très forte dose, il semble qu'ils soient également capables d'inhiber la réabsorption iso-osmotique de sodium au niveau proximal par une action à la fois tubulaire et hémodynamique.

###### b) Les produits utilisés

###### – Furosémide (Lasilix) :

- \* après une prise unique, l'excrétion sodée peut atteindre 25 à 30 % du sodium filtré par le glomérule ;
- \* l'action salidiurétique survient rapidement : 3 à 5 minutes après une injection intra-

- veineuse et 20 minutes après une prise orale. Sa durée est en moyenne de 3 heures après injection IV et de 7 heures après administration per os ;
- \* elle persiste chez les insuffisants rénaux (+++);
- \* la réponse diurétique est diminuée en intensité et en durée chez des patients en déplétion sodée ;
- \* dans le sang, le furosémide est en majeure partie lié aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 50 minutes. Il franchit la barrière fœto-placentaire mais ne passe que faiblement dans le lait maternel. Peu métabolisé, son élimination urinaire est sous forme essentiellement activée.
- *Bumétanide (Burinex), pirétanide (Eurelix) :*
  - \* ce sont des molécules voisines du furosémide, qui possèdent les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques et les mêmes indications, et notamment leur action persiste en cas d'insuffisance rénale.

## 2. Diurétiques du segment de dilution (site III) : thiazidiques et apparentés

### a) Mécanisme d'action

- Les thiazidiques et apparentés sont sécrétés au niveau du tube proximal (via le système des acides organiques, inhibés par le probénécide), et leur site d'action se situe au niveau de la partie initiale du tube distal, c'est-à-dire au niveau du segment de dilution. Ils inhibent, à ce niveau, la réabsorption du sodium et du chlore.

### b) Produits utilisés

- *Thiazidiques (hydrochlorothiazide, Xipamide) :*
  - \* tous ces composés possèdent des effets rénaux identiques, du moins qualitativement, et se distinguent par la durée de leur action ;
  - \* l'effet salidiurétique est progressif et modéré ; le pourcentage du sodium filtré excrété est de 5 à 10 % ;
  - \* la plupart des diurétiques thiazidiques ont une faible activité inhibitrice de l'anhydrase carbonique, pouvant se traduire par une augmentation de l'excrétion des bicarbonates et une alcalinisation des urines. Administrés au long cours, ces médicaments diminuent la calciurie ;
  - \* leurs principales indications sont le traitement au long cours de l'hypertension artérielle, le traitement d'œdèmes modérés, certaines hypercalciuries idiopathiques.
- *Autres thiazidiques :*
  - \* chlortalidone
    - sa durée d'action est supérieure à 72 heures et sa demi-vie d'élimination de 50 heures environ. Près de la moitié de la dose administrée est éliminée par le rein sous une forme inchangée. N'existe qu'en association avec des bêtabloquants (Logroton, Ténoretic et Transintensine) ;
    - \* clopamide : existe en association avec le pindolol (Viskaldix).
- *Médicaments apparentés aux thiazidiques :*
  - \* indapamide (Fludex)
    - essentiellement commercialisé en tant qu'antihypertenseur. En effet, à la dose de 2,5 mg, il entraîne un effet natriurétique discret tout en permettant un relâchement des fibres musculaires lisses vasculaires ;
  - \* cicléstanine (Tenstaten) :
    - effet antihypertenseur prédominant. Effet diurétique à plus fortes doses.

## 3. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

- Il s'agit essentiellement de l'acétazolamide (Diamox) qui est utilisé surtout pour son effet sur l'équilibre acidobasique et pour son action extrarénale (glaucome).
- Il diminue la production d'acide carbonique et par conséquent d'ions H<sup>+</sup>. Il en résulte une diminution des échanges Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> (d'où un effet natriurétique), une diminution de l'am-

moniurie et une excrétion importante de bicarbonates, responsables d'une acidose métabolique. L'action oculaire est liée au rôle de l'anhydrase carbonique dans la production de l'humour aqueuse.

## B/ Diurétiques hyperkaliémiants

### 1. Mécanisme d'action

- Ces médicaments agissent au niveau du tube contourné distal (site IV) pour inhiber la réabsorption du sodium en échange de l'excrétion du potassium. On distingue les diurétiques antagonistes et non antagonistes de l'aldostérone.
- Les antialdostérones s'opposent de façon compétitive à la fixation de l'aldostérone sur ses récepteurs protéiques cytosoliques et empêchent l'activation du transport transépithélial du sodium au niveau du tube contourné distal.
- Les diurétiques non antagonistes de l'aldostérone inhibent directement les transports ioniques au niveau des cellules tubulaires distales ; ils diminuent la réabsorption sodique et inhibent la sécrétion des ions potassium et hydrogènes.
- Ayant un même site d'action, ces deux types de diurétiques hyperkaliémiants ont des actions rénales identiques : augmentation modérée de l'excrétion du sodium avec diminution de l'excrétion d'ions  $K^+$  et de protons : les urines deviennent alcalines, l'ammoniémie et l'acidité titrable diminuent, alors que l'excrétion des bicarbonates augmente.

### 2. Molécules

#### a) Diurétiques antagonistes de l'aldostérone (spironolactone, canrénoate de potassium)

- L'effet natriurétique et antikaliurétique de la spironolactone et de ses dérivés est fonction de l'importance de la sécrétion d'aldostérone. La spironolactone majore la calciurie.
- Ces diurétiques ont également des effets extrarénaux :
  - \* cardiaques (réduction de l'hypertrophie VG et prévention de la fibrose, avec réduction de la mortalité) ;
  - \* effet antiandrogénique de la spironolactone.

#### b) Diurétiques non antagonistes de l'aldostérone

- Leur action natriurétique est modeste.
- Le triamtérène (non commercialisé seul) présente un effet maximal 2 heures après administration orale et son action diurétique dure 10 heures. La demi-vie d'élimination est de 2 à 4 heures.
- L'amiloride (Modamide) est plus puissant que le triamtérène. Après administration orale, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 4 heures ; l'effet diurétique est maximal à la sixième heure et persiste jusqu'à la vingt-quatrième heure après l'absorption. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 6-9 heures. L'excrétion est urinaire sous forme inchangée.
- L'association d'un diurétique distal antikaliurétique avec un diurétique thiazidique permet de supprimer ou de limiter la perte urinaire de potassium et de combiner les effets bénéfiques des deux molécules, en limitant leurs effets secondaires respectifs.

## INDICATIONS

### A/ Hypertension artérielle

- De nombreuses études témoignent d'une corrélation entre pression artérielle et consommation de sel.
- Les diurétiques diminuent dans un premier temps la volémie et dans un second temps les résistances périphériques.

- Ils ont prouvé leur efficacité dans la prévention des complications de l'HTA et sont en conséquence un des traitements de base de l'HTA.

## B/ Insuffisance cardiaque

- Seuls les diurétiques permettent de contrôler les œdèmes de l'insuffisance cardiaque, dus à la baisse du débit sanguin rénal et à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone.
- Les molécules les plus actives sont les diurétiques de l'anse, dont les doses seront augmentées progressivement. Un antialdostérone est logiquement indiqué tant que la créatininémie est inférieure à 180 mmol/l.
- La spironolactone a montré un bénéfice net avec réduction de la mortalité chez les patients insuffisants cardiaques.

## C/ Œdème aigu du poumon

- La prescription d'un diurétique de l'anse par voie IV (furosémide, bumétamide) s'impose en urgence (QS).
- L'association de soludactone IV est également possible.

## D/ Autres indications

- Œdèmes et ascite des cirrhotiques : la spironolactone souvent associée au furosémide est le traitement diurétique de référence.
- Lithiases calciques : les thiazidiques diminuent l'élimination urinaire du calcium.
- Hypercalcémie aiguë : le furosémide est utile.
- Glaucome aigu : l'inhibiteur de l'anhydrase carbonique (Diamox) permet de diminuer la sécrétion d'humeur aqueuse.

# PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

---

## A/ Interactions médicamenteuses

- La prescription simultanée de plusieurs diurétiques n'est pas bénéfique (en dehors de l'association d'un diurétique hypokaliémiant et d'un diurétique à effet de rétention potassique), car l'action natriurétique se trouve rarement majorée, tandis que l'effet kaliurétique est bien souvent exagéré.
- Sont à surveiller :
  - les associations favorisant l'hypokaliémie, telle l'association de diurétiques hypokaliémiants à :
    - \* laxatifs stimulants ;
    - \* amphotéricine B (voie IV) ;
    - \* corticoïdes ;
    - \* tétracosactide.
  - les associations qu'une hypokaliémie rend dangereuses :
    - \* digitaliques (majoration des effets toxiques) ;
    - \* antiarythmiques : quinidiniques, sotalol, amiodarone, bépridil (risque de torsades de pointes) ;
    - \* curarisants (augmentation de leur durée d'action).
  - les associations majorant la survenue d'effets indésirables :
    - \* les diurétiques de l'anse majorent les effets oto- et néphrotoxiques des aminosides ainsi que les effets néphrotoxiques de la céphaloridine ;

- \* les diurétiques peuvent entraîner une intoxication au lithium par réduction de sa clairance rénale (adaptation de la posologie) ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices. L'adjonction d'un diurétique, si elle entraîne une déshydratation, peut induire une insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire aiguë. Cet effet est encore aggravé en cas d'association aux IEC.

## B/ Effets indésirables

### 1. Manifestations métaboliques

#### a) *Perturbation sodique*

- Une perte hydrosodée excessive est rare et survient surtout lors d'erreur de diététique associée. Le tableau clinique est celui d'une perte de sel supérieure à la perte d'eau avec déshydratation extracellulaire et hyperhydratation intracellulaire. Le traitement est la correction du déficit sodique.
- Une hyponatrémie de dilution chronique survient, en particulier chez les sujets cardiaques et cirrhotiques aux œdèmes réfractaires. L'hyponatrémie est liée moins à un déficit en sodium qu'à un excès d'eau (conséquence vraisemblable d'une filtration glomérulaire diminuée et peut-être d'une sécrétion exagérée d'hormone antidiurétique). L'emploi des diurétiques thiazidiques aggrave cette situation, alors que les diurétiques de l'anse, qui inhibent la concentration de l'urine et peuvent majorer l'élimination de l'eau libre, l'améliorent.

#### b) *Perturbations du potassium*

- Le déficit potassique lié à l'utilisation des diurétiques, en particulier de thiazidiques, est le plus souvent modéré. Les déplétions sévères s'observent chez des sujets qui s'alimentent mal, comme les cirrhotiques, ou lorsque les diurétiques sont associés à des laxatifs, une ingestion de réglisse. Il serait donc préférable d'utiliser des diurétiques épargneurs de potassium ou une association.
- Il faut cependant se méfier du risque d'hyperkaliémie survenant alors volontiers en cas d'insuffisance rénale ou chez les diabétiques, ou en cas d'association aux IEC.

#### c) *Tolérance glucidique*

- Les diurétiques thiazidiques et leurs dérivés, les diurétiques de l'anse, peuvent réduire la tolérance au glucose et favoriser l'apparition d'un diabète chez des sujets prédisposés. Les thiazidiques sont surtout susceptibles d'aggraver un diabète préexistant. L'effet hyperglycémiant pourrait être dû à une action glycoémodulatrice.

#### d) *Hyperuricémie*

- Elle survient chez la plupart des sujets traités par diurétiques thiazidiques et leurs dérivés, diurétiques de l'anse et acétazolamide. Le phénomène est en règle générale réversible mais peut favoriser chez le goutteux l'apparition de crises de goutte.

#### e) *Perturbation du métabolisme calcique*

- Les thiazidiques et l'acide tiénilique diminuent la calciurie et augmentent la calcémie. Ils sont bénéfiques dans les hypercalciuries idiopathiques mais peuvent aggraver des manifestations d'hyperparathyroïdisme. À l'inverse, le furosémide, l'acide étacrynique et l'acétazolamide augmentent la calciurie et favorisent néphrocalcinose et lithiase calcique.

#### f) *Perturbation du métabolisme lipidique*

- L'emploi au long cours des diurétiques thiazidiques entraîne une augmentation des triglycérides et du cholestérol.

## 2. Manifestations rénales

### a) *Insuffisance rénale fonctionnelle liée à la déplétion sodée*

- Les diurétiques peuvent entraîner une insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire aiguë dans les situations de déshydratation, surtout s'il existe un traitement associé par IEC ou AINS.

### b) *Manifestations rénales liées à une déplétion potassique*

Dégénérescence vacuolaire des tubules rénaux,  
Néphrosclérose et fibrose interstitielle (hypokaliémie sévère et prolongée).

## 3. Manifestations diverses

### a) *Sanguines*

- Neutropénie, thrombopénie, voire pancytopénie avec les thiazidiques et le chlortalidone ; anémie mégalo-blastique avec le triamtèrene ; purpura thrombopénique avec l'acétazolamide.

### b) *Cutanées*

- Vasculites nécrosantes avec les thiazidiques, le chlortalidone, le furosémide et l'acétazolamide.

### c) *Digestives*

- Pancréatite aiguë avec l'hydrochlorothiazide et le chlortalidone ; hémorragie gastro-intestinale avec l'acide étacrynique surtout en administration parentérale.

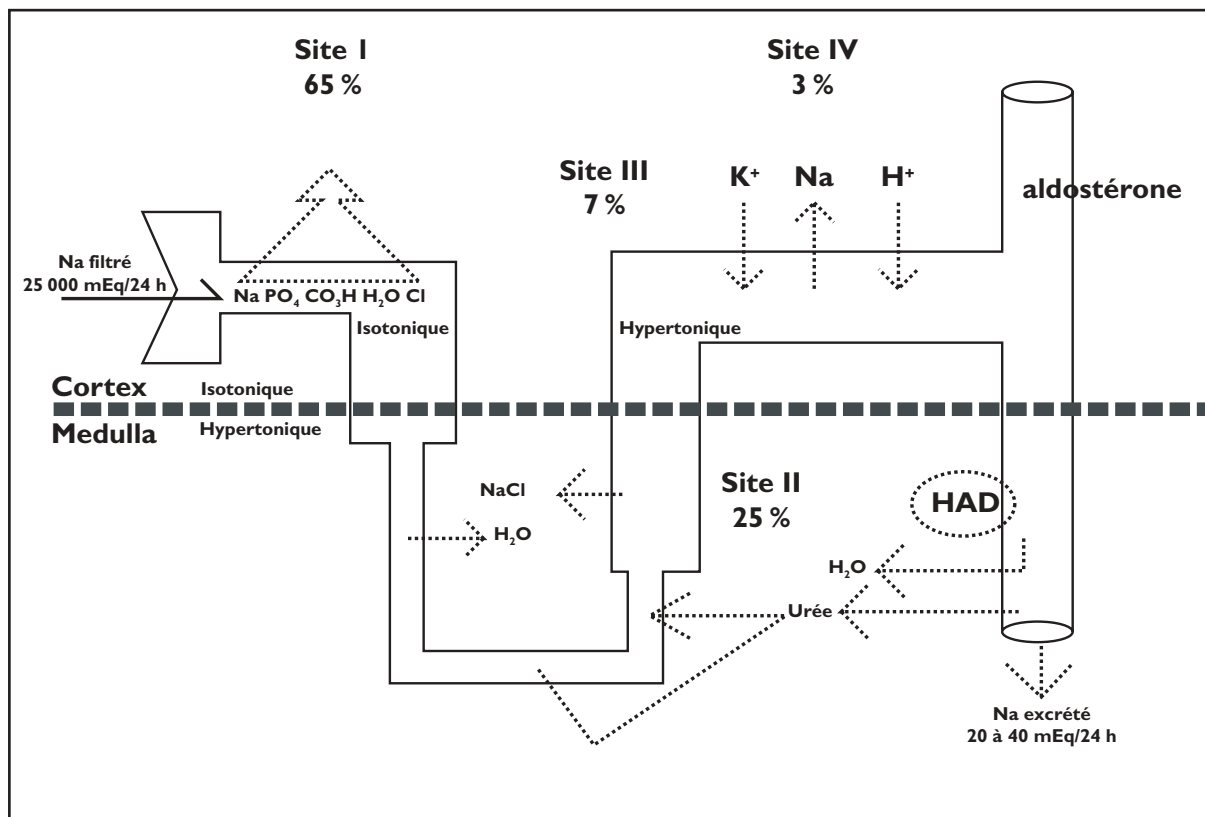
### d) *Nerveuses*

- Somnolence, vertiges, agitation ou dépression avec Diamox.

### e) *Endocriniennes*

- Gynécomastie et dysménorrhée avec la spironolactone.
- Au total, l'incidence des effets indésirables est assez faible et les accidents sérieux surviennent essentiellement chez les sujets dénutris, en cas de régime désodé, et chez le vieillard (plus sensible à une déplétion potassique, à l'action diabétogène et hyperuricémiante). ■

# PRINCIPAUX LIEUX D'ACTION DES DIURÉTIQUES



Site I. Tube proximal - Réabsorption isotonique de sodium et d'eau.  
 Sites II et III. Portion large de la branche ascendante de Henlé – Réabsorption des ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$  et formation (avec l'urée) du gradient osmolaire cortico-papillaire.  
 Site IV. Tube contourné distal – Réabsorption du sodium en échange de potassium ou de protons, en partie contrôlée par l'aldostérone.

**N.B. :** La fraction du sodium filtré réabsorbé est indiquée en pourcentage.

Les principaux diurétiques		
Familles	DCI	Spécialités
<b>Diurétiques hypokaliémants</b>		
Thiazides et apparentés	Xipamide Hydrochlorothiazide	Lumitens Esidrex
Diurétiques de l'anse	Bumétanide Furosémide  Pirétanide	Burinex Furosémix Lasilix Lasilix faible Lasilix retard Lasilix spécial Eurelix
<b>Diurétiques épargneurs de potassium</b>		
Diurétiques antialdostérone compétitifs	Spironolactone	Aldactone Aldactone Practon Spironolactone

	Canrénoate de potassium	Soludactone
Diurétiques d'action directe	Amiloride Triamtèreène	Modamide
<b>Associations de diurétiques</b>		
Thiazide et antialdostérone	Altizide + Spironolactone  Méthylchlorthiazide + triamtèreène Hydrochlorothiazide + amiloride Hydrochlorothiazide + triamtèreène	Aldactazine Practazin Prinactizide Spiroctazine Isobar Modurétic Prestole
Diurétique de l'anse et antialdostérone	Furosémide + amiloride Furosémide + spironolactone	Logirène  Aldalix
<b>Antihypertenseurs faiblement diurétiques</b>		
	Indapamide Ciclétanine	Fludex Tenstaten

**N.B. :** Il existe également des associations de diurétiques avec :

<b>Des bêtabloquants</b>	chlortalidone + atenolol chlortalidone + métoprolol timolol + amiloride + hydrochlorothiazide oxyprénolol + chlortalidone pindolol + clopamide bisoprolol + hydrochlorothiazide	Tenoretic Logroton Moducren Trasitensine Viskaldix Wytens
<b>Des IEC</b>	captopril + hydrochlorothiazide bénazépril + hydrochlorothiazide enalapril + hydrochlorothiazide lisinopril + hydrochlorothiazide quinapril + hydrochlorothiazide fosinopril + hydrochlorothiazide perindopril + indapamide	Captéa, Ectazide, Cibadrex, Briazide Co-Renitec Prinzide, Zestorectic Acuilix, Koretic Foziretic Preterax
<b>Des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine</b>	<b>losartan + hydrochlorothiazide</b> <b>irbesartan + hydrochlorothiazide</b> candesartan + hydrochlorothiazide valsartan + hydrochlorothiazide	<b>Hyzaar, Fortzaar</b> <b>Coaprovel</b> Cokenzen, Hytacand Cotareg, Nisisco



# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# PSYCHIATRIE

# PHARMACOLOGIE

## Prescription et surveillance des psychotropes

I-11-177

Dr Angéla ROUSSEVA  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

# Prescription et surveillance des psychotropes

## Objectifs :

- Prescrire et surveiller un médicament appartenant aux principales classes de psychotropes.

## A/ Anxiolytiques

### 1. Introduction

- L'action tranquillisante se définit par son effet sédatif sur l'anxiété. Les tranquillisants ont, en outre, un effet hypnogène (variable selon les molécules). Quant aux benzodiazépines, elles sont par ailleurs myorelaxantes et anticonvulsivantes. Comme la plupart des psychotropes, les benzodiazépines potentialisent l'effet de l'alcool et celui des barbituriques.

### 2. Classification

- Les tranquillisants (et/ou hypnotiques) appartiennent à plusieurs familles chimiques :

#### 2.1. Les anxiolytiques

##### a) *Les carbamates*

- Le chef de file en est le méprobamate (Équanil).
- Ils ont une toxicité hépatique, sont à fort potentiel de genèse de dépendance et d'abus et n'ont pas de propriétés anticonvulsivantes. Leur index thérapeutique est étroit, et les surdosages sont à risque léthal important.

##### b) *Les benzodiazépines*

- Il convient de distinguer les benzodiazépines utilisées à visée anxiolytique et les hypnotiques.
- Sur le plan biochimique, ce sont des molécules agonistes des récepteurs GABA-A.
- Plus la demi-vie d'élimination de la molécule est courte, plus le risque de symptômes de sevrage et donc d'installation d'une dépendance est important.

##### c) *Les autres groupes*

- Antihistaminiques anti-H1 :
  - \* le plus prescrit est l'hydroxyzine (Atarax), appartenant aux groupes des pipérazines. Il ne possède pas d'effet myorelaxant ni anticonvulsivant, mais n'induit aucune dépendance.

- Les antagonistes 5HT1A : buspirone (Buspar) :
  - \* c'est un antagoniste des autorécepteurs sérotoninergiques 5HT1A. Ce médicament n'induit pas de dépendance.
- Les bêtabloquants : propranolol (Avlocardyl) :
  - \* efficace dans la prévention des manifestations somatiques de l'anxiété de performance (trac).
- Les neuroleptiques sédatifs (QS).

## 2.2. Les hypnotiques

### a) Benzodiazépines

- flunitrazépam (Rohypnol) (cp 1 mg) ;
- triazolam (Halcion) (demi-vie brève).

### b) Cyclopyrrolones

- Zopiclone (Imovane) (demi-vie d'élimination de 7 heures).

### c) Imidazopyrines

- zolpidem (Stilnox) (demi-vie d'élimination de 2 à 3 heures) ;
- le Zopiclone et le Zolpidem sont des inducteurs de sommeil.

### d) Les associations de molécules

- Benzodiazépine et phénothiazine (Noctran).
- Méprobamate et phénothiazine (Mépronizine).

## 3. Indications et contre-indications

- Les benzodiazépines et les cyclopyrrolones sont contre-indiquées dans la myasthénie ; leur utilisation doit être très prudente en cas : d'insuffisance respiratoire (l'insuffisance respiratoire décompensée est une contre-indication à leur utilisation), de grand âge, d'insuffisance rénale ou hépatique.
- Les carbamates sont contre-indiquées en cas d'insuffisance hépatique (la fonction hépatique chez un sujet alcoolique doit être évaluée avant la prescription de méprobamate) et en cas de porphyrie.
- Les imidazopyrines n'ont pas de contre-indications spécifiques.
- La grossesse est une contre-indication relative, surtout au dernier trimestre, du fait du risque d'inhibition respiratoire et de syndrome de sevrage chez le nouveau-né.
- Les médicaments anxiolytiques ne doivent être prescrits qu'en traitement d'appoint d'une symptomatologie anxieuse. L'absence de traitement adapté de la cause, de règles hygiénodietétiques et d'éducation du patient sont des facteurs prédisposant à l'abus et à la dépendance. En médecine générale, les anxiolytiques sont largement prescrits au cours de certaines maladies organiques qui impliquent une souffrance anxieuse ou pour lesquelles les anxiolytiques sont des thérapeutiques adjuvantes.
- La prescription d'anxiolytiques impose l'éducation du patient, concernant les effets indésirables et les précautions à prendre : pas de consommation d'alcool concomitante, conduite automobile précautionneuse.
- Une indication particulière des benzodiazépines est le traitement du pré DT (cf. « Alcoolisme »).

## 4. Effets indésirables

### a) Somnolence diurne

- Fréquente, surtout en début de traitement. Peut s'accompagner d'une asthénie, d'une diminution de la libido et parfois d'une légère hypotension artérielle avec sensation ébrieuse.

**b) Allongement du délai de réaction**

- Décrit pour tous les médicaments psychotropes. Impose une éducation du patient, surtout en cas de conduite automobile ou de manipulation de machines nécessitant des réactions vives. La conduite automobile est déconseillée, surtout au début de traitement.

**c) Troubles mnésiques**

- Quasi constants chez les patients traités par benzodiazépines. Il s'agit d'amnésies antérogrades partielles, qui n'apparaissent patentes qu'en cas de pathologie organique associée, chez les sujets âgés ou en cas de traitement prolongé.

**d) Risque de dépendance et d'abus**

- Il est très important, sauf pour les antihistaminiques.
- La dépendance est d'abord psychique, mais la dépendance physique s'installe très rapidement, surtout chez les sujets impulsifs ou toxicomanes (alcooliques) et pour les benzodiazépines à demi-vie d'élimination courte.
- Les manifestations de sevrage ne surviennent qu'après des traitements à fortes doses et/ou prolongés (supérieurs à 3 mois). Les accidents de sevrage sévères avec crises convulsives, confusion mentale sont rares. Les manifestations mineures de sevrage sont plus fréquentes : sensation de malaise, manifestations somatiques d'anxiété, insomnie, sensations vertigineuses, anorexie, troubles digestifs. Il est parfois difficile de les distinguer d'un simple rebond anxieux à l'arrêt du traitement.

**e) Inhibition respiratoire et syndrome de sevrage chez le nouveau-né de mère consommant des benzodiazépines au cours du troisième trimestre de grossesse****f) Effets paradoxaux**

- Ils sont à type d'agitation et d'anxiété massive et observés lors de l'administration de benzodiazépines chez le jeune enfant et le sujet âgé.

**g) Allergies****h) Surdosage**

- En cas de surdosage, on peut observer une ataxie, dysarthrie, incoordination motrice, troubles de la vision avec diplopie.

**i) Intoxications aiguës**

- Très fréquentes et généralement sans risque vital pour les benzodiazépines, en l'absence de prise d'alcool concomitante. En revanche, les intoxications aux carbamates mettent en jeu le pronostic vital.

**5. Modalités de prescription**

- Les anxiolytiques ne sont que des traitements symptomatiques de l'anxiété. Il convient donc d'entreprendre de manière complémentaire un soutien psychologique en cas d'anxiété réactionnelle ou un traitement de la cause de l'état psychopathologique sous-jacent. Certaines psychothérapies (relaxation) ont comme objectif le contrôle des manifestations anxieuses.
- Il faut noter que la prescription d'anxiolytiques est une prescription de « facilité » et très rarement accompagnée d'une prise en charge de la cause sous-jacente (de nombreux syndromes dépressifs sont traités par des anxiolytiques seuls) ou accordée presque « en préventif » lors de certains événements de vie banals (rupture sentimentale, insomnie et anxiété des préparations d'examens...).

**a) Prescription des benzodiazépines non hypnotiques**

- Posologie minimale efficace.
- À éviter en cas de toxicophilie.

- Associée à un traitement de la cause et des règles hygiéno-diététiques, voire des psychothérapies de relaxation.
- Durée maximale : 12 semaines.

**b) Prescription des hypnotiques**

- Posologie minimale efficace.
- À éviter en cas de toxicophilie.
- Associée à un traitement de la cause et des règles hygiéno-diététiques, voire des psychothérapies de relaxation.
- Durée maximale : 4 semaines.

**c) Arrêt**

- Doit être progressif lorsque la posologie est élevée ou la durée de traitement prolongée.
- Elle doit être diminuée de moitié toutes les cinq demi-vies de la molécule prescrite.

**d) RMO**

- Références médicales opposables pour les hypnotiques et les anxiolytiques (JO du 29/03/97).
- La prescription des hypnotiques et des anxiolytiques doit reposer sur une analyse rigoureuse de la situation clinique, en cherchant à séparer ce qui relève des difficultés transitoires et des réactions à une pathologie somatique, de la pathologie psychiatrique confirmée. Elle doit être régulièrement réévaluée et tenir compte des indications de l'AMM, de la fiche de transparence et de l'arrêté du 7 octobre 1991. Un traitement datant de plusieurs semaines ne doit pas être arrêté brutalement.
- Dans le cadre de cette prescription :
  - \* il n'y a pas lieu, dans le traitement de l'anxiété, d'associer deux anxiolytiques (benzodiazépine ou autre) ;
  - \* il n'y a pas lieu d'associer des hypnotiques ;
  - \* il n'y a pas lieu de prescrire des anxiolytiques et/ou des hypnotiques sans tenir compte des durées de prescription maximales réglementaires (incluant la période de sevrage) et sans réévaluation régulière. Les durées de prescription doivent être courtes et ne pas excéder 4 à 12 semaines pour les anxiolytiques et 2 à 4 semaines pour les hypnotiques (2 semaines pour le triazolam) ;
  - \* il n'y a pas lieu de prescrire un anxiolytique ou un hypnotique sans débiter par la posologie la plus faible, sans rechercher la posologie minimale efficace pour chaque patient, ni de dépasser les posologies maximales recommandées ;
  - \* il n'y a pas lieu de reconduire systématiquement et sans réévaluation une prescription d'anxiolytique ou d'hypnotique.

## 6. Exemples

● *Question n° 1 :*

- Citez des médicaments appartenant à la famille des benzodiazépines en fonction de leur demi-vie. Citez-en quelques-uns qui existent sous forme injectable et buvable. Donnez leur posologie maximale. Donnez les contre-indications, la surveillance et les précautions nécessaires lors d'un traitement par ces médicaments :
  - \* demi-vie longue : clorazépate (Tranxène) (70 h) ; diazépam (Valium) (55 h) ;
  - \* demi-vie intermédiaire : oxazépam (Séresta) (10 h), alprazolam (Xanax) (12 h), lorazépam (Temesta) (15 h), bromazépam (Lexomil) (20 h) ;
  - \* demi-vie courte : triazolam (Halcion) (4 h) n'est plus prescrit, syndromes de sevrage en pleine nuit ;
  - \* formes injectables : clorazépate (Tranxène) (70 h) ; diazépam (Valium) (55 h) ;
  - \* formes buvables : diazépam (Valium) (55 h), prazépam (Lysanxia) ;

- \* posologie maximale du diazépam : 40 mg/24 h ; du clorzébate : 200 mg/24 h ;
- \* hypnotiques : clorzébate dissodique (Noctran), flunitrazépam (Rohypnol) ;
- \* contre-indications absolues : myasthénie, insuffisance respiratoire décompensée, allergie aux benzodiazépines ;
- \* contre-indications relatives : insuffisance respiratoire, susceptibilité individuelle (antécédents d'effets paradoxaux, enfants, sujets âgés), fin de grossesse (syndrome de sevrage du nouveau-né) ;
- \* précautions d'emploi :
  - augmentation progressive des doses en commençant par des doses faibles, surtout chez les sujets âgés et débilisés,
  - la dose d'entretien est la dose minimale efficace,
  - chez les toxicomanes, les alcooliques ou les personnalités pathologiques (hystériques, états-limites) indication limitée,
  - RMO : associations d'anxiolytiques, renouvellement d'ordonnance,
  - respect de la durée de prescription minimale recommandée (4 semaines pour les hypnotiques, 12 semaines pour les anxiolytiques),
  - conducteurs d'automobile ou manipulateurs de machines,
  - sujet déprimé : peuvent masquer la gravité de la symptomatologie ;
- \* les associations médicamenteuses ; surveiller :
  - effet sédatif,
  - effets paradoxaux,
  - troubles de la vigilance et mnésiques,
  - syndrome de sevrage,
  - abus ou dépendance.

● *Question n° 2 :*

– Citez d'autres médicaments anxiolytiques.

- \* carbamates :
  - méprobamate (Équanil) : anxiolytique. Contre-indiqué dans le premier trimestre de grossesse et dans la porphyrie. Pas d'effet anticomitial. Vérifier la fonction hépatique avant prescription. Toxicité et risque de dépendance très élevés.
  - méprobamate et acépromazine (Mepromazine) : hypnotique, (mêmes inconvénients) ;
- \* neuroleptiques sédatifs :
  - phénothiazines aliphatiques : lévomépromazine (Nozinan) et cyamépromazine (Tercian) ;
  - pipéridinées : thioridazine (Melleril) et propériciazine (Neuleptil). Indications dans les crises d'angoisse psychotiques ou résistantes aux benzodiazépines, dans les troubles du comportement chez le sujet âgé dément et dans certaines insomnies,
  - dibenzo-oxazépine, loxapine (Loxapac) : effet sédatif et anxiolytique. États d'agitation et d'angoisse chez les psychotiques,
  - benzamides : tiapride (Tiapridal). Sevrage alcoolique et états d'agitation, beaucoup moins dans la crise d'angoisse ;
- \* effets indésirables : sédation trop importante, confusion mentale, anticholinergiques (les phénothiazines), photosensibilité, proconvulsivants, extrapyramidaux.

● *Question n° 3 :*

– Donnez des exemples de médicaments hypnotiques non benzodiazépiniques.

- \* zopiclone (Imovane), effet indésirable rare : goût métallique persistant jusqu'à 24 h ;
- \* zolpidem (Stilnox) : demi-vie très courte (2 à 3 h), effet indésirable rare : somnambulisme ;
- \* contre-indications : moins de 15 ans, grossesse et allaitement, insuffisance respiratoire, myasthénie, insuffisance hépatique ;
- \* sirop de Chloral : préparation pharmacologique, indiqué dans les insomnies rebelles.

## B/ Antidépresseurs

### 1. Introduction

- Les antidépresseurs sont des psychotropes prescrits dans le traitement curatif d'un épisode dépressif majeur.
- Les mécanismes d'action et les effets secondaires varient selon la nature chimique de l'antidépresseur.

### 2. Principales indications

- Traitement curatif de l'épisode dépressif majeur.
- Traitement préventif des rechutes, dans le cadre d'une dépression récurrente (**N.B.** : Il n'y a pas de consensus là-dessus).
- Pour les antidépresseurs ayant une activité pro-sérotoninergique (les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et la clomipramine : Anafranil) : dans le traitement des troubles anxieux (*QS*).
- Les IMAO sont préférentiellement prescrits dans la dépression atypique (hypersomnie, hyperphagie). Les IMAO irréversibles sont indiqués dans le traitement des dépressions résistantes, après échec de deux traitements par deux antidépresseurs de deux classes différentes à posologie – vérifiée par le dosage plasmatique de la molécule mère et du dérivé actif – et durée efficaces (supérieure à six semaines).
- Énurésie de l'enfant : tricycliques à faibles doses.
- Douleurs neurogènes et d'origine cancéreuse : tricycliques.
- Certaines insomnies : tricycliques sédatifs.

### 3. Classes thérapeutiques

- Les antidépresseurs peuvent être classés selon leur mécanisme d'action biochimique (exemple : inhibition de la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline...), selon leur profil clinique : action psychotonique (psychostimulante ou désinhibitrice), sédatif ou intermédiaire, ou encore selon leur structure chimique (exemple : tricycliques, tétracycliques).

### 4. Antidépresseurs tricycliques imipraminiques

- Sédatifs (antihistaminiques) :
  - Imipramine (Tofranil).
  - Amitriptyline (Laroxyl).
  - Maprotiline (Ludomil) : tétracyclique avec les effets secondaires des tricycliques.
- Intermédiaire :
  - Clomipramine (Anafranil) (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline).
- Psychostimulants (noradrénergiques) :
  - Désipramine (Pertofran) (posologie efficace 150 mg, progressive) ; inhibiteur préférentiel de la recapture de la noradrénaline.

#### a) Modalités de prescription de la clomipramine

- Posologies efficaces : 125-175 mg/j, instauration progressive en cinq jours, en fonction de la tolérance tensionnelle. Si inefficacité ou rechute : demander dosages plasmatiques de la molécule mère et de ses principaux métabolites.
- Contre-indications : glaucome à angle fermé, adénome prostatique, pathologie cardiaque (troubles de la conduction, du rythme, infarctus récent, insuffisance) : ECG systématique, +/- EEG en fonction des antécédents ; TR ; tension oculaire.

#### b) Effets indésirables des antidépresseurs tricycliques

- Anticholinergiques (sécheresse buccale, oculaire, troubles de l'accommodation ; tachycardie sinusale).
- Cardio-vasculaires :
  - \* effet alphabloquant noradrénergique : hypotension orthostatique ;
  - \* effet quinidinique de la clomipramine.

- Dysurie, voire rétention aiguë d'urines par effet anticholinergique sur le sphincter vésical ou par dyssynergie du detrusor (effet noradrénergique).
- Neurologiques : tremblements fins des extrémités (si bonne TA : propranolol [Avlocardyl] : 1/4 3 3/jour) ; dysarthrie, abaissement du seuil épileptogène.
- Psychiques spécifiques :
  - \* en cas de surdosage ou chez la personne âgée : confusion mentale.

## 5. Inhibiteurs de la mono-amine-oxydase (IMAO)

### a) Première génération inhibiteurs irréversibles de la MAO

- Le seul IMAO irréversible disponible en France est l'iproniazide (Marsilid).
- Modalités de prescription :
  - \* règles hygiéno-diététiques : régime alimentaire strict excluant les aliments riches en tyramine (fromages fermentés, abats, alcool) et tryptophane (café, chocolat, banane).
  - \* contre-indication absolue d'associations médicamenteuses : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (arrêt de la fluoxétine/Prozac, cinq semaines avant l'introduction d'un IMAO irréversible), vasoconstricteurs, antiparkinsoniens anticholinergiques et lévodopa ; tricycliques, anesthésiques locaux et généraux (arrêt 15 jours avant une intervention), bêtabloquants, clonidine, sympathomimétiques, sympatolythiques, morphiniques, réserpiniques... ;
  - \* instauration progressive sous contrôle tensionnel rapproché, en général en milieu hospitalier. Régime alimentaire et éducation du patient.
- Bilan préthérapeutique.
- Effets secondaires :
  - \* le principal effet secondaire est la survenue de crises hypertensives malignes (syndrome sérotoninergique) surtout si les règles de prescription et les contre-indications médicamenteuses n'ont pas été respectées ;
  - \* hépatite cytolytique ;
  - \* polynévrite.

### b) IMAO-A (inhibiteurs sélectifs et réversibles de la MAO de type A)

- Toloxatone (Humoryl) (600 mg).
- Moclobémide (Moclamine) (300-450 mg).
- Effets secondaires spécifiques : hypotension orthostatique ou accès hypertensifs.

## 6. Antidépresseurs non imipraminiques non IMAO

### a) Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

- Fluoxétine (Prozac) (posologie efficace 20 mg) demi-vie d'élimination de 5 semaines.
- Citalopram (Seropram) (posologie efficace 20 mg-40 mg).
- Paroxétine (Deroxat) (20-40 mg).
- Sertraline (Zoloft) (50-100 mg).
- Fluvoxamine (Floxifral) (posologie efficace 200-300 mg).
- Effets secondaires spécifiques aux IRS :
  - \* syndrome sérotoninergique (si association avec IMAO : contre-indication absolue d'association médicamenteuse avec les IMAO de première génération, respecter un délai de 5 semaines si relais de la fluoxétine) ;
  - \* recrudescence anxieuse lors de l'instauration du traitement (fluoxétine) ;
  - \* aggravation des symptômes extrapyramidaux préexistants ou apparition d'un syndrome extrapyramidal ;
  - \* hyponatrémie (surtout avec la paroxétine) ;
  - \* douleurs épigastriques et/ou nausées, en début de traitement : régressifs si prise pendant les repas ou si nécessaire après une baisse de la posologie.



**b) Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)**

- Venlafaxine (Effexor) (150-300 mg) : élévation de la TA ; pas d'association avec les IMAO de première génération, les IMAO-A, l'adrénaline et la noradrénaline.
- Milnacipram IXEL (100 mg) : rétention aiguë d'urines.
- Effets secondaires :
  - \* nausées (première semaine), poussées hypertensives, rétention aiguë d'urines par dys-synergie du détrusor.

**c) Autres**

- Psychostimulants :
  - \* viloxazine (Vivalan) : noradrénergique pur (200-600 mg), sans effet anticholinergique. Abaissement du seuil épileptogène.
- Sédatifs :
  - \* miansérine (Athymil) (60-90 mg) : sédation, hyperphagie ; hépatotoxicité, hématotoxicité. Potensialisation indirecte de l'activité sérotoninergique, synergie avec les ISRS.
- Sans effet clinique spécifique :
  - \* mirtasapine (Norset) : effet biochimique noradrénergiques et sérotoninergique.
  - \* tianeptine (Stablon).

**7. Modalités de prescription****a) Choix de classe thérapeutique**

- Repose sur l'aspect clinique de la dépression, des contre-indications absolues ou relatives, l'existence d'antécédents dépressifs avec notion d'efficacité d'un antidépresseur précis (reprise du même traitement en première intention), des effets secondaires présumés (personnes âgées, épileptiques, antécédents d'hypotension artérielle).
- Un produit sédatif sera choisi dans les états dépressifs à symptomatologie anxieuse importante, un psychostimulant sera choisi dans le cas des dépressions avec ralentissement important.
- Dans le cas des dépressions atypiques (hypersomnie, hyperphagie), le choix est porté sur un IMAO-A.
- Devant un tableau mélancolique, le traitement de première intention est un antidépresseur tricyclique.

**b) Fiche thérapeutique**

- Antidépresseur tricyclique imipraminique.
- Exemple : clomipramine (Anafranil) (cp 10, 25, 75 mg).
- Après bilan préthérapeutique (ECG, examen somatique).
- Instauration progressive :
  - \* J1 : 1 cp à 25 mg ;
  - \* + 25 mg tous les jours jusqu'à une posologie de 150 mg/j si bonne tolérance cardio-vasculaire.
- Si refus per os ou anxiété majeure :
  - \* traitement parentéral, selon le même schéma d'augmentation :
    - J1 : 1 ampoule à 25 mg.
    - + 25 mg tous les jours jusqu'à une posologie de 150 mg/j si bonne tolérance cardio-vasculaire.

**c) Posologie et associations**

- Pour les tricycliques : posologie située entre 75 et 150 mg/j en fonction de l'efficacité et de la tolérance. En cas de résistance thérapeutique, chez les sujets à métabolisme hépatique accéléré et dans le traitement des TOC : 200 à 300 mg/j (tolérance à surveiller).
- Pour les IRS, posologie adaptée à la tolérance et à l'efficacité, majorée dans le cadre d'un traitement de TOC.

- La monothérapie est recommandée, sauf en début de traitement d'un épisode dépressif sévère. Dans ce cas : bithérapie de durée limitée et à posologie minimale efficace, associant un anxiolytique (trithérapie si insomnie importante avec prescription d'un hypnotique).
- À part : dans le cadre de la dépression récurrente : bithérapie antidépresseur et sels de lithium.

#### d) *Horaires des prises*

- Il n'existe pas de règle générale, les horaires des prises étant adaptés à la tolérance individuelle (sédation ou effet psychostimulant).
- Pour les antidépresseurs à effet sédatif, la prise est au coucher ; pour les autres, en fonction des possibilités dans la journée (le plus souvent dans la matinée).

#### e) *Surveillance*

- Tolérance :
  - \* pour les tricycliques : tolérance cardiotensionnelle (en début de traitement surveillance bi- ou pluriquotidienne de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque couché/debout ; ECG à chaque palier thérapeutique et après la première semaine d'instauration de la posologie efficace). Recherche et prise en charge des effets atropiniques. Présence et intensité des tremblements ;
  - \* surveillance de la natrémie si doute d'une hyponatrémie sous paroxétine ;
  - \* bilan hépatique pour la tianeptine, hémogramme pour la miansérine ;
  - \* pas de surveillance au long cours à titre systématique ;
  - \* prise de poids ;
  - \* dépistage d'un virage de l'humeur (survenant dans les premières semaines de traitement).
- Efficacité :
  - \* amélioration du sommeil, de l'appétit, reprise des activités de loisir, disparition des troubles cognitifs.
- Délai d'action :
  - \* le délai d'action classiquement retenu est de 15 à 20 jours, parfois plus long. Pour conclure à un échec thérapeutique, il faut au moins une durée de six semaines à posologies efficaces (vérification des taux plasmatiques de la molécule mère et du dérivé actif).
- Durée du traitement :
  - \* minimum : six mois après l'amélioration clinique. Arrêt progressif ;
  - \* dans le cadre du traitement des dépressions récurrentes : thymorégulateur (sels de lithium) ou prescription prolongée d'un antidépresseur (à plus faible posologie que lors du traitement d'état) ;
  - N.B. :** La Sertratine a obtenu l'AMM dans la prévention des rechutes progressives à la posologie de 50 mg/j au long court.
  - \* dans le cadre du traitement des troubles obsessionnels-compulsifs : durée majorée (dix mois, voire plus).

## 8. Effets indésirables des antidépresseurs

- Communs aux psychotropes :
  - Troubles du sommeil (insomnie ou somnolence).
  - Réactivations anxieuses, levée d'inhibition motrice avec risque suicidaire.
  - Troubles de la libido.
  - Troubles de la vigilance et augmentation du temps de réaction (conducteurs, pilotes).
  - Modifications de l'appétit.
- Spécifiques de chaque groupe (détaillés dans les chapitres respectifs).
- Effets secondaires communs aux antidépresseurs
  - Inversion de l'humeur (révélation d'un trouble affectif bipolaire type III).
  - Syndrome d'interruption brutale des antidépresseurs (peu fréquent avec la fluoxétine) : symptômes grippaux, gastro-entérites, crises d'angoisse aiguë, dysphorie, tension extrême, rechute dépressive, douleurs diffuses, insomnie ou hypersomnie, asthénie majeure.

- Variations pondérales et de l'appétit.
- Troubles sexuels.
- Interactions avec l'alcool et les autres psychotropes.

## 9. Références médicales opposables (RMO) pour les antidépresseurs (JO du 29 mars 1997)

- Le traitement médicamenteux d'un patient déprimé n'est qu'un aspect de sa prise en charge, qui comporte d'autres mesures thérapeutiques (psychothérapies interpersonnelles, psychothérapies comportementales...) et la prise en compte de facteurs sociaux.
- Sont exclus de ce thème : les troubles paniques avec ou sans agoraphobie, les troubles obsessionnels-compulsifs, l'énurésie de l'enfant, les algies rebelles.
- Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement, en début de traitement, à un antidépresseur :
  - Un anxiolytique.
  - Ou un hypnotique.
  - Ou un thymorégulateur.
  - Ou un neuroleptique.
- Si l'importance de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation, du risque de levée d'inhibition justifie une coprescription, celle-ci doit être brève et rapidement réévaluée.
- Il n'y a pas lieu de prescrire en première intention plus d'un antidépresseur à doses antidépressives, lors de la mise en route du traitement d'un état dépressif.
- Il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement antidépresseur plus de six mois, après l'obtention de la rémission complète (\*) de l'épisode dépressif, sauf en cas d'antécédents d'épisodes dépressifs majeurs caractérisés récurrents et rapprochés.

(\*) Rémission complète = période durant laquelle est observée une amélioration d'une qualité suffisante pour que le patient soit considéré comme asymptomatique.

## C/ Électroconvulsivothérapie (hors programme)

### 1. Indications

- Dépression mélancolique sévère avec dénutrition et déshydratation importantes, mettant en jeu le pronostic vital : mélancolies stuporeuses, délirantes (syndrome de Cotard).
- Risque suicidaire majeur.
- Dépressions résistantes.
- Contre-indications aux tricycliques.
- La cure d'ECT comporte habituellement 8 à 12 séances, à raison de 3 séances par semaine (espacées si confusion trop importante).
- Dans certains cas, on ne peut prévenir les rechutes que grâce aux ECT d'entretien (une fois par mois).
- L'électroconvulsivothérapie fait courir moins de risque au patient que certains antidépresseurs.

### 2. Bilan préthérapeutique

- Examen clinique : interrogatoire (antécédents d'épilepsie, cardiovasculaires, troubles de la vue, autres manifestations neurologiques, hypersensibilité aux produits anesthésiants) et examen cardio-vasculaire et neurologique.
- Paraclinique :
  - Hémogramme, bilan de coagulation, groupe sanguin, bilan rénal et hépatique, ionogramme (préanesthésie générale).
  - ECG.
  - EEG.
  - TDM cérébrale si signes neurologiques d'appel, antécédents neurologiques ou doute sur une autre étiologie organique de l'épisode.
  - Radiographie thoracique.
  - Fond d'œil.

- Contre-indications absolues (celles de l'anesthésie générale) :
  - HTA non équilibrée.
  - Myasthénie.
  - Coronaropathie grave.
  - Processus expansif intracrânien.
  - Anévrismes : cérébral ou aortique.
  - IDM récent.
  - Ostéoporose grave.
  - Traitement par IMAO.

### 3. Effets secondaires

- Complication principale : état confuso-onirique transitoire, amnésie des faits récents. Ce phénomène est spontanément régressif.
- Brûlures cutanées au niveau du contact des électrodes.
- Morsures de la langue.
- Fractures chez les sujets présentant une ostéoporose importante, surtout si les curarisants ont été administrés à dose insuffisante.
- Courbatures musculaires.
- Les complications et les risques de l'anesthésie générale.

## D/ Thymorégulateurs

### 1. Définition et indications

- Les produits de ce groupe ont pour action principale la régulation de l'humeur. Seuls les sels du lithium ont l'autorisation officielle comme traitement préventif des accès thymiques dans la maladie maniacodépressive, dans la dépression récurrente et la schizophrénie dysthymique. Tous les produits du groupe des thymorégulateurs ont une efficacité prouvée dans le traitement curatif de l'accès maniaque, aussi bien dans le cadre de la maladie maniacodépressive bipolaire que dans le cadre de la schizophrénie dysthymique.

### 2. Classes thérapeutiques, bilan préthérapeutique et surveillance

#### a) Sels de Lithium : traitement de première intention

- Formes pharmaceutiques :
  - \* carbonate de lithium (Teralithe) 1cp. = 6,8 mEq = 250 mg ;
  - \* gluconate de lithium (Neurolithium) : ampoule buvable à 5 et 10 mEq (1 mEq = 1 ml) ;
  - \* téralithe LP 400.
- Indications :
  - \* action curative de l'accès maniaque en association avec un traitement neuroleptique ;
  - \* action préventive des variations thymiques dans la maladie maniacodépressive, formes bipolaire et unipolaires et dans la schizophrénie dysthymique ;
  - \* potentialisateur d'un traitement antidépresseur dans la dépression résistante.
- Contre-indications :
  - \* grossesse (surtout le premier trimestre) ; le dernier trimestre de la grossesse représente aussi une contre-indication au lithium ;
  - \* insuffisance rénale ;
  - \* insuffisance hépatique ou cardiaque évoluées ;
  - \* hyponatrémie, régime désodé, traitement diurétique ;
  - \* associations médicamenteuses : diurétiques, IEC, AINS et aspirine ;
  - \* hypothyroïdie non corrigée ;
  - \* sujet inapte à suivre le traitement et la surveillance.
- Bilan préthérapeutique :
  - \* clinique : recherche d'antécédents et examen cardio-pulmonaire, examen général ;
  - \* biologique :

- hémogramme,
- glycémie,
- ionogramme sanguin,
- créatininémie,
- clairance de la créatinine,
- protéinurie de 24 h (si protéinurie positive à la bandelette urinaire),
- ECBU,
- bilan hépatocellulaire complet,
- TSH us,
- bêta-HCG chez les femmes en âge de procréer ;
- \* Autres examens complémentaires :
  - EEG si notion de comitialité ou facteurs de risque (alcoolisme, traitement par antidépresseur tricyclique, neuroleptique ou autres molécules abaissant le seuil épileptogène),
  - ECG.
- Modalités de prescription :
  - \* après bilan préthérapeutique et élimination de toute contre-indication absolue :
    - posologie progressive, adaptée à la lithémie dosée le 4<sup>e</sup> jour (12 heures après la dernière prise, le matin à jeun, jusqu'à obtention d'une lithémie efficace (0,6 à 0,8 mEq/l pour le Teralithe 250 mg ; 0,8 à 1,2 mEq/l pour la forme à libération prolongée).
- Surveillance du traitement de fond :
  - \* clinique : nombre et intensité des récurrences sous traitement ; observance ; qualité de vie ; tolérance (poids, tremblements, polyuro-polydypsie), observance du traitement et de sa surveillance : impact sur la vie socioprofessionnelle. Éducation du patient et de son entourage (cf. « Éducation du patient et de son entourage »). Expliquer au patient et à son entourage qu'il est important de prévenir tout médecin intervenant dans sa prise en charge que le patient est sous traitement par sels de lithium ;
  - \* biologique : Lithiémie :
    - en début de traitement : tous les 5 jours, le matin, 12 h après la dernière prise, jusqu'à obtention d'une lithiémie efficace (0,6-0,8 mEq, toxique si > 1,2 mEq pour le Teralithe 250 mg). Appliquer le même schéma lors de toute modification de la posologie ou après reprise du traitement,
    - après stabilisation du traitement : mensuelle ;
  - \* TSHus une fois par an.
  - \* créatininémie : 1 par an.
  - \* lithiémie en urgence si :
    - rechute,
    - suspicion de surdosage,
    - Perte de poids,
  - \* traitement intercurrent par AINS ou aspirine.
- Surdosage : urgence diagnostique et thérapeutique :
  - \* signes de début : asthénie, dysarthrie, céphalées, troubles de la vigilance avec somnolence, faiblesse musculaire (difficultés à écrire), aggravation ou apparition de tremblements, troubles du transit ;
  - \* surdosage, phase d'état : troubles neurologiques : ataxie cérébelleuse et/ou vestibulaire, syndrome confusionnel, troubles de la mémoire et de l'attention, troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée), enfin coma hyperréflexique ;
  - \* conduite à tenir : urgence diagnostique et thérapeutique (hospitalisation en urgence de préférence en réanimation médicale) :
    - une lithiémie supérieure à 2 mEq/l impose une épuration extra-rénale,
    - arrêt immédiat du lithium et de tout traitement ne paraissant pas indispensable,
    - pose d'une voie d'abord veineuse avec hyperhydratation, apport en NaCl isotonique,
    - correction des troubles électrolytiques,
    - surveillance électrique (scope ECG, TA, fréquence cardiaque),

- EEG si coma ou crise convulsive (mais faire un scanner cérébral si convulsion et/ou coma après les premiers soins réanimatoires),
  - recherche et traitement du facteur déclenchant,
  - prévention des complications de décubitus et de décompensations de tares,
  - reprise du traitement par lithium en l'absence de contre-indications après 2 à 3 semaines de rémission totale ;
- \* Risques du surdosage :
- mort par : insuffisance rénale aiguë, troubles du rythme, collapsus cardio-vasculaire, rhabdomyolyse si coma prolongé et non traité.
- N.B. :** Un syndrome confusionnel peut persister après la correction des anomalies biologiques (2-3 semaines), surtout chez la personne âgée. Il est spontanément régressif.
- chutes et fractures,
  - refus de reprise du traitement,
  - effets secondaires,
  - tremblements de repos et d'attitude (peuvent être la cause d'un handicap important et imposer la suspension du traitement). Sont améliorés par un traitement par bêta-bloquants (ECG) à faibles doses. Sont majorés par une coprescription d'antidépresseurs tricycliques,
  - prise de poids,
  - troubles gastro-intestinaux : nausées, diarrhée (toujours évoquer un surdosage),
  - syndrome polyuropolydypsique (d'origine distale : insensibilisation à l'hormone anti-diurétique,
- N.B. :** Contre-indication de toute restriction hydrique).
- l'apparition de cet effet secondaire ne nécessite pas un arrêt obligatoire du traitement, surtout chez un patient bien stabilisé, mais implique une éducation stricte (hydratation importante),
  - dysthyroïdie (hypo- ou hyperthyroïdie), avec ou sans goitre. Peut être la cause d'une rechute thymique (à rechercher systématiquement). N'impose pas l'arrêt du traitement par lithium surtout chez un patient stabilisé mais implique un traitement substitutif dans le cas de l'hypothyroïdie,
  - acné, psoriasis,
  - hyperleucocytose à polynucléaires,
  - vertiges,
  - effets neuropsychiques : sensation d'abrasement thymique et cognitif (surtout au décours d'un épisode maniaque).

### b) Anticonvulsivants

#### – Indications :

- \* les anticomitiaux sont indiqués dans le traitement curatif de l'accès maniaque (maladie maniacodépressive, schizophrénie dysthymique) et la prévention des rechutes thymiques dans ces deux pathologies. Ils sont prescrits chez les patients présentant des contre-indications absolues aux sels de lithium, une inefficacité du traitement par lithium, des effets indésirables très importants sous lithium. Chez les patients présentant une évolution à cycles rapides (plus de quatre épisodes thymiques par an) de leur maladie maniacodépressive, la carbamazépine doit être prescrite en première intention.

#### – Carbamazépine (Tégréto) :

##### \* contre-indications :

- grossesse premier trimestre et allaitement,
- allergie,
- troubles de la conduction cardiaque : bloc auriculo-ventriculaire,
- insuffisance hépatique,
- glaucome par fermeture de l'angle,
- adénome de la prostate,
- associations médicamenteuses : IMAO, TAO, valpromide ;

- \* bilan préthérapeutique :
  - après examen clinique complet, éliminant : des antécédents cardiovasculaires, adénome prostatique, affections hépatiques ou rénales (ou médicaments à toxicité hépatique ou rénale particulièrement importante), contraception orale ou traitement par AVK (la carbamazépine est un inducteur enzymatique),
  - hémogramme et numération plaquettaire,
  - bilan hépatique complet,
  - ECG à la recherche de troubles de la conduction ;
- \* modalités de prescription :
  - instauration progressive en une semaine, pour atteindre une posologie de 400 à 800 mg/j dans le cadre du traitement préventif. La posologie peut atteindre 1 200 mg/j dans le cadre du traitement curatif de l'accès maniaque. Elle doit être adaptée au dosage plasmatique réalisé à partir du cinquième jour d'instauration du traitement (normale entre 20 et 40  $\mu\text{mol/l}$ ) ;
- \* surveillance du traitement de fond :
  - clinique : nombre et intensité des récurrences sous traitement ; observance ; qualité de vie ; tolérance (poids, tremblements, polyuro-polydypsie), observance du traitement et de sa surveillance : impact sur la vie socioprofessionnelle. Éducation du patient et de son entourage (cf. « Éducation du patient et de son entourage »),
  - biologique : dosage plasmatique hebdomadaire jusqu'à obtention d'un équilibre plasmatique, bilan hépatique complet hebdomadaire le premier mois, après un mois de traitement puis tous les six mois, hémogramme hebdomadaire le premier mois, après un mois de traitement puis tous les six mois. Ce bilan est réalisé en urgence devant toute suspicion d'hémo- ou d'hépatotoxicité, de surdosage ou de traitement intercurrent par un inhibiteur enzymatique. Surveillance et ajustement d'un traitement anticoagulant,
  - électrique : ECG à une semaine, puis une fois par an, ou si changement de posologie, ou suspicion de surdosage ;
- \* surdosage :
  - ataxie cérébelleuse et/ou vestibulaire (suspecter un surdosage), troubles de la vigilance et coma calme,
  - hépatite médicamenteuse aiguë,
  - troubles gastro-intestinaux ;
- \* effets secondaires :
  - hypersensibilité : agranulocytose, hépatite cytolytique. Suspendre le traitement si taux de globules blancs inférieur à 3 000/mm<sup>3</sup> ou si taux de transaminases supérieur à trois fois la normale. Avertir la pharmacovigilance,
  - diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux ou des anticoagulants oraux,
  - risque de surdosage si coprescription d'un inhibiteur enzymatique. Exemple : fluoxétine (Prozac),
  - vertiges,
  - nausées et vomissements,
  - effets neuropsychiques : sensation d'abrasement thymique et cognitif (surtout au décours d'un épisode maniaque).
- Valpromide (Dépamide) et valproate (Dépakote) :
  - \* contre-indications :
    - grossesse : contre-indication relative, penser à prescrire un traitement substitutif par folates (risque de spina bifida) et une surveillance échographique. Suspension du traitement au troisième trimestre,
    - allergie,
    - hépatite, insuffisance hépatique,
    - personne âgée (même à concentration plasmatique dans les normes thérapeutiques, le valpromide peut donner des encéphalopathies) : c'est une précaution de prescription,
    - associations médicamenteuses : carbamazépine,
    - le valpromide est un inhibiteur enzymatique ;

- \* bilan préthérapeutique :
  - après examen somatique complet,
  - hémogramme et numération plaquettaire,
  - bilan hépatique complet ;
- \* modalités de prescription :
  - instauration progressive en une semaine, pour atteindre une posologie de 600 à 1 200 mg/j pour le valpromide et 1,5 g/j pour le valproate dans le cadre du traitement préventif. La posologie peut atteindre 2 700 mg/j de valpromide et 2 g/j de valproate dans le cadre du traitement curatif de l'accès maniaque. Elle doit être adaptée au dosage plasmatique réalisé à partir du cinquième jour d'instauration du traitement (normale entre 60 et 80  $\mu\text{mol/l}$ ) ;
- \* surveillance du traitement de fond :
  - clinique : nombre et intensité des récurrences sous traitement ; observance ; qualité de vie ; tolérance (poids, tremblements, polyuro-polydypsie), observance du traitement et de sa surveillance : impact sur la vie socioprofessionnelle. (cf. « Éducation du patient et de son entourage »),
  - biologique : dosage plasmatique hebdomadaire jusqu'à obtention d'un équilibre plasmatique, bilan hépatique complet annuel, numération plaquettaire à une semaine, puis annuelle. Ce bilan est réalisé en urgence devant toute suspicion d'hémo- ou d'hépatotoxicité, de surdosage,
  - électrique : EEG, voire scanner cérébral (si pas d'examen récent) devant tout tableau confusionnel (sujet âgé) ;
- \* surdosage :
  - ataxie cérébelleuse et/ou vestibulaire (suspecter un surdosage), troubles de la vigilance et coma calme,
  - troubles gastro-intestinaux ;
- \* effets secondaires :
  - hypersensibilité : thrombopénie, baisse du fibrinogène, allongement du temps de saignement, hépatite cytolytique (accidents rares !!),
  - prise de poids,
  - alopecie diffuse,
  - vertiges,
  - nausées et vomissements,
  - effets neuropsychiques : sensation d'abrasement thymique et cognitif (surtout au décours d'un épisode maniaque),
  - spina bifida chez le fœtus des mères recevant du valpromide pendant la grossesse, surtout si absence de traitement par folates.

### 3. Éducation

#### a) Du patient

- Explication de la maladie : facteurs héréditaires de vulnérabilité (déculpabiliser et bien expliquer le terme « héréditaire ») ; prodromes de la série maniaque ou dépressive ; règles hygiénodiététiques (respecter un rythme de vie régulier, éviter les excès) ; éducation de la surveillance et de la nécessité d'une observance du traitement thymorégulateur et du suivi.
- Dans le cadre du traitement par sels de lithium :
  - \* expliquer l'importance de la surveillance biologique et de la nécessité de communiquer les résultats au médecin traitant ;
  - \* connaître les symptômes de surdosage et les différencier des effets secondaires : expliquer les effets secondaires ;
  - \* la surveillance biologique annuelle : thyroïde et fonction rénale (TSHus et créatininémie annuelles). Lithiémie mensuelle ;
  - \* si une dysthyroïdie secondaire au traitement par lithium apparaît au cours du traitement, elle ne représente pas une contre-indication à la poursuite du thymorégulateur mais nécessite une opothérapie substitutive ;



- N.B. :** La dysthyroïdie iatrogène peut être une cause de déstabilisation d'un patient bipolaire !!!
- \* hygiéno-diététique : hydratation régulière et suffisante (au moins 1,5 litre d'eau par jour, voire 3 si exposition à une chaleur importante ou un effort intense) ;
  - N.B. :** Si la consommation d'eau augmente de façon excessive avec un syndrome polyuro-polydypsie, il faut évoquer un diabète insipide distal secondaire au traitement par lithium (ne contre-indique pas la poursuite du traitement mais nécessite une surveillance multidisciplinaire).
  - \* contre-indications absolues : au régime sans sel ; aux diurétiques ;
  - \* contre-indications relatives : AINS et aspirine (si absolument nécessaire : surveillance rapprochée de la lithiémie) ;
  - \* les femmes en âge de procréation : si une grossesse est désirée, elle doit être programmée, et le lithium doit être arrêté un mois avant la conception et réintroduit à l'accouchement (pas d'allaitement). Collaboration multidisciplinaire.
- Dans le cadre d'un traitement par carbamazépine :
- \* expliquer la surveillance biologique (hémogramme et bilan hépatique tous les six mois ; carbamazépinémie au moindre doute de surdosage ou de mauvaise observance) ;
  - \* connaître les signes de surdosage : somnolence, troubles de l'équilibre avec chutes, désorientation temporo-spatiale ;
  - \* conduite à tenir devant un syndrome fébrile, ulcérations buccales : arrêt immédiat du traitement et consultation en urgence en précisant le traitement en cours (faire un hémogramme, une numération plaquettaire et des prélèvements bactériologiques) ;
  - \* ne pas donner chez la femme enceinte, ni durant l'allaitement.
- Dans le cadre d'un traitement par valpromide ou valproate :
- \* savoir que, chez la personne âgée, ce traitement peut donner un tableau confusionnel avec des troubles du comportement et de l'équilibre, même à des concentrations plasmatiques comprises dans la fourchette thérapeutique ;
  - \* le dosage plasmatique n'est demandé qu'en début de traitement pour équilibrer la posologie ou si doute de surdosage ou de mauvaise observance ;
  - \* chez la femme enceinte : substitution en vitamine K (risque de spina bifida) et surveillance échographique rapprochée.

### **b) De l'entourage**

- Signes de surdosage.
- Règles hygiéno-diététiques.

### **c) Au total**

- Tous les thymorégulateurs sont sédatifs à fortes doses et ont un effet « curatif » (seule l'efficacité du lithium est prouvée) de l'état maniaque.
- La coprescription de carbamazépine et de sels de lithium est autorisée chez les patients résistants à une monothérapie.
- Il est interdit de prescrire une bithérapie par deux anticonvulsivants.
- L'éducation du patient et de son entourage sur les effets secondaires, la surveillance, les signes de surdosage et les règles hygiéno-diététiques est aussi importante que le traitement pharmacologique (l'absence d'explication des règles hygiéno-diététiques dans le cadre d'une prescription de sels de lithium peut être considérée comme une faute professionnelle grave).
- L'éducation et la prise en charge du patient et de son entourage améliorent le pronostic évolutif de façon très significative (comparé au groupe de patients isolés ou n'en ayant pas bénéficié).

### **d) Références médicales opposables (RMO) pour le suivi du traitement des psychoses mania-codépressives (JO du 27 mars 1997)**

- Il n'y a pas lieu d'entreprendre un traitement prophylactique par le lithium, sauf chez les malades ayant un trouble mania-codépressif bipolaire ou unipolaire et des schizo-affectifs.
- Il n'y a pas lieu, pour la surveillance d'un traitement par le lithium, de pratiquer à titre sys-

tématique d'autres examens biologiques que la lithiémie et la créatinémie et, une fois par an, le contrôle de la TSH ultrasensible.

- Il n'y a pas lieu, pour la surveillance d'un traitement par la carbamazépine, de pratiquer à titre systématique, d'autres examens biologiques que la surveillance des taux plasmatiques, un hémogramme et un bilan hépatique.

## E/ Neuroleptiques

### 1. Définition

- Classes thérapeutiques :
  - Les neuroleptiques sont des substances psychotropes ayant des propriétés :
    - \* antidélirantes (antipsychotiques ou antiproductives) ;
    - \* sédatives (dans le cadre des agitations psychomotrices, les comportements agressifs et les états d'anxiété importante, ne cédant pas aux anxiolytiques classiques).
  - Les neuroleptiques furent définis par Delay et Deniker comme des produits psychotropes possédant les caractéristiques suivantes :
    - \* création d'un état d'indifférence psychomotrice ;
    - \* diminution de l'agitation et de l'agressivité ;
    - \* action réductrice vis-à-vis des états délirants aigus et chroniques ;
    - \* production d'effets secondaires neurologiques et neurovégétatifs ;
    - \* une action sous-corticale dominante.

### 2. Antiproductifs

- Les neuroleptiques antiproductifs (antidélirants, antipsychotiques) bloquent la transmission synaptique des neurones dopaminergiques, notamment des voies nigrostriales, mésolimbiques, mésocorticales. Cela explique leur effet thérapeutique (antidélirant) et les effets neurologiques (extrapyramidaux). Leur profil d'action s'explique par les différences d'affinité pour les sous-types de récepteurs dopaminergiques et par la présence ou l'absence d'effet sur d'autres systèmes de neurotransmetteurs (notamment sérotoninergique pour les atypiques).
  - \* butyrophénones :
    - halopéridol (Haldol) (cp 1, 5, 20 mg, 10 gouttes = 1 mg, Haldol faible 40 gouttes = 1 mg ampoule 5 mg),
    - pipampérone (Dipiperon) (cp 40 mg ; solution buvable 600 gouttes = 2 mg). Indiqué surtout dans les troubles du comportement à type d'agressivité du sujet âgé (avec la solution de Haldol faible) et chez les enfants autistes.

### 3. Antiproductifs et antidéficients

- Phénothiazines/antiproductifs surtout :
  - Thiopropérazine (Majeptil) (cp 10 mg ; solution buvable 400 gouttes = 1 mg).
  - Fluphénazine (Moditen) (cp 25, 100 mg, solution buvable 400 gouttes = 1 mg).
  - Trifluopérazine (Terfluzine) (cp 25 mg ; 100 mg ; solution buvable 800 gouttes = 1 mg).
  - Pipotiazine (Piportil) (cp 10 mg, ampoule 10 mg).
- Thioxanthènes/antiproductifs surtout :
  - Zuclopenthixol (Clopixol) (cp 10 ; 25 mg ; solution buvable 400 gouttes = 1 mg).
  - Flupentixol (Fluanxol) (solution buvable 400 gouttes = 1 mg).
- Benzamides/ antiproductifs et antidéficients :
  - Amisulpiride (Solian) (cp 50, 200, 400 mg, 1 goutte = 1 mg, ampoule 200 mg) : antidéficientaire à faibles posologies (50-300 mg), sédatif et antiproductif à fortes posologies (1 200 mg/j).
  - Sulpiride (Dogmatil) : posologie antidéficiente (50 à 500 mg/24 h) ; antiproductive (400 à 1 600 mg/24 h).
- Atypiques :
  - Pimozide (Orap) (cp 1 ; 4 mg) : antiproductif et antidéficientaire.
  - Dibenzoxazépine :

- \* olanzapine (Zyprexa) (cp 5 ; 7,5 ; 10 mg) : antiproductif et antidéficitaire ;
- \* loxapine (Loxapac) (cp 25, 50 mg, 1 mg/ goutte, ampoule 50 mg) : antiproductif et sédatif.
- Dibenzodiazépine : antiproductif et antidéficitaire :
  - \* clozapine (Leponex ; Clozapine Pharma) (cp 25 ; 50 mg ; 1 goutte = 1 mg). Dans les schizophrénies résistantes à deux traitements neuroleptiques classiques ou intolérance des NLP classiques ; surveillance NFS hebdomadaire pendant 18 semaines, puis mensuelle durant le traitement, EEG, ECG une fois par an après et avant initiation du traitement. Effet indésirable principal : agranulocytose immunoallergique.
- Benzisoxazolés : antiproductif et antidéficitaire :
  - \* rispéridone (Risperdal) (cp 1 mg, 2 mg, 4 mg ou sol. buvable 1 goutte = 1 mg) : augmentation progressive des posologies en partant de 1 mg/jour, pour atteindre une posologie de 6-8 mg/jour en une semaine (risque d'hypotension orthostatique ! ! !).

#### 4. Sédatifs

- Les neuroleptiques sédatifs ont une affinité variable pour les récepteurs dopaminergiques. Globalement, ils bloquent la transmission dopaminergique de façon moins importante que les neuroleptiques antiproductifs. Cette action augmente avec l'augmentation de la posologie.
- L'effet sédatif est expliqué en partie par l'inhibition de la transmission histaminique (récepteurs H1).
- En majorité les molécules de ce groupe thérapeutique ont des effets anticholinergiques importants et peuvent provoquer des états confusionnels, surtout chez les personnes âgées.
- Phénothiazines aliphatiques (photosensibilisation importante) :
  - Chlorpromazine (Largactil) (cp 25, 100 mg, 1 goutte = 1 mg, ampoule IM 25 mg). Effets secondaires : hépatite cholestatique, rétinite pigmentaire. Considéré comme neuroleptique bipolaire : un pôle antiproductif et un pôle sédatif. Neuroleptique pouvant être prescrit pendant la grossesse.
  - Lévomépromazine (Nozinan) (cp à 5 mg ; 25 mg et 100 mg ; solution buvable 1 goutte = 1 mg ; ampoule IM 25 mg).
  - Cyamémazine (Tercian) (cp 25 mg ; 100 mg ; solution buvable 1 goutte = 1 mg ; ampoule IM 50 mg).
  - Alimémazine (Théralène) (cp 2,5 mg ; 5 mg ; sirop 2,5 mg/ml ; solution buvable 40 mg/ml ; ampoule IM 25 mg/5 ml). Indication : insomnie, prurits allergiques ; prémédication anesthésique.
- Phénothiazines pipéridinées :
  - Thioridazine (Melleril) (cp 10 ; 50 ; 100 mg ; suspension buvable 1 c'est-à-dire = 10 mg ; 30 gouttes = 40 mg).
  - Propériciazine (Neuleptil) (gélule 10 mg ; cp 25 mg ; solution buvable).
- Benzamides sédatifs :
  - Tiapride (Tiapridal) (cp 100 mg ; solution buvable 1 goutte = 5 mg ; ampoule 100 mg).
  - Sultopride (Barnetil) (cp 400 mg ; 1 goutte = 10 mg ; ampoule 200 mg) ; ne pas administrer sans avoir fait un ECG et une kaliémie (torsades de pointe).
- Dibenzoxazépine :
  - Loxapine (Loxapac) (cp 25, 50 mg, 1 mg/goutte, ampoule 50 mg). On ne peut pas prescrire plus de trois ampoules IM à la fois.

#### 5. Formes retard

- Butyrophénones :
  - Halopéridol (Haldol Decanoas) (ampoule 50 mg/ml).
- Phénothiazines pipéridinées :
  - Fluphénazine (Modécate) (ampoule 25 et 125 mg/ml) ; Moditen Retard (ampoule 25 et 100 mg/ml).
  - Pipotiazine (Piportil L4) (ampoule 25 et 100 mg/ml).

- Thioxanthènes :
  - Zuclopenthixol (Clopixol) action semi prolongée (ampoule 50 et 100 mg/ml) et action prolongée (ampoule 200 mg/ml).
  - Flupentixol (Fluanxol LP) (ampoule 20 et 100 mg/ml).

## 6. Apparentés et neuroleptiques « cachés » :

- Carpipramine (Prazinil).
- Métoclopramide (Primpéran).
- Ranitidine (Azantac ; Raniplex).

**N.B. :** Prépondérance des effets secondaires en fonction de l'activité principale : tous les NLP sédatifs peuvent donner une hypotension et ont des effets anticholinergiques très prononcés. Tous les NLP antiproductifs peuvent provoquer un syndrome extrapyramidal, des dykinésies aiguës, une hyperprolactinémie.

- Le droleptan (Dropéridol) a été retiré du marché.

## 7. Indications

- Antiproductifs : dans le traitement des états délirants aigus et chroniques.
- Sédatifs : états d'agitation, agressivité, crises clastiques, états d'angoisse massive.

Classification thérapeutique des neuroleptiques	
<b>Incisifs (antiproductifs)</b>	Haldol Largactil Majeptil Moditen Fluanxol Semap
<b>Antidéficitaires à faible dose</b>	Prazinil Orap Solian Dogmatil Piportil
<b>Antidéficitaires et antidélirants atypiques</b>	Zyprexa Risperdal Leponex
<b>Antiproductifs à fortes doses</b>	Solian Dogmatil Piportil Orap
<b>Sédatifs</b>	Tercian Nozinan Melleril Neuleptil
<b>Utilisés préférentiellement en urgence</b>	Loxapac

## 8. Contre-indications

- Absolues :
  - Glaucome à angle iridocornéen fermé.
  - Coma éthylique et barbiturique.
  - Coma hypoglycémique.

- Antécédents d'hypersensibilité : contre-indication de prescription de produits de la même classe thérapeutique.
- Relatives :
  - Adénome de la prostate.
  - Porphyrie.
  - Sclérose en plaques lors d'une poussée évolutive.
  - Insuffisance hépatique ou rénale (posologie adaptée ; contre-indication à la chlorpromazine si insuffisance hépatique).
  - Sujets prédisposés au glaucome aigu (hypermétropes, sujets à chambre antérieure étroite).
- Précautions de prescription :
  - Sujets épileptiques.
  - Éthylisme chronique (risque d'épilepsie).
  - Antécédents d'hypotension orthostatique.
  - Maladie de Parkinson.
  - Maladie d'Alzheimer et sujet âgé en général : pour les produits anticholinergiques (aggravation ou induction d'un syndrome confusionnel).

## 9. Effets indésirables

### a) Neurologiques

- Fréquents, surtout avec les neuroleptiques antidélirants (incisifs) du fait de leur action antidopaminergique.
- Les effets aigus apparaissant dès le début du traitement sont :
  - \* les dyskinesies aiguës : crises dystoniques concernant la région bucco-linguale (protraction de la langue, trismus), des yeux (plafonnement du regard), de la musculature axiale (torticolis, opisthotonos, mouvements d'enroulement et de torsion du tronc). Le traitement symptomatique consiste en l'administration d'antiparkinsoniens de synthèse (par voie parentérale si symptômes très intenses), voire une bithérapie par antiparkinsonien de synthèse et de benzodiazépine (en cas de contracture douloureuse ou d'anxiété massive). Le traitement au décours de la crise consiste en la diminution, voire le changement de classe thérapeutique de neuroleptique. Il n'est pas nécessaire de continuer la prescription de l'antiparkinsonien, ni de le prescrire en préventive (RMO) ;
  - \* le syndrome hyperkinétique (peut persister à moyen et long termes) :
    - un malaise général avec impatience des membres inférieurs : akathisie (impossibilité de rester allongé ou assis), tasikinésie (déambulation forcée),
    - mal corrigé par les antiparkinsoniens de synthèse,
    - le traitement en est symptomatique (après changement de classe thérapeutique si nécessaire) : benzodiazépine, voire bêtabloquants (après ECG),
    - l'abaissement du seuil épileptogène avec crises convulsives.
- Les effets neurologiques à moyen et long termes :
  - \* syndrome parkinsonien akinéto-hypertonique :
    - il associe une akinésie (apparaissant souvent en premier), une hypertonie avec perte des mouvements automatiques. Le tremblement est inconstant,
    - ce syndrome est moyennement sensible à la prescription d'antiparkinsoniens de synthèse et peut persister six mois après l'arrêt d'un traitement neuroleptique. La symptomatologie est améliorée par la diminution de la posologie. Quand le syndrome est très important, il est nécessaire de changer de classe thérapeutique (plutôt un neuroleptique atypique et faible dose) ;
  - \* dyskinesies tardives :
    - c'est une complication importante, fréquente et invalidante des traitements neuroleptiques et des neuroleptiques cachés. Elle apparaît après une administration chronique de neuroleptiques (supérieure à deux ans),

- il est à noter que des dyskinésies tardives ont été décrites chez des schizophrènes de sexe féminin, âgées de plus de 50 ans (ménopause) n'ayant jamais reçu de neuroleptiques de leur vie,
- elles atteignent d'abord la région bucco-linguale : mâchonnement, mouvements de protrusion de la langue et des lèvres (*rabbit syndrome*),
- ce peuvent-être aussi des mouvements de tronc et des membres : balancement du tronc, piétinement, mouvements choréiformes,
- plus fréquentes chez les femmes ménopausées,
- elles persistent après la suspension de tout traitement neuroleptique et sont irréversibles,
- les dyskinésies tardives sont peu ou pas perçues par le patient mais constituent un handicap social,
- la prescription d'antiparkinsoniens de synthèse anticholinergiques est contre-indiquée (ces molécules ont été incriminées dans la pathogenèse des dyskinésies tardives).

#### b) *Neurovégétatif : le syndrome malin des neuroleptiques*

- C'est une complication rare et souvent mortelle.
- Toute fièvre supérieure à 38 °C nécessite un examen clinique complet, un bilan sanguin (CPK totales et CPK MM, recherche d'acidocétose, kaliémie). L'arrêt des neuroleptiques s'impose devant : la présence d'une contracture musculaire douloureuse importante, l'impossibilité de réaliser un bilan biologique dans l'immédiat, l'absence de cause infectieuse évidente.
- Dans tous les cas, l'apparition d'un état fébrile sous neuroleptiques nécessite une surveillance constante, horaire, en réanimation médicale si le diagnostic de syndrome malin des neuroleptiques est porté.
- Symptomatologie : hyperthermie maligne (supérieure à 40 °C) ; hypertonie généralisée ; pâleur, transpiration importante avec déshydratation massive. Sur le plan biologique : rhabdomyolyse.

#### c) *Les effets cardio-vasculaires*

- Hypotension orthostatique (peut être sévère, surtout avec la lévomépromazine [Nozinan], mais tous les neuroleptiques sédatifs anticholinergiques peuvent en être la cause). Par conséquent, ces molécules sont à prescrire avec précaution, voire contre-indiquées chez les personnes âgées (risque de chute avec fracture ; risque cardio-vasculaire). Peut être corrigée (partiellement) par la prescription de dihydroergotamine ou d'un dérivé d'heptaminol (Hept-A-Myl) systématiquement associée à des règles hygiéno-diététiques (bonne hydratation, bien saler les repas en l'absence de contre-indications au sel).
- Torsades de pointes, si prescription de Barnetil (surtout si hypokaliémie).
- Allongement du QT (halopéridol, clozapine).
- La dysrégulation thermique : variations thermiques rapides avec des passages d'une hypothermie à une hyperthermie avec une sensation de malaise. Complication rare. L'hypothermie seule est plus fréquente. Impose un bilan thyroïdien systématique ! ! ! !

#### d) *Neuropsychiques*

- Confusion mentale : souvent iatrogène, fréquente chez la personne âgée, survenant sous traitement par neuroleptiques ou antiparkinsoniens anticholinergiques.
  - États dépressifs : soit intégrés dans l'évolution de la maladie, soit secondaires à l'inhibition de la transmission dopaminergique (accompagnés d'un syndrome parkinsonien).
- N.B. :** Si le travail d'éducation et de psychothérapie est bien fait, la vieille maxime que le traitement d'un syndrome délirant démasque une dépression du fait « du vide » laissé par celui-ci va tomber aux oubliettes. Il ne faut jamais partir du principe de ne pas traiter de façon efficace un syndrome délirant, car il existe un risque de dépression secondaire. C'EST FAUX ! ! ! ! !

**e) Autres**

- Indifférence psychomotrice.
- Réactivation anxieuse.
- Endocriniens.
- Prise de poids.
- Potomanie (mécanisme mal élucidé : part iatrogène, part évolutive spontanée ?).
- Manifestations cliniques d'une hyperprolactinémie :
  - Aménorrhée.
  - Baisse de la libido.
  - Troubles de l'éjaculation.
  - Impuissance chez l'homme, anorgasmie chez la femme.
  - Galactorrhée.
  - Atropiniques.
  - Hyposialorrhée.
  - Constipation.
  - Troubles de l'accommodation.
  - Sécheresse oculaire avec kératites et infections oculaires secondaires.
  - Hypersensibilité et toxicité.
- Hépatiques :
  - \* surtout sous chlorpromazine :
  - \* hépatite cholestatique le plus souvent, plus rarement cytolytique (phénomène pouvant être observé sous tout traitement et faisant partie des réactions d'hypersensibilité). Nécessite l'arrêt du neuroleptique et l'option pour un neuroleptique non phénothiazinique.
- Photosensibilisation et allergies cutanées :
  - \* là encore, les phénothiazines et surtout la chlorpromazine sont le plus souvent incriminées ;
  - \* le risque élevé de photo-allergie et d'érythème sévère avec de brûlures graves au soleil nécessitent l'éducation des patients et la prévention de l'exposition au soleil (écran total, temps limité d'exposition) ;
  - \* l'apparition de réactions allergiques de contact (chez les soignants et les patients) a été décrit, dans le cas de la chlorpromazine et moins souvent avec les autres phénothiazines.
- Hématologiques :
  - \* notamment sous traitement par clozapine (Leponex) : agranulocytose dans 1 % des cas.
- Oculaires :
  - \* surtout avec la chlorpromazine :
    - rétinite pigmentaire (observée aussi sous Melleril). L'évolution est favorable si le traitement est arrêté dès les premiers symptômes (baisse d'acuité visuelle, héméralopie, coloration brunâtre de la vision),
    - cataracte capsulaire antérieure,
    - surcharge cornéenne (dépôts dans le segment antérieur de l'œil).

**10. Modalités de prescription****a) Choix du produit et de la voie d'administration**

- Symptomatologie délirante prédominante :
  - \* le traitement de choix est un neuroleptique antidélirant. La voie d'administration est préférentiellement per os, mais, si le refus du patient est très important, le neuroleptique peut être administré temporairement par voie parentérale (IM ou IV si contre-indications aux IM) ;
  - \* chez un sujet jeune, il est important de choisir un neuroleptique donnant peu d'effets secondaires, notamment endocriniens et neurologiques (choix d'un neuroleptique atypique) ;

- \* chez un sujet âgé, il est important d'éviter au maximum les neuroleptiques à forte action anticholinergique, de prescrire les doses minimales efficaces et, là aussi, des neuroleptiques donnant peu d'effets neurologiques (atypiques).
- N.B. :** Le traitement par clozapine (Leponex) ne peut être envisagé qu'après l'échec de deux traitements par neuroleptiques de deux classes différentes bien conduits ou en présence d'une intolérance aux neuroleptiques (de deux classes thérapeutiques différentes).
- Agitation psychomotrice ou angoisse dominant le tableau :
  - \* la voie d'administration initiale est le plus souvent parentérale, après contention physique dans les états d'agitation ;
  - \* le choix est porté sur les neuroleptiques sédatifs, en monothérapie, dans les conditions d'urgence, puis une bithérapie de courte durée et posologie minimale efficace, en adjonction d'un traitement par neuroleptique antidélicirant ;
- Symptomatologie déficitaire prédominante :
  - \* choix d'un neuroleptique antidéficitaire (désinhibiteur) ; exemple : amisulpiride à faibles doses (200-600 mg/j) ou rispéridone à faibles doses (2-4 mg/j), ou olanzapine (5-10 mg/j).
- Traitement d'entretien :
  - \* préférer dans la mesure du possible un traitement quotidien au traitement retard qui ne permet pas de souplesse d'adaptation des doses et expose au risque d'effets secondaires difficiles à contrôler. Cela est parfaitement possible si le travail d'éducation, de prévention et de psychothérapie est bien fait ;
  - \* avantages du traitement neuroleptique retard : milieux défavorisés où l'entourage est peu fiable, voire absent, patients présentant de nombreuses « récurrences » de mauvaise observance (hétéodophrènes) ; permet de s'assurer de la bonne observance du traitement et offre une certaine facilité thérapeutique ;
  - \* précautions à prendre lors de la prescription d'un traitement retard :
    - ne jamais commencer d'emblée par la forme retard (risques d'hypersensibilité et de toxicité prolongée),
    - passer à la forme retard après une période d'administration per os de la même molécule, permettant de s'assurer de la bonne tolérance et de l'efficacité du neuroleptique choisi,
    - n'opter pour la forme retard qu'après échec d'au moins deux tentatives de prise en charge globale, bien conduites, comprenant le traitement per os (la distribution quotidienne au dispensaire peut aider).

## 11. Surveillance du traitement

### a) Efficacité

- Diminution ou disparition de la symptomatologie délirante avec critique adaptée.
- Régression de la symptomatologie déficitaire avec une bonne adhésion aux projets sociothérapeutiques.

### b) Tolérance

- Conditionne l'observance.
- Recherche systématique de réactions d'hypersensibilité, surveillance biquotidienne de la température, de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque (couché et debout) lors de l'initiation du traitement (en milieu hospitalier).
- Surveillance de l'apparition d'effets neurologiques, neurovégétatifs, endocriniens.

### c) Éducation

- Mesures hygiéno-diététiques visant à prévenir ou à limiter la prise de poids.
- Explication du traitement, de l'importance de son observance, des effets secondaires possibles et de la possibilité de leur prise en charge.
- Régularité de la prise en charge.



**d) Références médicales opposables (RMO), JO du 29 mars 1997**

- Il n'y a pas lieu d'administrer d'emblée, à titre préventif, des correcteurs anticholinergiques lors de la mise en route d'un traitement neuroleptique, sauf chez les malades à risque (antécédents de syndrome parkinsonien).
- Il n'y a pas lieu, du fait des dangers potentiels (augmentation du risque des effets secondaires atropiniques), d'associer deux correcteurs anticholinergiques.
- Il n'y a pas lieu, dans le traitement d'entretien de la psychose, d'associer deux neuroleptiques, même s'ils sont de polarité distincte, sauf si leur prescription est argumentée et périodiquement réévaluée. ■

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# PHARMACOLOGIE

## Recherche d'un terrain à risque et adaptation thérapeutique. Interactions médicamenteuses

I-11-171

Dr Patrick MAISON

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

# Recherche d'un terrain à risque et adaptation thérapeutique. Interactions médicamenteuses

## Objectifs :

- Identifier les sujets à risque et en déduire les principes d'adaptations thérapeutiques nécessaires.
- Identifier les principales associations médicamenteuses responsables d'accidents et leurs modalités de prévention.

## DEFINITION

- Une interaction médicamenteuse correspond à la modification des effets d'un médicament par l'administration d'un autre. Il s'agit d'un des facteurs qui peuvent modifier la réponse aux médicaments.
- Les interactions médicamenteuses sont classées en fonction de leur mécanisme et on distingue les interactions pharmacocinétiques et les interactions pharmacodynamiques. Les premières modifient la relation entre la dose administrée et la concentration plasmatique de médicament actif, les secondes modifient la relation entre la concentration plasmatique et l'effet clinique ou biologique du médicament. La connaissance du mécanisme par lequel une interaction donnée survient est utile en clinique car celui-ci influence la séquence et la durée de l'interaction et les moyens pour la prévenir ou la circonvenir.

**Interaction  
Pharmacocinétique**  
Induction enzymatique  
Inhibition enzymatique

**Interaction  
Pharmacodynamique**



## MECANISMES

### I - INTERACTIONS PHARMACOCINETIQUES

- Une interaction pharmacocinétique est définie par une modification de la réponse pharmacologique entraînée par une modification des concentrations plasmatiques de l'un des deux médicaments. Les interactions pharmacocinétiques peuvent avoir lieu à toutes les étapes du devenir d'un médicament dans l'organisme : l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination rénale.

#### A - L'ABSORPTION (OU RESORPTION)

- Un médicament peut modifier la vitesse et surtout l'importance de la résorption.
- Les antiacides par exemple accélèrent le transit intestinal et peuvent aussi adsorber dans le tractus gastro-intestinal certains médicaments comme les quinolones, les tetracyclines, l'itraconazole ou le kétoconazole.
- Les sels de fer peuvent se lier à la lévothyroxine et réduire ainsi sa résorption.
- De même, les résines fixant les acides biliaires diminuent la résorption des diurétiques thiazidiques.

#### B - LA DISTRIBUTION

- Le déplacement de la fixation protéique des médicaments peut être responsable d'une modification de leur distribution. Cependant, cet effet est transitoire et un nouvel équilibre s'installe rapidement.
- Ce mécanisme est donc rarement responsable d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives.
- Par exemple, le triméthoprime-sulfaméthoxazole peut être responsable d'une augmentation transitoire de la concentration libre des anti-coagulants oraux.

#### C - LE METABOLISME

- La plupart des interactions cliniquement significatives sont liées à l'induction ou l'inhibition d'un ou plusieurs isoenzymes d'un système enzymatique complexe, celui des cytochromes P450 (CYP), enzymes membranaires qui catalysent les réactions de phase I de mono-oxygénation. Ils sont localisés dans la foie, ainsi que dans l'épithélium de l'intestin grêle. Plusieurs isoformes de CYP ont été identifiées et un système de nomenclature permet de les différencier. Ils sont groupés en famille et sous-familles. Seules les familles CYP1, CYP2, CYP3, et leurs sous-familles : CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 présentent un intérêt clinique dans le métabolisme des médicaments.
- Le CYP3A4 est le cytochrome présent en plus grande quantité dans le foie. Il intervient dans le métabolisme de plus de 50 % des médicaments et son activité peut être inhibée ou au contraire augmentée par nombre d'entre eux.
- Le CYP2D6 présente un polymorphisme génétique : dans la population caucasienne, on retrouve ainsi des phénotypes métaboliseurs lents (5% de la population) et des métaboliseurs ultra-rapides (2 % de la population), conduisant à des variations du métabolisme et des effets des médicaments métabolisés par ce cytochrome. Il est impliqué dans le métabolisme de 25 % des médicaments

## 1. Inhibition enzymatique

- C'est le mécanisme le plus souvent impliqué dans les interactions médicamenteuses. Lorsque deux médicaments sont métabolisés par le même cytochrome, ils entrent en compétition. Le médicament ayant la plus forte affinité pour le CYP occupe les sites de liaison de façon compétitive et réduit la capacité du foie à métaboliser l'autre médicament. Ce type d'interaction, qui provoque une élévation des concentrations du médicament inhibé, induit une réponse pharmacologique plus importante, entraînant ainsi une majoration du risque d'effets indésirables, qui peut parfois mettre en jeu le pronostic vital. Les principales caractéristiques de l'inhibition enzymatique sont indiquées dans le tableau 1. Les principaux médicaments susceptibles d'inhiber l'activité du CYP3A4 sont indiqués dans le tableau 2.
- A noter que les aliments peuvent être responsables d'inhibition enzymatique comme le jus de pamplemousse qui agit comme inhibiteur du CYP 3A4.

## 2. Induction enzymatique

- Elle résulte de l'augmentation de la synthèse des différents CYP par un médicament, conduisant à l'augmentation du métabolisme de l'autre médicament, et donc à une baisse d'efficacité de celui-ci. Les principales caractéristiques de l'inhibition enzymatique sont indiquées dans le tableau 1. Les principaux inducteurs enzymatiques sont présentés tableau 2. Hormis les médicaments, le tabac peut aussi inhiber le CYP 1A2 et l'alcool le CYP 2E 1.

Tableau 1 - Caractéristiques de l'induction et de l'inhibition enzymatique

	Inhibition enzymatique	Induction enzymatique
<b>Chronologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Apparition rapide</li> <li>● Effet maximal rapidement atteint</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Apparition différée</li> <li>● Effet maximal au bout de quelques jours à quelques semaines</li> <li>● Réversibilité liée à la demi-vie du médicament</li> </ul>
<b>Intensité de l'effet</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Dose - dépendante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Dose - dépendante</li> </ul>
<b>Puissance inhibitrice</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Variable selon les médicaments dans une même classe pharmaceutique</li> </ul>	

**Tableau 2 - Exemples d'inhibiteurs, d'inducteurs et de médicaments métabolisés par les principaux cytochrome P450**

3A4	2D6	2C19	2C9	1A2
<b>Inhibiteurs</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Amiodarone</li> <li>● Cimétidine</li> <li>● Clarithromycine</li> <li>● Erythromicine</li> <li>● Itraconazole</li> <li>● Kétoconazole</li> <li>● Ritonavir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Amiodarone</li> <li>● Fluoxétine</li> <li>● Halopéridol</li> <li>● Indinavir</li> <li>● Paroxétine</li> <li>● Quinidine</li> <li>● Ritonavir</li> <li>● Sertraline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Cimétidine</li> <li>● Fluoxétine</li> <li>● Flucoxamine</li> <li>● Kétoconazole</li> <li>● Lansoprazole</li> <li>● Oméprazole</li> <li>● Paroxétine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Amiodarone</li> <li>● Fluconazole</li> <li>● Fluoxétine</li> <li>● Isoniazide</li> <li>● Paroxétine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Cimétidine</li> <li>● Fluoroquinolone</li> <li>● Fluvoxamine</li> <li>● Rocécoxib</li> </ul>
<b>Inducteurs</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Rifampicine</li> <li>● Carbamazépine</li> <li>● Glucocorticoides</li> <li>● Griseofulvine</li> <li>● Phénytoïne</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Rifampicine</li> <li>● Carbamazépine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Rifampicine</li> <li>● Phénobarbitale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Oméprazole</li> </ul>
<b>Médicaments métabolisés</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Nifédipine</li> <li>● Diltiazem</li> <li>● Nicardipine</li> <li>● Ciclosporine</li> <li>● Alfentanil</li> <li>● Diazepam</li> <li>● Clonazepam</li> <li>● Carbamazépine</li> <li>● Taxoter</li> <li>● Cyclophosphamide</li> <li>● Saquinavir</li> <li>● Ritonavir</li> <li>● Amprénavir</li> <li>● Tamoxifène</li> <li>● Quinidine</li> <li>● ...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Imipramine</li> <li>● Désipramine</li> <li>● Fluoxétine</li> <li>● Paroxétine</li> <li>● Halopéridol</li> <li>● Perphénazine</li> <li>● Flécainide</li> <li>● Propafénone</li> <li>● Codéine</li> <li>● Fenformine</li> <li>● ...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Lansoprazole</li> <li>● Oméprazole</li> <li>● Diazépam</li> <li>● Phénytoïne</li> <li>● Citalopram</li> <li>● Clomipram</li> <li>● Nelfinavir</li> <li>● Progestérone</li> <li>● Propranolol</li> <li>● ...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ibuprofène</li> <li>● Piroxicam</li> <li>● Glizipide</li> <li>● Losartan</li> <li>● Irbesartan</li> <li>● Celecoxib</li> <li>● Fluvastatine</li> <li>● Tamoxifène</li> <li>● ...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Imipramine</li> <li>● Clozapine</li> <li>● Olanzapine</li> <li>● Halopéridol</li> <li>● Estradiol</li> <li>● Ondansétron</li> <li>● Zolmitriptan</li> <li>● ...</li> </ul>

## D - L'EXCRETION RENALE

- L'élimination des médicaments peut être modifiée par la prise d'un autre et entraîner une augmentation ou une diminution de leurs concentrations plasmatiques et donc de leurs effets.
- L'excrétion rénale de la digoxine peut être diminuée par la quinidine ou la spironolactone par exemple.
- Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion rénale du lithium, inversement la théophylline peut l'augmenter. Les corticostéroïdes augmentent l'excrétion rénale des salicylés.
- Le diltiazem diminue la clairance rénale de la digoxine et ainsi augmente sa concentration de 20 à 30 %.

## II - INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

- Une interaction pharmacodynamique est définie par une modification de l'effet pharmacologique d'un médicament lors de la co-prescription d'un autre médicament, sans modification concomitante des concentrations plasmatiques des deux médicaments. Cette interaction résulte d'une action simultanée des deux sur une même fonction physiologique ou sur des mêmes récepteurs.
- L'effet résultant peut être :
  - Une diminution de l'efficacité, par exemple la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens diminuent l'effet de certains antihypertenseurs (IEC, furosémide, hydralazine).
  - Ou une augmentation de l'effet pouvant aboutir à une toxicité. C'est le cas de l'association de médicaments ayant des effets identiques ou proches, par exemple : l'association d'un antiagrégant plaquettaire (salicylés) et d'un anticoagulant (héparine, antivitamine K).

## CONSEQUENCES

- La modification des effets d'un médicament par l'administration d'un autre peut être bénéfique et recherchée (par exemple, une association d'antibiotique, d'antihypertenseurs). Le plus souvent, elle n'est pas voulue mais nécessaire et peut avoir des conséquences cliniques néfastes, aboutissant soit à une diminution de l'efficacité, soit à une augmentation de la survenue des effets indésirables de l'un des médicaments. Les interactions médicamenteuses sont à l'origine environ de 30% des effets indésirables des médicaments.
- Les interactions médicamenteuses ayant une conséquence clinique sont favorisées lorsque :
  - Le médicament dont les effets sont modifiés a une marge thérapeutique étroite.
  - Dans le cas le plus fréquent d'une induction ou d'une inhibition enzymatique, le médicament responsable de l'interaction est utilisé d'une manière chronique et est métabolisé par des voies saturables ou restreintes en nombre.

## PREVENTION

### I - PREVENTION DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES PHARMACOCINETIQUES

- Actuellement, lors du développement d'un médicament, les études d'interactions médicamenteuses sont quasi systématiques visant à réduire ou au moins identifier les principales interactions avant commercialisation. D'autres interactions cliniquement significatives sont parfois seulement mises en évidence après la commercialisation du médicament.
- Connaître l'ensemble des interactions médicamenteuses est impossible. Afin de réduire le risque d'interaction, il est nécessaire de :
  - Limiter la polymédication.
  - Être particulièrement attentif aux interactions potentielles lors de la prescription de médicaments à marge thérapeutique étroite.
  - Anticiper certaines interactions en connaissant les voies d'élimination des médicaments (principal mécanisme des interactions pharmacocinétiques). Si l'on prend l'exemple des statines, trois d'entre elles sont métabolisées en totalité ou en partie par le cytochrome P450 3A4 (atorvastatine, simvastatine, lovastatine). La co-prescription chronique de médicaments inhibant le CYP3A4 avec ces molécules est à l'origine d'interactions médicamenteuses conduisant à des rhabdomyolyses parfois compliquées d'insuffisance rénale aiguë organique. Avant toute prescription d'un médicament susceptible d'interagir avec un autre médicament prescrit simultanément, le médecin ne doit pas hésiter à consulter le dictionnaire Vidal.

## II - PREVENTION DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES PHARMACODYNAMIQUES

- Les interactions pharmacodynamiques sont très fréquentes en clinique. Leur prévention repose sur la connaissance du mécanisme d'action des médicaments, et peuvent être évitées dans la grande majorité des cas.



# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# EXERCICE MÉDICAL

## Règles de rédaction d'une ordonnance

**HP-14**

Dr Paul FORNES  
Praticien Hospitalier

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

# Règles de rédaction d'une ordonnance

## RÈGLES DE LA RÉDACTION D'UNE ORDONNANCE

- L'ordonnance est un acte médical qui engage la responsabilité du médecin.
- L'ordonnance doit être rédigée en fin d'examen ; elle doit être explicite et écrite lisiblement, afin que le malade y trouve toutes les indications nécessaires au traitement. Ce dernier ne comporte pas uniquement des prescriptions médicamenteuses, mais également, par exemple, des conseils hygiéno-diététiques. Ce chapitre ne sera toutefois consacré qu'aux prescriptions médicamenteuses.
- Il existe deux grandes catégories de médicaments :
  - Les spécialités pharmaceutiques fabriquées industriellement (il importe de préciser la forme médicamenteuse, le dosage éventuel et la posologie). En cas d'absence de précision, le pharmacien est tenu de délivrer le dosage le plus faible.
  - Les préparations magistrales formulées par le médecin, qui doit donner au pharmacien les indications nécessaires à leur réalisation.
- Les médicaments sont classés en une liste I, une liste II et une liste des stupéfiants :
  - **La liste I** comprend les substances présentant pour la santé les risques les plus élevés :
    - \* alcaloïdes (atropine...)
    - \* hétérosides cardiotoniques (digitaline...)
    - \* corticoïdes (Soludécadron)
    - \* sulfamides hypoglycémiantes (Daonil)
    - \* antibiotiques (pénicillines, streptomycine, céphalosporines)
    - \* sulfamides antibactériens, anticonceptionnels
    - \* etc.
  - **La liste II** comprend les autres substances moins toxiques :
    - \* chlorpromazine (Largactil)
    - \* furosémide (Lasilix)
    - \* etc.
  - **La liste des stupéfiants** :
    - \* Dolosal
    - \* Fentanyl
    - \* Fortal
    - \* morphine
    - \* etc.
- D'autres médicaments peu toxiques ne sont classés sur aucune liste (aspirine...).

## A/ Étiquetage

**Liste I** : cadre entouré d'un filet rouge où le pharmacien inscrit son nom, son adresse, la posologie prescrite et le numéro d'ordonnancier.

**Liste II** : cadre entouré d'un filet vert.

**Liste des stupéfiants** : cadre entouré d'un filet rouge.

## B/ Règles de prescription

### 1. Éléments communs aux trois listes

Nom et adresse du médecin.

Nom, prénom et sexe du malade.

Nature des médicaments prescrits, posologie et mode d'administration.

Définition de la posologie (nombre d'unités par prise, nombre de prises par vingt-quatre heures, durée du traitement).

Date et signature.

### 2. Liste I

Le renouvellement n'est pas possible, sauf si le médecin le précise explicitement sur l'ordonnance en toutes lettres : « À renouveler X fois. »

Le nombre de renouvellements et la durée du traitement doivent être précisés.

Le renouvellement n'est possible que dans la limite du délai du traitement et pour une durée inférieure à douze mois.

### 3. Liste II

La délivrance d'un médicament relevant de la liste II peut être renouvelée lorsque le prescripteur ne l'a pas expressément interdit en mentionnant : « À ne pas renouveler. »

Dans tous les cas, le renouvellement n'est possible que dans la limite du délai du traitement et pour une durée inférieure à douze mois.

### 4. Liste des stupéfiants

- Sur la feuille du carnet à souche sont indiqués :
  - \* Le nom et l'adresse du malade.
  - \* La nature et la quantité du médicament prescrit.
  - \* La date.
- Sur le feuillet détachable remis au malade :
  - \* Le numéro d'inscription à l'Ordre du médecin.
  - \* Ses nom, adresse et numéro de téléphone.
  - \* Nom, prénom, adresse, âge et sexe du malade.
  - \* Prescription.
  - \* Date et signature.
- La posologie est écrite en toutes lettres.

### 5. Durée de prescription des stupéfiants

- Elle varie de sept jours à soixante jours en fonction des produits :
- vingt-huit jours pour la morphine sous forme de préparations à libération prolongée (Moscontin LP Comprimé à libération prolongée, Skénan LP Gélule à libération prolongée).
- vingt-huit jours mais fractionnement pour sept jours : Buprénorphine (Subutex) forme sublinguale.
- quatorze jours mais fractionnement pour sept jours : Méthadone Sirop ; flunitrazépam (Rohypnol)
- sept jours : fentanyl sous forme de préparations injectables ; Morphine (Chlorhydrate) en solution injectable (Ampoule)

- Il est interdit à toute personne bénéficiaire d'une prescription de stupéfiants de recevoir, pendant la période du traitement couverte par ladite prescription, une nouvelle ordonnance comportant une prescription d'un stupéfiant sans qu'elle ait informé le praticien de la précédente prescription.
- **Règle de chevauchement**
  - Si le traitement nécessite d'augmenter les doses (exemple - 1<sup>er</sup> jour : 1 ampoule ; 2<sup>e</sup> jour : 1 ampoule ; 3<sup>e</sup> jour : 1 ampoule ; 4<sup>e</sup> jour : 2 ampoules ; 5<sup>e</sup> jour : 2 ampoules), le médecin a le droit de faire une nouvelle ordonnance, bien que sept jours ne soient pas écoulés.
  - Il doit préciser : « En complément de mon ordonnance de telle date ».
- Le médecin peut s'approvisionner en médicaments stupéfiants en utilisant son carnet à souches et en précisant : « Pour usage personnel. » Le médecin ne peut s'adresser, pour son réapprovisionnement en stupéfiants, que chez un seul pharmacien choisi par lui dans la commune où il réside ou chez un pharmacien de la commune la plus proche si la sienne est dépourvue d'officine. Le pharmacien choisi doit être signalé par le médecin au Conseil départemental de l'Ordre dont il dépend.
- La provision des stupéfiants détenus à ce titre est limitée qualitativement et quantitativement par le directeur départemental des affaires sanitaires et sociales après avis de l'Ordre des médecins.

## 6. Autres règles

- Les sages-femmes sont autorisées à prescrire et à utiliser elles-mêmes, dans l'exercice de leur profession, certains médicaments, dont la liste est fixée par un arrêté.
- Certains médicaments contenant des substances appartenant à l'une ou l'autre des classes précédentes (listes I, II ou liste des stupéfiants) peuvent être délivrés sans ordonnance (car ils sont très faiblement dosés) ou suivre les règles de prescription d'une autre liste. Exemple : le Néocodion contient de la codéine (stupéfiant) mais est inscrit sur la liste I et suit les règles de cette liste.
- La pharmacopée française indique les doses maximales des médicaments par prise et par vingt-quatre heures que le médecin doit respecter, faute de quoi le pharmacien doit refuser la délivrance. Si le médecin maintient sa prescription, il doit préciser en toutes lettres : « Je dis (telle dose). »

## C/ Prescription de contraceptifs

(QS également question « Interruption volontaire de grossesse »)

- La réglementation de la régulation des naissances et de la contraception a été profondément modifiée par la loi du 4 décembre 1974, elle-même complétée par le décret du 22 septembre 1980 et par l'arrêté du 24 octobre 1980.
- La loi du 4 décembre 1974 précise que la délivrance des contraceptifs est exclusivement faite en pharmacie, sur prescription médicale.
- Pour les médicaments contraceptifs, la délivrance peut être effectuée pour une durée de trois mois. Les renouvellements sont autorisés à la condition qu'il en soit fait mention sur l'ordonnance et dans la limite d'un an de traitement.
- La responsabilité du médecin est entièrement engagée par la prescription de contraceptifs comme elle l'est pour tout autre acte médical.

- Lors de la consultation initiale, la prescription doit être l'aboutissement d'une étude soigneuse des antécédents, d'un examen médical général et gynécologique complet assorti des analyses et examens de laboratoire jugés nécessaires à la recherche de toute contre-indication concernant le contraceptif en cause.

### 1. Dispositifs intra-utérins

L'insertion des contraceptifs intra-utérins ne peut être pratiquée que par un médecin. Elle est faite soit au lieu d'exercice du médecin, soit dans un établissement hospitalier ou dans un centre de soins agréé, ce qui, en pratique privée, exclut l'application d'un dispositif intra-utérin en dehors du cabinet médical. L'application au domicile habituel ou occasionnel de la patiente est interdite.

### 2. Prise en charge et remboursement

La contraception est prise en charge par l'assurance maladie. La loi prévoit le remboursement par les différents régimes d'assurance maladie des médicaments, produits et objets contraceptifs et des frais d'analyses et d'examens de laboratoire ordonnés en vue de prescriptions contraceptives.

### 3. Cas des mineures

- La loi du 4 décembre 1974 a supprimé l'obligation pour les mineures de moins de 18 ans d'obtenir le consentement écrit des parents ou du représentant légal.
- La loi permet en outre aux mineures qui désireraient garder le secret (vis-à-vis de leurs parents à qui il aurait fallu transmettre la feuille de Sécurité sociale) de résoudre certaines difficultés d'ordre pécuniaire en leur proposant gratuitement, dans un centre agréé, les consultations médicales, les examens de laboratoire nécessaires et les médicaments ou objets contraceptifs.
- En effet, les centres de planification ou d'éducation familiale agréés sont autorisés à délivrer à titre gratuit des médicaments, produits ou objets contraceptifs sur prescription médicale aux mineures désirant garder le secret ainsi qu'aux personnes ne bénéficiant pas de prestations maladie assurées par un régime légal ou réglementaire. Les frais d'analyses et d'examens de laboratoire sont supportés par les centres de planification ou d'éducation familiale. ■

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# PHARMACOLOGIE

# RÉANIMATION - URGENCES

## Thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses et non médicamenteuses

I-6-66

Dr Michaël SCHWARZINGER  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

# Thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses et non médicamenteuses

## Objectifs :

- Argumenter la stratégie de prise en charge globale d'une douleur aiguë ou chronique chez l'adulte.
- Prescrire les thérapeutiques antalgiques médicamenteuses (P).et non médicamenteuses
- Evaluer l'efficacité d'un traitement antalgique

## A - THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

### 1. Classification OMS

- L'OMS a proposé une classification en trois paliers ou niveaux, hiérarchisant les antalgiques en fonction de leur efficacité :
  - Le niveau 1 correspond aux analgésiques non morphiniques aussi appelés antalgiques périphériques (à tort étant donné l'action centrale de certains AINS). Ils sont indiqués dans les douleurs légères à modérées.
  - Le niveau 2 correspond aux agonistes morphiniques faibles (ainsi nommés en raison de leur faible affinité pour les récepteurs morphiniques). Ils sont parfois associés à des antalgiques de niveau 1 notamment pour le dextropropoxyfène et la codéine en raison de la synergie d'action. Ils sont indiqués pour des douleurs modérées non calmées par des antalgiques de niveau 1, et douleurs intenses.
  - Le niveau 3 correspond aux agonistes morphiniques forts regroupant les agonistes purs (morphine, péthidine), les agonistes partiels (buprénorphine), et les agonistes-antagonistes (pentazocine et nalbuphine). Le niveau 3a correspond à l'administration par voie orale et le niveau 3b à l'administration parentérale. Leur prescription est contrôlée (liste des stupéfiants, ordonnance sécurisée).
- Les niveaux 1 et 2 sont limités par une dose plafond. Au-delà les effets antalgiques augmentent peu à l'inverse des effets secondaires.
- Sauf en cas de douleur très intense pouvant justifier de l'utilisation d'emblée de morphine, on débutera un traitement antalgique par l'administration d'un antalgique de niveau 1 à bonne dose. Le passage d'un niveau à l'autre se fera en fonction de l'évolution du symptôme. Afin d'obtenir le meilleur schéma thérapeutique, on veillera à ne pas oublier l'administration éventuelle de co-antalgiques et le traitement étiologique. Si le patient est insuffisamment soulagé, on vérifiera le respect de l'intervalle entre les prises, le bon dosage du médicament, la compliance du patient et éventuellement on s'assurera de la prise en charge psychologique. Enfin si un patient est intolérant ou "résistant" à la morphine, il ne faudra pas hésiter à réaliser une "rotation des opiacés" en s'aidant des tableaux d'équivalence. Il arrive que certains patients soient réceptifs à une partie seulement des opiacés.

## 2. Antalgiques de niveau 1

### a) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'aspirine

- Les AINS sont très utilisés dans les douleurs de type rhumatologiques, et en automédication. Ils ont des propriétés anti-inflammatoires, anti-pyrétiques et antalgiques par leur action inhibitrice sur les cyclo-oxygénases (COX 1 et 2) et sur la lipo-oxygénase, de façon définitive pour l'aspirine et réversible pour les AINS. Le tableau 1 résume les propriétés des principaux AINS utilisés, avec un exemple par famille.

Voir tableau en pages 4 et 5

### b) Le paracétamol

- C'est un antalgique périphérique et antipyrétique sans propriété anti-inflammatoire. Il agit de façon synergique avec les antalgiques de niveau 2 et 3. Il existe des associations avec des opiacés mineurs. La posologie est variable: entre 500-1000 mg, 3 à 4 fois par jour en fonction de l'intensité douloureuse. Son utilisation sera plus prudente en cas de sujets alcooliques chroniques ou insuffisants hépatiques. On rappelle que la dose toxique chez l'adulte est de 10g en une prise, mais qu'elle est abaissée à 5g en cas de dysfonctionnement hépatique. Contrairement aux AINS, il est utilisable chez la femme enceinte. Les effets secondaires sont rares, et sont essentiellement liés à un surdosage (atteinte hépatique cytolytique, atteinte rénale à type de néphrite interstitielle)

## 3. Antalgiques de niveau 2

### a) La codéine

- Il s'agit d'un dérivé alcaloïde de l'opium dont l'effet antalgique est 5 à 10 fois moins fort que celui de la morphine, ainsi que ses effets secondaires. Aux doses utilisées, les effets toxicomanogènes et dépresseurs respiratoires sont faibles. Les autres effets secondaires possibles sont la somnolence, la constipation, les nausées et le bronchospasme. Elle peut être utilisée seule sous forme de dihydrocodéine (Dicodin®60 LP 1cp toutes les 12h) ou en association notamment avec le paracétamol (Codoliprane®, Efferalgan codéiné®). Dans ce cas les effets secondaires et les contre-indications de chaque constituant s'ajoutent. La codéine est contre-indiquée en cas d'insuffisance respiratoire, d'allergie, d'asthme, d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, de patient déjà traité par une agoniste-antagoniste.

### b) Le dextropropoxyfène

- Il s'agit d'un dérivé de la méthadone, ayant un effet antalgique inférieur à celui de la codéine, mais il est peu toxicomanogène. Les effets secondaires sont surtout digestifs, mais on peut aussi observer des réactions cutanées, une hypoglycémie, une hépatite cholestatique ou une confusion. Il peut être utilisé seul (Antalvic® 1cp x3 à 6/j) ou en association avec le paracétamol (Di-Antalvic® 1-2gélules x 3/j) ou la caféine (Propofan 4cp/j). Le Di-Antalvic existe aussi sous forme suppositoire, limitée à 10/j en raison du risque d'anorectite grave.

### c) Le tramadol (Contramal® ou Topalgic® 100, 150 ou 200)

- Analgésique opioïde agoniste pur non sélectif avec une affinité plus forte pour le récepteur mu. Sa puissance est 6 à 10 fois moindre que celle de la morphine. Il a aussi une action sur la libération de la sérotonine et sur l'inhibition de la recapture neuronale de la noradrénaline intervenant dans la régulation des phénomènes douloureux. Le tramadol a moins d'effets dépresseurs respiratoires et digestifs que la morphine. Les effets secondaires les plus fréquents sont les nausées et les vertiges chez près de 10% des patients. De façon plus rare on peut retrouver des céphalées, des effets cardiovasculaires, des sueurs, une somnolence. Les contre-indications sont l'hypersensibilité, les patients traités par IMAO, l'épilepsie non



## Les AINS

Type	Propriétés	Effets secondaires principaux	Posologie	contre-indications*
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Salicylé : – Aspirine (Aspirine® 500)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● A forte dose: anti-inflammatoire</li> <li>● A dose intermédiaire : – Analgésique et antipyrétique &lt;</li> <li>● A faible dose: anti-aggrégant plaquettaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Digestifs (nausée, ulcère, hémorragie,...)</li> <li>● Allergique (hypersensibilité, œdème de Quincke)</li> <li>● Hémorragique</li> <li>● Hyperuricémiant à faible dose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Forte dose: 3-5g/j</li> <li>● Intermédiaire: 1-3g/j</li> <li>● Faible dose: 100-300mg/j</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Intervention chirurgicale programmée dans les 10j</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Dérivé indénique: ● Indométacine (Indocid® 25 ou 75)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Anti-inflammatoire principalement</li> <li>● Antalgique</li> <li>● Antipyrétique</li> <li>● Inhibiteur de courte durée des fonctions plaquettaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Digestifs (nausée, douleur, ulcère, pancréatite,...)</li> <li>● Neurologiques (céphalées, confusion, hallucination, vertiges, dépression, troubles visuels)</li> <li>● Cutanés (rash, prurit)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Au cours des repas</li> <li>● Si antécédent d'ulcère, en association avec un anti-sécrétoire</li> <li>● Augmentation de la dose par palier pour améliorer la tolérance</li> <li>● 50-200mg/j</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Rectite hémorragique pour la forme suppositoire</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Dérivé pyrazolé: – Phénylbutazone (Butazolidine® 100 ou suppositoires à 250)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Anti-inflammatoire puissant dont l'utilisation doit être restreinte à certaines maladies inflammatoires chroniques comme la spondylarthrite ankylosante</li> <li>● Antalgique/antipyrétique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inducteur enzymatique (interactions médicamenteuses)</li> <li>● Digestifs (nausée, ulcère, ...)</li> <li>● Hématologiques: aplasie</li> <li>● Cutanés: rash voire sd de Lyell</li> <li>● Rénaux (oligurie, protéinurie, néphropathie aiguë)</li> <li>● Hypersensibilité cutanée, respiratoire, hépatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Au cours des repas</li> <li>● Si antécédent d'ulcère, en association avec un anti-sécrétoire</li> <li>● 200mg x 2-3/j</li> <li>● ne pas dépasser 600mg/j</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● LED, syndrome de Sjögren</li> <li>● Affections thyroïdiennes</li> <li>● Rectite hémorragique pour la forme suppositoire</li> </ul>

<p>Dérivé propionique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ibuprofène (Advil® 200) ou kétoprofène (Profénid®)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Anti-inflammatoire moins puissant que les précédents (mais mieux toléré)</li> <li>● Antalgique/antipyrétique</li> <li>● Inhibiteur de courte durée des fonctions plaquettaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Digestifs</li> <li>● Cutanés (rash, Lyell)</li> <li>● Neurologiques (céphalées, vertiges)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Au cours des repas</li> <li>● Si antécédent d'ulcère, en association avec un anti-sécrétoire</li> <li>● Ibuprofène: 200mg x 1-4/j</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● LED</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Fénamate : – acide niflumique (Nifluril® 250)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Anti-inflammatoire</li> <li>● Antalgique/antipyrétique</li> <li>● Inhibiteur de courte durée des fonctions plaquettaires</li> <li>● Son utilisation doit être restreinte à certaines maladies inflammatoires chroniques comme la spondylarthrite ankylosante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Digestifs</li> <li>● Cutanés (rash, lyell)</li> <li>● Hypersensibilité cutanée, respiratoire</li> <li>● Neurologiques (céphalées, vertiges)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Au cours des repas</li> <li>● Si antécédent d'ulcère, en association avec un anti-sécrétoire</li> <li>● 250mg x 3-4/j</li> </ul>	

\* Contre-indications du produit en plus des contre-indications pour la classe que sont l'insuffisance hépatique ou rénale sévère, l'insuffisance cardiaque non contrôlée, les femmes enceintes ou allaitant, l'allergie, les antécédents d'asthme déclenché par la prise d'un AINS et l'ulcère gastro-duodéal évolutif.

contrôlée, les toxicomanes en cours de sevrage, l'intoxication aiguë par l'alcool ou les hypnotiques. Le traitement sera initié à la dose de 100mg matin et soir puis augmenté en fonction de l'intensité douloureuse avec un maximum de 800mg/j.

#### 4. Antalgiques de niveau 3

- Les morphiniques agissent par l'intermédiaire de 5 récepteurs ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\kappa$  et  $\sigma$ ). En fonction des récepteurs sur lesquels ils agissent on distingue trois catégories: les agonistes purs, les agonistes partiels et les agonistes-antagonistes (ou agonistes mixtes). Il existe une catégorie supplémentaire: les antagonistes purs.

##### a) Les agonistes purs

###### – La morphine :

- \* C'est un dérivé alcaloïde de l'opium. Elle agit de façon plus importante sur les douleurs par excès de nociception que sur les douleurs neuropathiques.
- \* Les effets secondaires sont nombreux, mais pour la plupart ils peuvent être prévenus par une juste prescription ou par l'administration de médicaments d'association :
  - La dépression respiratoire, bien qu'elle existe, elle n'est pas un réel problème en dehors du surdosage, car la douleur est un antagoniste physiologique de la morphine.
  - Effets neurologiques: en début de traitement il peut apparaître une somnolence qui disparaît en quelques jours. Par ailleurs, certains patients développent des phénomènes hallucinatoires pouvant nécessiter l'introduction d'halopéridol (Haldol®) à petites doses, voire l'arrêt du traitement. Il faudra toujours rechercher une autre étiologie.
  - Effets digestifs: la morphine induit une constipation par diminution du péristaltisme, qui pourra être prévenue par l'administration systématique de laxatifs. En début de traitement, certains patients présentent des nausées, facilement calmées par les anti-nauséeux classiques. Elles disparaissent généralement en quelques jours.
  - Effets urinaires: la morphine augmente la tonicité des sphincters, donc chez certains patients présentant le plus souvent un facteur prédisposant (adénome de la prostate, sténose urétrale), on peut observer la formation d'un globe vésical.
  - Le surdosage: il se traduit par une somnolence pouvant aller jusqu'au coma, une dépression respiratoire, une hypotension et un myosis. Son traitement repose sur l'administration d'un antidote, la naloxone (Narcan®).
  - Le syndrome de sevrage: il survient dans les heures après l'arrêt brutal d'un traitement au long court, en cas d'administration d'un antagoniste ou d'un agoniste-antagoniste. Il peut être soulagé par la clonidine et les neuroleptiques ou la réintroduction de la morphine, si le traitement a été arrêté par erreur.
- \* La morphine se justifie d'emblée en cas de douleur aiguë très intense (post-opératoire, infarctus du myocarde...) ou en cas de douleur chronique résistant aux antalgiques de niveau 2 à bonne dose. Elle existe sous deux formes, le chlorhydrate de morphine injectable ou administrable per os (Actiskénan® ou Sévredol®) d'action rapide et le sulfate de morphine forme orale à libération prolongée (Moscontin® ou Skénan LP® 10, 30, 60 ou 100). Enfin il existe une forme à libération très prolongée, le Kapanol® (20, 50, 100), dont la durée d'action est de 24h.
- \* En cas de douleur aiguë nécessitant un morphinique, le patient sera titré de 1mg en 1mg avec évaluation de la réponse toutes les 5 à 10mn avec réinjection d'un bolus si nécessaire.
- \* En cas de douleur chronique nécessitant un morphinique chez un patient naïf (c'est-à-dire ne recevant pas d'autre morphinique), on se basera sur une dose initiale de 1mg/kg (0,5 si patient âgé ou fragile) de morphine PO si possible. En cas de douleur persistante, le patient recevra des interdoses équivalentes à 1/6 de la dose toutes les 4h, voire plus souvent sous contrôle médical en l'absence d'amélioration. La dose du jour suivant sera égale à la dose de fond reçue plus les interdoses; pour un adulte de 60kg, on débutera à la dose de 30mgx2/j de sulfate de morphine PO (ou 20mg/j de chlorhydrate IV). Les interdoses PO seront de 10mg toutes les 4h (3-5mg en IV). Si le sujet consomme 4 interdoses, la dose administrée PO le lendemain sera  $60 + (10 \times 4) = 100$ mg soit 50mgx2 et ainsi de suite jus-

qu'à obtenir la dose la plus efficace sans trop de somnolence. On n'oubliera pas de prévenir les effets secondaires les plus fréquents par l'administration concomitante d'un laxatif et au début d'un anti-nauséeux. Après équilibration du traitement de fond, on veillera à laisser au patient la possibilité de prendre des interdoses en cas de recrudescence de la douleur, spontanée ou prévisible (augmentation de l'activité, soin). L'interdose sera là aussi environ 1/6 de la dose de fond.

– *Le fentanyl* :

\* C'est un morphinomimétique de synthèse 100 fois plus puissant que la morphine lors d'une utilisation intraveineuse (réservé à l'anesthésie). En cas de douleurs chroniques nécessitant un antalgique de niveau 3, la forme transdermique en patch (Durogésic® 25, 50, 75, 100) pourra être proposée, si la douleur est stable et le patient équilibré. Dans ce cas, le patch met environ 12h avant d'être actif, puis doit être changé tous les trois jours. Lors de l'arrêt de la forme en patch il faut 17h pour que le fentanyl ne fasse plus effet. Les effets secondaires sont à peu près les mêmes que pour la morphine, avec un peu moins d'effets digestifs. En cas de pics douloureux ponctuels, on pourra utiliser de la morphine à libération immédiate ou le fentanyl sous forme d'applicateur buccal (Actiq® 200, 400, 600, 800, 1200, 1600µg), pour lequel la dose efficace n'est pas en fonction de la dose de morphine de fond, il faudra donc titrer le patient en commençant par la dose la plus faible.

– *L'hydromorphone (Sophidone® 4, 8, 16,24)* :

\* C'est un agoniste sélectif des récepteurs mu. Les effets pharmacologiques sont peu différents de ceux de la morphine. L'hydromorphone est 7,5 fois plus puissante que la morphine par voie orale. Elle est indiquée en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine. Les effets secondaires sont les mêmes que pour la morphine surtout en début de traitement. La somnolence, la confusion, les nausées/vomissements sont transitoires. Leur persistance doit faire rechercher une autre cause. La dose initiale sera choisie en fonction de la dernière dose de morphine et de l'intensité de la douleur, sachant que 30mg de morphine per os correspond à 4mg d'hydromorphone.

– *L'oxycodone (Oxycontin LP® 10, 20, 40, 80, Oxynorm 5, 10, 20)* :

\* Analgésique opioïde agoniste pur. Son action antalgique est équivalente à celle de la morphine. De même que l'hydromorphone, l'oxycodone est un peu mieux tolérée que la morphine. On retrouve cependant sensiblement les mêmes effets secondaires. En l'absence de traitement préalable par la morphine, on débutera par la dose la plus faible, sinon on adaptera les doses en fonction de l'équivalence: 10mg d'oxycodone correspondent à 20mg de morphine orale.

**b) Les agonistes partiels**

– La buprénorphine (Temgésic®) est plus puissante que la morphine mais compte tenu de son caractère partiel, l'efficacité thérapeutique réelle est moins importante. Les effets secondaires sont similaires à ceux de la morphine, sauf en cas de surdosage où la naloxone est peu efficace car la liaison récepteur mu et buprénorphine est très forte. Le Temgésic se présente sous forme de comprimés sub-linguaux à 0,2mg. La durée d'action est de 8 à 12h. Pour mémoire il existe une deuxième forme de buprénorphine, à un dosage plus fort, le Subutex® dont l'usage est destiné au sevrage des toxicomanes. Il devra être arrêté 8h avant l'administration d'un agoniste pur.

**c) Les agonistes-antagonistes**

– Ils sont ainsi nommés car ils sont à la fois agonistes des récepteurs kappa et antagonistes des récepteurs mu. Ceci implique donc la nécessité de maintenir un intervalle libre entre la dernière dose d'un agoniste-antagoniste et la première dose d'un agoniste pur en cas de modification thérapeutique en raison du risque de compétition. Dans cette catégorie on trouve la pentazocine (Fortal®) et la nalbuphine (Nalbuphine®, anciennement Nubain®). Ces deux

produits ont une durée d'action courte et ne peuvent donc être utilisés que pour la prise en charge de la douleur aiguë, notamment post-opératoire. Leurs effets indésirables sont les mêmes que ceux des agonistes. La nalbuphine est également l'opiacé le plus utilisé chez l'enfant, à la dose de 0,2mg/kg toutes les 4-6h IV ou SC. Chez l'adulte on utilisera 10 à 20mg en injection IM, IV ou SC, à renouveler toutes les 4-6h. Elle est contre-indiquée en cas d'hy-persensibilité aux opiacés ou en cas de douleur abdominale non diagnostiquée. La pentazo-cine a été retirée du marché.

#### d) Les antagonistes purs

##### - La naloxone (Narcan®) :

\* C'est un antagoniste pur compétitif des opiacés. Elle est utilisée en cas de surdosage avec dépression respiratoire (sauf pour la buprénorphine par manque d'efficacité). On débute par une injection de 0,4mg IV puis 0,1mg IV jusqu'à récupération d'une ventilation efficace. Elle peut aussi être utilisée à visée diagnostique en cas de coma toxique. Elle est sans effet sur les dépressions respiratoires d'origine autre que opiacée.

##### - La naltrexone (Nalorex®) :

\* Forme orale de longue durée d'action, elle est utilisée en prévention des rechutes chez le toxicomane.

#### e) Tableau d'équivalences

Morphine IV/24h interdose	Morphine IV interdose	morPhine SC forme LP	Morphine PO interdose	Morphine PO	Durogésic (/72h)	Oxycontin	Sophidone
20mg	3-5mg x 6	5mg x 6	30mg x 2	10mg x 6	25µg/h	10-20mgx2	4mg x 2
30mg	5mg x 6		40-50mgx2	15mg x 6		20mg x 2	
40mg	5-10mgx6	10mg x 6	60mg x 2	20mg x 6	50µg/h	30mg x 2	8mg x 2
60mg	10mg x 6	15mg x 6	90mg x 2	30mg x 6	75µg/h	40-50mgx2	12mg x 2

(La dose de morphine PO par jour correspond à 3 fois la dose IV, 2 fois la dose SC, 2 fois la dose d'oxycodone, et 7,5 fois la dose d'hydromorphone)

#### f) Règles de prescription

- Les opioïdes sont soumis à une réglementation spécifique: la prescription doit être faite sur une ordonnance sécurisée (arrêté du 31 mars 1999), où figurent les noms, prénom, âge du patient, la date, le nom du médecin et son numéro d'ordre, ainsi que le nombre de produits prescrits et le dosage écrit en toutes lettres. En cas de renouvellement d'ordonnance, avec modification de la dose, la mention "ordonnance de chevauchement avec l'ordonnance du "date de l' ordonnance précédente" devra figurer afin de permettre une bonne comptabilisation des comprimés par le pharmacien. En cas de prise en charge à 100 %, la mention ALD 30 devra également figurer sur l'ordonnance. Enfin ces produits sont soumis à la règle des 7 jours :

- \* Morphine injectable : prescription limitée à 7 jours.
- \* Morphine injectable pour systèmes actifs de perfusion : 28 jours.
- \* Sulfate de morphine (PO) : 28 jours.
- \* Oxycodone : 28 jours.
- \* Hydromorphone : 28 jours.
- \* Fentanyl (patch) : 28 jours, délivrance limitée à 14 jours.
- \* Fentanyl (applicateur buccal) : 28 jours, délivrance limitée à 7 jours.

## 5. Co-antalgiques

- Ils peuvent s'avérer utiles pour certaines douleurs mal calmées par les antalgiques classiques, ou calmées par des doses importantes avec effets secondaires peu supportables.

### a) Les antidépresseurs

- Ils sont utiles dans les douleurs neurogènes, notamment périphérique. L'effet antalgique existe plus rapidement et à des doses plus faible que pour l'effet antidépresseur. Ils sont aussi efficaces dans les migraines, les algies faciales et la fibromyalgie. Les antidépresseurs tricycliques (clomipramine (Anafranyl<sup>®</sup>), imipramine (Tofranyl<sup>®</sup>)) sont les plus utilisés à des doses comprises entre 75 et 100mg/j. Les précautions seront les mêmes que pour l'instauration d'un traitement antidépresseur. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ont montré une efficacité sur les douleurs de neuropathie diabétique (ex: paroxétine (Deroxat<sup>®</sup>) ou citalopram (Séropam<sup>®</sup>)) mais pas sur les douleurs neuropathiques centrales.

### b) Les antiépileptiques

- Les médicaments stabilisants de membrane ont également montré une efficacité dans la neuropathie diabétique comme la phénytoïne (Di-Hydan<sup>®</sup>), la carbamazépine (Tégréto<sup>®</sup>) et la gabapentine (Neurontin<sup>®</sup>) ou la névralgie du trijumeau comme la carbamazépine ou la lamotrigine (Lamictal<sup>®</sup>). Ils sont parfois utilisés dans des douleurs de type paroxystique.

### c) Les corticoïdes

- Par leur propriété anti-inflammatoire importante, ils peuvent être utilisés en traitement continu d'une douleur inflammatoire de type rhumatismale, ou d'une douleur inflammatoire aiguë en l'absence de poussée infectieuse. Ils peuvent être utilisés localement en topique, injection intra-articulaire ou par voie générale. Chez le patient cancéreux, avec atteinte métastatique osseuse ou hépatique douloureuse, ils peuvent aider à diminuer rapidement les phénomènes douloureux les premiers jours. De même en cas de céphalées liées à une hypertension intracrânienne tumorale, ils permettent une diminution du phénomène algique par diminution de l'œdème. Dans cette situation, on débutera à la dose de 1-2mg/kg puis on diminuera progressivement en fonction des symptômes.

### d) Autres

- La kétamine (Kétalar<sup>®</sup>) :

\* C'est un bloquant canalaire des récepteurs NMDA. Elle est utilisée comme co-analgésique le plus souvent avec la morphine afin de permettre une diminution de la consommation en opiacé lorsque les patients ont une stimulation douloureuse chronique ayant nécessité l'augmentation à des doses importantes.

- Les antispasmodiques :

\* Il en existe deux sortes, les antispasmodiques musculotropes agissant directement sur les fibres musculaires lisses (phloroglucinol Spasfon<sup>®</sup> 1-2cp trois fois par jour, trimébutine Débridat<sup>®</sup> 1cp x3/j) ou les antispasmodiques anticholinergiques (dihexyvépine Spasmodex<sup>®</sup> 1-2cp trois fois/j). Ces médicaments sont utilisés dans les douleurs spasmodiques digestives, utérines, urinaires et dans les coliques hépatiques ou néphrétiques. On se méfiera du risque de glaucome par fermeture de l'angle et de rétention urinaire en cas d'utilisation d'antispasmodiques anticholinergiques. Le tiémonium (Viscéralgine<sup>®</sup>) est un antispasmodique mixte (musculotrope et anticholinergique faible).

- Les myorelaxants :

\* Ils permettent de diminuer les douleurs liées à des contractures musculaires réflexes en diminuant les réflexes médullaires polysynaptiques à leur origine. En dehors d'une somnolence possible, ils ont peu d'effets secondaires. Les plus utilisés sont le tétrazépam (Myolastan<sup>®</sup> 50mg le soir) ou la méphénésine (Décontractyl 500 1-2cp trois fois par jour)

– *Les anxiolytiques :*

- \* Ils n'ont pas d'activité analgésique mais peuvent avoir un effet bénéfique indirect dans le traitement de certaines douleurs rebelles aux traitements précédemment entrepris, ou dans les céphalées de tension.

– *Les anesthésiques locaux :*

- \* Ils ont pour effets le blocage de la conduction nerveuse. Ils peuvent être utilisés en préventif d'un geste douloureux ou dans certaines circonstances particulières où l'injection d'un anesthésique local au niveau d'une zone douloureuse peut améliorer les symptômes pendant un temps parfois beaucoup plus long que la durée d'action du produit, sans explication claire à ce phénomène.

## B - THERAPEUTIQUES NON MEDICAMENTEUSES

### 1. Chirurgie

- En cas de névrome par exemple, une reprise chirurgicale de la zone concernée peut être envisagée. Il existe différentes techniques, telles que la résection simple du névrome, ou des techniques d'enfouissement du lambeau ou d'encapuchonnement nerveux distal.
- Les autres techniques font appel à la neurochirurgie en vue de traiter des douleurs par excès de nociception: thermocoagulation du ganglion de Gasser dans la névralgie du trijumeau par exemple, ou d'autres petites fibres nociceptives dans les algies faciales quelle que soit l'origine. Cette technique est surtout efficace pour les nerfs crâniens et peu pour les nerfs périphériques. Au niveau médullaire on peut réaliser une drezotomie afin de détruire sélectivement les petites fibres nociceptives. Les indications sont très limitées et se posent en milieu spécialisé. Enfin la cordotomie antérolatérale uni ou bilatérale permet d'obtenir un effet antalgique pouvant durer entre 6 et 12 mois.

### 2. Neurostimulation

- Réalisée grâce à des électrodes générant un courant de faible intensité, il en existe deux sortes:
  - La neurostimulation transcutanée qui a pour but de renforcer le "gate-control" des grosses fibres. Elle est utilisée dans les douleurs chroniques de désafférentation.
  - La neurostimulation médullaire qui permet de renforcer l'action inhibante des voies dorsales postérieures. Les électrodes sont positionnées en sous-cutané. Cette technique est utilisée dans les douleurs chroniques de désafférentation en cas d'échec de la stimulation transcutanée.

### 3. Kinésithérapie

- Elle peut permettre de diminuer la douleur par la diminution des contraintes locales :
  - Rétablir des postures inadéquates par exemple dans le cas des douleurs articulaires ou le patient à tendance à avoir des attitudes vicieuses pouvant aggraver le problème de base.
  - Diminuer un œdème compressif par drainage lymphatique (mauvaise circulation veineuse, curage ganglionnaire)
  - Relaxer des muscles
  - Rétablir la souplesse articulaire
  - La rééducation fonctionnelle permet de limiter les douleurs liées à la spasticité pyramidale en cas d'atteinte neurologique centrale.

### 4. Autres

#### a) *Cryothérapie*

- L'application de froid diminue les phénomènes inflammatoires locaux, par exemple lors d'une entorse de cheville.

**b) Prise en charge psychologique**

- La persistance d'une douleur malgré une tentative thérapeutique peut être anxiogène pour le patient et favoriser la chronicisation d'une douleur.

**c) Toxine botulinique**

- Elle agit comme un myorelaxant mais l'action est plus prolongée.

**d) Radiothérapie**

- Elle peut être utile en cas de lésion tumorale osseuse douloureuse en l'absence de traitement local possible.

## C - STRATEGIE THERAPEUTIQUE

### 1. Prise en charge de la douleur

- Les causes de douleur sont multiples et les traitements proposés variés. La prise en charge de la douleur sera souvent multidisciplinaire afin d'optimiser les traitements.
- Il faut en premier lieu évaluer le mécanisme et l'intensité de la douleur, ainsi que sa topographie et son évolution spontanée ou sous traitement. Un bon interrogatoire est primordial. Si le traitement symptomatique est important, il ne faudra pas oublier le traitement étiologique (antibiothérapie, chimiothérapie, chirurgie, biphosphonates....).
- Pour une douleur légère et discontinue, un traitement à la demande sera le mieux adapté.
- En cas de douleur légère à modérée, on débutera par un antalgique de niveau 1. En cas de douleur importante, on pourra commencer d'emblée par un antalgique de niveau 3. Toute douleur récurrente ou continue doit faire proscrire un traitement à la demande. Le traitement devra être pris à heures fixes en fonction de la durée d'action de la molécule utilisée. En cas d'épisode aigu se rajoutant à une douleur chronique équilibrée, on pourra s'aider d'interdoses ponctuelles ou d'un antalgique de palier différent.
- On essaiera le plus possible de maintenir la voie orale s'il s'agit de patients cancéreux dont le maintien de l'autonomie doit être préservé. Par contre chez un patient ayant une carcinose péritonéale et des douleurs nécessitant un morphinique, on préférera le Durogésic® qui a moins d'effet digestif et dont l'administration pourra être maintenue pendant les périodes d'occlusions.
- En cas d'utilisation d'un antalgique en prévention d'un acte douloureux on tiendra compte du délai d'action exigé ainsi que de la durée nécessaire.

### 2. Evaluation de l'efficacité du traitement

- Après l'initiation d'un traitement il faut s'assurer de son efficacité, de sa bonne adaptation et de l'absence d'effets secondaires importants pouvant interférer soit avec la compliance soit avec l'autonomie du patient.
- Si la douleur persiste, il faudra s'assurer du bon dosage de l'antalgique, de la compliance au traitement. L'absence d'efficacité est alors soit due à une évolution du phénomène douloureux soit un niveau d'antalgie inadéquat. Dans les deux cas le passage au palier supérieur sera nécessaire. Il faudra, à chaque modification thérapeutique avoir la même attitude systématique.
- Si la douleur a totalement disparu, on pourra proposer une diminution du traitement antalgique. Si une diminution rapide est attendue de la douleur par traitement du phénomène causal, on fera attention au risque de surdosage en cas d'utilisation d'un morphinique et on diminuera les doses de 30 à 50% par jour si besoin.
- L'évaluation du niveau de douleur est la même en cours de traitement qu'au moment du diagnostic, à l'aide des échelles de douleur. On s'aidera aussi de la consommation d'antalgiques, notamment des interdoses en cas de traitement par morphinique.



- En cas de persistance de la douleur malgré l'utilisation d'un morphinique, on pourra augmenter la dose en l'absence d'effet secondaire notable, ou associer du paracétamol en vue d'une synergie d'action. L'absence de réponse à un traitement morphinique doit faire réévaluer le mécanisme initial de la douleur ou son évolution sous traitement. En cas d'inefficacité ou d'effet secondaire limitant, on pourra réaliser une rotation des opiacés en s'aidant du tableau d'équivalence, avec précaution si modification pour inefficacité, et en respectant durée d'action de la molécule en cours et le délai d'action de la nouvelle molécule. Par exemple si le patient est sous morphine LP, la durée d'action est de 12 heures. Si on veut réaliser un relais avec le fentanyl transcutané dont le délai d'action est de 12 heures, la dernière prise de morphine correspondra à la première utilisation du fentanyl.
- Dans tous les cas, il faudra toujours se rapporter aux priorités du patient. Les patients préfèrent parfois garder un fond douloureux plutôt que d'augmenter les antalgiques au prix d'effets secondaires importants, notamment de somnolence ou troubles digestifs.

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# PHARMACOLOGIE

## Thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses. Cadre réglementaire de la prescription thérapeutique et recommandations

I-11-167

Dr Jean-Sébastien HULOT

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

# Thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses.

## Cadre réglementaire de la prescription thérapeutique et recommandations

- Argumenter une prescription thérapeutique en tenant compte du rapport bénéfice sur risque et des informations médicales et socio-économiques concernant le malade et des responsabilités légales et économiques.
- Expliquer les modalités d'élaboration des recommandations professionnelles et conférences de consensus, ainsi que leur niveau de preuve.
- Distinguer les différents cadres juridiques de prescription.
- Expliquer la prescription d'un médicament générique.

### A - Cadre réglementaire de la prescription thérapeutique

- L'acte de prescription est un acte essentiel de la pratique médicale. La prescription médicamenteuse ou non médicamenteuse est choisie librement par le médecin. Mais cet acte est encadré par un certain nombre de règles juridiques et économiques. La prescription engage le prescripteur :
  - **Par rapport au patient** : le principe de la **liberté de prescription du médecin** a une valeur législative (article L162.2 du code de la sécurité sociale). L'article 8 du code de la déontologie médicale précise par ailleurs que " dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance ". Le médecin prend donc en compte (et assume la responsabilité) dans sa prescription médicale des avantages, inconvénients et conséquences potentielles de la thérapeutique choisie. Il incombe ainsi au médecin d'appliquer les données scientifiques consensuelles générales à ses patients (cf. infra).
  - **Par rapport à la collectivité** : Le médecin a obligation d'observer dans ses actes de prescriptions " la plus stricte économie compatible avec la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins " (article L162.1 du code de la sécurité sociale). L'intérêt collectif ne peut prédominer sur l'intérêt d'un patient mais doit être considéré par le médecin dans son acte de prescription.
  - **Par rapport à sa responsabilité** : Le médecin engage sa responsabilité civile dans l'acte de prescription du fait du caractère contractuel de la relation de soins. En cas de dommage au décours d'une thérapeutique, la prescription servira à déterminer s'il y a eu faute. L'ordonnance peut avoir valeur de document médico-légal.

## B - L'ordonnance et les règles de prescription

### 1. L'ordonnance

- L'ordonnance permet au malade de connaître son traitement et au pharmacien de lui délivrer.
- Les organismes de couverture sociale sont aussi destinataires de l'ordonnance. Elle est rédigée par une personne ayant le droit d'exercer la médecine.
- L'ordonnance est lisible (au mieux tapée), datée et signée. Elle doit comporter
  - Identification du prescripteur : nom, adresse, qualité.
  - Identification du malade : nom, prénom, âge, sexe, taille/poids si nécessaire.
  - Médicament(s) : dénomination, forme, posologie et mode d'emploi, c'est-à-dire la quantité prescrite ou la durée de traitement.
  - Mention telle que " à renouveler " ou " à ne pas renouveler ".
  - La signature apposée immédiatement en dessous de la dernière ligne, de façon à ne pas laisser d'espace résiduel.
  - Date.
- Il existe 4 types d'ordonnances :
  - Ordonnances simples.
  - Ordonnances sécurisées (ou infalsifiables).
  - Ordonnances bi-zones (affection de longue durée).
  - Et les ordonnances " de médicaments d'exception ".
- Les ordonnances sécurisées sont en papier filigrané blanc et comportent les coordonnées du prescripteur, un numéro d'identification par lot d'ordonnance, un carré préimprimé (en bas à droite) où le prescripteur devra indiquer le nombre de médicaments prescrits.
- Les ordonnances sécurisées sont **obligatoires** pour la prescription et la commande à usage professionnel des médicaments de la liste des **stupéfiants**.

### 2. Le classement des médicaments

- Les médicaments sont soit librement accessibles sans ordonnance (médicaments non listés) soit soumis à une réglementation de prescription, de dispensation, de détention (réglementation des substances vénéneuses, article L5132 du code de la santé publique).
- Ce classement figure dans l'A.M.M.

#### a) Les médicaments non listés

- Encore appelés médicaments d'automédication, ces médicaments sont en vente libre, disponibles sans ordonnance, remboursables ou non.
- Il en existe 2 catégories :
  - \* Les médicaments " conseils " proposés par les pharmaciens aux malades qui demandent conseil au pharmacien à l'occasion d'un symptôme.
  - \* Les médicaments "grand public" dont la promotion peut être assurée par voie médiatique et qui sont demandés directement aux pharmaciens.

#### b) Les médicaments listés

- 3 types de listes :
  - \* Liste I et Liste II : les principes actifs inscrits sur ces 2 listes sont classés " substances vénéneuses ". Ils présentent des risques de divers ordres justifiant de ne pas les autoriser en vente libre. L'inscription à la liste I ou II délimite les conditions de prescription, de renouvellement... Les médicaments inscrits en liste I présentent en théorie les risques les plus élevés.
  - \* Liste des stupéfiants : ce sont des médicaments susceptibles d'entraîner des toxicomanies.

\* La fabrication, la vente, la détention et l'usage nécessitent une autorisation spéciale.

Liste	Type d'ordonnance	Durée de la prescription	Quantité délivrée	Renouvellement
Liste I	Ordonnance simple	Jusqu' 12 mois	Par fraction de 30 jours au maximum <sup>1-2</sup>	<b>Non renouvelable</b> sauf mention contraire « renouveler X fois » sur l'ordonnance
Liste II	Ordonnance simple	Limite 12 mois	Par fraction de 30 jours au maximum <sup>1</sup> (contraceptifs 3 mois)	<b>Renouvelable</b> sauf mention contraire "à ne pas renouveler"
Stupéfiants	Ordonnance scurise <sup>3</sup>	De 7 28 jours selon la substance et la forme pharmaceutique	Pour 28 jours maximum Dans les 24 heures suivant la prescription	Non renouvelable

(1) Première présentation de l'ordonnance moins de 3 mois après sa rédaction.

(2) Cas particuliers des hypnotiques et anxiolytiques (durée de prescription limitée de 2 à 12 semaines, inclus le temps nécessaire à la diminution progressive des doses)

(3) Le médecin rédige en toutes lettres le nom du médicament, la voie d'administration et la durée du traitement (ou le nombre d'unités). Le pharmacien doit conserver une copie de l'ordonnance 3 ans et remettre l'original au patient à représenter en cas de délivrance fractionnée.

### 3. Les médicaments à prescription restreinte

- Cette classification est également inscrite dans l'AMM. Elle comporte 4 régimes réservés à certains prescripteurs. Les pharmaciens sont chargés du contrôle de ces modes particuliers de dispensation :

#### a) Les médicaments réservés à l'usage hospitalier

- La prescription est rédigée par un médecin hospitalier et la délivrance est effectuée par un pharmacien hospitalier (ex ; anesthésiques). Ces médicaments sont disponibles à la dispensation pharmaceutique hospitalière externe (D.P.H.E.)

#### b) Les médicaments à prescription initiale hospitalière

- La première prescription doit obligatoirement être faite par un médecin hospitalier, son renouvellement par n'importe quel praticien. Les médicaments sont disponibles dans les pharmacies de ville.

#### c) Les médicaments nécessitant une surveillance particulière

- La prescription est subordonnée à une surveillance biologique (ex. : numération sanguine, NFS carnet de surveillance) en raison d'une toxicité particulière.

#### d) Les médicaments nécessitant une compétence particulière

- L'ordonnance est " une ordonnance de médicaments d'exception " (ex. : certains immunosuppresseurs...) délivrée par les caisses.

### 4. L'autorisation de mise sur le marché (AMM)

- Tout médicament commercialisé a reçu des autorités administratives une autorisation de mise sur le marché (AMM) après examen d'un dossier déposé par la firme pharmaceutique fabriquant le médicament. L'AMM est octroyée sur les données d'efficacité, de qualité et de sécurité du médicament. Elle permet de donner une

autorisation dans une indication avec une posologie définie et des modalités de prescription.

- Un texte appelé résumé des caractéristiques du produit (RCP) accompagne l'agrément et est publié dans le dictionnaire Vidal®. Ce texte résume l'ensemble des informations (posologie et mode d'administration, indication, données pharmacologiques, contre-indications, précautions d'emploi) utiles pour la prescription.
- L'AMM peut être d'origine nationale (AFSAAPS) ou européenne (EMEA).

## 5. Service médical rendu (SMR)

- A ne pas confondre avec l'AMM, le niveau de service médical rendu (SMR) est un reflet de l'intérêt du nouveau médicament par rapport aux médicaments déjà présents sur le marché. Ce niveau de SMR est évalué par une commission de transparence.
- Il permet ensuite d'établir un niveau d'ASMR (amélioration du service médical rendu) :
  - **Niveau I** : progrès thérapeutique majeur.
  - **Niveau II** : Amélioration **importante** en terme d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables.
  - **Niveau III** : Amélioration **modeste** en terme d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables.
  - **Niveau IV** : Amélioration **mineure** en terme d'efficacité thérapeutique et/ou d'utilité au plan clinique (acceptabilité, observance, commodités d'emploi)
  - **Niveau V** : Pas d'amélioration avec avis favorable d'inscription
  - **Niveau VI** : avis défavorable à l'inscription au remboursement
- Le niveau d'ASMR a une double importance :
  1. Il renseigne sur l'apport d'un nouveau médicament dans l'arsenal thérapeutique. Il doit réglementairement (Décret du 16 juin 1996 - article R.5047-3 du Code de la Santé publique) être remis par les visiteurs médicaux lors de toute présentation orale du médicament.
  2. Il rentre en compte de manière importante dans la négociation du prix de remboursement du médicament.
- Il ne fournit par contre pas les données d'utilisation ou de modalités de prescription présentes dans l'AMM.

## C - Médicaments génériques

### 1. Définition et Principe de bioéquivalence

- Les médicaments génériques sont des copies de médicaments originaux qui ne bénéficient plus d'une exclusivité commerciale (levée du brevet d'invention). Ils sont destinés à se substituer au médicament original car moins onéreux (absence de frais de recherche et développement pour la firme productrice).
- La spécialité principale est celle qui a bénéficié d'une AMM et qui est ou a été commercialisée en France.
- Le Code de la Santé publique définit le médicament générique comme : " ...celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées... "
- La définition du médicament générique stipule que la dose du principe actif doit être identique dans le médicament générique et le médicament référence. Ce sont donc l'ensemble des excipients et des procédés de fabrication qui diffèrent.
- Ceci est accepté car des études ont permis de montrer que le **générique** est **BIO-EQUIVALENT** à la référence, c'est à dire que sa pharmacocinétique est équivalente au médicament original.

	Spécialité	Générique
Principe actif	Référence	Identique
Forme galénique	Référence	Similaire
Dose par unité de prise	Référence	Identique
Excipients	Eventuellement différents	
Pharmacocinétique	Référence	Similaire $\pm$ 20 %

## 2. Cadre légal

### a) Appellation générique et répertoire des spécialités génériques

- Le statut de médicament générique est confié au Directeur de l'AFSSAPS. Une fois approuvé, le médicament est publié au journal officiel et inscrit sur le répertoire des spécialités génériques. Outre les informations concernant le dosage, la forme pharmaceutique et la spécialité de référence générique, ce répertoire contient les " excipients à effet notoire " que le générique contient. Ces excipients peuvent nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients. Le médicament générique peut donc posséder des effets indésirables ou des précautions d'emploi qui lui sont propres.

### b) Principes de substitution

- L'inscription sur le répertoire ouvre le droit à la substitution. Depuis 1999 (JO 12.06.1999), le pharmacien peut **substituer** c'est à dire délivrer une spécialité du même groupe générique. Lors de la substitution, le pharmacien doit tenir compte de la présence ou non d'excipients à effet notoire. En cas d'effet indésirable, sa responsabilité est engagée.
- Sur raisons motivées contrôlées par l'assurance maladie, le médecin conserve un droit de veto à la substitution. Il stipule alors sur son ordonnance devant le nom de la spécialité visée: " non substituable ". En l'absence de cette mention, l'acceptation de substitution est présumée.

## D - Recommandations professionnelles

### 1. Les missions

- La mise en place de recommandations guidant les choix de prescription est justifiée pour aider le prescripteur à choisir la thérapeutique la plus appropriée. Les progrès rapides des connaissances médicales et la multiplicité des sources requièrent une synthèse critique des informations disponibles. Ces synthèses servent de support pour élaborer des recommandations destinées aux différentes catégories de professionnels de santé. Elles sont donc établies selon des méthodes strictes et grâce à une collaboration entre médecin et professions de santé non médicales.
- Elles visent donc à définir des bonnes pratiques de prise en charge diagnostique, thérapeutique, et préventive, à harmoniser les pratiques professionnelles et de fait améliorer la qualité des soins.

## 2. Les méthodes

- L'étape initiale commune à toute méthode pour établir des recommandations repose sur **l'analyse critique de la littérature**.
- Cette analyse comprend l'interrogation des bases de données scientifiques (cf. recherche documentaire), une sélection des études pertinentes et la définition du niveau de preuve des études sélectionnées (evidence-based medicine)

Tableau 1 :

Niveaux de preuve scientifique &amp; grades des recommandations (selon l'ANAES)

Niveau de preuve issu de la littérature scientifique	Grade des recommandations
<b>Niveau 1</b> Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	Preuve scientifique établie  <b>A</b>
<b>Niveau 2</b> Essais comparatifs randomisés de faible puissance Etudes comparatives non randomisées bien menées Etudes de cohorte	Présomption scientifique  <b>B</b>
<b>Niveau 3</b> Etudes cas-témoins	Faible niveau de preuve  <b>C</b>
<b>Niveau 4</b> Etudes comparatives comportant des biais importants Etudes rétrospectives Séries de cas	

- Les informations recueillies sont ensuite discutées par des professionnels. Les avis contradictoires sont échangés et permettent de définir le niveau d'accord au sein des professionnels.
- On peut ensuite distinguer 3 types d'approche pour élaborer les recommandations :
  - **Conférence de consensus** : la plus ancienne et la plus utilisée. Les recommandations sont établies par un jury de non experts du thème traité (candides multidisciplinaires) dans le cadre d'un huis-clos de 48 heures au terme d'une séance publique. Durant cette séance publique, des experts débattent de quelques questions préalablement définies. Les interventions des experts ainsi qu'une analyse critique des données disponibles sont fournies au jury qui arrête les points d'accord et de divergence de la communauté scientifique. De ce consensus sont tirées les recommandations pour les professionnels.
  - **Recommandations pour la pratique clinique (RPC)** : au terme d'une analyse critique des données disponibles, un groupe de travail rédige des recommandations. Ces recommandations sont finalisées par un groupe de lecture. Les groupes de travail et de lecture incluent des professionnels experts et non experts du thème traité. Ceci est à l'origine des références médicales opposables (RMO).
  - **Consensus formalisé** : plus récent. Les recommandations sont rédigées à partir de l'avis et de l'expérience pratique d'un groupe de professionnels sur des situations cliniques concrètes. Le degré d'accord ou de désaccord est mesuré et les recommandations consensuelles sont conservées. Cette approche est utile dans les situations mal évaluée dans la littérature, mais nécessite de recourir à des professionnels connaissant bien le sujet traité.



### 3. Recommandations et prescription

- Les recommandations guident l'acte de prescription pour garantir la qualité des soins. Les écarts à ces recommandations sont possibles s'ils sont justifiés par l'intérêt propre du patient. Le fait de prescrire en dehors des RMO (ou des recommandations figurant dans la monographie –AMM-) n'est pas en soi fautif. On peut légitimement déroger à ces règles à condition de justifier l'intérêt pour le patient. De même, le respect strict des recommandations n'est pas absolu si un dommage survient.
- Le code de déontologie prévoit (article 70) que “ tout médecin est, en principe, habilité à pratiquer tous les actes de diagnostic, de prévention et de traitement. Mais il ne doit pas, sauf circonstances exceptionnelles, entreprendre ou poursuivre des soins, ni formuler des prescriptions, dans les domaines qui dépassent ses connaissances, son expérience et les moyens dont il dispose ”.
- Les RMO sont construites sur le mode négatif (“ il n'y a pas lieu de... ”). Il ne s'agit pas de règles de l'art mais plutôt de restrictions de conduites inutiles, voire dangereuses. Elles constituent des dispositions normatives, réglementaires (article 162.5 du code de la sécurité sociale), opposables (hormis aux médecins hospitaliers) mais pas vraiment des propositions d'attitude. L'écart non justifié aux RMO peut engendrer (après examen par un comité paritaire local) des retenues par les caisses d'assurance maladie sur le montant des cotisations sociales prises en charge par l'assurance maladie pour le compte du praticien.
- Par ailleurs, la participation d'un médecin à des recherches biomédicales dans le domaine thérapeutique est autorisée mais répond à des règles législatives strictes.
- Les conférences de consensus cherchent à définir des propositions d'attitude devant des situations cliniques données. Les niveaux de preuve sont cependant indiqués et elles laissent ainsi place à la controverse concernant la prise en charge de certaines situations cliniques.■

#### Critères de réflexion pour la prescription

- **Choix du meilleur traitement possible dans la situation pathologique donnée :** tenir compte des recommandations, RMO, de l'indication dans l'AMM. Tenir compte de l'ASMR dans le choix de la molécule.
- **Accord du patient :** information orale de la prescription, ses intérêts et ses risques.
- **Caractéristiques du patient :** contre-indication ou orientant vers des précautions d'emploi / polymédications avec interactions / habitudes particulières du patient.
- **Objectif thérapeutique clinique / biologique**
- Contexte socio-économique et psychologique du patient.
- **Réglementations :** durée de prescription délivrance, prise en charge du remboursement.