

Q. TIMOUR

**Odonto-
Pharmacologie
Clinique**

**Thérapeutique
Et urgence médicale
En pratique quotidienne**

Edition CdP

Sommaire

PREMIERE PARTIE

Pharmacologie générale

Chapitre 1 Cinétique d'un médicament	3
Chapitre 2 Biotransformations métaboliques : inactivation et activation Médicamenteuses	17

DEUXIÈME PARTIE

Pharmacologie spéciale

Chapitre 1 Psychotropes	29
Benzodiazépines	30
Autres psychotropes	34
Chapitre 2 Les analgésiques	37
Chapitre 3 Les anti-inflammatoires	53
Chapitre 4 Anesthésiques locaux	73
Chapitre 5 Médicaments du sang	83
Hémostatiques et coagulants	84
Antithrombotiques, antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, fibrinolytiques...	88
Chapitre 6 Les antibiotiques	

TROISIEME PARTIE

Conduite de la prescription médicamenteuse du chirurgien-dentiste chez le sujet à risque

Chapitre 1 Prescription et terrain physiologique	129
Age	130
Médicaments et grossesse	134
Chapitre 2 Prescription et terrain physiopathologique	139
Chapitre 3 Interactions médicamenteuses	143

QUATRIÈME PARTIE

Odontologue et pathologies neurologiques, cardiovasculaires, bronchopulmonaires et endocriniennes

Accidents neurologiques en cabinet dentaire	154
Syndrome vagal	162
Conduite à tenir devant une crise d'angine de poitrine dans le cabinet de chirurgie dentaire	166
Prophylaxie de l'endocardite infectieuse en odontologie	170
Conduite à tenir devant une crise aiguë d'asthme	174
Conduite à tenir devant une allergie médicamenteuse	177

Conduire à tenir devant un choc anaphylactique	180
Conduite à tenir en pratique lors de la suspicion d'une allergie médicamenteuse au cabinet dentaire	182
Insuffisance respiratoire aiguë	188
Arrêt cardiocirculatoire	191
Chirurgien-dentiste et médicaments des affections endocriniennes	194

CINQUIÈME PARTIE

Urgence au cabinet dentaire Dix commandements

Hypoglycémie	199
Tétanie	200
Crise convulsive	201
Hémorragie	202
Accidents cutanéomuqueux d'origine allergique	203
(Crise d'asthme	205
(Edème aigu du poumon	206
Hypertension artérielle paroxystique	207
Lypothymie, malaise vagal, angor	208
Choc anaphylactique	211

SIXIÈME PARTIE

L'interrogatoire préliminaire en odontologie

SEPTIÈME PARTIE

Pharmacovigilance

Chapitre 1 Pathologie buccale due aux médicaments, réactions adverses des médicaments	221
Chapitre 2 Rôle du chirurgien dentiste en pharmacovigilance Evaluation du risque : rôle de la pharmacovigilance	225

HUITIÈME PARTIE

Les examens biologiques préalables en odontologie

NEUVIÈME PARTIE

Simulation de cas cliniques - QCM, réponses, commentaires

Cas clinique QCM n° 1	235
Cas clinique QCM n° 2	239
Cas clinique QCM n° 3	242

Première partie

Pharmacologie générale

F. Durr, J. Loufoua – Mandaga, S. Omar, Q. Timour

Cinétique d'un médicament

*Q. TIMOUR*¹

Le « séjour » d'un médicament dans l'organisme est marqué par plusieurs séries

¹ Département de pharmacologie médicale, université Claude-Bernard, UFR, faculté de médecine Grange-Blanche, 8, avenue Rockefeller, 69373 Lyon cedex 08.

d'événements qui débutent dès son contact avec la muqueuse digestive (dans l'éventualité où le médicament est pris *per os*, ce qui est souvent le cas lorsque la prescription est ordonnée par le chirurgien-dentiste). Après cette première étape, le médicament passe dans le sang où il se trouve pour partie :

- lié aux protéines plasmatiques : *c'est la forme de « réserve »* ;
- libre, donc capable de diffuser dans les liquides biologiques et/ou dans les tissus de divers organes : *c'est la forme disponible immédiatement active*.

Les étapes suivantes sont marquées par la métabolisation (essentiellement hépatique) du médicament et par son élimination de l'organisme par différentes voies, notamment rénale. Ce parcours, qui se déroule généralement sans surprise chez un adulte jeune aux fonctions digestives, hépatiques et rénales saines, peut être soumis à de multiples variations imputables aux impératifs :

- physiologiques (constitution génétique, âge, grossesse) ;
- physiopathologiques (altérations des fonctions digestives, insuffisance cardiaque, hépatique, rénale, etc.) ;
- thérapeutiques, consécutifs à la prise simultanée de deux ou plusieurs médicaments (interactions médicamenteuses) généralement due à la coexistence de plusieurs pathologies.

La connaissance de ces facteurs et de leur incidence sur la cinétique d'un médicament doit précéder la prescription de ce dernier, afin qu'un geste thérapeutique ne se complique pas d'un accident fâcheux.

Ce chapitre a donc pour but de décrire les grands principes pharmacocinétiques des médicaments, de la résorption à l'élimination, de préciser les risques éventuels de surdosage ou d'inefficacité, et d'indiquer la conduite thérapeutique en fonction des impératifs physiologiques, physiopathologiques et/ou thérapeutiques.

■ *Absorption digestive des médicaments*

Trois phénomènes sont à considérer.

1. La voie d'administration

Elle conditionne la vitesse de passage du médicament du point d'application aux liquides circulants, et par leur intermédiaire, à ses sites d'action tissulaires périphériques et/ou centraux.

En dehors d'une injection intravasculaire, intraveineuse (IV) ou intra-artérielle (IA) qui introduit le produit directement dans le courant circulatoire, la vitesse de résorption du médicament dépend de la voie d'administration. Elle est :

- rapide, lorsque le médicament est introduit directement dans les structures extracellulaires d'un tissu : administration par injection parentérale, intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC) ;
- lente, si le médicament est pris *per os* (PO), c'est-à-dire par la voie digestive. Le processus comprend alors : *le franchissement de l'épithélium digestif à travers lequel le médicament est résorbé en quantité variable, quantité qui définit le coefficient de résorption digestive*

du médicament.

2. La traversée hépatique

Ainsi résorbé, le médicament gagne généralement, par l'intermédiaire de la circulation porte, *le foie qui peut, dès le premier contact, détruire une fraction plus ou moins importante de la quantité résorbée de médicament : c'est l'effet de premier passage hépatique.*

3. La biodisponibilité

La conjonction de ces deux phénomènes (*coefficient de résorption et effet de premier passage*) détermine la fraction de la quantité administrée du médicament qui atteint la circulation générale : *c'est la biodisponibilité.*

I. Résorption digestive des médicaments

A. Le milieu intestinal et le médicament

Entre la lumière du tube digestif et le liquide circulant existent deux barrières représentées par l'épithélium de revêtement et les parois capillaires ou lymphatiques.

Etant donné que les parois capillaires et lymphatiques sont très perméables à de nombreuses substances, c'est la muqueuse gastro-intestinale qui constitue la barrière limitant la résorption des médicaments.

Cependant cette résorption, possible au niveau de différentes muqueuses digestives (perlinguale, gastrique et rectale), s'effectue essentiellement au niveau de l'intestin, en raison de sa très grande surface.

La surface de la muqueuse est effectivement plus ou moins importante selon le segment considéré : très faible au niveau gastrique, elle est considérable au niveau intestinal du fait de la présence, au sein de l'intestin, des valvules conniventes (plis de la muqueuse intestinale) sur lesquelles s'inscrivent de nombreuses villosités et microvillosités, et de la bordure en brosse des cellules épithéliales. Ainsi, la surface d'absorption passe de 3 m² (surface en simple cylindre) à environ 300 m².

Le rôle de la surface est bien mis en évidence dans le cas de l'éthanol, puisque la fraction absorbée de la quantité ingérée atteint 7 % en 10 minutes au niveau de l'estomac et 60 % en 10 minutes au niveau de l'intestin. C'est ainsi que les effets de l'ingestion d'une quantité donnée d'alcool se font sentir plus intensément et plus rapidement à jeun (pylore ouvert, passage dans l'intestin, résorption rapide) que pendant les périodes digestives (pylore fermé, séjour gastrique prolongé, résorption lente).

Enfin, il est important de rappeler que le passage intracellulaire du médicament nécessite la traversée de la membrane cellulaire qui est formée d'une double couche monomoléculaire de lipides dans laquelle sont incluses des protéines. La membrane cellulaire présente toutefois des pores (canaux membranaires), permettant ainsi la traversée de petites molécules hydrosolubles.

B. Les différents mécanismes de traversée membranaire

L'absorption digestive des médicaments s'effectue selon plusieurs mécanismes

1. Absorption passive

Elle est liée au gradient de concentration électrochimique qui règne de part et d'autre de la membrane ; l'absorption passive ne nécessite ni apport énergétique, ni présence de molécules transporteuses. Le médicament passe du milieu où la concentration chimique est élevée vers le milieu de concentration chimique plus faible, ce qui peut s'effectuer par des processus de filtration et de diffusion passives.

Filtration

Elle concerne le passage de substances hydrosolubles (urée, vitamines P, C, etc.) à travers les pores membranaires lorsque leur diamètre le permet (diamètre des pores de la membrane intestinale de l'ordre de 0,4 nm, ce qui permet le passage des molécules hydrosolubles dont le poids moléculaire est inférieur à 200 daltons).

Remarque

Les *substances non hydrosolubles* ne sont pas filtrées. C'est pourquoi l'utilisation locale de substances présentant une toxicité générale est possible : c'est le cas par exemple du *sulfate de baryum* pour les examens radiologiques du tube digestif, bien que l'ion baryum soit très toxique (*c'est un contracturant énergétique du muscle lisse*).

Diffusion passive

Elle est fonction de la liposolubilité, elle-même dépendant, dans le cas des acides et bases faibles, du pH du milieu et du pKa de la molécule (le pKa représente la constante de dissociation acide).

La *rapidité de diffusion*, inversement proportionnelle à l'épaisseur de la membrane, est directement liée :

- à la surface de la membrane : plus la surface est grande, plus l'absorption est quantitativement importante ;
- à la différence de concentration du médicament de part et d'autre de la membrane ;
- à la liposolubilité du médicament : la résorption ne concerne que la forme liposoluble, non ionisée.

Il est également important de préciser que la diffusion des médicaments liposolubles est favorisée :

- en période digestive, puisque le contenu intestinal est plus riche en graisses ;
- par la nature lipophile de la membrane cellulaire, à travers laquelle les substances très liposolubles (vitamines A, E, D, et K) sont très rapidement absorbées ;
- par la sécrétion biliaire, indispensable à l'absorption des médicaments liposolubles. En effet, les affections biliaires (cancer de la tête du pancréas, lithiase cholédo-cienne...) compromettent l'arrivée dans l'intestin des sels biliaires, ce qui compromet à son tour l'absorption des médicaments liposolubles *au pH du milieu et au pKa de la molécule*.

Enfin, il faut préciser que le pourcentage de la fraction non ionisée (seule absorbable) d'un médicament est fonction de son pKa et du pH du milieu où il se trouve.

Le pKa de la molécule est toujours le même, le pH, en revanche, est différent selon le milieu dans lequel se trouve le médicament.

Envisageons l'administration de deux médicaments, un médicament acide (acide acétylsalicylique : Aspirine®), et un médicament basique (antipyrine : Migralgine®).

- la fraction non ionisée de l'aspirine est d'autant plus élevée que le pH est plus acide : c'est le cas de l'estomac pendant les périodes digestives (pH = 1). Il faut donc administrer l'aspirine, et tous les médicaments acides, au milieu des repas ;
- la fraction non ionisée de l'antipyrine augmente avec la hausse du pH : c'est le cas de l'intestin dont le pH est favorable à la résorption de l'antipyrine et de tous les médicaments bases faibles qui devront donc être administrés à jeun.

La plupart des médicaments prescrits par l'odontologiste : analgésiques mineurs, corticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens et antibiotiques tels que les aminopénicillines, les tétracyclines et les macrolides, sont résorbés par la diffusion passive.

2. Absorption active

L'absorption passive que nous venons de décrire n'explique pas la résorption de certaines substances qui peuvent cependant traverser la membrane à l'aide de molécules transporteuses intramembranaires. Ces molécules transporteuses ont un certain nombre de propriétés :

- elles sont saturables, c'est-à-dire qu'il existe une capacité de transport maximale ;
- elles sont spécifiques d'une seule molécule ou de molécules très voisines. Dans ce cas, il peut exister une compétition lorsque ces molécules sont simultanément présentes ;
- enfin, elles peuvent être bloquées par des substances qui interfèrent avec les réactions productrices d'énergie, telles que les poisons métaboliques.

Le transfert peut s'effectuer :

- dans le sens du gradient de concentration, sans consommation d'énergie : c'est la *diffusion facilitée* qui intéresse, par exemple, la pénétration intraentérocytaire du glucose et du Na⁺ ;
- contre le gradient de concentration : c'est le *transport actif* proprement parler, avec une consommation d'énergie sous forme d'oxygène et de glucose. Cette énergie provient de l'hydrolyse de l'ATP par l'ATPase.

Les processus de diffusion facilitée ou de transport actif qui interviennent dans l'absorption de nombreuses substances indispensables à l'organisme (sucre, sels minéraux, certaines vitamines, etc.) sont susceptibles d'intervenir dans l'absorption de quelques médicaments, dans la mesure où leur structure est analogue à celle des composés endogènes. C'est le cas du 5-fluorouracile, de la mercaptopurine, de la méthyl dopa, de la lévodopa, de différents hydrocarbures, électrolytes, etc., ainsi que des ions calcium et fer.

Le calcium est absorbé sous forme ionisée au niveau du duodénum et des premières anses jéjunales. Cette absorption est d'autant plus grande que la ration alimentaire est riche en protéines. D'autres facteurs interviennent dans l'absorption du calcium parmi lesquels il

faut citer :

P

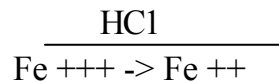
— le rapport — qui doit se situer entre 0,5 et 2 ;

Ca

— la présence de la vitamine D, qui renforce le système de transport actif ; elle est donc indispensable à cette absorption.

En effet, ce serait dans les noyaux des *entérocytes* que la vitamine D induirait, à partir d'un DNA, la formation d'un acide ribonucléique messager codant à son tour la synthèse d'une protéine spécifique de transport cellulaire de calcium (*calcium binding protein* : Ca BP).

Le fer ferrique, pour être absorbé (Fe ⁺⁺⁺) doit nécessairement être transformé en fer ferreux (Fe ⁺⁺) ionisé. Ce transfert se fait sous l'action d'un acide : l'acide chlorhydrique (HCl).



Le siège de l'absorption est le duodénum où le pH est acide. En cas d'alcalinité, le fer forme un précipité non ionisé, donc insoluble et non résorbable.

Le fer ferreux est ensuite transporté à l'intérieur de la cellule par une protéine transporteuse : l'*apoferritine*, avec laquelle il se combine pour former *laferritine*.

La saturation de l'apoferritine entraîne un blocage d'absorption. A l'intérieur de la cellule, le fer doit de nouveau être transformé en fer ferrique avant d'être expulsé dans le sang où il se combine avec une β -globuline appelée *transferrine* ou *sidérophylle*.

C Les autres voies d'absorption

1. Voie gastrique

Si l'on réalise une ligature pylorique et si l'on introduit dans l'estomac d'un animal de la strychnine, il meurt au bout de 1 h 30 à 3 heures, alors que l'introduction de la même quantité de cette substance au niveau de l'intestin entraîne la mort au bout de quelques minutes.

Cette constatation montre que les fonctions absorbantes de la muqueuse gastrique, bien que réelles, sont limitées car la structure histologique de cette muqueuse est peu adaptée à cette fonction.

Néanmoins, des quantités plus ou moins importantes de médicament peuvent gagner la circulation à travers la muqueuse gastrique dont l'acidité (pH 1 à 3 selon l'état de vacuité gastrique) est plus favorable à l'absorption de substances acides faibles qu'à celles de médicaments bases faibles.

2. Voie perlinguale

La muqueuse buccale possède une réelle capacité d'absorption puisque le contact avec des cristaux de *cyanure de potassium* ou de la *nicotine* déclenche rapidement les symptômes de *Y intoxication cyanhydrique* ou *nicotinique*, même si la déglutition est rendue impossible par la ligature de l'œsophage.

Cependant, toutes les substances ne sont pas absorbées par la muqueuse buccale : c'est ainsi que dans le cas d'une *morsure de vipère*, on peut sans danger en principe aspirer à l'aide de la bouche (suction) le venin hors de la plaie. La muqueuse buccale n'absorbe donc pas le venin. Il convient toutefois d'être prudent car l'existence de *plaies* ou *altérations*, mêmes minimales, de la muqueuse favorisera alors un certain passage dans la circulation. Toutefois, à l'état physiologique, l'absorption est sélective : *c'est là un trait commun à l'absorption par les muqueuses*.

L'absorption perlinguale présente deux avantages par rapport à l'absorption gastro-intestinale :

- elle permet d'éviter le passage des médicaments par le foie puisque *les veines linguales et maxillaires internes* qui drainent les médicaments se jettent dans *la veine jugulaire externe* et gagnent la circulation générale par la *veine cave supérieure*. Par ailleurs, les substances ainsi résorbées agissent très rapidement. *Cette voie peut donc être exploitée par l'odontologiste en cabinet pour faire face à certaines situations critiques, telles que l'angine de poitrine et l'asthme. En effet, la trinitrine et l'isoprénaline (Isuprel®) peuvent être utilisées respectivement dans les crises d'angine de poitrine et dans les crises d'asthme survenant au cabinet dentaire ;*
- elle permet d'administrer des principes actifs sensibles à l'action des *sécrétions* et des *enzymes gastro-intestinales* ou détruits au cours de leur traversée *hépatique*. C'est le cas des *hormones génitales* (*glossettes de testostérone, d'œstradiol*) et de certaines *hormones corticosurrénales* (désoxycorticostérone). Toutes ces préparations hormonales sont indiscutablement absorbées par la muqueuse perlinguale. Pourtant, toute la dose administrée n'est pas absorbée car, pour obtenir le même effet que par injection, il faut des doses deux, quatre ou six fois supérieures. Une grande partie du produit est donc perdue (surface d'absorption faible, temps de contact court). Il y a évidemment des inconvénients à l'administration perlinguale : impossibilité de la réaliser chez les patients comateux, nécessité de longue conservation en bouche sans déglutir, odeur et goût désagréables de certains médicaments.

3. Voie rectale

Il était classiquement admis que l'action des médicaments était plus intense par voie rectale que par voie orale. La raison invoquée était que l'absorption s'effectuait non par la veine porte et le foie, mais par la veine cave inférieure. Cependant, en réalité, les inconvénients de l'utilisation rectale sont multiples :

- le sang provenant en presque totalité du rectum se rend dans les *veines hémorroïdales supérieures* qui sont tributaires du système porte, de telle sorte que l'absorption par la muqueuse rectale amène la majeure partie des médicaments vers la veine porte. Des observations radiographiques ont effectivement montré que les suppositoires cheminent de bas en haut et atteignent l'ampoule rectale qui est irriguée par des capillaires se rendant dans les veines hémorroïdales supérieures. La médication par suppositoire ne permet donc pas d'éviter le passage hépatique ;

— les médicaments ne sont pas soustraits dans le rectum à toute influence *diastatique* : si le côlon et le rectum sécrètent eux-mêmes peu de ferment, les ferments en provenance du pancréas et de l'intestin grêle peuvent encore agir dans le rectum ;
— la population microbienne colique peut également provoquer la dégradation d'un certain nombre d'agents médicamenteux.

L'administration rectale des médicaments ne permet donc pas d'échapper à coup sûr aux *inconvenients* de l'administration *per os* représentés notamment par *V inactivation enzymatique, intestinale ou hépatique*. Plus souvent, en fait, la voie rectale se justifie, non pas par ces considérations théoriques, mais par des impératifs pratiques :

— recours à cette voie chez les comateux dans l'incapacité de déglutir, la voie rectale pouvant alors dispenser des injections ;

— pour éviter que le médicament lui-même n'engendre *nausées et vomissements* : c'est le cas des médicaments de goût et d'odeur très désagréables (créosote, gaïacol, etc.) ;

— pour des médicaments entraînant une *irritation* des parois du tube digestif : les patients intolérants à la *digitaline* (médicament cardiotonique) *per os* ont pu être traités efficacement par la *digitaline en suppositoires*. Toutefois, il ne faut pas oublier que le *pouvoir absorbant de la muqueuse rectale* comme celui de la muqueuse buccale est inférieur à celui de la *muqueuse intestinale* (intestin grêle) : toute la dose administrée n'est donc pas absorbée. *Il faut, en conséquence, mettre en œuvre des doses très supérieures*. Dans le cas de la *digitaline*, la *posologie doit être multipliée par dix* environ (1 mg par voie rectale contre 0,10 mg per os). En outre, la voie rectale permet d'éviter, pour les *substances irritantes* (*salicylate de sodium, quinine*, etc.) les signes *d'intolérance digestive*, mais un usage prolongé peut entraîner un certain degré *d'anite* et de *rectite*. *Cependant, l'injection rectale de Valium® dans les crises convulsives des enfants est très intéressante pour les chirurgiens-dentistes en cabinet* (voir : *Urgences convulsives*, p. 201).

II. Effet de premier passage (EPP)

A. Définition

Avant de passer dans la circulation générale, la quantité administrée d'un médicament peut être réduite lors de son premier contact avec les enzymes du milieu dans lequel il se trouve, c'est « *l'effet de premier passage* », qui peut se dérouler :

— avant sa résorption : c'est l'effet de premier passage intestinal (EPPI) ;

— après sa résorption : c'est l'effet de premier passage hépatique et/ou pulmonaire (EPPH, EPPP).

B. Retentissement des EPP

La connaissance de ces phénomènes est importante, car ils conditionnent la voie d'administration et/ou la posologie administrée :

— *sur la voie d'administration* : pour certains médicaments, l'administration digestive est impossible, soit :

- parce que leur coefficient de résorption digestive est proche de zéro en raison d'une destruction par les enzymes du tractus digestif : héparine, insuline, etc. En conséquence, ils sont administrés respectivement par la voie sous-cutanée, ou IV et IM,
- parce que, en dépit d'un bon coefficient de résorption digestive, l'effet de premier passage hépatique est très important. C'est le cas d'hormones génitales telles que la testostérone qui sont donc administrées par la voie sublinguale sous forme de glossettes ;
 - *sur la posologie* : lorsque le coefficient de résorption est satisfaisant, mais que l'effet de premier passage hépatique est élevé, il est possible de saturer les enzymes hépatiques en augmentant la dose administrée. Cette façon de procéder est exploitée avec le propranolol (Avlocardyl®), anti-arythmique, anti-angineux et antihypertenseur, dont la dose active *per os* est environ 20 fois supérieure à celle active par la voie IV (100 mg contre 5mg).

III. La biodisponibilité A. Intérêt

L'intérêt de déterminer la biodisponibilité d'un médicament est de connaître sa concentration sanguine thérapeutique pour une posologie donnée, adaptée à une seule voie d'administration. Si, pour la même voie d'administration, la posologie est réduite ou augmentée, des situations d'inefficacité thérapeutique ou de toxicité respectives peuvent se rencontrer. Il en va de même lorsque la posologie utilisée est constante, mais que la voie d'administration change.

Les deux déterminants de la biodisponibilité sont donc, comme nous l'avons indiqué pour une administration *per os*, le coefficient de résorption digestive et l'effet de premier passage généralement hépatique. Si, pour un médicament, la fraction résorbée représente par exemple 40 % de la quantité administrée et si l'effet de premier passage détruit la moitié de la fraction résorbée, la posologie utilisée doit être réduite en cas *d'insuffisance hépatique ou d'anastomose porto cave*. En effet, un développement des effets toxiques est à craindre, étant donné le défaut de destruction par effet de premier passage.

B. Facteurs influençant la biodisponibilité

1. Facteurs physiologiques

a) Le temps du transit

Bien que la surface d'absorption soit plus importante au niveau du duodénum et du jéjunum qu'au niveau de l'iléon, c'est au niveau de ce dernier que se produit la majeure partie de l'absorption en raison du séjour beaucoup plus prolongé des médicaments à cet endroit.

b) L'influence enzymatique

Certaines enzymes, telles que les mucopolysaccharidases, les peptidases, les pénicillinases, sont capables d'inactiver certains médicaments tels que *l'héparine, l'insuline, les pénicillines G*, etc. C'est cette destruction enzymatique (associée dans le cas des pénicillines G à l'acidité gastrique) qui oblige l'administration de ces médicaments par la voie parentérale : SC et IV (héparine), SC et IM (insuline), et IM et IV (pénicilline G).

c) Les sels biliaires

Les sels biliaires *non conjugués et chargés négativement* forment des complexes insolubles avec *les molécules chargées positivement* telles que les aminosides (la néomycine, la kanamycine) et antifongiques (la nystatine : Mycostatine®). Ce mécanisme serait un des facteurs prépondérants de la non-absorption de ces médicaments, qui doivent être administrés par la voie parentérale.

2. Facteurs pathologiques

a) Ceux qui modifient le coefficient de résorption digestive

- Vitesse de transit

Si le temps de contact médicament-muqueuse conditionne la quantité résorbée (*tabl. I*), il ne sera donc pas étonnant que sa réduction (lors de diarrhées) ou son accroissement (lors des constipations) provoquent respectivement la réduction ou l'accroissement de la biodisponibilité.

Tableau I. Rôle du temps de transit dans l'absorption quantitative des médicaments.

Segment de l'intestin	Temps de transit du médicament	Capacité théorique de l'absorption en % de la dose	Capacité réelle de l'absorption en % de la dose
Duodénum	5 à 10 min	62	15
Jéjunum	2 heures	23	23
Iléon	3 à 6 heures	15	62

- Affections compromettant l'arrivée intestinale des sels biliaires

Indispensables à l'absorption de substances liposolubles, les sels biliaires voient leur arrivée intestinale compromise en présence d'affections telles que le cancer de la tête du pancréas, la lithiase cholécystique. Ce type d'affections est donc susceptible, de même que les stéatorrhées (diarrhées lipidiques), de réduire le coefficient de résorption digestive des médicaments.

b) Ceux qui réduisent l'EPPH

- Insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique (cancer du foie, cirrhose, éthyliste), la biodisponibilité d'un médicament sera d'autant plus importante que l'EPPH est élevé.

- Anastomose portocave

Lorsque le foie est exclu chirurgicalement du trajet de la veine porte, le médicament passe directement dans la veine cave. La traversée hépatique et, en conséquence, l'EPPH sont évités et la biodisponibilité augmente lorsque l'EPPH est important pour un médicament. Sa posologie doit être plus faible en cas d'anastomose portocave, de même qu'en cas d'insuffisance hépatique.

3. Facteurs thérapeutiques - Interactions médicamenteuses

L'absorption d'un principe actif peut être modifiée à la suite de la prise simultanée d'une autre substance médicamenteuse (atropine et analgésiques centraux qui diminuent le péristaltisme intestinal, augmentent le temps de contact médicament-muqueuse, et donc la résorption d'un autre médicament également présent dans le tractus digestif). Cependant, le plus souvent, ces interactions se traduisent par la formation d'un complexe insoluble dont chaque constituant ne peut être absorbé qu'après destruction du complexe.

La formation de ce complexe peut être :

— accidentelle (incompatibilité chimique entre les médicaments). Citons l'exemple des tétracyclines qui, avec les antiacides gastriques renfermant des ions *aluminium*, *calcium* (ou *calcium d'origine alimentaire* : lait, fromages, yaourts) et *magnésium*, forment des complexes insolubles, ce qui réduit la résorption et en conséquence leur biodisponibilité ;

— souhaitée :

- les purgatifs accélèrent le transit, diminuant ainsi le temps de contact médicament-muqueuse. De ce fait, les laxatifs peuvent s'utiliser dans le traitement des intoxications,

- traitement par des antidotes au cours de la phase aiguë de diverses intoxications :

- charbon activé en cas d'intoxication à l'aspirine,
- magnésie en cas d'intoxication à l'arsenic,
- cholestyramine (Questran®) en cas d'intoxications digitaliques (digitaline, Digoxine®, Acylanide®...).

NB : La cholestyramine est une résine basique échangeuse d'anions capable de fixer les acides :

— *endogènes, tels que les acides biliaires dont l'élimination fécale augmente ;*

— *exogènes, tels que les médicaments acides faibles représentés par les anticoagulants oraux, conduisant à l'augmentation du taux de prothrombine, ayant pour conséquence l'aggravation d'une affection thrombotique. Il faut donc décaler de deux heures la prise de cholestyramine et d'un médicament acide faible.*

■ Répartition sanguine et tissulaire des médicaments

Quelle que soit la voie d'administration du médicament, ce dernier passe dans la circulation générale. Le sang :

— fixe, de façon réversible, une quantité plus ou moins importante du produit sur ses constituants, notamment protéiques : c'est *la fixation aux protéines plasmatiques* ;

— joue le rôle de véhicule en faisant parvenir la fraction non liée à ses protéines au niveau des divers organes : c'est *la répartition tissulaire*.

La répartition tissulaire peut se faire au niveau des :

— accepteurs, qui conditionnent la cinétique du produit ainsi que sa durée et l'intensité d'action ;

— récepteurs, qui déclenchent l'effet thérapeutique recherché.

I. La fixation aux protéines plasmatiques

La fraction du médicament qui se lie aux protéines plasmatiques constitue la fraction de « réserve » ; c'est elle qui, tout en diminuant l'intensité des effets, prolonge l'action du médicament dans le temps par une libération progressive en équilibre avec la fraction libre.

Cette fixation intéresse un grand nombre de protéines telles que :

- la transcortine (α_2 -globuline) qui fixe certains médicaments, dont les corticoïdes ;
- les lipoprotéines (HDL, LDL, VLDL) qui constituent des sites de fixation pour les antidépresseurs tricycliques, les tétracyclines ;
- les orosomucoïdes (α -glycoprotéines acides) qui fixent les médicaments bases faibles tels que les benzodiazépines et les anesthésiques locaux (lidocaïne) ;
- l'albumine, site préférentiel de fixation des médicaments acides faibles (anti-inflammatoires non stéroïdiens, pénicillines, antivitamines K, sulfamides diurétiques, hypoglycémifiants et anti-infectieux, méthotrexate...).

Cette fixation dépend de l'affinité du médicament pour une protéine et de la concentration plasmatique de cette protéine.

A. Affinité

Les médicaments présentent donc une affinité pour telle ou telle protéine plasmatique à laquelle ils se fixent par des liaisons de type hydrogène, voire covalentes. Toutefois, plusieurs médicaments peuvent avoir une affinité plus ou moins importante pour une même protéine, ce qui explique la compétition entre deux ou plusieurs médicaments, administrés simultanément, et les accidents toxiques parfois graves liés à l'augmentation de la fraction libre, donc active, de l'une de ces molécules. Ce phénomène sera repris et discuté avec les interactions médicamenteuses d'ordre cinétique à point d'impact plasmatique.

B. Concentration plasmatique en protéines

Si, au cours de certaines affections telles que l'insuffisance hépatique, les concentrations en albumine se trouvent réduites par défaut de synthèse, les véritables états d'hypoalbuminémie se rencontrent au cours du syndrome néphrotique. Ce syndrome, qui se caractérise par une fuite urinaire importante d'albumine, est à l'origine de l'inversion du rapport albumine/globuline et explique l'accroissement de la fraction libre des médicaments, par défaut de fixation, et donc leur toxicité.

La toxicité liée à l'accroissement de la fraction libre du médicament peut se rencontrer également lorsque les taux en protéines sont normaux, mais que la posologie utilisée du médicament est élevée. En effet, l'augmentation de la dose entraîne la saturation des sites protéiques à l'origine de l'augmentation de la fraction libre, donc de la toxicité (par exemple, phénytoïne : Di-Hydan®).

II. Répartition tissulaire

Comme au niveau digestif, la traversée des membranes cellulaires, quelle que soit leur localisation, intéresse la fraction non ionisée des médicaments liposolubles.

Cependant, la répartition au sein des divers tissus dépend, pour ces derniers, de leurs activités métabolique et circulatoire, donc du débit sanguin et de la vitesse de perfusion. En fonction de ces éléments, la répartition tissulaire d'un médicament, quel qu'il soit, est :

- importante au niveau des organes richement vascularisés (poumons, foie, reins, cœur, cerveau, peau, muscles squelettiques) ;
- modérée, voire faible lorsque les tissus sont peu vascularisés (tissus adipeux) ;
- insignifiante pour les tissus osseux et dentaires dont l'irrigation est relativement restreinte.

Dans la répartition tissulaire des médicaments, deux faits sont à signaler :

- la répartition, même faible, s'accroît dans certaines conditions telles que l'existence de phénomènes inflammatoires qui facilitent la pénétration tissulaire des anti-inflammatoires et antibiotiques (méningites et pénicillines) ;
- la fixation d'un médicament au niveau d'un tissu n'est pas forcément suivie d'une action thérapeutique. A titre d'exemple, signalons que pour les digitaliques, la quantité fixée au niveau du foie est de loin supérieure à celle que l'on retrouve dans le myocarde, qui est le site thérapeutique de ces médicaments.

Cependant, il faut tenir compte de cette fixation hépatique (et d'une façon générale de la fixation en dehors du ou des sites d'action du médicament) par des réajustements posologiques afin que soit atteint, au niveau de l'organe cible, le seuil de concentration thérapeutique.

La répartition tissulaire pose, dans certains cas, des problèmes particuliers. C'est le cas, par exemple, lorsque le médicament rencontre des barrières :

- fœtoplacentaire, facilement franchie par la plupart des médicaments qui traversent la membrane des cellules trophoblastiques. Ce phénomène pose le problème de la toxicité embryonnaire et fœtale (voir chapitre : *Médicaments et grossesse*) ;
 - hématoencéphalique, difficilement, voire non accessible à de nombreux médicaments, du fait de l'existence des cellules endothéliales jointives et de la rareté de l'espace extracellulaire : la barrière hématoencéphalique est inaccessible à la dopamine dont l'apport est nécessaire au traitement de la maladie de Parkinson. Cependant, la barrière hématoencéphalique est facilement franchie par le précurseur de synthèse de la dopamine, la L-dopa, qui est dès lors utilisée dans le traitement de cette affection. En pratique, la L-dopa est associée à la carbidopa (Sinemet®) qui inhibe la dopa-décarboxylase périphérique et ne traverse pas la barrière hématoencéphalique. Enfin, il faut signaler que la détermination du volume de distribution du médicament (rapport entre dose administrée et concentration plasmatique extrapolée au temps zéro) indique l'importance de sa répartition tissulaire.

Le volume de distribution (Vd), sans rapport avec la fixation aux protéines plasmatiques pour les substances basiques - exemple : le Tofranil®, fortement fixé aux protéines plasmatiques (86 %), présente un Vd élevé de $13 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$ - est, en revanche, inversement proportionnel à la liaison protéique des médicaments acides - exemple : le Voltarène®, anti-inflammatoire et acide faible, fortement fixé aux protéines plasmatiques (99,7 %), présente un faible Vd, de l'ordre de $0,2 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$.

La connaissance de la valeur du Vd est importante puisqu'elle détermine le moyen thérapeutique en cas d'intoxication : en effet, un Vd faible indique que le produit se trouve concentré dans le compartiment sanguin, l'épuration extrarénale est un moyen efficace de traitement. En revanche, si le Vd est élevé, seuls les chélateurs (B.A.L.® et intoxications par métaux lourds) ou les antagonistes compétitifs (nalorphine, qui inhibe l'action de la morphine) ou physiologiques (flumazénil : Anexate®, neutralisant l'action des benzodiazépines) peuvent être utilisés.

Biotransformations métaboliques : inactivation et activation médicamenteuses

*F. Durr, J. Loufoua-Moundanga,
S. Omar, Q. Timour¹*

¹ Département de pharmacologie médicale, Université Claude-Bernard, Lyon

L'inactivation et l'activation médicamenteuses sont les deux aspects de la transformation biochimique des molécules au sein de l'organisme, tout particulièrement au niveau hépatique. La plupart des médicaments subissent différentes transformations métaboliques qui ont pour but soit de les inactiver, et de favoriser leur excrétion à l'état de métabolites, soit, au contraire, de conduire à l'activation de la molécule.

■ *Inactivation médicamenteuse*

F. Durr, Q. Timour

La destruction métabolique des médicaments administrés *per os* peut commencer :

- avant même que le médicament ne soit parvenu dans le courant circulatoire général. Il s'agit de destruction par EPP intestinal et/ou hépatique pouvant nécessiter pour certaines molécules un accroissement de la posologie, pour d'autres un changement de voie d'administration ;
 - après qu'il a exercé son action. Dans ce cas, les processus de biotransformations métaboliques peuvent se dérouler dans le sang (hydrolyse de l'acide acétylsalicylique par les estérases plasmatiques) et la plupart des organes (reins, poumons, muscles...).
- Cependant, l'essentiel de ces biotransformations a lieu au niveau du foie, du fait :
- d'un débit sanguin important (25 % du débit cardiaque), favorisant l'arrivée massive de substances étrangères au foie ;
 - d'une intense activité métabolique ;
 - que les cellules hépatiques se comportent comme un lieu de concentration pour beaucoup de substances ;
 - que les cellules hépatiques disposent d'un important équipement enzymatique qui modifie la structure des médicaments avant leur élimination par la voie rénale et/ou extrarénale, ce qui par ailleurs conduit à la détoxification.

Les enzymes qui détruisent les médicaments sont celles qui interviennent dans le métabolisme cellulaire. Ces médicaments sont donc dégradés par les enzymes microsomiales peu spécifiques appelées *drug metabolism enzymes* ou enzymes du métabolisme des médicaments.

I. Les différentes réactions A. Oxydations

Ces réactions sont très importantes et intéressent un grand nombre de médicaments. Elles font intervenir les enzymes microsomiales hépatiques et s'effectuent en présence de nicotina-mide adénine dinucléotide phosphate réduit (NADPH) et de l'oxygène moléculaire. Les microsomes contiennent un transporteur d'électrons probablement représenté par le cytochrome P450 qui est un pigment à spectre d'absorption à 450 nm. Ce pigment se lie de façon réversible à de nombreuses substances, dont les médicaments. De cette liaison, il résulte une diminution du spectre d'absorption du cytochrome qui se situe entre 405 et 450 nm.

Ces réactions intéressent :

- L'éthanol qui conduit à l'acétaldéhyde, puis à l'acide acétique. La réaction peut être bloquée au stade aldéhyde par le disulfirame (Espérai®) utilisé dans le traitement de l'alcoolisme chronique. L'accumulation de l'acétaldéhyde ainsi obtenue est responsable de manifestations désagréables (bouffées congestives de la face, nausées et vomissements, sensations de malaise, tachycardie, hypotension) qui rendent extrêmement déplaisante toute ingestion d'alcool ultérieure à celle du médicament ;
- de nombreux autres médicaments, tels que les barbituriques, les bases xanthiques, les catécholamines.

B. Réductions

Beaucoup moins fréquentes que les précédentes, les réactions de réduction s'effectuent également par les enzymes des microsomes hépatiques. Les médicaments concernés sont le corti-No 1, la progestérone, et les phénicolés. Pour ces derniers, la réaction s'effectue en présence des nilroréductases hépatiques dont le déficit quantitatif dans les 48 premières heures de la vie peut être à l'origine du syndrome gris (couleur cendrée des téguments et collapsus cardiovasculaire mortel) chez le nouveau-né et, *a fortiori*, chez le prématuré.

C. Hydrolyses des fonctions

Avec :

- ester de l'acétylcholine, de l'aspirine, de la procaine, par les estérases ;
- amide de l'acétanilide, du procaïnamide, de la lidocaïne, par les amidases.

D. Conjugaisons avec des restes

Avec :

- sulfuriques ou glycuroniques, notamment les composés hydroxylés tels que les salicylés ;
- acétiques, intéressant les sulfamides et l'isoniazide. Ce dernier (neurotoxique) est transformé en acétylisoniazide puis en acétylhydrazine (hépatotoxique), dépourvu de neurotoxicité. Ces réactions qui s'effectuent en présence d'acétyloenzyme A détruisent l'isoniazide : Rimifon® (utilisé dans le traitement de la tuberculose), de façon importante ou modérée en fonction du type d'acétyleur :
 - rapide (Esquimaux, Japonais),
 - lent (Européens).

Cependant, l'existence de différents types d'acétyleurs dans différentes races nécessite le dosage plasmatique de l'isoniazide afin d'adapter la posologie employée.

II. Facteurs modifiant les biotransformations des médicaments

A. Facteurs physiologiques

1. Espèces

Les biotransformations sont régies par des systèmes enzymatiques propres à chaque espèce.

Le chat, par exemple, est incapable de détruire certains neuroleptiques (chlorpromazine, réserpine), un antiépileptique (phénytoïne), un antidépresseur tricyclique (la désipramine).

La plupart des espèces animales sont incapables de métaboliser le thalidomide, que la femme (dans l'espèce humaine) transforme en acide phtalylglutamique. Responsable de malformations chez le nouveau-né, la prescription de ce produit est formellement contre-indiquée pendant la grossesse.

2. Génétique

Dans la même espèce, l'homme, par exemple, un déficit enzymatique quantitatif peut expliquer un défaut de destruction du médicament.

Un exemple est celui des acétyltransférases hépatiques dont les concentrations faibles chez les acétyleurs lents expliquent les taux élevés de certains médicaments (substrats des acétyltransférases) et par conséquent, leur toxicité. C'est le cas des sulfamides et de certains tuberculo-statiques tels que l'isoniazide. En revanche, les concentrations fortes chez les acétyleurs rapides entraînent pour les mêmes médicaments une destruction rapide à l'origine de l'inefficacité thérapeutique.

La prescription de telles substances nécessite la détermination du type d'acétyleur indispensable pour régler le protocole posologique.

Un autre exemple intéresse la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6 PD) dont le déficit congénital explique les accidents observés lors de traitements par les sulfamides et certains analgésiques (phénacétine), responsables d'anémies hémolytiques.

3. Age

Pour les nouveau-nés, l'immaturation de l'équipement enzymatique (nitroréductase) est responsable du syndrome gris lors de l'utilisation du chloramphénicol.

Pour la plupart des vieillards, une réduction posologique se justifie, en raison de la réduction globale de l'activité des enzymes hépatiques.

B. Etats pathologiques

Les affections hépatiques (hépatite, cirrhose, insuffisances hépatocellulaires...) provoquent une réduction des biotransformations métaboliques des médicaments suivie d'apparition d'effets toxiques. L'accumulation des sels biliaires est également susceptible d'inhiber le métabolisme microsomial des substances exogènes, aggravant ainsi leur toxicité. Une réduction posologique ou un espacement de prise du médicament s'impose.

C. Facteurs pharmacologiques : interactions médicamenteuses

1. Induction enzymatique

Il s'agit d'un accroissement quantitatif des enzymes microsomiales comprenant le cytochrome P 450 et la NADPH cytochrome réductase, donc d'une synthèse augmentée de ces enzymes.

Les inducteurs enzymatiques les plus connus sont le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine, mais également tous les barbituriques et, à un moindre degré, les benzodiazépines. Associés aux antivitamines K (par exemple), les inducteurs enzymatiques accélèrent leur destruction, expliquant ainsi l'inefficacité thérapeutique à l'origine d'un rebond des affections thromboemboliques : ce phénomène nécessite l'augmentation posologique des antivitamines K sous surveillance des taux de prothrombine.

Il en est de même lors de l'association des inducteurs enzymatiques aux dérivés de l'ergot île seigle (Gynergène®, Séglor®...), à la théophylline, à la carbamazépine... pour lesquels une réadaptation posologique s'impose.

2. Inhibition enzymatique

Certains médicaments tels que les macrolides (^Cérythromycine), le métronidazole, le miconazole, le sulfaphénazole, la phénylbutazone, les anti-H₂ (cimétidine), les fluoroquinolones (péfloxacin : Péflacine®) inhibent le métabolisme microsomial d'autres substances telles que la théophylline, la carbamazépine, les dérivés de l'ergot de seigle, ou encore les anticoagulants antivitamines K, augmentant ainsi leur toxicité. Dans ce cas, la réduction posologique est de rigueur (voir : *Interactions médicamenteuses*, p. 12, 143).

■ Uactivation médicamenteuse

J. Loufoua-Moundanga, S. Omar

L'activation médicamenteuse est un autre aspect de la transformation biochimique d'une molécule médicamenteuse au sein de l'organisme.

Le ou les métabolites qui apparaissent ont une action pharmacologique qui leur est propre :

- soit ce sont des métabolites actifs issus d'un produit inactif, exemple : la L-dopa qui traverse la barrière hématoencéphalique et s'y transforme en dopamine (produit actif), sous l'action d'une enzyme qui est la dopa-décarboxylase ;
- soit ce sont des métabolites plus actifs que la molécule qui leur a donné naissance ; exemple : Pertofran® (désipramine), plus actif que Tofranil® (imipramine).

Les réactions d'activation sont assurées par les systèmes enzymatiques localisés dans le foie, dans la muqueuse intestinale, dans le parenchyme pulmonaire et rénal et même au niveau de la peau (transformation du 7-8 dihydrocholestérol, sous l'action des UV, en vitamine D dans le derme). Les réactions d'activation sont responsables soit d'effets thérapeutiques souhaités, soit d'effets toxiques indésirables.

I. Activations souhaitées

Inactif *in vitro*, un médicament peut exercer une activité thérapeutique puisque *in vivo* une ou plusieurs réactions enzymatiques libèrent le principe actif responsable des effets souhaités. Les modifications structurales de ces substances appelées « précurseurs » ou « prédrogues » peuvent conduire à l'apparition de métabolites actifs, plus actifs, voire d'activité différente.

A. Obtention à partir d'un produit inactif d'un métabolite qui conditionne l'activité : exemples

Les laxatifs anthraquinoniques (Boldoflorine®, Vulcage®) ne développent leur action laxative qu'au-delà de 6 heures après leur prise *per os*. Ce délai correspond au temps nécessaire pour que la substance gagne le côlon et y soit hydrolysée sous l'action d'enzymes bactériennes, libérant le principe actif.

La vitamine D, qu'elle soit naturelle (D3) ou synthétique (D2), n'a aucune activité *in vitro* sur un cartilage osseux ni sur une anse intestinale isolée. Pour être activée, elle doit subir deux hydroxylations :

- une première au niveau hépatique, qui conduit à la formation de 25 OH-cholécalciférol ;
- une deuxième au niveau rénal, conduisant à la forme la plus active de la vitamine D : le 1,25-dihydroxy-cholécalciférol.

La bacampicilline (Penglobe®), hydrolysée par les estérases du sérum, est rapidement transformée en ampicilline. Les taux sériques, après administration orale de cette prédrogue, sont comparables à ceux obtenus avec une dose équimoléculaire d'ampicilline injectée par voie IM.

B. Conservation de l'activité à partir d'une prédrogue déjà active : exemples

Certaines benzodiazépines telles que le diazépam (Valium®) se transforment dans l'organisme en oxazépam (Séresta®), plus actif, mais également doué d'effets secondaires plus néfastes (ébrioité, incoordination motrice).

La phénacétine (Polypirine®), antipyrétique et analgésique, dont le métabolite obtenu par dé-éthylation, le paracétamol (Algotropyl®, Doliprane®, Efferalgan®), est beaucoup plus actif.

C. Déviation pharmacologique

C'est l'obtention, à partir d'une prédrogue qui a des effets pharmacologiques propres, d'un métabolite qui a des effets biologiques différents (voir les exemples qui suivent).

La codéine est déméthylée, *in vivo*, en morphine. La première possède essentiellement des propriétés antitussives, la seconde des propriétés analgésiques majeures.

La phénylbutazone, antirhumatismal, donne naissance *in vivo* à un métabolite, la sulfinpyra-zone (Anturan®), à pouvoir uricosurique.

II. Activations indésirables (exemples)

Elle correspond à l'apparition possible d'un métabolite *toxique* pour l'organisme, ce qui nécessite une surveillance clinique et biologique.

D'une façon générale, la substance est transformée en un métabolite. Ce métabolite est dit *chimiquement réactif* parce que, par une réaction chimique spontanée, sans l'intermédiaire d'aucune enzyme, il réagit avec diverses macromolécules tissulaires sur lesquelles il se fixe par une liaison chimique irréversible. Les macromolécules tissulaires ne peuvent plus exercer leur rôle physiologique et, de ce fait, des lésions toxiques apparaissent.

Les macromolécules atteintes sont soit des acides nucléiques, soit des protéines. On conçoit que, respectivement, cancer et nécrose tissulaire puissent résulter de la fixation de métabolites réactifs sur l'un ou l'autre type de macromolécules. Assez souvent, les métabolites réactifs se fixent tant sur les protéines que sur les acides nucléiques et, de ce fait, de nombreux carcinogènes sont également à l'origine de nécroses tissulaires.

A. Les pronécrogènes

- Isoniazide (Rimifon®) et iproniazide (Marsilid®) conduisent à un métabolite toxique pour le foie (acétylhydrazine).
- Acétanilide, dont le dérivé hydroxylé, acétaminophénol (paracétamol), provoque une nécrose hépatique.

B. Les procarcinogènes

- Naphtylamine qui, au niveau du foie, subit une oxydation donnant naissance à la naphtyl-hydroxylamine, cause de cancers de la vessie (ce métabolite étant réactif, il se combine à une molécule d'ADN, avec des effets pouvant conduire à un processus de cancérisation).

C. Les toxicités diverses

Le parathion, insecticide inactif *in vitro*, se transforme *in vivo* en un métabolite toxique, le paraoxon qui, étant un anticholinestérasique irréversible, s'utilise comme gaz de guerre (traitement : pralidoxime = Contrathion®).

Le thalidomide, hypnotique banal, est transformé en dérivé glutamique, puis en acide phtalylglutamique responsable de malformations gravissimes chez des nouveau-nés de l'espèce humaine.

III. Implications pratiques

La possibilité d'une activation médicamenteuse dans l'organisme implique un certain nombre d'applications pharmacologiques importantes :

- le *screening* des éventuels principes actifs sur l'animal peut laisser échapper certains produits qui, inefficaces sur l'espèce considérée, seraient actifs chez l'homme à la suite d'une activation métabolique par un système enzymatique particulier à l'espèce humaine (affaire thalidomide) ;
- les produits demandant une activation sont bien entendu inactifs *in vitro* et également dans les séreuses, ou par injection locale ;
- si l'activation est hépatique, il faut, en cas d'insuffisance hépatique, augmenter la dose, puisque le « précurseur » sera moins activé ;

— les inducteurs enzymatiques augmentent l'activité de ce type de médicaments qui est, en revanche, réduite par les inhibiteurs enzymatiques.

■ **Élimination des médicaments**

Q. Timour

L'étape ultime de la cinétique d'un médicament est son élimination qui s'effectue essentiellement par les reins, mais également par d'autres voies (biliaire, pulmonaire, salivaire...). Le médicament quitte l'organisme en nature (rarement) ou sous forme de métabolites.

Cependant, avant leur excrétion, certains médicaments ou leurs métabolites peuvent, au niveau de l'organe qui assure leur élimination, exercer des effets :

— thérapeutiques : sulfamides (sulfaméthizol : Nicène®, Rufol®) utilisés dans le traitement de l'infection urinaire ;

— toxiques : aminosides (gentamicine : Gentalline®), qui risquent d'entraîner une insuffisance rénale.

I. Différentes voies d'élimination A. Voie rénale

C'est la voie principale, elle met enjeu les phénomènes suivants.

1. Mécaniques

La filtration glomérulaire (toutes les substances de faible poids moléculaire) est éventuellement freinée par la liaison protéique (médicaments acides), mais non empêchée, étant donné le caractère labile de cette liaison.

La mesure du débit de filtration glomérulaire pour des substances uniquement filtrées (ni sécrétées, ni réabsorbées) sert de référence et indique le mécanisme d'élimination rénale du médicament.

En clinique humaine, la substance de référence est la *créatinine*, dont la *clairance rénale* : $120 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ (valeur normale 97 à 140 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$), indique l'état fonctionnel rénal. Son abaissement montre une insuffisance rénale d'autant plus sévère que les valeurs sont plus faibles. Il faut en tenir compte dans l'adaptation posologique (réduction de la dose) des médicaments à élimination rénale.

2. Biologiques

La sécrétion tubulaire (pénicilline) représente un mécanisme actif, donc saturable. Elle s'effectue contre le gradient de concentration et implique des dépenses énergétiques. Ce phénomène est important à connaître car l'inhibition de la sécrétion tubulaire par le probénécide (Bénémid®), par exemple, accroît les taux sanguins de certains médicaments, dont les pénicillines. Cette association probénécide-pénicilline a pu être exploitée dans le traitement de l'endocardite infectieuse (voir : *Prophylaxie de l'endocardite infectieuse*, p. 170) car elle dispensait de l'emploi de fortes doses de pénicillines (plusieurs dizaines de millions d'unités par jour en cas d'utilisation isolée).

3. Physicochimiques

La réabsorption tubulaire (barbituriques, salicylés et AINS, sulfamides, alcaloïdes) représente une rétrodiffusion régie par les mêmes règles que la diffusion transmembranaire

au niveau intestinal (voir : *Administration orale*, p. 5).

Il faut enfin signaler que la concentration du médicament dans les voies excrétrices de l'urine, extra et intrarénales, par réabsorption d'eau du filtrat glomérulaire, favorise l'action antiseptique urinaire, mais prédispose aussi à la néphrotoxicité. En effet, par suite de la présence de fortes concentrations (25 à 100 fois la concentration plasmatique) au contact des cellules rénales, la gentamicine ainsi que d'autres aminosides peuvent exercer une action néphrotoxique. Toutefois, la néphrotoxicité peut aussi être en relation avec de fortes concentrations médicamenteuses, de provenance sanguine, dans les cellules rénales elles-mêmes (ciclosporine : Sandimmun®).

B. Voies extrarénales

1. Voie biliaire

La bile intervient dans :

- l'excrétion de médicaments sous forme de métabolites : le foie assurant alors transformations et excrétion (morphine, acides biliaires, purgatifs anthraquinoniques, hormones thyroïdiennes, œstrogènes, vitamine D, etc.) ;
- l'excrétion de certains produits en nature : outre colorants (BSP) et produits organo-iodés, cholérétiques, *antibiotiques* tels que *tétracyclines*, *macrolides*, rifamycine, antimitotiques tels que daunorubicine et doxorubicine, vinblastine, immunodépresseurs tels que ciclosporine, etc.

Les facteurs responsables de l'excrétion biliaire sont très imparfaitement connus : poids moléculaire, liposolubilité, liaison protéique, etc. Cependant, la prédominance de la voie peut être telle que l'obstruction des canaux biliaires excréteurs (lithiase biliaire) devra faire réduire la posologie.

La concentration du médicament dans les voies excrétrices de la bile, par réabsorption d'eau, favorise l'action antiseptique biliaire, mais prédispose également à des *ictères iatrogènes par cholestase* avec, par exemple, les macrolides utilisés aux posologies élevées.

2. Voie salivaire

L'élimination salivaire intéresse un certain nombre de médicaments tels que :

- la phénytoïne, responsable d'hypertrophie gingivale ;
- les antimitotiques comme le méthotrexate, à l'origine d'ulcérations de la muqueuse buccale ;
- les antibiotiques, notamment les macrolides, capables d'exercer une action anti-infectieuse locale, particulièrement intéressante dans le traitement des infections stomatologiques.

Le dosage des médicaments dans la salive ne fournit pourtant pas un bon reflet de leur taux dans le sang, le rapport de concentration salive-sang variant avec de nombreux facteurs (pH, liaison protéique, etc.).

3. Voie pulmonaire

Les poumons éliminent les produits volatils tels que les anesthésiques généraux, l'acétone, l'alcool, ainsi que les antiseptiques pulmonaires (gaïacol, eucalyptol...).

4. Élimination lactée

Le lait intervient dans l'élimination d'un certain nombre de médicaments (purgatifs, antithyroïdiens de synthèse, *antibiotiques* tels que les tétracyclines, morphiniques, etc.). La connaissance de cette voie d'élimination est importante puisqu'elle peut contre-indiquer l'allaitement. C'est ainsi que, selon le cas, l'allaitement ou l'utilisation des tétracyclines seront contre-indiqués.

II. Facteurs modificateurs de l'élimination

A. Facteurs physiologiques

Aux deux extrémités de la vie (nourrissons âgés de moins de 7 mois, sujets âgés de plus de 75 ans), les processus d'élimination sont ralentis. Il faut en tenir compte dans l'adaptation posologique.

B. Facteurs physiopathologiques

Tenir compte de l'insuffisance rénale pour les médicaments à élimination urinaire (aminosides, par exemple) et de l'insuffisance hépatique pour les médicaments à élimination biliaire (macrolides, par exemple).

C. Facteurs thérapeutiques

Ils intéressent :

- la sécrétion tubulaire : pénicillines-probénicidé (voir : *Élimination rénale, phénomènes biologiques*, p. 25) ;
- la réabsorption tubulaire : traitement des intoxications dues à des acides faibles, salicylés ou barbituriques, par des produits basiques tels que le bicarbonate de sodium.

Deuxième partie

Pharmacologie spéciale

M. Belkiria, L Bertrix, P. Couzon, D. Frassati, M. Freysz, D. Miralles, C Payen, G. Rollet, Q. Timour, J.-L Vigne

Psychotropes

M. Beikiria¹, C. Payen², Q- Timour

¹ Maître assistant, Laboratoire de pharmacologie, Faculté de médecine, Monastir, Tunisie.

² Médecin pharmaco vigilant. Merck Lipha santé, 37, rue de Saint- Romain, 69379 Lyon cedex8.

BENZODIAZEPINES

Le système nerveux (SN) fonctionne grâce à la mise en jeu de neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine, adrénaline, noradrénaline, acétylcholine...). Il existe un équilibre entre l'action de ces différents neurotransmetteurs. Une rupture de cet équilibre est responsable de perturbations neuropsychiques.

Les psychotropes sont des substances chimiques capables de modifier la mise en jeu des neurotransmetteurs ; ils vont donc agir sur le fonctionnement neuropsychique. En thérapeutique, ils sont utilisés pour corriger une perturbation d'ordre neuropsychique.

Ils sont parfois employés pour modifier volontairement un psychisme normal, c'est le domaine des toxicomanies.

En pratique odontologique, 3 groupes de psychotropes vont avoir un intérêt :

- les benzodiazépines pour traiter un patient anxieux ;
- les antidépresseurs (ADT et IMAO) en raison du risque d'interaction avec les anesthésiques locaux adrénalines ;
- le lithium en raison du risque d'interaction avec les AINS.

Il s'agit de substances capables d'exercer des actions sédatives, anxiolytiques, myorelaxants et anti-convulsivantes.

Parmi ces effets, la sédation et l'action anticonvulsivante intéressent l'odontologiste, respectivement à des fins préventives (préparation de sujets pusillanimes aux interventions médico-chirurgicales) et curatives (traitement des convulsions, notamment chez les enfants).

Ces substances sont représentées par : alprazolam (Xanax®), bromazépan (Lexomil®), clozam (Urbanyl®), diazépam (Valium®, Novazam®), clonazépam (Rivotril®), oxazépam Séresta®)... Le *tableau I*, indique les principales indications et les posologies usuelles pour le diazépam, le clonazépam et l'oxazépam.

Tableau I. Principales indications odontologiques des benzodiazépines.

ICI	Spécialité	Indications	Posologie
Diazépam	Valium®	Prémédication anxiolytique	adulte : 5 mg 2 fois • jour ¹ sujet âgé : 8 mg • jour ⁻¹
		- traitement des convulsions chez l'enfant	ou 2 mg 2 fois jour ¹ 0,5 mg • kg ⁻¹
Clonazépam	Novazam®	Mêmes indications	10 mg jour ¹
Lorazépam	Rivotril®	Idem	adulte : 0,1 mg • kg ⁻¹ jour ¹
	Témesta®	Anxiété et crise d'angoisse	0,5 mg soit 1/2 cp 3 fois jour ¹

1. Cinétique

Les benzodiazépines (BZD) sont administrables en IM et IV, mais la voie d'administration habituelle (en dehors des urgences) est représentée par la voie orale. La résorption digestive est importante (supérieure à 80 % de la quantité administrée) et rapide (1 heure).

La demi-vie plasmatique est variable d'un produit à l'autre (30 heures pour le diazépam, inférieure à 10 heures pour loxazepam), la liaison aux protéines plasmatiques est assez lâche pour ne pas faire obstacle à une fixation massive aux tissus pulmonaire, hépatique, myocardique ou niveau du système nerveux central (SNC). Le volume de distribution est supérieur à 1 L kg⁻¹.

La traversée placentaire est possible, surtout en fin de grossesse, et risque de provoquer, en cas d'administration prolongée, une détresse respiratoire chez le fœtus.

La destruction hépatique se fait par des enzymes microsomiales inductibles, ce qui explique les interactions médicamenteuses entre les BZD et les produits inducteurs et inhibiteurs enzymatiques (voir : *Interactions médicamenteuses*, p. 32).

La transformation métabolique peut conduire, après déméthylation et hydroxylation, à l'apparition de métabolites actifs dont certains sont exploités en thérapeutique. C'est le cas, par exemple, de l'oxazépam (Séresta®), métabolite du diazépam (Valium®). La demi-vie de l'oxazépam est trois fois plus courte que celle du diazépam, 10 heures contre 30 heures.

Dans une seconde phase, la majorité des métabolites obtenus subissent une glucuro conjugaison qui conduit à l'apparition de métabolites inactifs, facilement excrétés par les urines.

II. Mécanisme d'action

L'action anxiolytique des BZD est liée à leur fixation à des récepteurs spécifiques localisés, en concentration élevée, dans des structures du système nerveux central, au voisinage des récepteurs GABA-ergiques (acide gamma-amino-butérique) sur la membrane synaptique neuronale, ce qui plaide en faveur d'un processus de neuromédiation.

Ce sont ces récepteurs qui interviennent dans la régulation des comportements émotifs au niveau du système mésolimbique. Il existe également de ces récepteurs au niveau cortical et médullaire (*tabl. II*).

Tableau II. Effets centraux des benzodiazépines.

Répartition topographique	Type d'activité des récepteurs BZD
Système limbique	Anxiolyse
Cortex	Anticonvulsivante
Moelle	Myorelaxante

Les données récentes montrent que les BZD n'agissent qu'en présence du GABA au niveau des récepteurs synaptiques de ce dernier.

En l'absence du GABA et de BZD, la cellule peut être dépolarisée par l'augmentation de la perméabilité membranaire aux cations (Na^+). En revanche, en présence du GABA, la membrane cellulaire s'hyperpolarise. Cette hyperpolarisation est liée à l'accroissement de la perméabilité membranaire à l'ion chlore. Ce passage transmembranaire de l'ion chlore, provoqué par le GABA (à l'origine de l'hyperpolarisation membranaire), est facilité par les BZD. Ce phénomène indique que les BZD, qui augmentent la fréquence d'ouverture du canal chlore, potentialisent l'inhibition pré et postsynaptique exercée par le GABA, notamment au niveau de l'hippocampe et de l'hypothalamus.

A l'inverse, toutes les substances capables de diminuer la fréquence d'ouverture de l'ionophore aux ions chlores sont des agonistes inverses. Il s'agit des b-carbolines à activités anxiogène, convulsivante et stimulante de l'activité cérébrale, autrement dit inverses à celles des BZD : le flumazénil (Anexate®) est utilisé dans le traitement des intoxications liées à l'absorption massive (accidentelle, autolyse) des BZD, ou pour neutraliser leurs effets sédatifs (anesthésie générale induite par BZD, sédation par les BZD) sur le SNC.

Enfin, deux autres mécanismes sont avancés pour expliquer les effets des BZD, il s'agit :

- d'une inhibition du recaptage de l'adénosine en rapport avec la fixation des BZD sur ses récepteurs. D'ailleurs, c'est en agissant au voisinage des récepteurs à l'adénosine que la caféine développe ses effets agonistes inverses des BZD, en l'occurrence, anxiogènes ;
- d'une action des BZD à l'intérieur des neurones sur le système calcium-calmoduline-protéine kinase qui intervient dans la transmission des informations au niveau des récepteurs membranaires des cellules.

III. Applications cliniques

A. Indications odontologiques

Ce sont :

- l'anxiété sous toutes ses formes ;
- les convulsions (voir : *Traitement des convulsions*, p. 201).

B. Effets indésirables

Ce sont :

- l'éruption cutanée prurigineuse ;
- la somnolence, particulièrement dangereuse lors de la conduite de véhicules et de machines ;
- l'irritabilité, la sensation d'ébriété et, paradoxalement, l'attitude agressive.

C. Contre-indications

Ce sont :

- l'allergie connue aux BZD ;
- l'insuffisance respiratoire, en raison des effets dépresseurs des BZD ;

- la myasthénie ;
- la grossesse (au cours du premier trimestre) et la lactation ;
- l'absorption de boissons alcoolisées.

NB : L'insuffisance hépatique et/ou rénale impose une réduction posologique.

D. Interactions médicamenteuses

Elles sont :

- d'ordre cinétique : *synergique* avec les inhibiteurs enzymatiques tels que les antihistaminiques H₂ (cimétidine : Tagamet®, ranitidine : Raniplex®), macrolides C₁₄ antiparasitaires (métronidazole) et antifongiques (miconazole), fluoroquinolones (péfloxacine ; Peflacine®) ;
- d'ordre dynamique :
 - *Synergique* avec alcool et autres déprimeurs du SNC tels qu'hypnotiques, barbituriques, neuroleptiques, morphiniques,
 - *Antagonistes* avec caféine, théophylline, anorexigènes et antidépresseurs imipraminiques (Anafranil®, Tofranil®, Pertofran®).

AUTRES PSYCHOTROPES

C. Payen

■ *Les antidépresseurs*

I. Définition

La maladie dépressive est en relation avec un déficit en noradrénaline et/ou en sérotonine au niveau des connexions (synapses) entre les neurones encéphaliques.

Les antidépresseurs sont des médicaments capables de restaurer une concentration suffisante de noradrénaline et/ou de sérotonine au niveau de la synapse. Ils vont agir soit en diminuant l'inactivation de ces neurotransmetteurs soit en bloquant leur recapture par le neurone présynaptique.

II. Classification des antidépresseurs

Les antidépresseurs vont être classés en fonction de leur structure chimique et/ou de leur action pharmacologique noradrénergique ou sérotoninergique.

A. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : IRSI

Ce groupe d'antidépresseurs se caractérise par une action pharmacologique commune : ces antidépresseurs bloquent exclusivement la recapture de la sérotonine (Prozac®, Floxyfral®, Déroxat®, Séropram®, Zolofil®).

B. Les antidépresseurs tricycliques

Ce groupe d'antidépresseurs se caractérise par une structure chimique commune et une inhibition portant sur la recapture simultanée des deux neurotransmetteurs.

Des différences portant sur le caractère préférentiel pour l'un ou l'autre de ces neuromédiateurs permet de distinguer trois classes :

- mixtes, qui exercent une inhibition équivalente sur la recapture de la noradrénaline et la sérotonine (Tofranil®, Laroxyl®) ;
- sérotoninergiques, qui exercent une inhibition préférentielle sur la recapture de la sérotonine (Anafranil®) ;
- adrénérgiques, qui exercent une inhibition préférentielle sur la recapture de la noradrénaline (Pertofran®).

C. Les inhibiteurs de la mono-amino-oxydase (IMAO)

La mono-amino-oxydase est l'enzyme la plus importante pour le catabolisme des aminés biogènes.

Il existe deux isoenzymes impliquées dans ce catabolisme :

- la MAO-A, qui détruit préférentiellement la noradrénaline, la sérotonine et la dopamine ;
- la MAO-B, qui détruit préférentiellement la dopamine. L'inhibition peut porter :
 - soit sur les deux isoenzymes, ce sont les IMAO non sélectifs (Marsilid®) ;
 - soit sur l'une ou l'autre des isoenzymes, ce sont les IMAO sélectifs de type A ou de type B. Seuls les IMAO de type A (Moclamine®, Humoryl®) ont un intérêt dans la dépression ; les IMAO de type B (sélégiline) sont des médicaments antiparkinsoniens.

En fonction du caractère sélectif ou non de l'inhibition, il existe des différences portant sur la durée de l'inhibition et sur les conséquences thérapeutiques.

Les inhibiteurs non sélectifs ont une action irréversible, d'où une action prolongée de plusieurs jours à semaines.

Les inhibiteurs sélectifs ont une action réversible, d'où une action de quelques heures.

III. Conséquences de ces antidépresseurs en pratique odontologique

On ne peut associer un sympathomimétique (direct adrénaline et noradrénaline ou indirect) à un antidépresseur exerçant une action noradrénergique (antidépresseurs tricyclique mais surtout IMAO). Une telle association est contre-indiquée en raison du risque de survenue d'une crise hypertensive sévère.

En chirurgie dentaire, une telle interaction doit être envisagée lors de l'anesthésie locale (AL) *adréalinée*.

A. Dans le cas d'un patient sous IMAO non sélectif

L'AL *adréalinée* est contre-indiquée au cabinet dentaire. Pour pouvoir réaliser une AL chez un patient sous IMAO non sélectif, il faut soit arrêter l'IMAO 15 jours avant l'anesthésie, soit utiliser un anesthésique sans vasoconstricteur.

B. Dans le cas d'un patient sous antidépresseur tricyclique

L'AL *adréalinée* est possible sous réserve de certaines précautions :

- vérifier l'absence d'injection intravasculaire ;
- réaliser une injection lente ;
- limiter l'apport : la faible concentration en vasoconstricteur des produits disponibles permet en pratique de limiter cet apport. L'apport adrénaline associé à une anesthésie locale sous-cutanée ou gingivale doit être limité à moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 min ou 0,3 mg en 1 heure chez l'adulte (0,1 mg d'adrénaline = 10 ml pour une solution de 1/100 000 ou 20 ml pour une solution à 1/200 000). Une telle limite ne pose pas de problème pratique lors d'une anesthésie dentaire locale.

Un patient traité avec un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine peut bénéficier d'une AL *adréalinée*. Un relais thérapeutique au profit d'un tel antidépresseur n'est cependant pas intéressant dans la mesure où la modification du traitement antidépresseur demande une fenêtre thérapeutique identique à celle nécessaire à la réalisation d'une AL *adréalinée*.

■ Le lithium

Les sels de lithium sont des régulateurs psychiques. Prescrits au long cours, ils préviennent les troubles récidivants de l'humeur de la psychose maniacodépressive.

Pour être efficaces, les sels de lithium doivent être en quantité suffisante. Cependant, des taux élevés s'accompagnent d'une toxicité certaine (troubles digestifs, troubles neuropsychiques, troubles métaboliques et troubles cardiovasculaires). Il s'agit donc d'un médicament possédant un index thérapeutique étroit, obligeant à une surveillance attentive de la lithémie.

Un patient sous lithium doit être reconnu en raison d'un risque d'interaction avec les AINS prescrits fréquemment en pratique odontologique.

Le lithium est un cation monovalent (Li^+) éliminé par voie rénale. Toute modification de la filtration glomérulaire peut être responsable d'un surdosage. Un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien est susceptible de diminuer cette filtration glomérulaire d'où une élévation possible de la lithémie. Une telle association doit être évitée (en cas de nécessité absolue, il faut réaliser une surveillance de la lithémie pendant et à l'arrêt du traitement AINS).

Chapitre 2

Les analgésiques

Q- Timour

Les origines et les manifestations de la douleur étant multiples, il n'est pas étonnant que les médicaments reconnus capables de la soulager soient également très divers.

Certains s'attaquent à sa cause même (antispasmodiques, antinéoplasiques, anti-inflammatoires ou anti-infectieux), ils ne sont pas qualifiés d'analgésiques.

D'autres sont purement symptomatiques et n'agissent que transitoirement : ce sont ceux-ci qui sont qualifiés *d'antalgiques* ou *d'analgésiques*. On peut les définir comme des médicaments capables de diminuer ou d'abolir la perception des sensations douloureuses sans entraîner la perte de conscience.

Ces médicaments sont classiquement divisés en deux catégories :

- les analgésiques morphiniques, toxicomanogènes, réservés aux douleurs intenses ;
- les analgésiques non morphiniques, non toxicomanogènes, utilisés pour combattre les douleurs d'intensité moyenne et *a fortiori* faible.

Toutefois, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les analgésiques peuvent être classés en trois niveaux selon la puissance de leur action.

Les *analgésiques de niveau 1* ou analgésiques mineurs ou périphériques sont classés à leur tour en trois groupes :

- analgésiques - antipyrétiques - anti-inflammatoires salicylés ;
- analgésiques - antipyrétiques, dérivés de l'aniline :
 - phénacétine,
 - paracétamol ;
- analgésiques purs :
 - dérivés de la 4-aminoquinoléine,
 - néfopam.

Les *analgésiques de niveau 2* sont à base de noramidopyrine ou obtenus par l'association d'analgésiques de niveau 1 aux dérivés morphiniques non toxicomanogènes (codéine, dextropro-poxyphène).

Les *analgésiques de niveau 3* sont les analgésiques morphiniques ou toxicomanogènes (morphine et congénères).

La prescription d'analgésiques de niveau 3, qui nécessite l'utilisation d'ordonnances à souche délivrées par le conseil de l'ordre (règle des 7 jours sauf pour pentazocine : Fortal®, règle de 60 jours), reste exceptionnelle en odontologie ; l'exposé qui va suivre porte donc sur les analgésiques de niveaux 1 et 2.

■ ***Analgésiques mineurs ou analgésiques de niveau 1***

Les analgésiques de niveau 1 se caractérisent par :

- une absence de risque toxicomanogène ;
- une très bonne efficacité dans le traitement symptomatique de la douleur d'intensité faible à moyenne ;
- une bonne tolérance à condition d'éviter les traitements prolongés (par automédication surtout) et de respecter les contre-indications propres à chaque type de médicament.

Ces substances sont classées en cinq groupes : les salicylés, les pyrazolones, les dérivés de l'aniline, les quinines et leurs dérivés, le néfopam, auxquels il convient d'ajouter le groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens qui, utilisés à posologie réduite, exercent une action analgésique.

1 Les salicylés (acide acétylsalicylique : Aspirine®, Catalgine®, Juvépirine®, Aspégic®, Aspégic® injectable)

Commercialisée à la fin du siècle dernier, l'aspirine reste le médicament le plus vendu dans le monde.

A. Cinétique

1. Voies d'administration

Si l'administration parentérale (IM profonde et IV) est possible (Aspégic® injectable), le caractère acide relativement fort (pKa à 3,5) de l'aspirine est parfaitement compatible avec une administration *per os* puisque dans l'estomac (pH 1 à 3) l'aspirine se trouve essentiellement sous forme non ionisée. Sa résorption est, de ce fait, rapide et importante par diffusion passive.

Au niveau de la partie supérieure de l'intestin grêle (pH = 6), sa résorption est plus lente, mais quantitativement supérieure à celle de l'estomac en raison d'une surface d'absorption plus grande et d'un séjour prolongé.

L'absorption de l'aspirine habituellement complète en 2 à 4 heures dépend :

- de l'état de vacuité gastrique : elle est plus rapide à jeun ;
 - de la forme galénique : l'aspirine ordinaire est absorbée plus lentement que les formes hydrosolubles et tamponnées, mais plus rapidement que les formes à délitement entérique.
- Par voie rectale, l'absorption de l'aspirine est lente et incomplète.

Au cours de la traversée de la barrière digestive et du foie, l'aspirine est en grande partie hydrolysée en acide salicylique qui est à la fois un principe actif et le premier métabolite de l'aspirine. L'hydrolyse se poursuit dans le sang et les reins.

2. Fixation aux protéines plasmatiques

L'acide salicylique qui est le principal métabolite actif de l'acide acétylsalicylique a une demi-vie de 3 à 6 heures. Il est fortement lié à l'albumine plasmatique (75 %). La fraction liée dépend en fait de :

- la salicylémie totale : lorsque la concentration totale en salicylés augmente de façon importante (intoxications), la fraction libre, donc active, de l'aspirine augmente en raison d'une saturation des sites de fixation albuminiques ;
- la concentration de l'albumine plasmatique : la fraction libre en cas d'hypo-albuminémie, rencontrée, par exemple, dans le syndrome néphrotique, augmente.

Cette forte affinité des salicylés pour l'albumine explique les interactions avec d'autres substances acides faibles (anticoagulants du type antivitamines K, méthotrexate, acide tiénilique, sulfamides hypoglycémifiants) fixées sur les mêmes sites de liaison (voir *Interactions médicamenteuses*, p. 45).

3. Distribution

La distribution des salicylés est rapide ; ils franchissent les barrières hématoencéphalique, synoviale et placentaire. On les retrouve également dans le lait maternel et dans la salive.

Le volume de distribution est de $0,2 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$ chez l'adulte et augmente avec la quantité de salicylate présente dans l'organisme.

4. Transformation

La transformation de l'acide salicylique se fait essentiellement au niveau hépatique par :

- glycoconjugaison grâce à une glycine N-acétylase qui conduit à l'obtention d'acide salicylurique, l'un des principaux métabolites de l'aspirine ;
- glycurono-conjugaison, qui peut s'effectuer soit sur la fonction carboxylique, soit sur la fonction phénolique ;
- hydroxylation qui fournit de l'acide gentisique.

5. Elimination

Les salicylés sont essentiellement éliminés par voie rénale par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. La sécrétion tubulaire se fait par un système transporteur qui intervient également dans la sécrétion d'acides endogènes tels que l'acide urique. Ce phénomène explique l'interaction de l'aspirine avec l'acide urique dont la rétention peut expliquer la réduction des effets des substances uricosuriques. Il y a, enfin, une réabsorption tubulaire distale pH-dépendante, d'autant plus importante que les urines sont acides.

B. Actions pharmacologiques

1. L'action analgésique

L'aspirine ne parvient à calmer les phénomènes douloureux que lorsque ceux-ci ne sont pas trop violents et sont issus de la sphère somatique (elle est inefficace dans les douleurs viscérales) comme les céphalées, les névralgies, les myalgies, les ostéoarthralgies, les odontalgies...

La raison de cette électivité tient sans doute à ce que ces douleurs s'intègrent dans le cortège symptomatique de la fièvre et ressortissent à un processus inflammatoire. En conséquence, les propriétés antipyrétique et anti-inflammatoire joueraient conjointement pour que les douleurs diminuent.

D'ailleurs, et lorsque la cause est manifestement autre, comme par exemple un processus néoplasique, l'effet analgésique semble infiniment moindre, quelle que soit l'intensité des douleurs.

Enfin, il n'est pas exclu que l'aspirine exerce une action sur les structures nerveuses en rapport avec la sensibilité douloureuse, notamment sur les circuits thalamiques et thalamolimbiques impliqués dans la perception de la composante affective de la douleur.

Ces structures présentent en tout cas d'étroites connexions avec le système d'éveil, indéniablement déprimé par l'aspirine qui occasionne effectivement quelque propension à l'assoupissement, voire une nette réduction de la vivacité intellectuelle.

Les travaux récents impliquent les prostaglandines dans la sensibilisation des nocicepteurs aux substances algogènes. En effet, il faut rappeler qu'une stimulation (nociceptive ou inflammatoire) active la phospholipase A₂ qui libère, à partir des phospholipides membranaires, l'acide arachidonique qui, sous l'effet de la cyclo-oxygénase, permet la production de prostaglandines instables (PGG₂ et PGH₂), transformées ensuite sous l'action de peroxydases en prostaglandines stables (PGE₂, thromboxane A₂, prostacycline). Ce seraient les prostaglandines stables qui sensibiliseraient les nocicepteurs aux substances algogènes (bradykinine, histamine....) (fig.1).

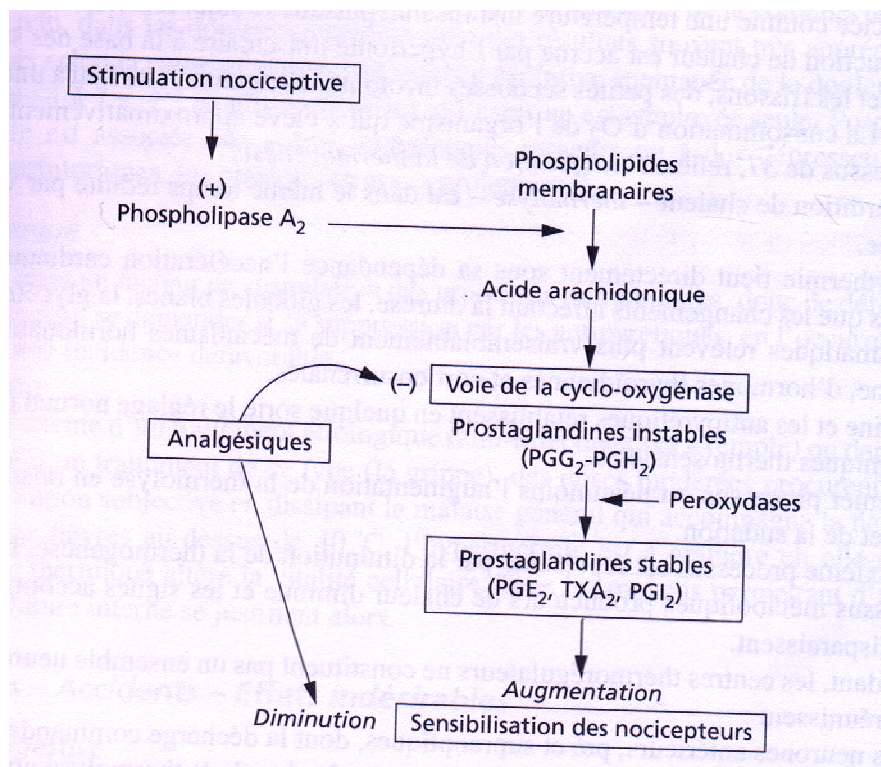


Figure 1. Rôle des prostaglandines dans la sensibilisation des nocicepteurs aux substances algogènes.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines préviendrait ce phénomène de sensibilisation et élèverait le seuil nociceptif. Ce mécanisme peut être commun à tous les analgésiques. (Cependant, certains pourraient inhiber davantage la cyclo-oxygénase périphérique (analgésique anti-inflammatoire, tel que l'aspirine) et d'autres la cyclo-oxygénase cérébrale (analgésique non ou faiblement anti-inflammatoire, tel que le paracétamol).

2. L'action antipyrétique et son mécanisme

L'abaissement de la température centrale constaté lors de l'administration de l'aspirine par la voie générale est surtout manifeste lors de son introduction dans les ventricules cérébraux aux posologies très faibles, de l'ordre de 1/100 environ des doses actives par voie générale.

Cependant, l'action antipyrétique de l'aspirine ne se manifeste que lorsque les mécanismes nerveux de contrôle thermique sont en quelque sorte déréglés, c'est-à-dire uniquement en cas de fièvre.

Cette action serait liée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau des centres hypothalamiques de la thermorégulation. Toutefois, contrairement aux hypothermisants (anesthésiques généraux, neuroleptiques et anxiolytiques), l'aspirine n'influence ni les moyens de *production calorique* (activité générale, tonus musculaire, opérations métaboliques), ni la *déperdition calorique* (vasodilatation, notamment cutanée).

Quant à son mécanisme, il repose sur une action de l'aspirine sur les centres de contrôle thermique situés dans l'hypothalamus. Tout se passe, en cas de fièvre, comme si le réglage de ces centres était porté à un niveau supérieur par le processus fébrile. La température normale est alors appréciée comme une température insuffisante puisque le sujet fébricitant est frileux.

La production de chaleur est accrue par l'hypertonie musculaire à la base des sensations de courbature et les frissons, des petites secousses involontaires donnant vite lieu à une impression de fatigue. La consommation d'O₂ de l'organisme qui s'élève approximativement à 12 %, par degré au-dessus de 37, reflète *l'exagération de la thermogenèse*.

La déperdition de chaleur - *thermolyse* - est dans le même temps réduite par vasoconstriction cutanée.

L'hyperthermie tient directement sous sa dépendance l'accélération cardiaque et respiratoire, tandis que les changements affectant la diurèse, les globules blancs, la glycémie et les protéines plasmatiques relèvent plus vraisemblablement de mécanismes hormonaux : libération d'adrénaline, d'hormones thyroïdiennes et corticosurrénales.

L'aspirine et les antipyrétiques rétablissent en quelque sorte le réglage normal des structures hypothalamiques thermosensibles.

Le premier processus est néanmoins l'augmentation de la thermolyse en raison de la vasodilatation et de la sudation.

Le deuxième processus est représenté par la diminution de la thermogenèse. L'accélération des processus métaboliques producteurs de chaleur diminue et les signes accompagnateurs de la fièvre disparaissent.

Cependant, les centres thermorégulateurs ne constituent pas un ensemble neuronique homogène ; ils réunissent :

- des neurones antérieurs, pré et supraoptiques, dont la décharge commandée par l'hyperthermie détermine les réactions de lutte contre le chaud, de thermolyse notamment ;
- des neurones postérolatéraux qui interviennent dans la lutte contre le froid, c'est-à-dire dans l'accroissement de la thermogenèse.

Les interconnexions entre ces deux groupes neuroniques rendent difficile la localisation étroite de l'action de l'aspirine, encore que les recherches actuelles désignent l'hypothalamus antérieur et médian comme lieu privilégié. D'ailleurs, l'injection directe de l'aspirine dans l'hypothalamus antérieur et médian entraîne une chute de température, alors que son administration dans l'hypothalamus postérieur reste sans effet.

En ce qui concerne le mécanisme ionique, il semble que l'hypocalcémie (perfusion intraventriculaire cérébrale d'une solution hypocalcique) soit génératrice d'une hausse thermique, alors qu'une hyperthermie préexistante peut être neutralisée par la perfusion d'une solution hypercalcique.

Dans cette conception, l'aspirine faciliterait la pénétration cellulaire des ions Ca^{2+} au niveau des neurones de l'hypothalamus antérieur et médian.

Des études récentes impliquent les prostaglandines dans la thermogénèse puisqu'elles démontrent que l'administration intracisternale de prostaglandine PGE₂ entraîne la fièvre. Il n'est donc pas étonnant que l'aspirine, qui inhibe la synthèse des prostaglandines, puisse, en diminuant la thermogénèse, ramener la température centrale à son niveau physiologique.

C. Applications cliniques

1- Indications

a) Analgésique

Dans tous les syndromes douloureux de l'extrémité céphalique, de la colonne, des membres et, bien entendu, dans les douleurs dentaires avec des résultats souvent très appréciables, inégaux toutefois selon la cause et surtout la tendance évolutive spontanée de la douleur.

Posologie : 1 à 2 g j^{-1} en plusieurs prises si l'aspirine est employée seule. Posologies plus faibles si elle est associée aux autres analgésiques mineurs ou à des dépresseurs centraux comme les barbituriques, les phénothiazines neuroleptiques...

b) Antipyrétique

La fièvre étant un facteur de stimulation des processus immunitaires, donc de défense contre

l'infection, on peut se demander si sa suppression par les antipyrétiques, en l'occurrence l'aspirine, n'a pas une incidence défavorable.

Cependant :

-dans l'attente d'un traitement étiologique (anti-infectieux par exemple) ou dans l'impossibilité d'un traitement de ce type (la grippe), des doses modérées procurent une réelle amélioration subjective en dissipant le malaise général qui accompagne la fièvre ;

-dans les fièvres au-dessus de 40 °C, l'hyperthermie est à craindre en elle-même, car l'excès thermique altère la vitalité cellulaire. Tous les moyens permettant d'abaisser la température interne se justifient alors.

2. Incidents - Accidents - Effets indésirables

a. Toxicité digestive

Il s'agit d'une toxicité relativement fréquente dont les manifestations cliniques sont variables : nausées, épigastralgies, vomissements, voire hémorragies digestives. L'aspirine peut même provoquer une ulcération sous-cardiale et révéler un ulcère ancien par une complication d'emblée hémorragique. Des micro-saignements, objectivés par l'utilisation de globules rouges marqués au ^{51}Cr , peuvent atteindre 20 mL j^{-1} .

En dehors d'une action irritante locale, des hémorragies extériorisées basses et/ou hautes ne sont pas exceptionnelles. Le mécanisme d'action ulcérogène des salicylés (et des AINS) est d'origine systémique puisqu'il est lié à l'inhibition de la synthèse de PGE_2 cytoprotecteur (PGE_2 abaisse la sécrétion acide de l'estomac, ainsi que le flux sanguin de la muqueuse gastrique). L'administration parentérale d'aspirine ne met donc pas à l'abri de complications digestives.

Certains facteurs comme : lésions préexistantes, association d'AINS et/ou anticoagulants, cirrhose hépatique, alcool, hémopathies hémorragiques et âge avancé, notamment chez la femme, favorisent les accidents et les hémorragies digestives.

NB : En cas de nécessité absolue, l'aspirine peut être utilisée chez des malades atteints d'ulcères digestifs sous couverture d'un traitement antiulcéreux à base de ranitidine (Rani-plex®) ou de misoprostol (Cytotec®). En effet, l'aspirine favorise la rétrodiffusion cellulaire des ions H^+ , augmentant ainsi la production d'acide chlorhydrique, ce qui à son tour provoque des lésions dans les cellules de la muqueuse digestive. Le misoprostol, en revanche, inhibe puissamment la sécrétion d' HCl .

b) Allergie

Rash cutané, urticaire, œdème de Quincke, asthme, bronchospasme, choc anaphylactique chez des patients prédisposés peuvent survenir et s'accompagner d'une augmentation des éosinophiles et des IgE.

c) Asthme à l'aspirine

Sa survenue, particulièrement à craindre chez l'asthmatique, s'explique par :

- l'inhibition de la voie de la cyclo-oxygénase, qui prive les poumons des prostaglandines bronchodilatatrices ;
- la déviation de la voie de la cyclo-oxygénase (inhibée) vers la voie de la lipo-oxygénase, expliquant la synthèse accrue de leucotriènes bronchoconstricteurs.

La diminution de la synthèse de PGE_2 peut être suivie d'une libération membranaire mas-tocyttaire, conduisant à la libération de l'histamine également bronchoconstrictrice.

Les sujets asthmatiques à l'aspirine (notamment la population féminine) doivent faire l'objet de précautions particulières lors de l'utilisation de paracétamol et d'AINS, étant donné l'existence d'une intolérance croisée.

d) Hépatotoxicité

Elle est possible par augmentation réversible de transaminases, à fortes doses. Chez l'enfant, et à l'occasion d'une infection virale (grippe, varicelle), l'aspirine peut provoquer le syndrome de Reye, associant à l'hépatomégalie une encéphalopathie et une hypoglycémie d'évolution souvent mortelle.

e) Toxicité rénale

Elle est exceptionnelle et se traduit par une baisse modérée de la filtration glomérulaire. En raison de l'inhibition de la synthèse de prostaglandines rénales (PGE₂, PGI₂), l'aspirine peut provoquer une diminution du flux sanguin rénal et une réduction de la filtration glomérulaire conduisant, chez certains sujets (âgés, cirrhotiques, diabétiques, etc.) ou lors de l'utilisation de diurétiques, à une insuffisance rénale oligoanurique.

En cas d'association aux autres antalgiques, comme la phénacétine, il y a risque de nécrose papillaire par transformation de phénétidine (métabolite de la phénacétine) en hydroxyphénéti-dine.

f) Risques fœtal et néonatal

L'aspirine est contre-indiquée pendant la grossesse en raison d'une tératogénicité expérimentale, mais qui reste à démontrer de façon formelle chez la femme.

En revanche, son utilisation prolongée augmente la durée de gestation d'environ 1 semaine, et la durée du travail d'environ 7 heures, du fait de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Les césariennes sont également plus fréquentes.

Des réactions hémorragiques péri et postnatales ont été rapportées chez la mère et semblent être en rapport soit avec l'action antiagrégante plaquettaire des salicylés, soit avec leur action antivitamin K lorsque la posologie utilisée dépasse 5 g. En effet, il a été démontré que l'utilisation de telles doses d'aspirine provoque une baisse de synthèse des facteurs I, VII, IX et X.

Enfin, prescrits pendant la grossesse, les salicylés risquent d'entraîner la fermeture prématurée du canal artériel, avec risque de survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire à la naissance. Cette action est également en rapport avec l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (PGE₂).

y) Risque neurologique

Il peut y avoir des acouphènes et de l'hypoacousie, surtout en cas de surdosage, puisque ce type de toxicité ne s'observe que lorsque les taux plasmatiques d'aspirine excèdent 200 ug • mL⁻¹ de plasma. De tels taux s'observent lors de l'utilisation de 1 g d'Aspégic® en IV ou de 5 g d'aspi-\\m peros.

h) Intoxication par l'aspirine

Il existe deux types d'intoxication liés au surdosage :

— chronique (salicylisme) : avec manifestations neurosensorielles comme céphalées, troubles visuels, acouphènes, vertiges et hypoacousie ;

— aiguë, où elle évolue en deux phases successives :

- l'alcalose ventilatoire associée à une fuite de bicarbonates : l'hyperventilation est due à

l'action directe des salicylates sur le centre respiratoire,

- l'acidose métabolique, due à l'accumulation d'acide pyruvique, lactique et acétoacéti-que.

L'évolution se fait vers un coma fébrile avec convulsions, la mort survient dans un tableau de dépression cardiovasculaire, d'insuffisance rénale et de détresse respiratoire.

3. Contre-indications

Ce sont :

- les allergies connues ;
- l'ulcère et la gastralgie ;
- le syndrome hémorragique ;
- les hernies hiatales ;
- la grossesse.

4. Interactions médicamenteuses

a) D'ordre cinétique

Synergique, par compétition au niveau des sites de fixation protéique avec :

- des anticoagulants antivitamines K (Sintrom®, Préviscan®, Tromexane®) : risque hémorragique particulièrement redoutable dans ses localisations digestives et cérébro-méningées ;
- des sulfamides antidiabétiques (Diabinèse®, Diamicron®...) : risque d'hypoglycémie, voire, dans les cas graves, de coma hypoglycémique ;
- du méthotrexate (Méthotrexate®, Ledertrexate®) : risque d'hémorragie muqueuse par l'exagération de l'action antifolique de cet anticancéreux.
- Par compétition au niveau de la sécrétion tubulaire avec l'acide urique, dont les taux sanguins pourraient accuser une certaine hausse.

— b) D'ordre dynamique

- Synergique, du fait de son action inhibitrice de la coagulation du type antiagrégant plaquet-laire, avec :
 - anticoagulants antivitamines K et héparine (Héparine®, Liquémine®, Calciparine®, Cuthéparine®) ;
 - fibrinolytiques (Streptase®, Urokinase®, Substrène®) ;
 - antiagrégants plaquet-taires (Ticlid®).

Pharmacologie spéciale

II. Les dérivés de l'aniline

L'hypothermie observée lors des intoxications aiguës par les teintures à base d'aniline est à l'origine de l'utilisation thérapeutique de ces substances qui s'avèrent également douées de propriétés analgésiques. Elles sont classées en deux groupes : phénacétine et paracétamol.

A. Phénacétine

Céquinyl® (phénacétine associée au chlorhydrate de quinine), Polypirine® (phénacétine -propylphénazone — phénicarbazide).

1. Cinétique

La résorption digestive est lente mais complète, la liaison aux protéines plasmatiques faible, le métabolisme hépatique conduit à une dizaine de métabolites dont certains sont néphrotoxiques et méthémoglobisants. L'élimination est urinaire.

2. Effets pharmacologiques

Ce sont des effets analgésique et antipyrétique, auxquels s'ajoute un effet sédatif ou euphorisant, favorisant des abus par automédication.

3. Effets indésirables

Ce sont les risques rénaux : la consommation régulière et prolongée peut mener, lorsque la quantité absorbée cumulée dépasse un kilo de phénacétine ($1 \text{ g} \cdot \text{j}^{-1}$ pendant 3 ans), à une néphropathie interstitielle pouvant se compliquer de nécrose papillaire et/ou d'insuffisance rénale nécessitant l'épuration extrarénale. Ce risque semble être lié à la transformation de l'un de ses métabolites, la phénétidine, en hydroxyphénétidine dont la production s'accroît en présence d'acide acétylsalicylique. C'est pour éviter ce risque que la phénacétine a été inscrite sur la liste II, et que sa posologie par comprimé a été limitée à 100 mg.

Il peut y avoir une anémie hémolytique rare, sauf en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6 PD) et une méthémoglobinémie, en cas de surdosage.

B. Paracétamol

Doliprane®, Efferalgan®, Dafalgan®, Paralyoc®.

1. Cinétique

La résorption digestive est plus rapide que celle de la phénacétine, la fixation aux protéines plasmatiques faible, pas de métabolite néphrotoxique, élimination rénale.

2. Effets pharmacologiques

Ils sont analgésique et antipyrétique.

3. Mécanisme d'action

Selon le schéma rapporté par Kucl et Egan (1978) (*fig. 2*), le paracétamol serait un piègeur de radicaux libres, ce qui explique son action antalgique. En effet, ces auteurs admettent, dans le déclenchement des réactions hyperalgiques, le rôle :

- de prostaglandines instables (PGG_2) ;
- de radicaux libres oxygénés.

L'action analgésique peut être liée, selon cette hypothèse, à la réduction des concentrations ioniques en PGG_2 et en radicaux libres oxygénés :

- soit par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens ;
- soit par l'accélération de la dégradation et le captage des radicaux libres par le paracétamol.

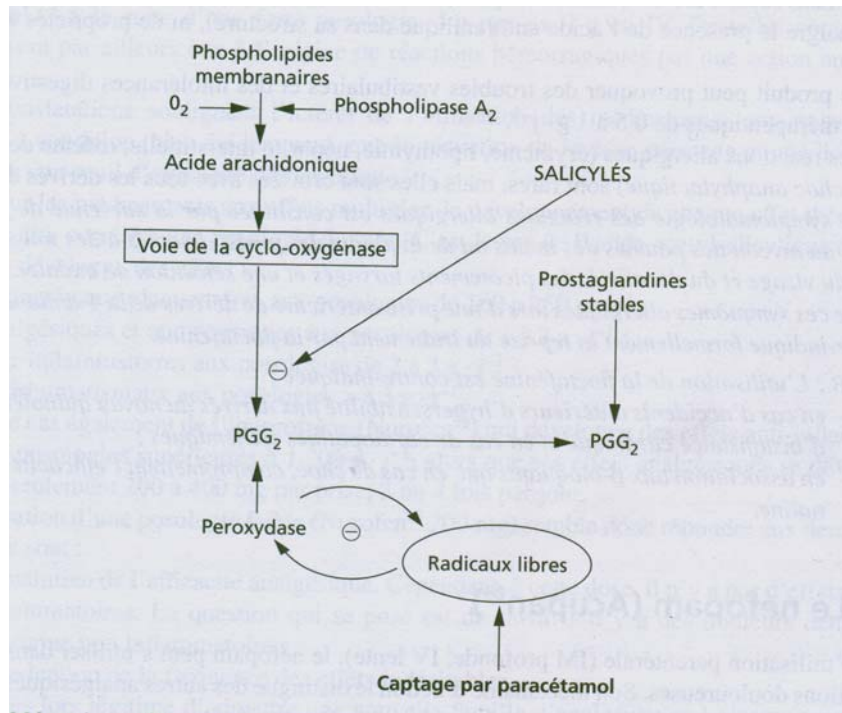


Figure 2. Mécanisme d'action du paracétamol

4. Effets indésirables

Il peut y avoir une hépatotoxicité : en cas d'intoxication ou avec des posologies fortes (3 à 6 g • j⁻¹ durant 3 semaines à 1 an, ou 10 g en une seule prise ; 150 mg • kg⁻¹ du poids corporel chez l'enfant), le paracétamol peut entraîner une cytolyse avec nécrose hépatique. La nécrose hépatique est en réalité attribuée à l'un de ses métabolites, un dérivé N-hydroxylé (N-acétyl-P-benzoquinone-imine). Le métabolite se fixe sur les protéines hépatiques par des liaisons covalentes très riches en énergie *covalent binding*. Ce métabolite est normalement inactivé par le glutathion du foie.

L'administration IV de précurseurs du glutathion tels que la N-acétylcystéine (Fluimucel®), capable de pénétrer dans les cellules, si elle est effectuée précocement (dans les premières heures de l'intoxication), pourrait prévenir la nécrose hépatique en empêchant la formation du métabolite et/ou, comme le glutathion, en l'inactivant.

Des réactions rénales (nécrose papillaire) et allergiques ont également été rapportées avec le paracétamol.

III. Les dérivés de la 4-aminoquinoléine

Ils sont représentés par la *floctafénine* (Idarac®), qui possède le noyau quinoléine, principal noyau formateur de la quinine, et un reste d'acide anthranilique. Son action analgésique serait légèrement supérieure à celle des salicylés. Il ne développe pas de propriétés anti-inflammatoires (malgré la présence de l'acide anthranilique dans sa structure), ni de propriétés antipyrétiques.

Ce produit peut provoquer des troubles vestibulaires et des intolérances digestives dès les doses thérapeutiques de 0,5 à 1 g • j⁻¹.

Des réactions allergiques (érythème, lipothymie, néphrite interstitielle, œdème de Quincke, voire *choc anaphylactique*) sont rares, mais elles sont croisées avec tous les dérivés de la série.

La symptomatologie des réactions allergiques est constituée par la survenue de fourmillements au niveau des paumes des mains ou de la plante des pieds, associés à des rougeurs brusques du visage et du décolleté, des picotements laryngés et une sensation de malaise. La survenue de ces symptômes allergiques lors d'une prise antérieure de dérivés de la 4-aminoquinoléine contre-indique formellement la reprise du traitement par la floctafénine.

NB : L'utilisation de la floctafénine est contre-indiquée :

— en cas d'accidents antérieurs d'hypersensibilité aux dérivés du noyau quinoléine, en cas d'insuffisance cardiaque et en cas de cardiopathies ischémiques ;

— en association aux α -bloquants qui, en cas de choc, compromettent l'efficacité de l'adrénaline.

IV. Le néfopam (Acupan®)

D'utilisation parentérale (IM profonde, IV lente), le néfopam peut s'utiliser dans toutes les affections douloureuses. Son mécanisme d'action le distingue des autres analgésiques, puisqu'il est basé sur l'inhibition du recaptage des aminés biogènes suivantes :

— la sérotonine, ce qui explique son action thérapeutique ;

— la noradrénaline, ce qui explique ses effets tachycardisants et hypertenseurs.

Il faut signaler que le néfopam possède également une action anticholinergique responsable d'une sécheresse buccale, de tachycardie, de rétention urinaire, de glaucome...

Des effets indésirables centraux, dose-dépendants, du type vertige, euphorie et dépression respiratoire ont également été signalés.

Enfin, il faut signaler la majoration de ses effets atropiniques lors de son association avec d'autres atropiniques tels que les antispasmodiques neurotropes, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antidépresseurs imipraminiques, les neuroleptiques phénothiaziniques, les antihistaminiques H₁ et un anti-arythmique : le disopyramide.

Place des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à posologie réduite dans l'arsenal analgésique

En dehors des réactions immunoallergiques, il est possible d'établir, pour chaque médicament, une corrélation étroite entre la posologie utilisée et le développement des effets indésirables. Les AINS n'échappent pas à cette règle. En effet, l'utilisation des AINS peut être responsable d'effets indésirables tels que des lésions de la muqueuse digestive, une atteinte hépatique et rénale, une atteinte des lignées sanguines, des troubles de l'audition... (voir chapitre : *Les anti-inflammatoires*). Or, la fréquence d'apparition de ces accidents et leur sévérité sont directement proportionnelles aux

posologies employées. A titre d'exemple, rappelons que la toxicité nerveuse centrale des salicylés ne se développe que lorsque la salicylémie atteint environ $200\mu\text{g mL}^{-1}$ à la suite d'une forte posologie, 5 g *per os*, 1. g en IV. De telles concentrations peuvent par ailleurs être à l'origine de réactions hémorragiques par une action anti-vitamine K.

Ces constatations soulignent l'intérêt de l'utilisation des médicaments aux posologies modérées à condition, bien évidemment, que la réduction de la dose permette au médicament d'atteindre son seuil d'efficacité thérapeutique.

Or, pour les médicaments aux effets multiples, le développement de chaque effet thérapeutique peut être corrélé à une posologie donnée. C'est le cas de l'acide acétylsalicylique (Aspirine⁰⁰) qui développe des effets :

- antiagrégants plaquettaires aux posologies de 160 à $250\text{ g} \cdot \text{j}^{-1}$;
- analgésiques et antipyrétiques aux posologies de 1 à $2\text{ g} \cdot \text{j}^{-1}$;
- anti-inflammatoires aux posologies de 2 à $3\text{ g} \cdot \text{j}^{-1}$;
- antirhumatismaux aux posologies $>$ à $3\text{ g} \cdot \text{j}^{-1}$.

C'est le cas également de l'ibuprofène (Nurofen®) qui développe des effets anti-inflammatoires aux posologies supérieures à $1\ 200\text{ g} \cdot \text{j}^{-1}$; alors que ses effets analgésiques se développent pour seulement 200 à 400 mg par prise, 3 ou 4 fois par jour.

L'utilisation d'une posologie faible (Nurofen® 200 mg) semble donc répondre aux deux exigences que sont :

- le maintien de l'efficacité analgésique. Cependant, à cette dose, il n'y a pas d'effets anti-inflammatoires. La question qui se pose est de savoir s'il y a des douleurs dentaires d'origine non inflammatoire ;
- la réduction de la fréquence des effets indésirables.

Il est dès lors légitime d'admettre une nouvelle famille d'analgésiques à classer parmi les analgésiques de niveau 1. Nous prendrons comme exemple l'ibuprofène (Nurofen® 200 mg) dont nous détaillerons brièvement les caractéristiques.

I. Cinétique

Par administration orale, les concentrations sériques maximales sont atteintes au bout d'environ 1 h 30, chez l'adulte sain, elles sont proportionnelles à la dose (C_{max} moyenne $17 \pm 3\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ pour la dose de 200 mg et $30 \pm 5\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ pour la dose de 400 mg).

La fixation à l'albumine plasmatique est importante (99 %), le volume de distribution faible ($0.15\text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$). La distribution intéresse essentiellement le secteur extracellulaire. Ainsi, dans le liquide synovial, on le retrouve avec des concentrations stables entre la deuxième et la huitième heure après la prise, la C_{max} synoviale étant environ égale au tiers de la C_{max} plasmatique. Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par des femmes allaitantes, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans le lait est inférieure à 1 mg par 24 heures.

Les biotransformations hépatiques qui s'effectuent par hydroxylation, carboxylation et glu-curoconjugaison intéressent 90 % du produit qui quitte l'organisme par la voie rénale. Une élimination fécale est également signalée.

La demi-vie est de 2 heures, elle n'est que faiblement modifiée chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique. L'administration de l'ibuprofène chez ces sujets ne justifie donc pas de réduction posologique.

II. Mécanisme

Son mécanisme d'action analgésique est basé sur ses effets antiprostaglandines. Rappelons le rôle des prostaglandines (à la suite d'un stimulus douloureux) dans la transmission de l'influx nociceptif (voir chapitre : *Les analgésiques*).

III. Applications cliniques

A. Indications

L'ibuprofène (Nurofen® 200 mg) est utilisé en médecine générale dans le traitement des céphalées, des affections fébriles et douloureuses de l'appareil locomoteur, dans les douleurs gynécologiques (dysménorrhées). En odontologie, ce produit est indiqué dans le traitement des douleurs à composante non inflammatoire (carie de Collet) et n'a pas d'intérêt dans les douleurs d'origine inflammatoire (douleurs gingivales, postextractionnelles et dans celles des périoro-narites). Cependant, l'augmentation posologique permet de traiter les douleurs d'origine inflammatoire mais dans ce cas, il ne faut plus parler des AINS faiblement dosés et l'utilisation d'un AINS quel qu'il soit peut mener au même résultat.

B. Incidents - Accidents - Effets indésirables

Aux posologies faibles, de rares réactions allergiques (urticaire, rhinite, œdème de Quincke, choc anaphylactique, syndrome de Stevens-Johnson), hématologiques (neutropénie, thrombo-cytopénie, agranulocytose, anémie aplastique), rénales (insuffisance rénale fonctionnelle), hépatiques (cytolyse et cholestase réversibles avec augmentation des phosphatases alcalines) ont été rapportées. Les autres accidents sont dose-dépendants et ne se développent qu'aux posologies élevées. Citons :

— les accidents digestifs : si des lésions digestives sont susceptibles de survenir pour des posologies élevées (supérieures à 1 200 mg), des posologies analgésiques ne semblent pas induire davantage de lésions que les placebos ;

— les accidents hépatiques : l'augmentation des transaminases aux posologies fortes, 1 200 à 2 400 g • j⁻¹, lors de traitements prolongés est plus faible et moins fréquente qu'avec l'aspirine ;

— l'inhibition de l'agrégation plaquettaire : elle n'est observée qu'aux doses supérieures à

1 g. j⁻¹ et peut être responsable de la survenue d'une crise d'asthme. Enfin, en cas de grossesse, éviter, par prudence, l'utilisation de l'ibuprofène au premier trimestre (bien qu'aucune tératogénicité n'ait été observée), et au cours du troisième trimestre en raison :

- D'une augmentation de la durée de la gestation d'environ 1 semaine ;
- D'une augmentation de la durée du travail ;
- D'une hémorragie chez la mère en période per-partum.

C. Contre-indications et interactions médicamenteuses

Elles sont identiques à celles de l'aspirine et autres AINS (voir chapitre : *AINS*).

Analgésiques de niveau 2

Il s'agit, en dehors de la nora d'analgésiques associant des substances de niveau 1 à des dérivés morphiniques mineurs non toxicomanogènes, codéine ou dextropropoxyphène. Ces derniers, utilisés seuls, respectivement comme antitussif (Néo-Codion®) et analgésique (Antal-vie®), présentent peu d'affinité pour les récepteurs morphiniques (I (récepteurs dont la stimulation est responsable de l'effet analgésique des morphiniques) et sont donc faiblement analgésiques.

Leur association aux analgésiques de niveau 1, notamment aux salicylés et au paracétamol, peut, cependant, accroître leurs effets analgésiques.

I. Différentes associations

De telles associations se retrouvent dans de nombreuses spécialités utilisant :

— soit *le dextropropoxyphène* avec :

- le paracétamol, dans le Di-Antalvic®,
- le paracétamol et l'acide acétylsalicylique dans le Propofan® qui contient également de la chlorphénamine capable de bloquer les effets de l'histamine, médiateur douloureux;

— soit *la codéine* avec :

- le paracétamol, dans le Codoliprane®, le Lindilane®, l'Effergal® codéine,
- l'aspirine et le paracétamol dans la Véganine®,
- le paracétamol et la noramidopyrine, dans le Salgydal®,
- l'antipyrine ou phénazone dans la Migralgine®.

II. Mécanisme d'action

Comme la morphine et les analgésiques majeurs, le dextropropoxyphène et la codéine se fixent sur les récepteurs localisés dans la corne dorsale de la moelle, dans le tronc cérébral, dans le thalamus et dans le système limbique.

Leur fixation au niveau des récepteurs :

— de la corne dorsale de la moelle, inhibe la libération de la substance P (*pain substance*), interrompant ainsi la transmission centrale de l'influx nociceptif ;

— du tronc cérébral, active les fibres inhibitrices, sérotoninergiques, bulbospinales. Ce type d'inhibition, bien que modéré avec les morphiniques mineurs, potentialise l'action des analgésiques de niveau 1 dont le mécanisme d'action est décrit dans le chapitre correspondant.

Selon l'OMS, la puissance d'effet analgésique est plus grande lors de l'association des analgésiques de niveau 1-codéine que lors de l'association des analgésiques de niveau 1-dextropropoxyphène.

III. Applications cliniques

A. Indications

Elles sont les mêmes que pour les analgésiques de niveau 1, mais la synergie analgésique entre deux principes actifs (codéine et paracétamol par exemple) fait des analgésiques de niveau 2 un traitement plus efficace vis-à-vis des douleurs dentaires.

B. Incidents - Accidents

Aux effets indésirables propres à chacun des analgésiques du niveau 1 (salicylés ou paracétamol) constituant la spécialité, il faut ajouter les effets indésirables, selon les cas, de :

— la codéine :

- effets centraux : somnolence, vertiges,
- effets périphériques : constipation, bronchospasme,
- effets mixtes : vomissement ;

— du dextropropoxyphène :

- effets centraux : voir codéine,
- effets périphériques : aux effets périphériques de la codéine, il faut ajouter la survenue :

- d'une hépatite cholestatique, aggravée par la présence du paracétamol,
- d'une hypoglycémie grave.

C. Contre-indications

Elles tiennent compte de celles des salicylés et du paracétamol :

- sensibilité à la codéine et au dextropropoxyphène ;
- insuffisance hépatocellulaire ;
- enfant de moins de 15 ans.

Les anti-inflammatoires

D. Frassati⁵, Q Timour

⁵ Médecin assistant, CH Le Vinatier, Lyon.

Conséquence d'une agression tissulaire de nature variée, physique (pression, rayons X ou ultra-violets), chimique (formol, nitrate d'argent, chloroforme), bactérienne traumatique..., l'inflammation passe schématiquement par deux phases : l'une précoce (vasculaire), l'autre tardive (cellulaire).

La phase précoce, vasculaire, se caractérise par une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire, responsables du passage dans les espaces interstitiels de l'eau, de protéines (albumine, globulines), de cellules (polynucléaires, monocytes, lymphocytes) et de fibrinogène. Les médiateurs de cette phase sont représentés par les kinines (bradykinine notamment), l'histamine, les prostaglandines, les leucotriènes.

La phase tardive, cellulaire, se caractérise par l'infiltration cellulaire avec afflux de polynucléaires, de monocytes et de macrophages. Ces cellules phagocytent les éléments phlogogènes, mais la libération des enzymes protéolytiques et hydrolytiques de leurs lysosomes entretient l'inflammation.

Dès lors, cette dernière justifie un traitement basé sur l'utilisation d'anti-inflammatoires, substances capables de freiner la cascade des événements de la réaction inflammatoire et de faire disparaître ses conséquences : la chaleur, la rougeur, le gonflement et la douleur.

Deux groupes de substances peuvent prétendre avoir de tels effets : on distingue, en fonction de leur nature chimique, anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) et non stéroïdiens (AINS).

■ **Anti-inflammatoires stéroïdiens : AIS**

Le principal représentant des stéroïdes est, chez l'homme, l'hydrocortisone (cortisol), sécrétée par la zone fasciculée interne du cortex surrénal sous le contrôle de *Yadrenocorticotrophic hormone* (ACTH). Cette dernière voit sa sécrétion :

- inhibée par le cortisol libre ;
- stimulée par un principe d'origine hypothalamique, le *corticotrophin releasing factor* (CRF).

La sécrétion de CRF varie en sens inverse des taux sanguins du cortisol et de l'ACTH, ce qui indique un contrôle réciproque entre ces produits. En dehors du cortisol, hormone naturelle, il existe actuellement des dérivés de synthèse appelés généralement glucocorticoïdes en raison de leur action glucidique dominante. Ces substances présentent trois effets thérapeutiques distincts :

- en tant que dérivés du cortisol, elles constituent une partie du traitement substitutif des insuffisances surrénaliennes ; le cortisol est à cet effet la substance de choix en raison de son activité minéralocorticoïde ;
- du fait de leur action immunodépressive, elles sont utilisées dans toutes les affections de nature immune depuis le choc anaphylactique jusqu'à la transplantation d'organes ;
- en tant qu'anti-inflammatoires actifs sur tous les types et à tous les stades de l'inflammation, elles pourraient constituer le traitement de toutes les affections inflammatoires, mais leurs nombreux effets secondaires, notamment lors d'un traitement

prolongé, en limitent la prescription.

1 Différentes substances

A. Les corticoïdes naturels

1. Cortisol (Hydrocortisone®)

Libéré par le cortex surrénal à raison de 20 mg j^{-1} , la sécrétion du cortisol obéit à un rythme circadien : maximale à l'aube (taux sanguin $10 \sim 25 \mu\text{g} \cdot 100 \text{ mL}^{-1}$ de plasma), la sécrétion est faible la nuit (inférieure à $5 (\mu\text{g} \cdot 100 \text{ mL}^{-1})$ de plasma), ce qui explique l'exagération des processus inflammatoires au cours du nyctémère. Le cortisol naturel et l'hydrocortisone se fixent dans le sang aux protéines plasmatiques, notamment à la transcortine ou *cortisol-binding ((lobuline (CBG), qui est une oc-2 globuline d'origine hépatique.*

La présence dans le sang d'autres stéroïdes hormonaux retentit sur cette fixation protéique pi peut entraîner :

- par les œstrogènes, une augmentation des concentrations plasmatiques de la transcortine elle-même, sans qu'il y ait d'augmentation des taux du cortisol libre. En revanche, les œstrogènes, en se fixant sur les récepteurs cytosoliques, diminuent l'activité du cortisol et ses effets indésirables. C'est ainsi qu'après la ménopause, la réduction des taux d'œstrogènes est suivie d'une augmentation des effets indésirables des corticoïdes, notamment l'ostéoporose, traitée par de faibles doses d'œstrogènes ;

— par la progestérone, une augmentation des taux du cortisol libre est en revanche notée. Ce phénomène qui s'observe pendant la grossesse n'est toutefois pas suivi d'augmentation d'activité du cortisol, car la progestérone occupe également des récepteurs cytosoliques, empêchant ainsi le cortisol d'agir. Il y a donc une réduction d'activité du cortisol, ce qui explique une certaine résistance des femmes enceintes à la corticothérapie.

La demi-vie plasmatique du cortisol est faible : 90 à 120 minutes. Cette brièveté de la demi-vie est le fait d'une réduction hépatique de la fonction cétone et de la double liaison, conduisant à l'apparition d'un métabolite hydrosoluble, le tétrahydrocortisol, qui s'élimine par les reins sous forme de composés sulfo et glycuronoconjugués. Ce métabolite appartient au groupe des 17-hydroxycorticostéroïdes (17-OHCS).

Au cours de traitements corticoïdes, il y aura une inhibition de la sécrétion de *corticotrophin releasing factor* (CRF) et d'ACTH hypophysaire.

A long terme, cela entraînera une atrophie des corticosurrénales et une inhibition de la riposte hypothalamo-hypophysaire en cas de stress.

2. ACTH : Synacthène® et Synacthène® Retard, injectés en IM

Leur action dure respectivement 8 et 24 heures. L'injection IV est possible pour le Synacthène®. En raison de sa nature polypeptidique, des accidents de type choc anaphylactique sont possibles, mais les risques sont moindres avec cette corticostimuline de synthèse qu'avec l'hormone extractive.

L'action anti-inflammatoire de l'ACTH est due à la libération dans le sang de l'hydrocortisone accumulée dans la glande, mais cela n'explique pas la longue durée

d'action qui mettrait en cause :

— la stimulation de la synthèse du cortisol objectivée par la réduction des taux de cholestérol (précurseur de synthèse), et d'acide ascorbique (indispensable à cette synthèse)

Pharmacologie spéciale

— le développement de la zone fasciculée du cortex surrénal, entraînant ainsi l'hypertrophie de la glande ou combattant son atrophie après l'hypophysectomie ou après l'inhibition de sa propre sécrétion.

Le tétracosactide (Synacthène®) stimule la sécrétion des hormones cortico-surréaliennes naturelles comme :

— les glucocorticoïdes, qui assurent une corticothérapie endogène ;

— les minéralocorticoïdes, dans les premiers jours du traitement seulement ;

— les androgènes et œstrogènes protéino-anabolisants.

B. Les corticoïdes de synthèse

L'action anti-inflammatoire de la cortisone et de son dérivé 11-hydroxylé, le cortisol, est étroitement liée aux effets métaboliques. La dissociation de ces actions a été espérée dans la mise au point des corticoïdes de synthèse qui exercent en réalité, en dehors de leur action sur le métabolisme hydrominéral, pratiquement les mêmes effets secondaires, représentés essentiellement par l'apparition de diabète et d'une insuffisance corticosurrénalienne du fait de la dépression de l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien. Cependant, le retentissement sur le métabolisme hydrominéral a été amélioré avec les produits de synthèse suivants.

1. Les corticoïdes à action systémique

Ce sont :

— la prednisolone (Hydrocortancyl®, Solupred®) dans laquelle l'activité glucocorticoïde se trouve accrue ;

— la méthylprednisolone (Médrol®, Dépomédrol®, Solumédrol®) dans laquelle l'activité minéralocorticoïde (aldostérone-like) est réduite ;

— la dexaméthasone (Décadron®, Dectancyl®), la bétaméthasone (Betnesol®, Célestène®), dans lesquelles l'activité anti-inflammatoire a augmenté et l'action aldostérone-like a presque disparu.

Par rapport au cortisol, tous ces produits se fixent moins à la transcortine et sont métabolisés plus lentement par le foie. Ces deux phénomènes sont à l'origine de leur distribution plus rapide et plus complète dans les espaces extracellulaires.

2. Les corticoïdes à action locale

Les principaux stéroïdes topiques sont :

— en aérosol :

- le dipropionate de bétaméthasone (Diprosone®, Diprostène®),

- l'isonicotinate de dexaméthasone (Auxisone®), aérosol doseur utilisé dans l'asthme ;

— en pommade :

- le fluocortolone (Ultralan®, Ultralanil®),

- la dexaméthasone (Dectancy® crème), indiquée dans les dermatoses corticosensibles (eczéma de contact, dermatite atopique, lichénification).

II. Actions

A. Action métabolique

L'action métabolique du cortisol et des corticoïdes de synthèse est du type permissif, puisqu'elle passe par la stimulation de voies métaboliques préexistantes.

Ces effets, en rapport avec la synthèse protéique, s'exercent essentiellement sur le métabolisme énergétique, et se traduisent par une hausse de la glycémie grâce à la stimulation de la néoglycogénèse.

L'accroissement de la glycémie ainsi obtenu stimule à son tour la sécrétion d'insuline, ce qui conduit au dépôt de lipides, notamment au niveau de la face et du tronc, et explique l'obésité faciotronculaire qui suit et caractérise la corticothérapie.

Le cortisol et certains corticoïdes de synthèse (prednisolone) exercent également une action (du type minéralocorticoïde qui se traduit par l'augmentation de la réabsorption tubulaire des Ions Na^+ (risque d'hypernatrémie, donc HTA et œdèmes) et la fuite urinaire des ions K^+ (hypokaliémie) et des ions H^+ (alcalose).

Enfin, les corticoïdes entraînent une négativation du bilan calcique en rapport avec la réduction de l'absorption intestinale et de la réabsorption tubulaire rénale du calcium. L'hypocalcémie ainsi provoquée favorise l'hypersécrétion de parathormone, ce qui explique la résorption osseuse. L'ostéoporose, une des complications de la corticothérapie, s'observe également en cas d'hypercorticisme (maladie de Cushing).

B. Action anti-inflammatoire, ses mécanismes

Les corticoïdes, naturels et synthétiques, exercent une puissante action anti-inflammatoire, mais qui, non dissociée des effets secondaires, expose à des complications métaboliques et de dépression de l'axe hypothalamo hypophyso surrénalien.

Les corticoïdes combattent l'inflammation, quelle que soit :

- son étiologie (chimique, physique, microbienne, traumatique, allergique...);
- son évolution (aiguë, chronique);
- sa localisation (tégumentaire, muqueuse, viscérale, ostéoarticulaire...).

Quant au mécanisme, plusieurs théories tentent d'expliquer l'action anti-inflammatoire des corticoïdes qui pourraient :

- limiter la dilatation des capillaires et l'augmentation de leur perméabilité en combattant les effets de la bradykinine;
- diminuer la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes, soit en inhibant l'action de la phospholipase membranaire, soit en induisant la synthèse de lipomoduline qui en est l'inhibiteur physiologique (*fig. 1*);
- exercer une action métabolique, essentiellement sur les protéides; l'accélération du catabolisme (ou le défaut de l'anabolisme) de ces derniers par les corticoïdes peut retentir sur l'inflammation;

- soit directement, en empêchant la prolifération de fibroblastes et l'élaboration des fibres du tissu conjonctif,
- soit indirectement, par l'intermédiaire des anticorps dont le taux sanguin fléchit.

Le mécanisme intime d'action des corticoïdes est identique à celui des autres stéroïdes hormonaux et passe par trois étapes :

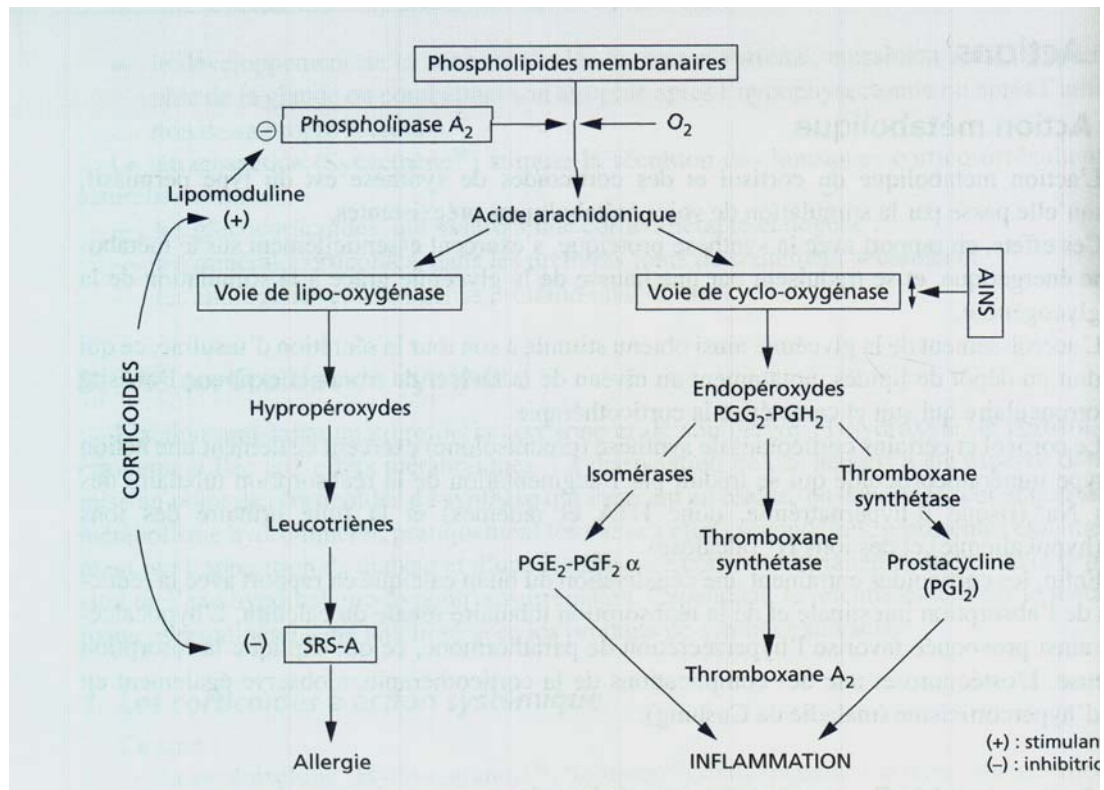


Figure 1. Mécanisme d'action des corticoïdes et des AINS.

1. La traversée de la membrane cytoplasmique par le cortisol libre ;
2. La fixation sur le récepteur intracytoplasmique et la migration du corticoïde à l'intérieur du noyau ;
3. La formation, à partir d'un DNA, d'un RNAm qui quitte le noyau et induit dans le cytoplasme la synthèse d'une protéine spécifique responsable de l'activité biologique des corticoïdes.

NB : Le pouvoir anti-inflammatoire des corticoïdes de synthèse est également lié à leur affinité pour les mêmes récepteurs intracytoplasmiques. Ce phénomène explique que l'utilisation des corticoïdes exogènes renforce l'action du cortisol devenu inefficace pour prévenir ou traiter les processus inflammatoires. Cependant, l'action des corticoïdes ne se limite pas à un territoire ou à un groupe de tissus ou de cellules, elle s'étend au territoire sain non concerné par le processus pathologique et explique la survenue des effets secondaires. Dès lors, l'intérêt de la corticothérapie locale devient évident.

C. Maladies atopiques et corticothérapie

De support génétique, les maladies atopiques (eczéma, rhinite allergique, asthme) présentent sur le plan physiopathologique deux anomalies, immunologiques et métaboliques.

1. Anomalies immunologiques

Le dépôt d'une quantité infime d'antigènes au niveau d'une surface muqueuse d'un sujet «topique déclenche la synthèse d'une quantité importante d'anticorps IgE qui se fixent sur les mastocytes et provoquent la libération des médiateurs à l'origine de la réaction allergique. Ces médiateurs sont :

—préformés et immédiatement libérés après l'activation des mastocytes (histamine, facteurs chimotactiques pour les éosinophiles et les neutrophiles). *Ces médiateurs qui sont responsables de la phase immédiate de la réaction allergique sont insensibles à l'action des corticoïdes (fig. 2) ;*

—préformés et libérés après quelques heures (infiltration par les polynucléaires), ces médicaments sont responsables de la migration cellulaire et interviennent dans la phase semi-retardée de la réaction allergique. *La migration cellulaire ainsi provoquée est inhibée par les corticoïdes ;*

— formés secondairement et ils sont représentés par :

- la bradykinine,
- le platelet aggregating factor (PAF),

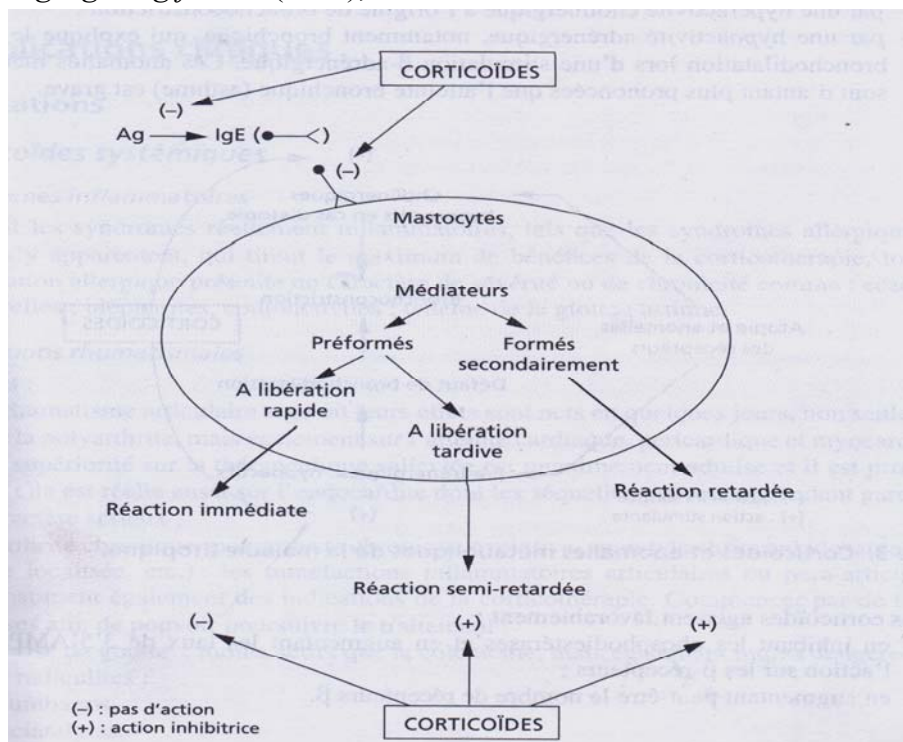


Figure 2. Corticoïdes et anomalies immunologiques de la maladie atopique

- les produits de dégradation de l'acide arachidonique en rapport avec la voie de la lipo-oxygénase : leucotriènes et notamment leucotriènes LD₄ et LE₄ qui forment la *slow reacting substance of anaphylaxis* (SRS-A),
- *L'inflammatory factor of anaphylaxis* (IFA).

La libération de ces médiateurs, qui est à l'origine de la phase retardée de la réaction allergique, est déclenchée par la dégranulation des mastocytes. *Les corticoïdes inhibent la réaction retardée en induisant la synthèse de la lipomoduline qui est l'inhibiteur naturel de la phospho-lipase A2 (diminuant ainsi la synthèse de SRS-A [voir fig. 71]).*

NB : Les AINS qui n'inhibent que la cyclo-oxygénase n'ont pas d'action inhibitrice sur la réaction retardée, ce qui suggère que les prostaglandines formées sous l'effet de la cyclooxygénase n'interviennent pas ou peu dans la phase retardée.

Les corticoïdes n'entravent nullement ni la synthèse des IgE ni leur fixation mastocytaire.

2. Anomalies métaboliques

Chez l'atopique, des anomalies de réactions adrénergiques et cholinergiques ont été constatées (fig. 3). Ces anomalies se traduisent :

- par une hyperactivité cholinergique à l'origine de bronchoconstriction ;
- par une hypoactivité adrénergique, notamment bronchique, qui explique le défaut de bronchodilatation lors d'une stimulation B-adrénergique. Ces anomalies métaboliques sont d'autant plus prononcées que l'atteinte bronchique (asthme) est grave.

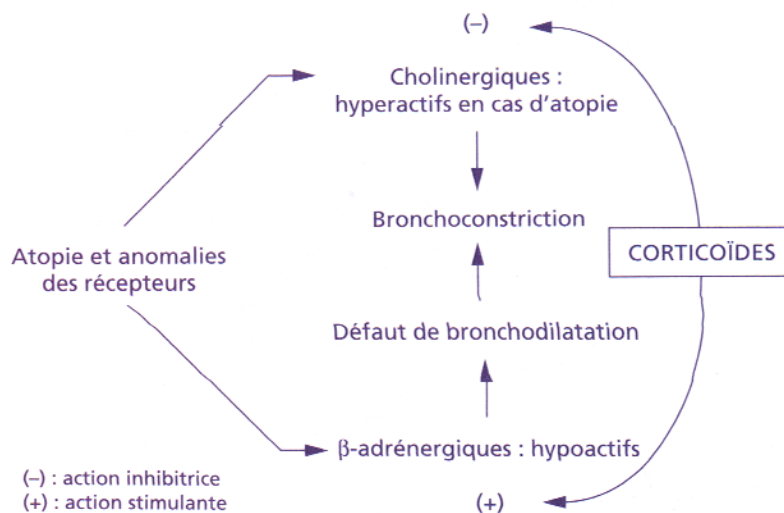


Figure 3. Corticoïdes et anomalies métaboliques de la maladie atopique.

Les corticoïdes agissent favorablement :

- en inhibant les phosphodiéstérases et en augmentant les taux de 3'5'AMPc et donc l'action sur les β -récepteurs ;
- en augmentant peut-être le nombre de récepteurs β.

D. Corticothérapie et sécrétions endocriniennes de la femme

1. Les œstrogènes

Le rôle protecteur des œstrogènes, bien connu actuellement, est lié à leur fixation sur les récepteurs cellulaires des corticoïdes. Cette fixation protège effectivement certains organes et le (Issu osseux d'une stimulation cortisolique trop intense. La preuve en est donnée :

- par la survenue d'ostéoporose post-ménopausique liée à la réduction de la synthèse des œstrogènes et, en conséquence, à la suppression de leur effet protecteur ;
- par l'efficacité du traitement de l'ostéoporose ainsi produite par les petites doses d'œstrogènes.

2. La progestérone

La formation de complexes inactifs s'observe également lors de la fixation de la progestérone aux récepteurs cellulaires des corticoïdes (rappelons l'augmentation de la fraction libre des corticoïdes plasmatiques par la progestérone). Cela expliquerait la résistance aux corticoïdes durant le dernier tiers de la grossesse.

III. Applications cliniques

A. Indications

1. Corticoïdes systémiques

i) Syndromes inflammatoires

Ce sont les syndromes réellement inflammatoires, tels que les syndromes allergiques ou ceux qui s'y apparentent, qui tirent le maximum de bénéfices de la corticothérapie, lorsque l'inflammation allergique présente un caractère de sévérité ou de chronicité comme : eczémas, prurits rebelles ; blépharites, conjonctivites ; œdème de la glotte ; asthme.

b) Affections rhumatismales

Ce sont :

- le rhumatisme articulaire aigu où leurs effets sont nets en quelques jours, non seulement sur la polyarthrite, mais également sur l'atteinte cardiaque, péricardique et myocardique. La supériorité sur la thérapeutique salicylée est unanimement admise et il est probable qu'elle est réelle aussi sur l'endocardite dont les séquelles peuvent cependant garder un caractère sérieux ;
- l'arthrite chronique (polyarthrite chronique évolutive, spondylarthrite ankylosante, arthrite localisée, etc.) : les tuméfactions inflammatoires articulaires ou para-articulaires constituent également des indications de la corticothérapie. Commencer par de faibles doses afin de pouvoir poursuivre le traitement ;
- la crise de goutte : moins actifs que la colchicine, mais également moins dangereux ;
- les radiculites :
 - lumbagos,
 - Sciatalgies,
 - Névralgies
 - Cervicobrachiales, etc

c) *Autres inflammations*

Enfin, les corticoïdes sont également mis à profit dans le traitement de l'inflammation :

- liée à des agents chimiques : produits irritants, piqûres d'insectes, etc. ;
- liée à des agents physiques : brûlures ;
- d'origine microbienne ou virale : pour hâter, par exemple, la résorption de l'épanchement dans les pleurésies ou dans les péricardites ;
- de la sphère buccodentaire, rebelle aux autres anti-inflammatoires.

d) *Applications odontologiques*

• Indications

En odontologie, les corticoïdes peuvent être prescrits en cas :

- d'inefficacité ou d'efficacité médiocre des AINS particulièrement lors des traumatismes opératoires étendus.

Remarque : le défaut d'efficacité des AINS peut être objectivé par la persistance des signes locaux d'œdème et éventuellement de la fièvre et une consommation accrue d'analgésiques.

— de contre-indications des AINS représentées par :

- grossesse et allaitement, enfant de moins de 15 ans, à l'exception des salicylés et du piroxicam (Feldène®),
- maladies ulcéreuses digestives, sauf sous couverture de misoprostol, Raniplex® ou Zoltum® (voir corticoïdes),
- hémopathies hémorragiques, quelles qu'elles soient,
- asthme à l'aspirine qui contre-indique la prise de tous les AINS,
- insuffisance rénale ou hépatocellulaire sévère,
- prise simultanée d'anticoagulants (Sintrom®, Coumadine®), antidiabétiques *per os* (Diabinèse®, Dolipol®), anticancéreux, antifoliques (Méthotrexate®, Ledertrexate®) ou de sels de lithium (Neurolithium®).

Dans de telles conditions, les corticoïdes peuvent être employés :

- à titre préventif : avant un acte chirurgical majeur (extraction de dents incluses, chirurgie parodontale et implantologique) ;
- à titre curatif : inflammations postchirurgicales (extraction de dents incluses, chirurgie parodontale et implantologique) et toutes autres réactions inflammatoires, quelle qu'en soit l'origine.

• Protocole d'administration des corticoïdes

Choix de la molécule : la production de cortisol par les surrénales suit un rythme nyctéméral régulier. Le taux de cortisol atteint son maximum vers 6 heures du matin et décroît progressivement durant la journée pour atteindre son taux le plus faible vers minuit. De ce fait, la dépression physiologique de l'axe hypothalamo –hypophyso surrénalien est importante le matin et l'apport d'un corticoïde endogène ne peut guère

l'aggraver. La conduite de prescription consiste donc à administrer un produit d'action intermédiaire, par exemple la méthylprednisolone (Médrol®) en dose unique le matin.

NB : Ce phénomène de sécrétion nyctémérale du cortisol étant lié à l'alternance des périodes de veille et de sommeil, il faut injecter le produit le soir chez les individus qui travaillent la nuit et de façon permanente.

Les produits à action courte tels que l'hormone naturelle, le cortisol (hydrocortisone®) et Non dérivé la cortisone ne sont pas utilisés dans le traitement de l'inflammation mais comme traitement substitutif de l'insuffisance corticosurrénale et dans la thérapeutique d'urgence des «Mats de choc.

Les corticoïdes à action prolongée, bétaméthasone (Betnesol®), dexaméthasone (Dectaneyl®) ont une demi-vie biologique longue de l'ordre de 36 à 54 heures et sont, de ce fait, difficilement maniabiles, sur le plan posologique, pour un traitement de courte durée.

Mode d'administration : la molécule choisie, de préférence un dérivé d'action intermédiaire, sera administrée de la façon suivante :

- prednisolone (Solupred®), en prise unique matinale :
 - chez l'adulte : 2 comprimés de 20 mg par jour pendant 4 jours,
 - chez l'enfant : 0,5 à 1 mg/kg/jour pendant 4 jours ;
- méthylprednisolone (Médrol®) : 2 comprimés de 4 mg par jour pendant 4 jours en une seule prise matinale.

Durée du traitement : ne pas dépasser 4 jours de traitement et l'arrêter brutalement le quatrième jour.

NB : Si la durée de la corticothérapie est inférieure à 7 jours, le traitement peut être interrompu brutalement.

2. Corticoïdes à action topique

ê) En aérosol, isonicotinate de dexaméthasone (Auxisone®), dipropionate de bédométhane (Aldédne® : 1 prise de 100 fig, 4 fois par jour)

Ils sont utilisés :

- dans le traitement d'entretien de :
 - l'asthme à dyspnée paroxystique, mal équilibré par les thérapeutiques usuelles,
 - l'asthme corticodépendant,
 - l'asthme sérieux de l'enfant ;
- dans les formes spasmodiques des bronchopneumopathies chroniques obstructives, bronchites asthmatiformes de l'enfant, toux et laryngotrachéites spasmodiques ;

Remarque : ces produits qui ne sont pas à utiliser dans la crise d'asthme isolée, sont contre-indiqués en cas de tuberculose pulmonaire évolutive, non traitée, et d'ulcère digestif en évolution, non traité.

b) *En pommade, fluocortolone (Ultralan®), Ultralanil®)*

Les indications se trouvent dans les dermatoses corticosensibles, en particulier eczéma de contact, dermatite atopique et lichénification.

NB : Acné et lésions ulcéreuses constituent les contre-indications de la corticothérapie.

B. Effets secondaires, incidents et accidents de la corticothérapie

L'immunosuppression explique le développement bactérien sous corticothérapie. Particulièrement à redouter en cas de tuberculose, cet accident nécessite une antibiothérapie de couverture, qui doit être de règle, lors de menaces infectieuses.

1. Effets métaboliques

a) *Syndrome de Cushing iatrogène*

Hypercorticisme métabolique, habituellement lié à une hypersécrétion d'ACTH, il se manifeste également lorsque la corticothérapie (hydrocortisone 100 mg. j⁻¹ ou des doses équivalentes de corticoïdes de synthèse) se prolonge au-delà de 2 semaines.

En dehors de l'aménorrhée et de l'hirsutisme, le syndrome se caractérise essentiellement par des troubles du métabolisme :

- des lipides avec adiposité faciotronculaire (redistribution des graisses des extrémités vers la face et le tronc) ;
- des protides avec :
 - ostéoporose costovertébrale douloureuse, du fait de la réduction de l'absorption du Ca²⁺ dont l'excrétion urinaire augmente simultanément,
 - atteinte de la croissance par atteinte des cartilages épiphysaires,
 - amyotrophie des membres, fragilité de la peau, vergetures, etc. ;
- des glucides avec diabète, en particulier chez les obèses et en cas d'antécédents diabétiques familiaux. Le diabète doit être équilibré par le régime et l'insuline.

Ces manifestations nécessitent un régime hypolipidique et hypoglucidique, mais hyperprotidique.

b) *Effets sur le métabolisme hydrominéral de type minéralocorticoïde*

Il se traduit par :

- une rétention sodique, surtout avec les corticoïdes naturels, avec pour conséquences :
 - prise de poids,
 - hypertension artérielle,
 - œdème périphérique,
 - risque d'OAP. Un régime hyposodique et dans certains cas l'apport de diurétiques s'avèrent nécessaires ;
- une déplétion potassique, avec tous les produits, responsables d'asthénie, de paresthésies, de constipation, nécessitant parfois un apport de sels de potassium, KCl en particulier, qui combat également l'alcalose, à craindre lors de la corticothérapie.

2. Toxicité digestive

D'apparition rapide ou tardive, la toxicité digestive se traduit par l'apparition d'ulcères, de siège essentiellement gastrique, mais également duodenal. Les perforations de la muqueuse digestive en cas d'ulcère préexistant sont également à craindre.

Ni dose-dépendants, ni voie d'administration-dépendants, ces ulcères ont pour mécanisme la réduction de l'anabolisme protidique et de la sécrétion de prostaglandines (cytoprotectrices) provoquée par les corticoïdes (voir chapitre : *Les analgésiques mineurs ou analgésiques de niveau 1*).

3. Freinage hypophysosurrénalien

Lors de corticothérapie prolongée durant plusieurs mois ou plusieurs années, il y a une réduction de la sécrétion du cortisol endogène. Ce phénomène, qui est particulièrement à redouter en cas d'arrêt brutal du traitement, conduit à l'insuffisance surrénalienne. L'arrêt de la corticothérapie doit donc être effectué de façon progressive, étalé sur plusieurs semaines.

Ce risque est à prendre en compte chez les nouveau-nés dont la mère a subi une corticothérapie.

4. Toxicité oculaire

D'apparition assez fréquente, la toxicité oculaire des corticoïdes se traduit par l'apparition de glaucome, de cataracte et d'un certain degré de dilatation pupillaire.

5. Toxicité hématologique

Elle se traduit par la lymphopénie et l'accroissement du nombre des polynucléaires.

6. Toxicité neuropsychique

Utilisés à forte dose, les corticoïdes peuvent provoquer des convulsions, des vertiges, des céphalées et une hypertension intracrânienne.

Chez l'enfant, l'hypertension intracrânienne peut provoquer un syndrome de pseudotumeur cérébrale (céphalées, vertiges, convulsions, paralysie du VI, etc.).

NB : Ces phénomènes toxiques s'observent également avec l'ACTH, capable, par ailleurs, de provoquer une mélanodermie.

C. Contre-indications

Elles découlent des effets secondaires et sont représentées par les ulcères gastroduodénaux, les troubles cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, HTA), les troubles métaboliques (diabète), l'ostéoporose, le glaucome et l'herpès de la cornée.

D. Interactions médicamenteuses

1. Interactions d'ordre cinétique

a) Synergique

Il y a interaction :

- du fait de la rétention hydrosodique, avec les aminés pressives ;
- du fait de l'hypokaliémie :
 - avec tous les médicaments ayant un impact sur le potassium :
 - anti-arythmiques de classe IA (quinidine), III (amiodarone, sotalol), IV (bépridil),

- coronarodilatateurs (lidoflazine, prénylamine),
- vasodilatateurs (fénoxédil, vincamine) ;
- avec les médicaments augmentant l'excrétion de potassium :
- kayexalate,
- diurétiques thiazidiques et de l'anse,
- minéralocorticoïdes,
- corticostimuline naturelle (ACTH) et de synthèse (tétracosactide),
- amphotéricine B (IV).

NB : Dans tous les cas, il y a un risque d'apparition de torsades de pointes.

b) Antagoniste

Il y a interaction :

— avec les inducteurs enzymatiques :

- barbituriques,
- primidone,
- phénytoïne,
- carbamazépine,
- rifampicine,
- griséofulvine ;

— du fait de la rétention hydrosodique, avec : antihypertenseurs et diurétiques.

2. Interactions d'ordre dynamique

Synergique, avec héparine et AVK, chez des patients présentant une fragilité capillaire. Antagoniste, avec antidiabétiques (insuline, sulfamides, biguanides), du fait de l'action hyperglycémiante.

3. Interactions complexes

Avec vaccins vivants atténués (DT, polio, etc.).

■ *Anti-inflammatoires non stéroïdiens : AINS*

Les AINS regroupent des substances de structures très hétérogènes, toutes capables, cependant, de freiner la cascade des événements de la réaction inflammatoire à différents niveaux : chaleur, rougeur, et finalement gonflement et douleur.

Représentés par les salicylés (voir chapitre : *Les analgésiques mineurs ou analgésiques de niveau I*), les indoliques, les pyrazolés, les dérivés de l'aniline, les dérivés de l'acide dichloro-phénylacétique et les oxicams, les AINS s'opposent aux cortisoniques par l'absence d'effets hormonaux, mais partagent l'un de leurs inconvénients : *les processus inflammatoires, voire ulcéreux de la muqueuse digestive.*

I. Classification

Les différentes familles, leurs principaux représentants et leurs posologies usuelles sont représentés dans le *tableau I*.

II. Cinétique

A. Voies d'administration

Susceptibles d'une administration parentérale (kétoprofène, diclofénac) ou locale (oxyphen-butazone), les AINS sont cependant utilisés habituellement par la voie digestive, entérale et/ou rectale.

Du fait du caractère acide faible des AINS (pKa compris entre 3,5 et 5), une fraction importante de la dose administrée est absorbée. L'effet de premier passage hépatique étant par ailleurs insignifiant, la presque totalité de la fraction absorbée gagne la circulation systémique où les concentrations maximales sont atteintes 1 à 2 heures après l'administration. Les taux sanguins maximaux ne sont cependant atteints qu'au bout de 3 à 5 heures pour les dérivés à libération prolongée (Profénid LP®, Voltarène LP®), dont des concentrations plasmatiques mesurables persistent pendant plus de 12 heures.

L'administration rectale, sous forme de suppositoires, possible pour la plupart de ces substances, permet l'atteinte rapide de concentrations sériques maximales (entre 30 et 60 minutes selon la substance utilisée), mais se heurte cependant à une biodisponibilité inférieure à celle obtenue par la voie orale.

L'administration IM donne lieu à une résorption rapide, suivie d'un effet thérapeutique qui ne se manifeste généralement moins de 30 minutes après l'injection.

B. Distribution

Très fortement liés aux protéines plasmatiques (90 % pour les dérivés de l'aniline, 99 % pour les autres), les AINS ont de ce fait un volume de distribution très réduit (de l'ordre de 0,2 L·kg⁻¹).

La distribution se fait préférentiellement dans les foyers inflammatoires et les liquides synoviaux où les concentrations sont plus élevées que celles trouvées dans le sang.

Les barrières hémoméningée et placentaire peuvent être franchies par les AINS qui se trouvent également concentrés dans le lait maternel.

Enfin, il faut rappeler qu'au cours de certaines affections (insuffisance rénale et/ou hépatique) qui peuvent provoquer une hypoprotéïnémie, la fraction disponible des AINS est accrue, entraînant ainsi une augmentation de la toxicité de ces substances. La forte fixation aux protéines plasmatiques peut être à l'origine de nombreuses interactions cinétiques lors de l'association d'un AINS à un autre médicament acide faible tel que l'acide tiénilique, les antivitaminés K ou d'autres encore (voir : *Interactions médicamenteuses avec l'aspirine*, p. 70).

C. Dégradation et élimination

Les AINS étant dégradés dans le foie par des processus d'hydroxylation et de conjugaison (type acyle ou glucuronide), les métabolites obtenus sont éliminés par les reins qui assurent également l'élimination de la fraction non métabolisée.

III. Mécanismes d'action

Il était classiquement admis que les AINS exerçaient leur action par un mécanisme indirect en rapport avec :

- l'augmentation, par les AINS, de la sécrétion de cortisol objectivée par l'augmentation de ses métabolites urinaires, les 17-hydroxycorticoïdes ;
- l'augmentation de la synthèse du cortisol objectivée par, outre l'ascension de la cortisolémie, la déplétion du cortex surrénal en cholestérol (précurseur de synthèse du cortisol) et en acide ascorbique (indispensable à cette synthèse) ;
- une hyperactivité cortisosurrénalienne dépendant elle-même d'une libération accrue d'ACTH.

Cependant, de tels mécanismes, indirects, n'expliquent pas la persistance de l'action des AINS chez les animaux surrénalectomisés et/ou hypophysectomisés. D'autres constatations, plaidant en faveur d'un mécanisme direct, montrent que les AINS sont capables d'exercer :

- une action stabilisante au niveau de la membrane lysosomiale dont la rupture provoque la libération d'enzymes - phosphatases acides, ribonucléase, désoxyribonucléase, cathepsine, (3-glucuronidase -, capables d'activer certains médiateurs de l'inflammation dont la bradykinine ;
- une action sur la migration et le pouvoir phagocytaire des polynucléaires et des monocytes, sur la phase secondaire de l'inflammation caractérisée par l'infiltration cellulaire ;
- une action inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines (*fig. 3*). La cascade des réactions enzymatiques conduisant à la synthèse des prostaglandines démarre à partir de phospholipides constitutifs de la membrane cellulaire (*fig. 3*) qui, sous l'action de phospholipases et de l'incorporation d'une molécule d'O₂, conduisent à la synthèse de l'acide arachidonique. Ce dernier subit l'influence d'une autre enzyme, la cyclo-oxygénase, qui le transforme en endoperoxydes (PGG₂, PGH₂), instables, transformés à leur tour sous l'action :
 - d'isomérases en PGE₂ et PGF_{2cc},
 - de la thromboxane synthétase en TXA₂,
 - de la prostacycline synthétase en PGI₂.

Certaines des prostaglandines, ainsi synthétisées, exercent une action similaire à celle de l'histamine et de la bradykinine (médiateurs de l'inflammation) qui se traduit, notamment, par l'augmentation de la perméabilité capillaire et une vasodilatation. Ce sont ces phénomènes que l'on observe effectivement lors de la phase précoce, vasculaire, de l'inflammation et qui sont responsables de la rougeur, de la chaleur, de l'œdème et, par voie de conséquence, de la douleur.

Enfin, rappelons qu'en dehors de l'inflammation, les prostaglandines semblent capables de provoquer la fièvre, puisque leur administration intracisternale (PGE_i) augmente la température centrale.

Il est parfaitement concevable que les AINS, inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, réduisent la synthèse des prostaglandines, atténuant ainsi ses effets pro-inflammatoires et pyrogènes.

IV. Applications cliniques

A. Indications

1. En pathologie rhumatologique

Ils sont indiqués :

- dans la polyarthrite rhumatoïde : seuls ou en complément de gestes locaux (infiltration de corticoïdes) ;
- dans la spondylarthrite ankylosante : la préférence est donnée aux pyrazolés, mais d'autres AINS, en particulier les dérivés indoliques, sont également efficaces ;
- dans les rhumatismes inflammatoires en rapport avec HLA B₂₇ (cet antigène est présent chez 75 à 90 % des malades atteints de spondylarthrite ankylosante et/ou du syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter) ;
- dans les connectivités (lupus érythémateux, périarthrite noueuse, etc.) :
 - sans atteinte viscérale, AINS et antipaludéens de synthèse,
- avec atteinte viscérale, les AINS sont généralement utilisés en association avec une thérapeutique basée sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs ;
 - dans les arthropathies métaboliques : en rapport avec le métabolisme du Ca²⁺ (chondrocalcinose articulaire), rhumatisme à hydroxyapatite ;
 - dans les arthroses : très utilisés et actifs sur la douleur des coxarthroses et des gonarthroses, les AINS risquent cependant de favoriser l'usure mécanique de l'articulation du fait de l'activité articulaire. De ce fait, leur utilisation ne doit être envisagée que dans les arthroses rebelles et, en tout état de cause, le traitement par les AINS doit être discontinu, la posologie utilisée adaptée à l'évolution et aux poussées congestives des grosses articulations particulièrement sensibles aux AINS ;
 - dans les arthropathies psoriasiques, en rapport avec le HLA B₂₇ et HLA B₁₃.

NB : Le système Human Leukocyte Antigen (HLA) qui siège sur la membrane des cellules joue un rôle capital en biologie : ces gènes marquent la personnalité de l'individu, la surveillent et la défendent contre toute modification due à une agression extérieure (infectieuse, chimique, greffe allogénique). Ce système déclenche la réponse immunitaire cellulaire et humorale, et provoque l'élimination des propres cellules de l'organisme ayant subi des modifications ou des cellules étrangères introduites chez lui :

- dans la polyarthrite rhumatoïde, en rapport avec le HLA DW4 ;
- dans les douleurs rachidiennes aiguës, cervicales ou lombaires, les AINS se révèlent efficaces : les phénomènes inflammatoires cessent habituellement en quelques jours.

2. Dans les pathologies diverses

a) ORL

Dans les sinusites et otites aiguës et dans les angines avec dysphagie en complément de l'antibiothérapie.

b) Gynécologie

Dans les dysménorrhées au cours desquelles les taux de prostaglandines dans le liquide menstruel et dans l'endomètre semblent augmentés. Les AINS, en réduisant la synthèse des prostaglandines, diminuent la douleur des règles.

c) En odontostomatologie

Dans les origines inflammatoires du trismus et les œdèmes d'origine infectieuse et postopératoire.

d) En orthopédie

Dans les œdèmes douloureux postopératoires, en chirurgie orthopédique ou à la suite de manœuvres orthopédiques non chirurgicales (réduction et immobilisation de fractures ou de luxations).

. Effets indésirables et contre-indications (voir : *L'aspirine*, p. 39)

Malgré une hétérogénéité structurale, les effets indésirables des AINS sont assez proches et doivent faire respecter les contre-indications à leur utilisation. Ces effets sont représentés par des accidents :

- digestifs : très fréquents, les accidents digestifs (inflammation, ulcère ou réveil d'ulcère) s'expliquent par l'inhibition de la synthèse des PGE (cytoprotecteurs digestifs). Le plus ulcérigène semble, parmi les pyrazolés, la phénylbutazone (1 à 3 % des cas) et, parmi les indoliques, l'indométacine (0,3 à 0,6 % des cas). La prescription de ces substances, ainsi que celles des autres AINS, est donc à éviter en cas d'antécédents ulcéreux ;
- cytotoxiques, tels qu'anémie, leucopénie, agranulocytose, thrombopénie..., peuvent être provoqués essentiellement par les pyrazolés, exceptionnellement par les indoliques ;
- rénaux : les pyrazolés sont classiquement responsables de nécrose papillaire, de syndrome néphrotique et de néphrite interstitielle chronique. Cependant, tous les AINS peuvent provoquer une altération de la fonction rénale du fait de la réduction du débit sanguin rénal. Cette action semble être en rapport avec la réduction de la synthèse des PGE₂ et PGI₂ au niveau rénal ;
- hépatiques : les pyrazolés surtout, mais également, quoique exceptionnellement, les indoliques et les propioniques sont capables d'accroître la bilirubinémie et les transaminases et de provoquer hépatites et ictères ;
- neuropsychiques : les indoliques, souvent à l'origine de céphalées et de vertiges, peuvent plus rarement provoquer une perte de connaissance transitoire, une tendance à la dépression et des dépôts cornéens avec rétinopathies.

NB : Les pyrazolés sont capables de provoquer exceptionnellement de l'ébriété, des rectorragies (s'ils sont administrés en suppositoires), un syndrome de Lyell (nécrose épidermique généralisée), un syndrome de Stevens-Johnson (érythème polymorphe), une stomatite.

NB : En cas de réaction asthmatique à l'aspirine, l'utilisation d'un AINS quel qu'il soit est contre-indiquée.

C. Interactions médicamenteuses

Elles sont pratiquement identiques à celles observées avec les salicylés (voir : *l'aspirine*, p. 39). Il faut cependant signaler que tous les AINS sont capables de provoquer une certaine rétention hydrosodée avec pour conséquences :

- la réduction de l'effet des antihypertenseurs ;
- la rétention dans l'organisme des sels de lithium (Neurolithium®, Téralithe®), utilisés dans le traitement des psychoses maniacodépressives. L'augmentation de la lithiémie provoque, outre des troubles neurologiques (vertiges, troubles de la vigilance, coma vigile), des troubles de conduction cardiaque à l'étage ventriculaire.

Les pyrazolés sont, de plus, capables, par leur action sur la moelle osseuse, de potentialiser la toxicité médullaire de certains médicaments tels que les antiépileptiques (éthosuximide), les antithyroïdiens de synthèse (benzylthiouracile, carbimazole), les anticancéreux, le chloramphénicol.

Tableau I : Les différentes classes d'AINS, leurs principales caractéristiques et leurs posologies

Famille usuelle	DCI	Dénomination commerciale	Tmax (heure) valeur moyenne	Concentration thérapeutique (mg · mL ⁻¹)	Posologie usuelle adulte
Salicyls		Voir chapitre : <i>Analgésiques de niveau I</i>			
Pyrazols	phénylbutazone indométacine	Butazolidine®	3	80	2 comprimés de 100 mg 2 fois/jour
		Indocid®	< 2	2,4	1 comprimé de 25 mg 3 ou 4 fois/jour
		Chrono-indocid®	< 2	2,4	1 gélule de 75 mg le soir
Indoliques	sulindac oxamétacine	Arthrocline®	2	4	1 comprimé à 100 mg 2 fois/jour
		Dinulcid®	2	4	1 comprimé à 100 mg 3 fois/jour
Dérivés de l'aniline	acide niflumique acide méfénamique	Nifluril® suppositoire	2	10	1 suppositoire de 700 mg 2 fois/jour
		Ponstyl®	2	10	1 gélule de 250 mg 4 fois/jour
Propioniques	kétoprofène ibuprofène flurbiprofène	Profénid®	1,5	3	1 comprimé de 100 mg 2 fois/jour
		Profénid LP®	5	3	1 comprimé de 200 mg 1 fois/jour
		Brufen®	1,5	25	1 comprimé de 400 mg 3 fois/jour
		Cébutid®	1,5	40	1 comprimé de 100 mg 2 fois/jour
		Cessuprol LP®	6	5,6	1 gélule de 200 mg en une seule prise
		Minalfène®	1	40	1 comprimé de 150 mg 4 fois/jour
Dérivés de l'acide dichloro-phényl-amino-acétique	naproxène diclofénac	Naprosyne®	4	38	1 comprimé de 500 mg 1 fois/jour
		Voltarène®	1,5	1,5	1 comprimé de 50 mg 2 fois/jour
		Voltarène LP*	3,5	1,5	1 comprimé de 100 mg 1 fois/jour
		Feldène®	1	3,7	1 suppositoire de 20 mg 1 fois/jour ou 1 gélule de 10 mg 2 fois/jour

Anesthésique locaux

L Bertrix⁶, P. Couzon⁷, M. Freysz⁸

⁶ Département d'anesthésie-réanimation, hôpital Edouard-Herriot, Lyon.

⁷ Département d'anesthésie-réanimation, centre hospitalier Lyon

⁸ Département d'anesthésie-réanimation, CHR Dijon.

■ *Présentation*

L. Bertrix, P. Couzon

Les anesthésiques locaux sont des substances chimiques capables d'abolir temporairement le fonctionnement des terminaisons et des fibres nerveuses au voisinage ou au contact desquelles ils sont amenés : *l'excitabilité* et la *conductibilité* des éléments *nerveux* sont *suspendues* :

- notamment dans les voies afférentes, d'où la perte de sensibilité qui représente le phénomène désiré ;
- mais également, aux posologies plus fortes, dans les voies motrices et les efférences végétatives que peuvent renfermer les troncs nerveux.

I. Propriétés

Pour qu'une substance prenne rang dans la série des anesthésiques locaux cliniquement utilisables, il faut qu'aux posologies nécessaires à la dépression de l'excitabilité et de la conductibilité, elle fasse preuve :

1. *D'une réversibilité d'action* : les capacités nerveuses abolies doivent être récupérables à la disparition de l'action pharmacologique. Des substances toxiques pour le nerf, telles que l'alcool éthylique, qui bloquent l'influx nerveux de façon définitive, ne peuvent, en conséquence, être considérées et utilisées comme anesthésiques ;
2. *D'une tolérance locale* : leur application ou injection ne doivent pas être à l'origine de dommages cellulaires et/ou de réactions inflammatoires ;
3. *D'une tolérance générale* : leur passage plasmatique et leur fixation tissulaire ne doivent pas altérer les fonctions vitales. En effet, comme la plupart des substances, les anesthésiques locaux ne demeurent pas sur place à la suite de leur application et *a fortiori* de leur injection. Ils sont effectivement entraînés par les liquides circulants dans le reste de l'organisme et fixés par les cellules du système nerveux central. Cette fixation reste habituellement, et pour la plupart des anesthésiques locaux, sans conséquences graves (et ne présente que peu de danger), à condition que les doses employées soient modérées.

En revanche, des perturbations graves dans le fonctionnement cellulaire peuvent s'expliquer par des *concentrations tissulaires élevées* d'anesthésiques locaux (utilisation de *fortes doses*, *injection intravasculaire par effraction* lors par exemple d'une anesthésie *tronculaire à l'épine de Spix*).

En dehors d'une action nerveuse centrale (agitation, tremblement, convulsions), d'une dépression respiratoire par imprégnation bulbo-médullaire, et d'une hypotension artérielle par réduction directe du tonus de la musculature artériolaire, ces accidents peuvent intéresser la fonction cardiaque (voir : *Incidents - Accidents*, p. 78).

La toxicité générale doit donc être soigneusement examinée et les produits pour lesquels elle s'avérera trop élevée devront être éliminés de l'arsenal thérapeutique.

Le premier anesthésique local introduit en thérapeutique fut la cocaïne (1860), toxique psychodysléptique, pratiquement abandonné. En revanche, à partir de la structure de la cocaïne ont été synthétisés de nombreux dérivés contenant le noyau benzénique que l'on peut schématiquement classer en :

- anesthésiques locaux porteurs d'une fonction ester, aminés en para. Ces substances sont utilisées en anesthésie de contact dans la benzocaïne (Nestosyl®), en pommade ou solution huileuse) ou en infiltration dans la procaïne (Procaïne® Biostabilex, Procaïne® Lavoisier). Les anesthésiques locaux à fonction ester sont rapidement hydrolysés par les pseudocholinestérasas plasmatiques, ce qui explique la brièveté de leur action et la contre-indication de leur utilisation en cas de déficit connu en pseudocholinestérasas plasmatiques ;
- anesthésiques locaux à fonction amide : articaïne (Alphacaïne®), lidocaïne (Méso-caïne®, Xylocaïne®), bupivacaïne (Marcaïne®), étidocaïne (Duranest®), mépivacaïne (Scandicaïne®, Carbocaïne®), prilocaïne (Citanest®). Ces produits sont lentement métabolisés par le foie, et ont de ce fait une durée d'action plus prolongée ;
- anesthésiques locaux à fonction éther : pramocaïne (Tronothane®, gel), quinisocaïne (Quotane®, gel) : à usage externe, en application locale dans les prurits et certains examens endoscopiques. Il existe également des anesthésiques locaux à fonction amide utilisés en application locale. Il s'agit d'EHLA®, crème associant lidocaïne et prilocaïne.

II. Modes d'administration

Plusieurs modes d'administration existent pour tirer parti de la paralysie sensitive limitée qui est imputable aux anesthésiques locaux.

A. Diffusion

Certains anesthésiques locaux ont une faculté de diffusion leur permettant d'être appliqués sur la surface à anesthésier (benzocaïne : Nestosyl®).

Dans ce cas, l'anesthésique déposé en solution sur une muqueuse, buccale par exemple, franchit le revêtement épithélial pour parvenir aux terminaisons nerveuses et provoque une anesthésie dite de surface ou terminale en 3 à 4 minutes et qui dure 20 à 30 minutes. Ce mode l'anesthésie permet d'émousser des réactions douloureuses ou prurigineuses mais, le degré d'insensibilisation étant insuffisant, les gestes chirurgicaux ne sont pas supportés.

B. Anesthésie par infiltration

Il s'agit d'injecter le produit dans les tissus muqueux de la région où sera pratiqué l'acte chirurgical. Dans ce cas, toute la région opératoire est imprégnée de l'anesthésique de façon à empêcher le départ et la transmission d'influx dans les extrémités nerveuses sensibles qu'elle contient. C'est le procédé le plus fréquemment employé en odontologie.

C Anesthésie de conduction ou tronculaire

L'anesthésique est introduit au voisinage d'un tronc nerveux assurant l'innervation sensitive de la région de façon à bloquer la propagation des influx entre la périphérie et les centres. Ce procédé est applicable à la plupart des troncs nerveux de l'organisme comme à *Vépine de Spix* et aux racines rachidiennes et nerfs rachidiens, conduisant à la rachianesthésie et à l'anesthésie épidurale : la *rachianesthésie* vise à interrompre la conduction dans les racines rachidiennes par introduction de l'anesthésique dans le liquide céphalorachidien (LCR) qui occupe l'espace sous arachnoïdien traversé par ces racines. En pratique, on injecte 1 à 2 mL d'une solution concentrée dans les espaces intervertébraux lombaires ; l'anesthésique imprègne des racines situées assez haut pour permettre la réalisation d'interventions sur toute la moitié inférieure du corps (membres inférieurs, petit bassin et abdomen).

L'anesthésie épidurale s'obtient par introduction de l'anesthésique dans l'hiatus sacrococcygien.

L'anesthésie à l'épine de Spix bloque la conduction du nerf dentaire inférieur.

Quel que soit le mode d'administration choisi, l'anesthésique provoque initialement la disparition des sensations douloureuses, alors que persistent les perceptions thermiques et tactiles qui ne seront affectées que dans un second temps.

III. Biotransformation - Elimination

Les anesthésiques locaux à fonction ester (procaïne et dérivés) sont plus ou moins rapidement hydrolysés par les estérases hépatiques et plasmatiques, d'où leur action relativement brève.

Les anesthésiques locaux à fonction amide présentent un métabolisme hépatique plus lent, d'où une action prolongée.

L'élimination est urinaire.

IV. Mécanisme d'action des anesthésiques locaux

A. A l'échelon du tronc nerveux

Le fait que les différents modes de sensibilité (douloureuse, thermique et tactile) soient successivement touchés par les anesthésiques locaux indique des différences dans les caractéristiques des fibres véhiculant telles ou tel type de sensibilité.

En effet, une correspondance a pu être établie entre le degré d'insensibilisation et le diamètre des fibres intervenant dans la conduction de chacun de ces trois types de sensibilité, car les impressions douloureuses sont véhiculées dans des fibres d'un diamètre inférieur à 6 μ qui représentent l'émanation des récepteurs les moins différenciés et des terminaisons nerveuses libres, alors que les perceptions thermiques et tactiles sont, quant à elles, assurées par des fibres beaucoup plus grosses, d'un diamètre compris entre 12 et 20 (μ).

Explications : sous l'action des anesthésiques locaux, les potentiels d'action des fibres étroites peuvent effectivement être abolis alors que subsistent ceux des fibres larges. La séparation des potentiels de chaque catégorie de fibres est rendue possible par la différence

de vitesse de conduction. Celle-ci est d'autant plus faible que les fibres sont plus minces. Dans ce cas, c'est-à-dire sur les fibres minces, l'action anesthésique locale est plus grande pour deux raisons :

- les fibres dont la conductibilité est faible sont également les moins excitables. Or, les anesthésiques locaux relèvent le seuil d'excitation, d'autant plus que ce seuil est déjà élevé : c'est le cas des fibres fines ;
- les fibres minces présentent une plus grande surface par unité de volume et leur atteinte prédominante plaide en faveur d'un mécanisme membranaire de l'inhibition des prolongements neuroniques lié à la fixation superficielle des molécules d'anesthésiques locaux.

B. A l'échelon des fibres nerveuses

1. Relation structure-activité et importance de l'ionisation

Entre cette fixation superficielle membranaire et la structure chimique des anesthésiques locaux, il existe une relation étroite. En effet, la structure des anesthésiques locaux est composée de deux parties :

- une partie aromatique ou hétérocyclique, lipophile, qui est donc capable de dissolution dans les lipoprotéines formatrices de la membrane d'enveloppe (si la lipophilie augmente, l'anesthésique traverse la membrane) ;
- une partie aminée, aliphatique ou cyclique, hydrophile qui maintient la molécule au contact de la phase aqueuse. L'augmentation de l'hydrophilie (nombre élevé de groupements polaires tels que OH, COOH et NH₂) diminue la rétention des anesthésiques locaux par la membrane, et avec elle, l'action des anesthésiques locaux.

Toutefois, l'équilibre entre lipophilie et hydrophilie dépend encore de l'ionisation, qui elle-même est fonction du pH du milieu selon l'équation qui définit la constante de dissociation acide ou pKa (voir : *Absorption digestive des médicaments*, p. 5).

Rappelons que les anesthésiques locaux sont des bases faibles, dont la fraction non ionisée (seule capable de se fixer sur les membranes cellulaires) augmente en milieu alcalin, l'action est donc pour une même dose plus intense dans ce milieu. A l'inverse, lorsque le pH devient acide (diminution du pH dans un milieu infecté qui libère des métabolites acides), c'est le pourcentage de la fraction ionisée qui s'accroît et qui explique la diminution d'action des anesthésiques locaux. Il faut donc éviter d'injecter un anesthésique dans un milieu infecté qui présente, de plus, un risque important de propagation bactérienne.

2. Mécanisme intime - Plusieurs théories

Une fois fixés sur la membrane cellulaire, les anesthésiques locaux vont réagir avec les sites anioniques de la surface du protoplasme neuronique constitués par des groupements carboxyliques, phosphoriques, sulfoniques, sulhydriques... et, s'insérant dans la texture de cette surface, diminuent le calibre des pores et donc la perméabilité aux ions Na⁺ et K⁺.

Toutefois, il est possible aussi que les volumineux cations organiques qui résultent de leur dissociation partielle fassent obstacle, par simple phénomène de répulsion ionique, aux transferts des cations physiologiques Na^+ et K^+ .

Quoi qu'il en soit, l'intrusion cellulaire des *ions Na^+ responsables de la dépolarisation membranaire* serait (d'après les techniques du *voltage-clamp* qui permet d'apprécier la conductance membranaire pour un ion donné) plus influencée que *Y extrusion potassique à la base de la repolarisation*.

Cependant, l'enregistrement des potentiels unitaires d'action dans un tronc nerveux soumis à un anesthésique local montre que :

- la pente ascendante qui indique la vitesse de passage transmembranaire des ions Na^+ devient plus faible et sa hauteur fléchit ;
- la repolarisation totale, qui repose sur le mouvement potassique inverse, tarde aussi à se produire.

A l'appui de cette théorie membranaire viennent les modifications de l'activité anesthésique locale dues aux variations de concentrations ioniques, en effet :

- l'hypernatrémie entrave l'action anesthésique locale, car l'élévation du gradient extracellulaire/intracellulaire compense l'obstacle apporté par ces substances anesthésiques locales au franchissement de la membrane ;
- à l'opposé, les ions K^+ , introduits en excès dans les liquides interstitiels, accusent la paralysie, car le gradient intracellulaire/extracellulaire est alors abaissé, la sortie d'ions K^+ se trouve ainsi gênée et la repolarisation retardée.

En définitive, les anesthésiques locaux provoquent :

- une dépression de l'excitabilité ;
- un allongement de la période réfractaire : l'intensité du message transmis est donc diminuée ;
- une diminution de la conductibilité : la propagation des influx est moins rapide.

M Applications cliniques

M. Freysz

I. Indications

A. Anesthésiques locaux

Les indications des anesthésiques locaux sont :

- les interventions locales : odontostomatologiques, ORL, ophtalmologiques ;
- les interventions générales : rachianesthésie, anesthésie épidurale.

B. Traitement local

Les indications en traitement local sont :

- les réactions prurigineuses et douloureuses ;
- les infiltrations.

II. Incidents -Accidents, prévention et traitement

L'anesthésie locale (AL) est souvent considérée comme un acte anodin. En effet, les accidents qu'elle est susceptible d'entraîner sont rares, mais ils peuvent d'emblée être sévères et nécessitent alors un traitement immédiat et approprié. L'incidence des accidents est de l'ordre de 1 pour 5 000 à 10000 anesthésies. Un strict respect des règles d'utilisation permet d'éviter un bon nombre de ces effets indésirables.

Les accidents de l'AL sont de deux types.

A. Les accidents allergiques

Ils sont tout à fait exceptionnels avec les anesthésiques locaux actuels (de type amide), ces accidents étaient observés avec les anesthésiques locaux de type ester (Septocaïne® : mélange de procaïne et de tétracaïne, Rénocaïne® : mélange de procaïne, de tétracaïne et de butacaïne).

En effet, les anesthésiques locaux sont classés en esters et en amides. Les accidents allergiques n'ont été pratiquement décrits que pour les premiers. On comprend que ces accidents allergiques soient très rares et qu'en fait ils ne représentent que 1 à 2 % des réactions médicamenteuses. Ils sont souvent confondus avec les accidents toxiques.

Les réactions allergiques peuvent être gravissimes avec apparition d'une réaction de type anaphylactique se caractérisant par la survenue brutale d'un malaise, d'une dyspnée, de nausées, avec pouls petit et filant, rapide, traduisant le collapsus cardiovasculaire. La cyanose accompagne le bronchospasme. Cet accident survient sur un terrain particulier qu'il faut connaître : ce sont des sujets atopiques, aux antécédents d'eczéma constitutionnel, d'œdème de Quincke, d'urticaire, d'asthme, de réactions aux pneumallergènes. Il peut s'agir également de sujets à haut risque d'histamino-libération, notamment lorsqu'il existe, associée ou non, la notion d'allergie médicamenteuse antérieure (le risque d'allergie aux anesthésiques locaux est alors multiplié par trois), des administrations antérieures répétées ou rapprochées d'anesthésiques locaux, l'existence d'une spasmophilie et d'une anxiété.

Aussi, même si les accidents anaphylactiques sont rares, l'anesthésie locale en chirurgie dentaire peut exposer au risque anaphylactique. Ainsi, un accident aussi gravissime justifie la présence d'un matériel de réanimation a minima : source d'oxygène et ballon d'Ambu, et rend indispensable la connaissance par le chirurgien-dentiste des techniques de réanimation immédiate, permettant le maintien des fonctions vitales, respiratoires et cardiaques, jusqu'à l'arrivée des secours médicalisés type SAMU/SMUR. *L'adrénaline est le traitement de choix chez l'adulte, 0,25 mg à 0,50 mg peuvent être administrés (0,10 à 0,20 mg chez l'enfant) par voie sous-cutanée.*

Insistons sur l'importance de l'interrogatoire du patient permettant de détecter les patients à risque, et sur la nécessité d'employer des anesthésiques locaux de type amino-amides comme la lidocaïne.

Cette revue des incidents et accidents allergiques des anesthésiques locaux ne doit pas faire perdre de vue que leur survenue est rare. En revanche, il convient de bien les connaître, car la rapidité et l'efficacité de leur traitement en dépendent.

B. Surdosage : retentissements d'ordre général

Ils sont dus soit à un *surdosage réel* par emploi de quantités trop importantes d'un anesthésique local, soit à un *surdosage relatif* consécutif au passage trop rapide d'une dose usuelle d'AL. La rapidité du passage de l'AL est responsable d'un pic plasmatique d'AL mal toléré, même s'il est transitoire. Cela s'observe à la suite d'une injection intravasculaire, intra-artérielle (dont la prévention par le test aspiratif systématique est capitale) ou intraveineuse, mais aussi lors de l'injection d'une dose importante d'AL dans une zone très vascularisée.

Enfin, une dernière situation expose à un tel type d'accident, la pulvérisation d'une forte dose d'AL au niveau d'une muqueuse bien vascularisée.

La gravité de l'accident toxique est en relation directe avec les concentrations plasmatiques d'AL. Il convient de bien connaître certains signes qui sont des signes d'alarme et qui doivent éveiller l'attention, faisant arrêter l'injection et/ou mettre en œuvre un traitement immédiat pour éviter l'évolution vers des troubles plus graves.

Les manifestations toxiques se traduisent la plupart du temps d'abord par des manifestations neurologiques puis cardiovasculaires.

1. Manifestations neurologiques

La toxicité neurologique des anesthésiques locaux suit proportionnellement leur puissance. *Il existe un index de sécurité, rapport de l'activité anesthésique sur la toxicité, voisin de 1,5 pour la lidocaïne et la mépivacaïne. La dose totale joue un rôle dans les accidents toxiques, mais surtout le lieu (vascularisation importante, état inflammatoire) et la vitesse d'injection. Enfin, soulignons l'importance des réinjections. Une atteinte préalable du système nerveux central peut augmenter le risque convulsif. Certains états pathologiques (anémie), ou physiologiques (grand âge) favorisent les accidents convulsifs et doivent conduire à une diminution de la posologie.*

Les signes qui vont apparaître successivement sont :

- des paresthésies de la langue, des lèvres et des extrémités ;
- une angoisse croissante ;
- des éblouissements et des sensations vertigineuses ;
- des troubles de la parole, une somnolence ou une euphorie ;
- des troubles visuels, des hallucinations auditives et visuelles, une désorientation, puis un nystagmus et une diplopie ;
- enfin, des tremblements musculaires à type de myoclonies qui annoncent une crise d'épilepsie généralisée.

Si la concentration plasmatique s'élève encore, un coma avec arrêt respiratoire, puis un arrêt cardiorespiratoire peuvent survenir. Les crises convulsives sont généralisées et peuvent être d'intensité et de durée variables.

Sur le plan thérapeutique, il convient :

- d'éviter la chute du patient (élément capital, responsable de fractures fréquentes) ;
- de désobstruer les voies aériennes digestives (voir : *Arrêt cardiorespiratoire*, p. 191) ;
- de mettre la tête en hyperextension ou de subluser, si nécessaire, le maxillaire inférieur ;
- voire, à l'extrême, d'assurer une ventilation artificielle par bouche-à-bouche, bouche-à-nez ou appareil d'Ambu.

Le traitement de l'accident convulsif, s'il récidive, nécessitera alors l'emploi d'une benzo-diazépine comme le Valium® (en intrarectal chez l'enfant, à la dose de $0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) par voie intraveineuse très lente et fractionnée, 10 mg dilués en 2 à 5 minutes. En fait, le traitement principal est préventif : respect de la posologie et interrogatoire systématique du patient.

2. Accidents cardiovasculaires

Ils peuvent survenir indépendamment des accidents centraux. Ces accidents sont variables dans leur intensité en fonction des doses utilisées qui conditionnent les concentrations plasmatiques d'AL. Il peut s'agir de baisse tensionnelle modérée ou de vrai collapsus, de troubles du rythme (bradycardie sinusale, trouble de conduction auriculoventriculaire, extrasystoles ventriculaires), voire d'arrêt cardiaque (à la suite de doses massives d'AL). Le traitement de ces accidents relève toujours de l'oxygène, du monitoring cardiaque, de stimulants cardiaques puissants (sympathomimétiques comme l'adrénaline, la dopamine, la dobutamine). En cas d'arrêt cardiaque, le traitement symptomatique doit être commencé d'urgence.

3. Prévention des accidents toxiques

a) Dose totale

Les doses totales recommandées au cours de la chirurgie buccale sont (la dose la plus élevée correspondant à celle de la préparation adrénalinée) :

- 3 à 7 mg/kg pour la lidocaïne (Xylocaïne®, Xylestésine®, Xylonor®, Pressicaïne®, Xylorolland®, Ziacaïne®) ;
- 4 à 6 mg/kg pour la prilocaïne (Citanest®) ;
- 4 à 6 mg/kg pour la mépivacaïne (Scandicaïne®) ;
- 5 à 7 mg/kg pour l'articaïne (Alphacaïne®).

Rappelons que ces doses ne doivent pas être renouvelées dans la même journée.

b) Vitesse d'injection

La vitesse d'injection est aussi un élément capital pour éviter l'apparition d'accidents ; plus l'injection est rapide, plus l'AL sera absorbé rapidement (*a fortiori* si l'injection est accidentellement intravasculaire).

Devant un incident déclaré, il conviendra de ne pas prendre à la légère une symptomatologie préconvulsive. Dans cet ordre d'idées, l'injection doit toujours être faite en gardant avec le patient un contact verbal, de manière à faire un diagnostic précoce de

tout incident.

c) Circonstances favorisantes

Certaines circonstances pathologiques augmentent la toxicité des anesthésiques locaux. Du fait de leur métabolisme hépatique, il convient d'être prudent dans les doses administrées chez l'insuffisant hépatique grave et chaque fois que la vascularisation hépatique est compromise. On observe cette situation dans l'insuffisance cardiaque grave, chez les patients traités par P-bloquants par exemple.

d) Utilisation des vasoconstricteurs

Elle est actuellement bien admise, permettant d'améliorer la qualité de l'anesthésie locale et de diminuer la résorption de l'AL. La concentration maximale d'adrénaline à utiliser est de 1/100 000, voire de 1/200 000 chez les patients cardiaques graves, coronariens ou ayant des antécédents de troubles du rythme.

Médicaments du sang

D. Mirailles⁹, G. Rollet¹⁰, Q. Timour, J.-L. Vigne¹¹

⁹ Docteur en chirurgie dentaire, Le Creuzot.

¹⁰ Docteur en chirurgie dentaire, Fernay- Voltaire.

¹¹ Docteur en chirurgie dentaire, Nîmes.

HEMOSTATIQUES ET COAGULANTS

Q. Timour

■ Les hémostatiques

J.-L. Vigne

L'hémostase physiologique est assurée par la rétraction de la paroi capillaire consécutive a :

- la chute de pression qui suit la perte sanguine ;
- la libération par les plaquettes de facteurs vasoconstricteurs représentés notamment par la noradrénaline et l'adrénaline.

Toutefois, l'hémostase fait également intervenir :

- l'agrégation plaquettaire, assurée par la présence du calcium, de l'ADP et du facteur de *Von Willebrand* (protéine plasmatique dont l'absence congénitale provoque des hémorragies par accroissement du temps de saignement). En se réunissant les unes aux autres, les plaquettes forment un amas blanchâtre (thrombus blanc) ou « *clou hémostatique* ». C'est cet amas qui constitue une véritable barrière à la perte sanguine. C'est *l'hémostase primaire* ;
- la thrombine, tirant son origine du contact des éléments plasmatiques (facteur XII ou facteur *Hageman*) aux lèvres de la plaie. Les facteurs plasmatiques transforment le caillot plaquettaire en caillot de fibrine : le *thrombus rouge*.

En se fondant sur ces principes physiologiques de l'hémostase, on peut classer les hémostatiques, médicaments capables de réduire le temps de saignement, en trois groupes, selon qu'ils :

- rétrécissent la lumière vasculaire par compression du vaisseau ;
- provoquent une vasoconstriction ;
- augmentent la résistance vasculaire (processus vasculoplaquettaire de l'hémostase).

Le premier groupe de substances qui est utilisé dans les hémorragies de la délivrance, ocytocine (Syntocinon®), méthylergométrine (Méthergin®) et dans les hémorragies des varices œsophagiennes (vasopressine) n'intéresse pas directement l'odontologiste qui peut, en revanche, prescrire des vasoconstricteurs et des hémostatiques vasculoplaquettaires.

I. Hémostatiques vasoconstricteurs

Ces substances sont représentées par la noradrénaline, mais surtout par l'adrénaline, diluées dans des proportions de MO^{-3} ou MO^{-4} . Elles sont placées localement, sous forme de mèches imbibées, dans les cavités alvéolaires afin de stopper les hémorragies postextractionnelles.

II. Hémostatiques vasculoplaquettaires

Il s'agit de substances capables d'augmenter la résistance capillaire de 30 à 40 %, diminuant ainsi le temps de saignement de 20 à 30 %.

Elles les peuvent être utilisées dans tous les syndromes hémorragiques mettant en cause une fragilité capillaire (diabète, hypertension artérielle, fibrome utérin, obésité, gastrorragie...), et lien entendu dans les menaces d'hémorragies buccodentaires ou dans les hémorragies déclenchées en périodes per et/ou postopératoires.

Le produit employé est représenté par l'étamsylate (Dicynone®) :

- en préopératoire, 2 comprimés de 250 mg 3 fois par jour pendant 3 jours,
- en peropératoire, à la demande,
- en postopératoire, 1 ampoule 2 fois par jour ou 2 comprimés 3 fois par jour.

La solution injectable de Dicynone® peut être utilisée par voie orale, diluée dans un demi-verre d'eau. Il est cependant à signaler que l'efficacité de ce produit n'est pas formellement prouvée. Elle est en cours de réévaluation.

■ **Les coagulants**

Q. Timour

Il s'agit de substances capables d'arrêter l'hémorragie en diminuant le temps de coagulation.

Selon l'étiologie de l'hémorragie, ces substances sont classées en trois groupes, représentés par des coagulants :

- *symptomatiques*, utilisés dans les hémorragies par « plaies traumatiques » : le sujet disposant de tous les facteurs de coagulation ;
- *étiologiques*, utilisés en cas d'hémorragies liées à un déficit en un ou plusieurs facteurs de la coagulation ;
- *neutralisants* de l'action d'un médicament inhibiteur de coagulation.

I. Coagulants symptomatiques

A. Thrombinomimétiques (Reptilase®)

Le venin de certains serpents renferme une enzyme thrombinomimétique puisque, ajouté à du sang *in vitro*, il en provoque la coagulation en quelques secondes en transformant, comme la thrombine, le fibrinogène en fibrine.

La Reptilase® est utilisée dans le traitement des hémorragies per et postopératoires, non liées à un déficit en facteurs de coagulation. L'utilisation peut se faire par les voies IV, IM, SC ou locale à la dose de 1 à 3 ampoules par 24 heures.

B. Thromboplastine (Hémostatique Ercé®)

L'utilisation de ce produit permet le raccourcissement du temps de coagulation en apportant le facteur III tissulaire, qui intervient dans la voie exogène de la coagulation.

Il s'utilise en application locale dans les hémorragies en nappe, sous forme de mèches imbibées, dans les narines et les cavités alvéolaires.

C. Produits capables de libérer la thromboplastine

Il s'agit de substances qui favorisent la libération de thromboplastine en augmentant la surface de contact entre le sang et le corps étranger.

Différents produits peuvent prétendre à de telles propriétés, citons :

- Hémostatiques Pharmadose®, à appliquer sur les gencives et les cavités

- d'extraction préalablement nettoyées et désinfectées ;
- Stop Hémo®, à appliquer directement sur la plaie ;
- Surgicel®, gaze hémostatique résorbable pouvant être appliquée au cours des interventions chirurgicales sur les régions hémorragiques ;
- Coalgan®, s'utilise sous forme de mèches compressives dans les hémorragies dentaires. Ne doit pas être associé à un produit alcalin ;
- Sorbacel®, à appliquer sur les régions hémorragiques.

II. Coagulants étiologiques

Il s'agit de substances capables de combattre les hémorragies liées à un déficit en un ou en plusieurs facteurs de coagulation. Le principe du traitement est fondé sur l'apport du ou des facteurs manquants.

Le facteur VIII (facteur antihémophilique A) est utilisé dans les hémorragies chez l'hémophile A et dans la maladie de Von Willebrand.

Le facteur I (fibrinogène) s'utilise dans les hémorragies par fibrinolyse.

Le complexe PPSB : 4 facteurs de coagulation vitamine K-dépendants composés de prothrombine (f. II), proconvertine (f. VII), facteurs Stuart (f. X) et globuline antihémophilique B (f. IX). Ce complexe s'utilise dans :

- les états d'hypoprothrombinémie constatés au cours d'une insuffisance hépatique grave, de cirrhose avancée, de cancer hépatique étendu ;
- les intoxications par les antivitamines K ;
- les hémorragies chez l'hémophile B.

NB : Les extractions dentaires chez l'hémophile B doivent :

- être pratiquées sous couverture (par anesthésiste) de PPSB ;
- concerner toutes les dents au cours d'une même séance ;
- être précédées de prise d'empreinte afin de préparer les gouttières qui, remplies d'un hémostatique, seront mises en place (blocage intermaxillaire) pendant 24 à 48 heures (alimentation parentérale).

Les vitamines K (Vitamine K®, Bilkaby®, Cépévit K®) peuvent être utilisées dans les hémorragies par hypoprothrombinémie relevant d'une carence vitaminique. Leur apport :

- est nécessaire à l'activation des facteurs PPSB synthétisés par le foie ;
- est inutile dans les hémorragies déclenchées chez l'hémophile et dans les hypoprothrombinémies de cause hépatique. Le traitement de telles hémorragies nécessite l'apport de PPSB, c'est-à-dire de facteurs préformés, comme le traitement d'urgence des hémorragies liées aux antivitamines K.

III. Coagulants neutralisant un facteur inhibiteur

Il s'agit de substances capables de combattre les hémorragies liées à l'utilisation d'inhibiteurs de la coagulation tels que :

- les anticoagulants hépariniques (Héparine®, Liquémine®, Cuthéparine®, Calciparine®).

Les hémorragies hépariniques nécessitent l'utilisation d'un antidote spécifique représenté par le sulfate de protamine. Cette utilisation qui doit se faire exclusivement par la voie IV échappe au chirurgien-dentiste, d'autant plus qu'elle comporte un risque thrombotique ;

— *les fibrinolytiques* (Urokinase®, Streptase®).

En urgence, les hémorragies provoquées par les fibrinolytiques nécessitent la voie IV (aprotinine : Iniprol®). La voie orale peut être utilisée dans la prévention des hémorragies par librinolyse, avec :

— l'acide 8-aminocaproïque (Hémocaprol®), à raison d'une ampoule buvable toutes les 6 heures chez l'adulte ;

— l'acide tranexamique (Exacyl®) en 1 comprimé de 500 mg 3 à 4 fois par jour.

NB : L'utilisation de ces substances est contre-indiquée en cas de thrombose, grossesse et insuffisance rénale grave

ANTITHROMBOTIQUES, ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES, ANTICOAGULANTS, FIBRINOLYTIQUES

Q. Timour

La thrombose désigne un caillot formé dans un vaisseau ou dans une cavité cardiaque chez un être vivant.

Sa survenue met en jeu, outre les facteurs de coagulation, l'agrégation plaquettaire (AP) et la stase circulatoire respectivement responsable de thromboses artérielles et veineuses :

- thromboses artérielles, qui ne se développent que lorsque l'endothélium vasculaire est lésé, lésion qui favorise l'AP. L'agrégation formée s'entoure ultérieurement d'une trame de fibrine d'où le traitement par les antiagrégants plaquettaires (AAP) et par les fibrinolytiques ;
- thromboses veineuses, en rapport avec la stase circulatoire qui, en revanche, se développe sur une surface endothéliale saine et dont le risque majeur est représenté par la survenue d'une embolie pulmonaire (EP), d'où le traitement par les anticoagulants (héparines ou AVK) et, du fait de l'EP, par les fibrinolytiques.

AAP, anticoagulants et fibrinolytiques constituent donc les trois catégories de médicaments à action antithrombotique.

M Antiagrégants plaquettaires (AAP)

I. Différentes substances

Si beaucoup de substances, et en particulier les AINS, peuvent prétendre à une action anti-agrégante plaquettaire, celles utilisées en thérapeutique sont actuellement au nombre de cinq, représentées par l'acide acétylsalicylique (Aspirine®, 250 mg • j⁻¹ ; Kardégic®, 160 mg • j⁻¹), la sulfapyrazone (Anturan®), le dipyridamole (Persantine®), la molsidomine (Corvasal®) et enfin la ticlopidine (Ticlid®).

II. Mécanismes d'action

Tous les AAP (à l'exception du dipyridamole) sont capables de réduire la synthèse du thromboxane A₂ qui est une prostaglandine pro-agrégante. De plus :

- l'aspirine est capable de freiner la libération de l'ADP par son action stabilisante membranaire lysosomiale ;
- le dipyridamole et la ticlopidine peuvent s'opposer à l'agrégation plaquettaire engendrée par l'ADP ;
- l'aspirine et le dipyridamole neutralisent l'agrégation induite par le collagène.

III. Indications

Les antiagrégants plaquettaires sont utilisés :

- pour la prévention des thromboses artérielles, coronaires et cérébrales, notamment, et surtout prévention des accidents vasculaires larvés et vite régressifs affectant le territoire encéphalique (déficit psychique, moteur, sensitif ou sensoriel fugace) ;

- dans les thromboses artérielles d'autres territoires : microangiopathies diabétiques (altération des petits vaisseaux, artéioles et capillaires, fréquente chez le diabétique) ;
- pour la prévention des thromboses dues à des corps étrangers intercalés dans le système circulatoire (circulation extracorporelle, hémodialyse) ou introduits dans son intérieur (prothèse valvulaire) ;
- dans les phlébothromboses, en association avec les anticoagulants.

IV. Interactions médicamenteuses

■ Anticoagulants : héparine, antivitamines K (AVK)

Ce sont des médicaments destinés à prévenir la thrombose, à en limiter l'extension et à en éviter la complication principale : l'embolie. Ils sont plus efficaces contre les thromboses veineuses, dans la pathologie desquelles l'hypercoagulabilité joue un rôle, que contre les thromboses artérielles en rapport avec l'agrégation plaquettaire.

Il faut rappeler que les thromboses veineuses se forment sur un endothélium normal et que le facteur de stase est un élément primordial, étant donné la génération à son niveau (c'est-à-dire localement) de thrombine du fait de l'arrivée de facteurs de coagulation, en particulier le Xa.

La formation initiale de thrombine pourrait être responsable du « nid thrombotique » dont l'extension serait la conséquence d'un déséquilibre entre mécanismes activateurs de l'hémostase et inhibiteurs (AT III, protéase...), et entre thrombogenèse et fibrinolyse locale.

Cette pathologie justifie un traitement par anticoagulants :

- héparine et AVK ;
- fibrinolytiques, en cas d'embolie pulmonaire.

I. Héparine

Anticoagulant d'action rapide et brève, administrée seulement par la voie parentérale, l'héparine s'utilise particulièrement dans les affections thromboemboliques de caractère urgent. C'est un principe anticoagulant à proprement parler, puisqu'elle empêche la coagulation du sang qui dispose pourtant de tous ses facteurs de coagulation. Elle permet donc d'intervenir immédiatement sur les processus thrombogènes, tout en respectant le capital de coagulation auquel il est possible, le cas échéant, de faire appel.

Le titrage des préparations est exprimé en unités définies par Howell ou en poids (1 mg correspondant à 100 unités)

A. Origine et structure

D'origine naturelle, l'héparine est rencontrée dans de nombreux tissus, tels que la peau, l'intestin, etc., et en particulier dans :

- le foie, dont elle tire son nom ;
- les poumons, dont elle est extraite.

Les cellules renfermant l'héparine sont représentées par les polynucléaires basophiles, mais surtout les mastocytes, où l'héparine se trouve liée à la sérotonine et à l'histamine.

Sur le plan structural, l'héparine est un mucopolysaccharide (MPS), acide porteur de groupements sulfates, lesquels sont responsables de son activité anticoagulante.

B. Cinétique

1. Voies d'administration

La nature polysaccharidique de l'héparine n'est évidemment pas compatible avec sa prise digestive (désavantage par rapport aux AVK). Elle s'administre donc par la voie IV :

- sous forme de sels de sodium (Héparine®, Liquémine®) ou de calcium (Calciparine®) ;
- sous-cutanée (SC), sous forme de sels de calcium (Calciparine®).

2. Diffusion - dégradation - élimination

Le poids moléculaire de l'héparine (12 000 à 20 000 daltons) empêche sa diffusion dans le milieu cellulaire et à travers la barrière placentaire (l'héparine est de ce fait le seul anticoagulant utilisable chez la femme enceinte). C'est une substance à concentration sanguine élevée, ce qui explique la réduction de la résistance des globules rouges que l'on peut rencontrer lors de l'héparinothérapie.

L'inactivation est assurée par deux processus :

- l'un, saturable, par les macrophages qui désulfatent l'héparine ;
- l'autre insaturable, enzymatique : héparinases d'origine hépatique.

L'élimination relève de la filtration glomérulaire, autorisée par la taille de la molécule. Celle-ci interdit, en revanche, la réabsorption tubulaire ; c'est ainsi que l'héparine quitte rapidement l'organisme : sa demi-vie est de 2 heures.

C. Action anticoagulante

Cette action porte sur l'activité et non sur la synthèse des facteurs de coagulation, étant donné qu'*in vitro* l'action est non seulement conservée, mais même augmentée, car la dégradation se trouve alors retardée. Cette action s'exerce à plusieurs niveaux.

1. Sur la thrombine

Le rôle essentiel de la thrombine est de scinder le fibrinogène en monomères de fibrine qui, en se polymérisant spontanément ou sous l'effet d'un facteur stabilisateur de la fibrine (FSF ou f. XIII), conduisent à la formation de la fibrine insoluble.

In vivo, la coagulation est prévenue par une protéine, de la famille des α -2-globulines, capable d'inactiver progressivement la thrombine au fur et à mesure de son relargage par la fibrine. Cette protéine, dont le poids moléculaire est d'environ 64 000 daltons, s'identifie à l'antithrombine III (AT III) ou antiprotéase, qui inhibe les enzymes possédant dans leur site actif un résidu sérine activé. Le déficit congénital en AT III peut être responsable de thromboses veineuses et compromettre l'activité anticoagulante de l'héparine. L'héparine modifie la cinétique d'action de PAT III en

permettant une liaison rapide entre cette dernière et la thrombine, qu'elle prive ainsi de son pouvoir protéolytique.

2. Sur le facteur X activé (f. Xa)

L'AT III exerce son action inhibitrice, antiprotéasique, sur toutes les enzymes possédant dans leur site actif un résidu serine activé. De nombreuses enzymes de coagulation telles que XII a, IX a et XI a et surtout Xa sont donc intéressées.

L'inhibiteur physiologique du Xa est également une α -2-globuline, probablement identique à l'AT III, qui réagirait préférentiellement avec le Xa plutôt qu'avec la thrombine. L'activité de cet inhibiteur est considérablement augmentée en présence d'une faible quantité d'héparine (0,1 U-mL⁻¹), inactive à cette concentration sur la thrombine (seuil actif antithrombine : 0,25 U-mL⁻¹).

D. Surveillance du traitement

Elle a lieu selon les critères suivants :

- temps de Howell (TH) : 2 à 2,5 fois le témoin ;
- temps de céphaline activé (TCA) : 1,5 à 3 fois le témoin ;
- temps de thrombine : normalement de 2 à 4 secondes, ce temps qui mesure la durée de la fibrinof ormation s'allonge en présence d'héparine.

E. Applications cliniques

(Voir *Traitement anticoagulant*, p. 94.)

II. Héparines de bas poids moléculaire : HBPM

A. Origine, mécanisme et indications

Obtenues par synthèse et susceptibles d'administration SC, les HBPM (poids moléculaire inférieur à 5 000 daltons), telles que la glycosaminoglycane héparine (Fraxiparine®) et l'eno-xaparine (Lovenox®), se différencient de l'héparine standard (poids moléculaire moyen de 16 000 daltons) par leur action antithrombotique environ quatre fois plus élevée que leur action anticoagulante (*fig. 1*).

Cette nette prédominance d'action antithrombotique des HBPM s'explique par l'indépendance de l'inhibition du facteur Xa du poids moléculaire, alors que l'activité anticoagulante est, en revanche, dépendante du poids moléculaire.

Les HBPM trouvent donc leur indication dans le traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique d'origine veineuse en chirurgie générale et orthopédique, sans que soit accru, de façon significative, le temps de saignement.

Aux posologies usuelles, les HBPM n'induisent pas d'allongement du temps de Howell ni du temps de céphaline activé, et ne nécessitent pas une surveillance biologique très stricte.

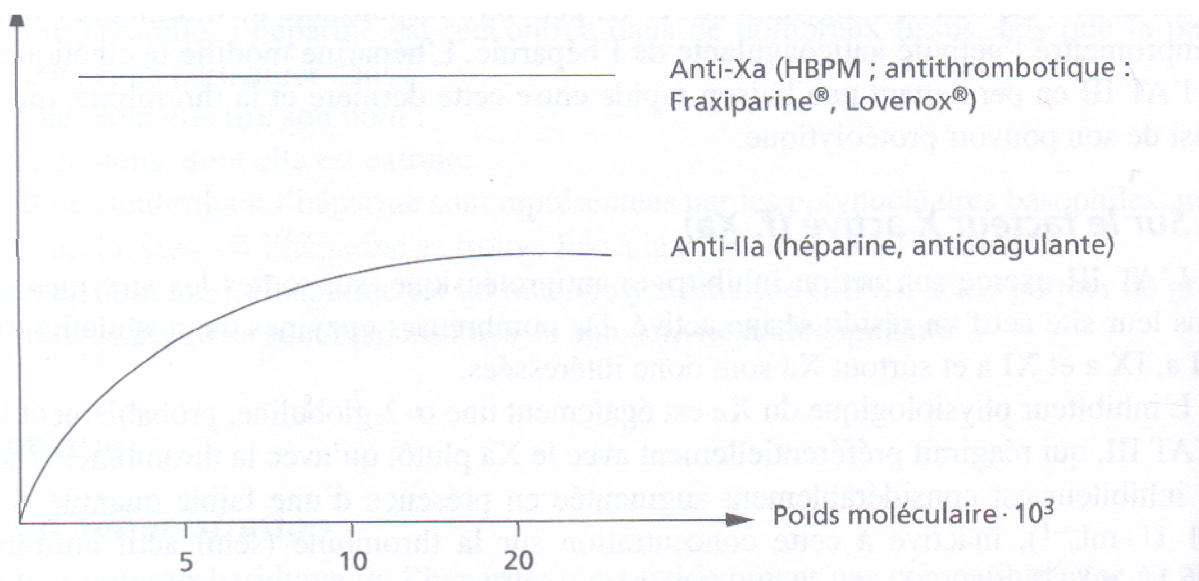


Figure 1. Corrélation entre le poids moléculaire et l'activité anticoagulante et/ou anti-thrombotique.

B. Incidents - Contre-indications et interactions médicamenteuses

(Voir : *Le traitement anticoagulant avec héparine*, p. 94.)

III. Antivitamines K (AVK)

Contrairement à l'héparine, les AVK développent leur action anticoagulante par la voie digestive et de façon durable.

Elles sont utilisées afin de prévenir l'apparition, l'extension ou la récurrence du caillot, et d'en éviter la complication majeure : l'embolie pulmonaire.

Comme l'héparine, les AVK sont moins efficaces dans le traitement des thromboses artérielles que dans celui des thromboses veineuses, pour des raisons physiopathologiques (voir : *Héparine*, p. 89).

Les différentes substances utilisées en thérapeutique sont représentées par les dérivés :

- monocoumariniques :
 - warfarine sodique (Coumadine®),
 - acénocoumarol (Sintrom®),
 - tiocloumarol (Apegmone®) ;
- dicoumariniques : biscoumacétate d'éthyle (Tromexane®) ;
 - de l'indanedione :
 - phénindione (Pindione®),
 - fluindione (Préviscan®).

A. Cinétique

Après administration *per os*, 50 % et plus du produit sont résorbés. Cette résorption est importante en 6 heures, et presque complète en 12 à 24 heures.

Dans le sang, plus de 97 % du produit se trouve lié à l'albumine plasmatique.

Seule la fraction libre est active et métabolisée par le foie. La fraction liée est inactive mais, la liaison étant réversible, elle est progressivement libérée, ce qui explique la longue durée d'action des AVK.

Les produits présentent une affinité pour les hépatocytes au niveau desquels ils se concentrent. Ils traversent également la barrière placentaire, et peuvent entraîner de ce fait des accidents hémorragiques chez le fœtus, contre-indiquant leur utilisation dans les affections thrombo-emboliques de la femme enceinte. Le passage dans le lait serait cause d'hypo-prothrombinémie chez le nourrisson au cours de l'allaitement.

La destruction des AVK s'effectue par des enzymes inductibles des microsomes hépatiques (voir : *Interactions médicamenteuses*, p. 95) et l'élimination est assurée par les reins.

B. Action anticoagulante et son mécanisme

Présentant une analogie structurale avec la vitamine K, les AVK agissent par un mécanisme d'inhibition compétitive.

Il faut rappeler que la vitamine K intervient au stade terminal de la synthèse de quatre facteurs de la coagulation : PPSB (prothrombine, f. II, proconvertine, f. VII, facteur Stuart, f. X, l'acteur antihémophylique, B f. IX).

Elle permet, en effet, la gammacarboxylation de résidus glutamiques situés près de l'extrémité NH₂ terminale de ces facteurs. Cette gammacarboxylation est indispensable à l'activation de ces quatre facteurs, qui peuvent, dès lors, fixer les ions Ca²⁺. Ce processus est entravé lors de l'administration des AVK et les protéines synthétisées alors par le foie sont représentées par les PIVKA (*protein induced by vitamin K absence*) qui, faute de pouvoir fixer les ions Ca²⁺, ne sont pas fonctionnelles.

C. Surveillance du traitement

1. Tests de coagulabilité globale

Ce sont :

- TH = 1,5 à 2 fois le témoin ;
- TCA = 1,5 fois le témoin.

2. Tests analytiques

Ce sont :

- temps de Quick qui explore les facteurs II, VII et X (l'efficacité est obtenue pour un taux de prothrombine de 20 à 30 %) ;
- thrombotest d'Owren qui explore les quatre facteurs de coagulation vitamine K-dépendants : il témoigne d'une efficacité si le test donne des résultats compris entre 10 et 25 %. Toutefois, comme la mesure du temps de Quick, cette épreuve n'explore qu'un secteur de la coagulation et ne renseigne pas sur la coagulabilité globale ;
- INR : il s'agit d'un système normalisé qui tend à remplacer le taux de

prothrombine dans l'évaluation de l'efficacité des antis vitamines K. L'efficacité de ces dernières est obtenue pour un INR compris entre 3 et 5.

IV. Traitement anticoagulant

A. Indications

Les AVK demeurent le fondement du traitement anticoagulant, même si leur délai d'action amène d'ordinaire à commencer celui-ci avec l'héparine.

Si le traitement anticoagulant est instauré précocement, il parvient à réduire la fréquence de l'embolie pulmonaire de 20 % à 4 ou 5 %.

1. Thromboses veineuses

Ce sont les thromboses veineuses, généralement localisées aux membres inférieurs, qui bénéficient, de la façon la plus incontestable, de ce traitement.

A cet égard, les anticoagulants sont notamment mis à profit chez les cardiaques graves, chez qui il faut déceler les thromboses veineuses des membres inférieurs sous-jacentes aux œdèmes réfractaires, ou aux infarctus pulmonaires à répétition.

2. Thromboses artérielles

Il faut distinguer :

- les thromboses artérielles des membres, qui sont loin de justifier catégoriquement un traitement anticoagulant, car, dans leur physiopathologie, les lésions pariétales sont plus en cause que la stase sanguine. Il en est ainsi, particulièrement, des thromboses artérielles des membres inférieurs ;
- les thromboses coronariennes, qui ne peuvent cependant être dispensées d'un traitement anticoagulant :
 - parce que les anticoagulants entravent la constitution du caillot dans les cavités cardiaques au niveau de la paroi infarctée,
 - parce que les anticoagulants limitent les dimensions de l'aire ischémisée. Il semble, en effet, que les anticoagulants utilisés à long terme durant des mois, voire des années, protègeraient contre les récurrences ;
- les thromboses cardiaques, quelle qu'en soit l'origine :
 - corps étrangers intracavitaires (prothèse valvulaire),
 - processus ischémiques pariétaux (infarctus),
 - phénomènes de stase sanguine (rétrécissement mitral, fibrillation auriculaire) justifient un traitement anticoagulant qui réduit effectivement le danger d'embolies artérielles inhérentes aux thromboses des cavités gauches.

Si, à titre préventif, ce sont surtout les AVK qui sont utilisés, à titre curatif, en revanche, l'administration des AVK est généralement précédée de celle d'héparine, le relais étant pris progressivement, mais assez rapidement : les doses d'héparine sont réduites en 2 à 3 jours, sous surveillance, notamment, de l'hypocoagulabilité qui incombe aux AVK.

B. Incidents, accidents et contre-indications

1. Non hémorragiques

Ils sont représentés par l'apparition :

- pour l'héparine, de réactions allergiques, d'alopécie transitoire, d'ostéoporose (en cas de traitement prolongé), de thrombocytopénie et, paradoxalement, de thromboses ;
- pour les AVK, de réactions allergiques, de troubles digestifs, d'hépatite, de nécroses cutanées siégeant sur les seins et, avec les dérivés de l'indanedione, d'agranulocytose, d'hypoplasie des os du nez et d'atteintes épiphysaires.

2. Hémorragiques

Les accidents hémorragiques sont représentés, par ordre de gravité croissante, par la gingivorragie, l'épistaxis, l'hématurie, la ménométrorragie, l'hématémèse, le melaena, voire, plus rarement, des hémorragies digestives en nappe et des hémorragies dans les centres nerveux supérieurs ou la moelle.

Les contre-indications, communes à tous les anticoagulants, sont représentées par les hémopathies hémorragiques, par toutes les lésions susceptibles de saigner (tuberculose pulmonaire, ulcère ou cancer digestif, fibrome utérin) et les affections hémorragiques (HTA, cirrhose hépatique), qui, selon leur gravité, constituent des contre-indications relatives ou absolues.

Les contre-indications particulières aux AVK sont représentées par la grossesse, et par les dérivés de l'indanedione, ainsi que par l'aplasie médullaire.

C. Interactions médicamenteuses (voir ce chapitre)

■ *Fibrinolytiques*

I. Rappels

C'est un phénomène physiologique puisque tout caillot sanguin, qu'il soit constitué *in vitro* ou sur une plaie vasculaire, disparaît spontanément en 48 à 72 heures.

La lyse du caillot est due à la fibrinolyse ou plasmine, une enzyme qui prend naissance à l'intérieur même du caillot.

La fibrinolyse est une endopeptidase obtenue à partir d'un précurseur inactif : la profibrinolyse ou plasminogène, protéine plasmatique appartenant au groupe des α_2 globulines.

La plasmine ainsi obtenue scinde la fibrine en polymères de petite taille (les produits de dégradation de la fibrine : PDF).

L'activation du plasminogène se fait par une enzyme d'origine tissulaire : la plasmokinase, se rencontrant dans beaucoup d'organes tels que les poumons, le foie, les reins, la prostate, l'utérus. Il s'agit d'un polypeptide élaboré par l'endothélium vasculaire, notamment veineux, et libéré dans le courant circulatoire.

L'effet de la plasmokinase n'est pas immédiatement prévisible pour deux raisons :

- il dépend des taux plasmatiques en plasminogène ;

— il dépend de la présence dans le sang en quantité plus ou moins importante d'une anti-plasmine (α_2 -glycoprotéine d'origine probablement hépatique) qui neutralise la plasmine libérée.

Pharmacologiquement, il est possible de reperméabiliser les vaisseaux par la plasmokinase. Les plasmokinasés sont donc capables de provoquer la lyse du caillot sur laquelle les anticoagulants restent sans effet.

Toutefois, les fibrinolytiques sont en même temps anticoagulants, étant donné que :

- la plasmine formée dégrade (en même temps que la fibrine) plusieurs protéines plasmatiques (f. I, f. V, f. VIII) ;
- les PDF seraient doués d'une certaine activité antithrombine.

II. Produits

En dehors des pro-activateurs de plasminogène d'origine placentaire humaine, qui risquent de provoquer des réactions thermiques, voire de choc (présence d'impuretés protéiques), on dispose des produits suivants.

A. Streptokinase (Streptase®)

Extrait de streptocoque (β -hémolytique, ce produit est capable de provoquer la lyse du caillot de formation récente (inférieure à 8 heures). En raison de sa nature polypeptidique (PM = 4700 daltons), son administration ne se fait que par la voie IV, notamment en perfusion en raison de sa demi-vie courte (quelques minutes).

B. Urokinase (Urokinase®, Actosolv Urokinase®)

D'un PM de 54 000 daltons, l'urokinase est obtenue de l'urine ou de cellules embryonnaires rénales humaines. Elle tend, en dépit de son coût élevé, à supplanter la streptokinase pour deux raisons :

- elle est dépourvue d'antigénicité étant donné son origine humaine ;
- elle active directement le plasminogène et son action est dose-dépendante.

C. Le lyse-plasminogène (Substrène®)

Il s'agit d'une protéine dont l'activité dépend de sa transformation en une enzyme, la lyse-plasmine. Cette transformation, qui nécessite la présence d'activateurs physiologiques (plasmokinase) et/ou pharmacologiques (streptokinase, urokinase), est indispensable à son activité fibrinolytique, exercée par la lyse-plasmine (enzyme) et non par le lyse-plasminogène (la protéine).

Le Substrène® est utilisé en association aux thrombolytiques classiques dans les embolies pulmonaires graves.

Il n'y a pas d'incidents ou accidents propres à ce produit. Cependant, son association aux thrombolytiques impose les mêmes règles de surveillance.

D. Applications cliniques

1. Indications

Le recours aux fibrinolytiques plutôt qu'aux anticoagulants se justifie dans les affections thrombo-emboliques d'une extrême gravité telles que :

—

l'EP massive avec risque de défaillance circulatoire générale (le traitement chirurgical étant souvent impossible à réaliser) ; les fibrinolytiques diminuent la mortalité ;

- l'infarctus du myocarde étendu, où ils parviendraient parfois à restaurer la perméabilité d'un gros tronc obstrué ;
- l'oblitération artérielle aiguë des membres par embolies multiples.

En fait, la lyse du caillot peut demeurer très incomplète, même si les fibrinolytiques sont administrés aussi rapidement que possible afin de devancer son organisation.

L'injection IA, délicate, permettrait d'améliorer l'efficacité. Les autres indications sont représentées par :

- les phlébites hautes, fémoro-iliaques ;
- les thromboses de prothèses valvulaires cardiaques ;
- les thromboses de l'artère centrale de la rétine.

Le traitement par les fibrinolytiques sera complété ultérieurement par les anticoagulants.

2. Incidents - Accidents

Ils sont essentiellement d'ordre hémorragique. Cependant, la streptokinase peut provoquer des réactions allergiques avec choc anaphylactique et maladie sérique.

3. Surveillance du traitement

Le temps de thrombine ($N = 2$ à 4 secondes) mesure la durée de la fibrinof formation et le taux de fibrinogène ($N = 2,5$ à $5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$). Cette surveillance s'effectue entre la sixième et la douzième heure, puis toutes les 8 à 12 heures.

4. Interactions médicamenteuses (voir ce chapitre)

ATTITUDE PREVENTIVE DE L'ODONTOLOGISTE FACE AUX PATIENTS AUX RISQUES HÉMORRAGIQUES

D. Miralles, G. Rollet

L'exposé précédent montre que, si l'odontologiste est parfaitement capable de prévenir les hémorragies liées à une fragilité capillaire chez le diabétique, l'hypertendu ou en cas de fibrome utérin par l'utilisation préopératoire de Dicynone® par exemple (il est à noter que l'efficacité de ce produit n'est pas réellement prouvée) et de traiter les hémorragies locales non liées à un déficit en facteurs de coagulation par les hémostatiques (*tabl. I*), il doit, en revanche, être très prudent face aux hémorragies carenciales et iatrogènes.

En effet, il doit :

- procéder à un interrogatoire soigneux visant à déceler tout état pathologique à risque hémorragique (hémophilie, affections à caractère hémorragique du fait d'une fragilité capillaire : diabète, hypertension artérielle, tuberculose pulmonaire, fibrome utérin, ulcère digestif), ainsi que l'utilisation éventuelle d'un inhibiteur de

coagulation ;

— connaître les inhibiteurs de la coagulation auxquels peut être soumis son malade et en évaluer le potentiel hémorragique.

Ces inhibiteurs de coagulation sont divisés en trois groupes :

— antiagrégants plaquettaires (Aspirine®, Ticlid®, Corvasal®, Persantine®...);

— anticoagulants :

- héparine (Héparine®, Liquémine®, Calciparine®, Cuthéparine®) et héparines à bas poids moléculaire (Lovenox®, Fraxiparine®, Fragmine®),

- antivitamines K (Sintrom®, Tromexane®, Préviscan®, Coumadine®, Pindione®, Apegmone®) ;

— fibrinolytiques (Urokinase®, Streptase®) ;

— éventuellement faire un bilan en demandant :

- un taux de prothrombine qui le renseignera sur la voie exogène de la coagulation,

- un temps de Howell (TH) et de céphaline Kaolin (TCK) qui le renseigneront sur la voie endogène de la coagulation ;

NB : L'efficacité d'un traitement anticoagulant de type antivitamine K est actuellement basée sur l'INR (International Normalized Ratio).

NB : Un patient peut être thrombocytopénique malgré un TCK normal (38 secondes) ; demander un TH, qui s'allonge, en cas de déficit en plaquettes.

— évaluer non seulement le risque hémorragique inhérent à ses gestes chirurgicaux, mais également médicaux, c'est-à-dire à ses propres prescriptions.

En effet, des interactions nuisibles peuvent s'observer lors de l'association aux inhibiteurs de la coagulation de diverses substances utilisées en odontologie. Le risque est toujours hémorragique, par des mécanismes cinétiques et/ou dynamiques.

Tableau I. Exploration biologique sommaire des voies exogène et endogène de la coagulation.

	Normal	Perturbé	Ne pas intervenir dans le cabinet si
INR	1	>1	>2,5
Taux de prothrombine %	100	<100	< 60
TH (minutes)	2	>2	1,5 fois le témoin
TCK (secondes)	38	>38	1,5 fois le témoin

INR : International Normalized Ratio.

I. Les interactions cinétiques

Elles se situent :

— au niveau du tube digestif: entre tétracyclines (Tétramig®, Amphocycline®, Monocline®...) qui détruisent la flore intestinale, source endogène de vitamine K, et les anticoagulants antivitamines K ;

— au niveau plasmatique : entre les salicylés (Aspirine®), pyrazolés (Butazolidine®), sulfamides (Bactrim®) qui augmentent la fraction libre, donc le risque hémorragique

des antivitamines K ;

— au niveau hépatique :

-entre les macrolides C14 (Erythrocin[®], Propiocien[®], Rulid[®]...), l'Amphocycline[®] (car elle contient de l'amphotéricine B), les antifongiques (Daktarin[®]), les antiparasitaires (Flagyl[®]), qui, en inhibant les enzymes microsomiales hépatiques, augmentent les taux sanguins, donc le risque hémorragique des antivitamines K, - entre les barbituriques, tels que le phénobarbital (Gardénal[®]), qui sont des inducteurs enzymatiques, entraînant une destruction plus rapide des antivitamines K, réduisant ainsi leur efficacité.

II. Les interactions dynamiques

Entre l'aspirine (antiagrégant plaquettaire) et les autres inhibiteurs de la coagulation

Chapitre 6

Les antibiotiques

J. Doury¹² Q. Timour

¹² Doyen de l'UFR, faculté d'odontologie, université Claude-Bernard Lyon I.

Il s'agit de substances, d'origine bactérienne ou produites par synthèse, capables d'exercer une activité :

— bactériostatique, qui se traduit par l'inhibition de la croissance des micro-organismes, lorsque la concentration minimale bactéricide (CMB) est très supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) ;

— bactéricide, qui se traduit par la destruction des micro-organismes lorsque le rapport CMB/CMI n'est pas élevé.

Si les pâtes moisies confectionnées par les Chinois avec de l'extrait de soja sont utilisées empiriquement depuis 2 500 ans dans le traitement de certaines infections (furoncles), l'antagonisme entre moisissure et microbes ne fut observée, scientifiquement, qu'en 1887 par Pasteur et Joubert.

Depuis lors, Fleming (1929) et Domagk (1935) ont découvert les pénicillines et les sulfamides, mais c'est avec Florey (1941) que débute l'ère de la pénicillinothérapie.

Actuellement, plusieurs centaines de molécules réparties dans une dizaine de familles sont mises à la disposition du corps médical. Si ces molécules donnent le moyen d'agir sur presque tous les agents infectieux à l'exception des virus, leur choix n'est cependant pas toujours aisé, étant donné l'apparition de souches résistantes. Ce phénomène impose la recherche de la sensibilité des germes (antibiogramme) afin d'entreprendre une thérapeutique correcte de la maladie infectieuse.

L'antibiogramme n'est cependant qu'exceptionnellement pratiqué dans la détermination de la sensibilité des germes se développant au niveau buccodentaire et maxillaire. En effet, la presque totalité de ces germes est sensible aux pénicillines, tétracyclines et MLS (macrolides, lincosamides, synergistines), trois familles d'antibiotiques envisagées dans ce chapitre.

Cependant, l'utilisation d'un antibiotique, quel qu'il soit, doit obéir à un certain nombre d'impératifs afin de ne pas compliquer une situation pathologique préexistante d'une situation fâcheuse nouvelle. Nous allons donc exposer successivement :

— les règles de l'antibiothérapie ;

— les différentes familles.

■ **Règles de l'antibiothérapie**

Q. Timour

Une des règles de l'antibiothérapie, voire la règle d'or, est de n'entreprendre l'antibiothérapie que pour une durée suffisante.

Il vaut mieux ne pas prescrire d'antibiotique que le faire pour une durée inférieure à 6 ou 8 jours, même si les symptômes ont disparu avant ce délai.

Si l'indication est posée et si le prescripteur est certain que le traitement sera poursuivi pour la durée qu'il a indiquée, le choix de l'antibiotique se fera en fonction de sa diffusion dans la zone infectée, de la sensibilité des germes, de leur localisation, de l'état physiologique du patient, des éventuelles affections dont il souffre et des traitements auxquels il est soumis.

I. Germes : sensibilité et localisation

La plupart des germes pathogènes de la sphère buccodentaire sont sensibles à l'action des pénicillines, tétracyclines et macrolides. Le choix de l'odontologue de l'un ou l'autre de ces antibiotiques sera surtout guidé par le siège de l'infection et effectué selon que l'antibiothérapie est appliquée à titre préventif ou curatif.

A. Le siège

D'une façon générale, la topographie de l'infection concerne les tissus.

1. Tissus durs (os mandibulaires, maxillaires, alvéolaires)

Le choix de l'antibiotique dépend de sa diffusion dans l'os. Ce dernier est un site difficile d'accès pour la plupart des antibiotiques. Néanmoins, les antibiotiques utilisés en odontologie ont une bonne diffusion osseuse, c'est le cas :

— des tétracyclines, qui restent cependant contre-indiquées chez les patientes enceintes et/ou récemment accouchées (voir : *Les accidents des tétracyclines*, p. 116) et d'une façon générale chez les sujets allergiques, fréquemment exposés aux rayons solaires ou n'ayant pas terminé leur période de dentogenèse ou atteints de diabète (voir : *Précautions chez le diabétique*, p. 194) ;

— des macrolides, chez des patients non allergiques et non soumis à d'autres thérapeutiques telles que les antivitamines K, les sulfamides, les dérivés de l'ergot de seigle... (voir : *MLS et interactions médicamenteuses*, p. 121) ;

— de l'amoxicilline dont la diffusion osseuse a été démontrée par des études récentes qui indiquent que ses concentrations peuvent atteindre $0,95 \text{ (Xg} \cdot \text{g}^{-1})$ dans le maxillaire inférieur et $1,84 \text{ (}\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1})$ dans le maxillaire supérieur (CMI streptocoque : $0,01 \text{ (}\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$).

2. Tissus mous (gingivaux, jugaux, linguaux, etc.)

Dans ce cas, le choix de l'antibiotique est basé sur :

— la présence de l'antibiotique aux concentrations suffisantes dans :

- la salive : c'est le cas des macrolides, notamment C16, et de l'amoxicilline,

- le fluide : c'est le cas de l'amoxicilline, et du Rodogyl® ;

— la diffusion ou non de l'infection ; à titre d'exemple, une cellulite circonscrite peut être traitée par tous les antibiotiques (tétracyclines, macrolides, pénicillines) alors qu'une cellulite diffuse justifie une pénicillinothérapie. Cette dernière est également indiquée lorsque l'infection se trouve dans un foyer fermé (radiculaire), avec risque de dissémination sanguine et fixation cardiaque et/ou rénale (streptocoque).

B. L'antibiothérapie dite « prophylactique »

En cas d'intervention chirurgicale, l'utilisation d'antibiotiques doit être de règle, en l'absence même de toute infection locale buccodentaire chez des patients diabétiques ou atteints d'une cardiopathie valvulaire (ou porteurs d'une prothèse valvulaire) ou souffrant de rhumatisme articulaire aigu (RAA), chez des patients greffés, insuffisants rénaux et hépatiques, immunodéprimés (d'origine pathologique ou pharmacologique).

L'imprégnation sucrée tissulaire chez le diabétique et la bactériémie postextractionnelle ou postchirurgicale, même après des interventions minimales (détartrage), font courir le

risque, respectivement, de la généralisation de l'infection et de la survenue d'une endocardite infectieuse.

L'antibiothérapie préventive doit également être instaurée chez les malades irradiés atteints de cancer de la cavité buccale afin de réduire au minimum le risque infectieux au niveau des os mal vascularisés.

En conséquence, tout acte chirurgical, aussi minime soit-il, doit être précédé d'une pénicil-linothérapie de couverture. Cependant, en cas d'allergie aux pénicillines, l'antibiotique choisi sera de préférence un macrolide.

II. Antibiothérapie et terrain

Si une allergie connue à l'égard d'une substance contre-indique formellement son utilisation et si un terrain allergique impose le respect de certaines règles, l'antibiothérapie doit tenir compte de l'état physiologique, physiopathologique et thérapeutique des malades.

A. Etat physiologique

1. Age

La demi-vie de certains antibiotiques peut être accrue chez les nouveau-nés en raison d'une clairance rénale faible. C'est le cas des ampicillines dont la demi-vie, de l'ordre de 60 minutes chez un adulte, passe à 90 minutes chez les nourrissons et à 4 heures chez les bébés de moins de 8 jours. De plus l'insuffisance des moyens de défense naturels nécessite l'emploi d'un antibiotique bactéricide et l'immaturation intestinale oblige à l'injection parentérale.

Chez le vieillard, la réduction posologique s'impose puisque la créatininémie peut être élevée, supérieure à $15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ($N = 8 \text{ à } 12 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$), en raison d'un certain degré d'insuffisance rénale (la filtration glomérulaire diminue à partir de 70 ans, elle est d'autant plus réduite que le sujet est plus âgé).

Enfin, toujours chez le vieillard, une insuffisance hépatique « physiologique » peut être observée : cet état, associé à la réduction de la filtration glomérulaire, doit faire réduire la posologie des pénicillines dont la demi-vie sera d'autant plus élevée que les fonctions hépatiques (destruction) et rénales (élimination) seront défaillantes.

2. Grossesse

En matière d'antibiothérapie, les contre-indications pendant la gestation intéressent les tétracyclines dont l'utilisation présente un risque pour :

- l'enfant : hypoplasie de l'émail et coloration brunâtre des dents ;
- la mère : dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques et nécrose pancréatique pouvant aboutir à la mort par hémorragie et collapsus cardiovasculaire.

Les pénicillines et les macrolides peuvent être prescrits, l'antibiotique de choix reste la spiramycine en cas de toxoplasmose.

B- Etat physiopathologique

1, Affections nécessitant une réduction posologique

Il s'agit de :

- l'insuffisance hépatique : les macrolides notamment, mais également les tétracyclines ;
- l'insuffisance rénale : pénicillines (adapter la posologie à la clairance de la créatinine).

§, Affections contre-indiquant l'utilisation d'antibiotiques

Ce sont :

- l'insuffisance hépatocellulaire sévère : macrolides (le foie intervient dans la destruction et l'élimination de ces antibiotiques) ;
- la myasthénie : les tétracyclines, du fait de la présence d'ions Mg^{2+} ;
- la mononucléose infectieuse : β -lactamines.

G Etat « thérapeutique »

(Voir : les *interactions médicamenteuses* pour chaque famille d'antibiotique.)

■ β -lactamines I : pénicillines

Q. Timour

Les β -lactamines sont classées en deux groupes selon qu'au noyau P-lactame est associé un noyau thiazolidine (β -lactamine I : pénicillines) ou un noyau de dihydrothiazine (β -lactamines II : céphalosporines).

L'existence du noyau p-lactame explique la résistance et l'allergie croisée entre les pénicillines et les céphalosporines. Ces dernières n'ont pas d'application odontologique.

Le *Penicillium chrysogenum* (un champignon inférieur) fournit 4 pénicillines (X, F, K et G). Seule la forme G est utilisée en thérapeutique.

La présence dans le milieu de culture de précurseurs de synthèse conduit à la production de pénicillines naturelles :

- G ou benzylpénicillines, si le précurseur est l'acide phénylacétique ;
- V ou phénoxy méthylpénicilline, si le précurseur est l'acide phénoxyacétique.

La découverte du noyau de base des pénicillines, l'acide-6-amino-pénicillanique, a permis *Y* hémisynthèse de nombreuses pénicillines telles que les aminopénicillines, les amidinopénicillines, les méticillines, les carboxypénicillines, les acyluréido pénicillines, le carbapénem et enfin des pénicillines entièrement synthétiques : les monobactames.

Toutes ces pénicillines ont des propriétés communes (mécanismes d'action et de résistance) que nous aborderons avant l'étude des pénicillines orales à large spectre, représentées par les aminopénicillines.

I. Propriétés communes des pénicillines

A. Mécanisme d'action

Comme toutes les β -lactamines, les pénicillines sont des antibiotiques qui agissent sur la paroi bactérienne. Elles empêchent la synthèse de la paroi des cellules filles.

Ces phénomènes sont dus au fait que les pénicillines, par un mécanisme d'inhibition

compétitive, empêchent les transpeptidases d'accomplir leur rôle de transpeptidation nécessaire & l'assemblage des peptidoglycanes ou de la muréine. Il en résulte :

— un assemblage incorrect des peptidoglycanes, avec, en conséquence, une inhibition ultérieure de synthèse de l'ADN et de l'ARN suivie d'un arrêt de la croissance bactérienne ; *effet bactériostatique* ;

— la mise en jeu du système autolytique assuré par la muréine hydrolase qui détruit la cellule : *effet bactéricide*.

Ces effets sont liés à la fixation des pénicillines sur les protéines membranaires de liaison des pénicillines (PLP), divisées en plusieurs types, PLP₁, PLP₂, PLP₃, en fonction de leur poids moléculaire intervenant dans les stades ultimes de la biosynthèse des peptidoglycanes. L'efficacité des pénicillines dépend de leur affinité pour les PLP ; la réduction de l'affinité est l'un des mécanismes de résistance bactérienne vis-à-vis des pénicillines.

L'importance respective de ces mécanismes varie en fonction de la structure de la paroi.

B. Mécanismes de résistance

1. Résistance enzymatique

a) Les β -lactamases

Ces enzymes agissent en ouvrant le cycle (β -lactame, entraînant ainsi l'inactivation de l'antibiotique. L'ouverture du cycle (β -lactame est suivie de la production d'acide pénicilloïque (pénicillines) ou céphalosporoïque (céphalosporine).

La présence de β -lactamases chez une bactérie se traduit par l'augmentation significative des CMI de l'antibiotique. Ainsi, chez *E. coli*, la CMI initiale, de 1 à 2 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (pour l'ampicilline), augmentera d'un facteur de 100 à 8 000.

b) Les dihydropeptidases rénales

Elles sont capables de détruire les imipénems. Actuellement, on dispose d'inhibiteurs enzymatiques à l'égard :

— des β -lactamases : c'est l'acide clavulanique, que l'on retrouve associé à l'amoxicilline dans l'Augmentin® ;

— des dihydropeptidases : c'est la cilastatine, que l'on associe à l'imipénem dans le Tiénam®.

2. Diminution de la perméabilité

Les aminopénicillines traversent la paroi des bactéries à Gram négatif à travers leurs porines. La diminution du nombre et/ou du diamètre des porines est probablement à l'origine de la résistance des entérobactéries (*Escherichia coli*, *Salmonella*) vis-à-vis des pénicillines.

I. Modification de l'affinité des PLP

Il s'agit d'une résistance acquise, dite intrinsèque, observée par exemple avec les entérocoques du fait de la réduction de l'affinité d'une ou plusieurs PLP.

Cependant, la résistance peut s'expliquer par l'apparition de nouvelles PLP comme :

— la PLP_{20c} chez les staphylocoques méticillinorésistants (*staphylocoques méti-R*) ;

— la PLP₅ chez les entérocoques résistants notamment aux céphalosporines.

4. Tolérance

Elle se traduit par l'augmentation du rapport CMB/CMI d'au moins 32 fois et serait en rapport avec la régulation du système autolytique du type muréine hydrolase.

II. Pénicillines orales en odontologie

Toutes ces pénicillines sont des antibiotiques bactéricides car leur CMB est proche de leur CMI. Pour le chirurgien-dentiste, les pénicillines naturelles :

— G ou benzylpénicillines (Pénicilline G®, Extencilline®, Spécilline®) sont peu intéressantes, étant donné leur utilisation parentérale ;

— V ou phénoxyéthyl pénicilline d'utilisation orale (Oracilline®, Ospen®) ne présentent pas non plus un grand intérêt thérapeutique, car leur spectre d'action est étroit.

Les germes les plus sensibles à ces deux groupes de pénicillines sont les streptocoques, les méningocoques, les staphylocoques (non producteurs de pénicillinase), le clostridium, le tréponème, etc.

L'exposé qui suit concerne donc les aminopénicillines : ampicillines (et ses esters), ainsi que l'amoxicilline utilisée seule ou associée aux inhibiteurs de β -lactamases.

III. Aminopénicillines : pénicillines A

La greffe d'un radical aminé (NH₂) sur la chaîne latérale de la benzylpénicilline (pénicilline G) augmente d'une part, la stabilité de ces antibiotiques en milieu acide, autorisant ainsi leur Administration *per os*, d'autre part, le spectre d'activité qui s'étend (en plus des germes habituellement sensibles aux pénicillines) aux bacilles à Gram négatif (*Haemophilus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*) et à Gram positif (entérocoques).

Ces deux propriétés expliquent le qualificatif de pénicillines orales à large spectre attribué aux aminopénicillines. Celles-ci sont divisées en plusieurs groupes.

A. Ampicillines (Pénicline®, Totapen®)

1. Cinétique : exemple du Totapen®

La voie d'administration habituelle des ampicillines est la voie orale. Les concentrations sériques optimales sont obtenues au bout de 1 h 30 environ et sont, pour une dose de 500 mg de Totapen®, de l'ordre de 3,5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$. Ces taux diminuent considérablement en présence d'aliments.

2. Distribution

La faible fixation aux protéines plasmatiques (20 % de la fraction biodisponible) indique une bonne distribution dans la plupart des tissus et milieux biologiques (sinus et amygdales, oreille moyenne, muscles, poumons, humeurs, sécrétions bronchiques, salive).

Le produit traverse la barrière placentaire (se concentre dans le liquide amniotique) et passe également dans le lait.

3. Destruction et élimination

La destruction est hépatique, mais n'intéresse qu'une faible fraction d'antibiotique.

L'élimination s'effectue faiblement (20 %) par la bile, et essentiellement (80 %) par le rein où l'antibiotique se trouve sous forme active.

En cas d'insuffisance rénale, la posologie habituelle de 2 g par 24 heures doit être réduite en fonction de la clairance de la créatinine :

— si la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 10 mL. min⁻¹, il faut administrer 1 g, puis 500 mg toutes les 12 heures ;

— si la clairance de la créatinine est inférieure à 10 mL. min⁻¹, il faut administrer 1 g puis 500 mg toutes les 24 heures.

4. Applications cliniques

Les applications cliniques seront détaillées dans ce chapitre.

B. Esters de l'ampicilline : bacampicilline (penglobe®), pivampicilline (Proampi®)

1. Propriétés générales et cinétique

Le problème de l'utilisation *per os* de l'ampicilline est le faible pourcentage de sa résorption digestive, puisque près de 60 % de la dose administrée n'est pas absorbée. Ce défaut d'absorption provoque :

— le coût élevé du traitement (coût journalier du Totapen® : environ 10 F, du Penglobe® : 7 F) en raison de la nécessité d'augmentation posologique, afin de compenser le défaut de résorption ;

— la survenue plus fréquente de diarrhées, par ailleurs, en raison de la présence dans le tractus digestif d'une forte fraction non résorbée.

La raison de cette absorption médiocre tient à une mauvaise liposolubilité de l'ampicilline. L'augmentation de la liposolubilité s'obtient par estérification du carboxyle de l'ampicilline avec adjonction d'une fonction oxyéthyle dans la bacampicilline.

Les esters d'ampicilline ne présentent aucune modification du spectre d'activité par rapport à l'ampicilline, étant donné que ce sont des prodrogues : leur hydrolyse libère l'ampicilline dans le sang veineux porte.

Leur intérêt réside notamment :

— dans la rapidité de leur absorption, 1 heure pour la bacampicilline ;

— dans le fait que la presque totalité (95 %) de la dose administrée est résorbée, donc dans une biodisponibilité élevée.

En effet, les taux sanguins obtenus à la suite de l'administration *per os* de 400 mg de Penglobe® atteignent 7 à 9 (JLg • mL⁻¹, alors que ces taux sont de l'ordre de 3 à 4 ug • mL⁻¹ pour 900 mg de Totapen® *per os* (les taux du Totapen® ainsi que ceux du Penglobe® peuvent être plus bas en cas de prise simultanée d'aliments).

2. Applications cliniques

Les applications cliniques seront détaillées plus loin.

C. Amoxicilline (Clamoxyl®, Hiconcil®)

L'amoxicilline est la forme trihydratée de l'aminobenzyl-pénicilline, stable en milieu acide.

Ce produit présente deux particularités par rapport aux autres aminopénicillines :

— il a un mécanisme d'action original qui implique sa fixation sur les PLP₁ provoquant ainsi une lyse bactérienne rapide. L'ampicilline et ses esters se fixent notamment sur les PLP₂ et

PLP₃, ce qui conduit à l'apparition de formes filamenteuses viables ;
— il a une disponibilité de la presque totalité de la dose administrée. Rappelons que 400 mg de bacampicilline ne libèrent que 278 mg d'ampicilline.

1. Cinétique

La cinétique de l'amoxicilline (Clamoxyl®), à titre d'exemple) indique une résorption digestive importante (80 à 90 % de la dose administrée), *non modifiée par la prise d'aliments*.

Deux heures après la prise orale d'une dose de 500 mg de Clamoxyl®, ces taux sont de l'ordre de 10 (JLg·mL⁻¹ et augmentent avec l'accroissement posologique pour atteindre 17 ug • mL⁻¹ avec une dose de 1 g. Le pourcentage de résorption est identique quelle que soit la forme (sachet ou gélule) administrée.

La demi-vie du Clamoxyl® chez les patients normorénaux est de l'ordre de 60 à 70 minutes. En cas d'insuffisance rénale avancée (clairance de la créatinine < 10 mL • min⁻¹), la posologie Utilisée sera la suivante : un premier comprimé de 500 mg suivi d'un comprimé de 250 mg, toutes les 12 heures.

La fixation aux protéines plasmatiques, la destruction et l'élimination sont identiques à celles de l'ampicilline.

2. Applications cliniques

Les applications cliniques seront détaillées plus loin.

D. Association amoxicilline - acide clavulanique : Augmentin®

Nous avons vu que l'un des mécanismes de la résistance bactérienne aux pénicillines est la production de β-lactamases par les bactéries. Il s'agit d'une résistance acquise (*S. aureus*), mais transposable à d'autres espèces (*H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*...).

1. Propriétés bactériologiques

La découverte de l'acide clavulanique, qui est un produit d'origine naturelle obtenu à partir de *Streptomyces clavuligerus*, ouvre l'ère des inhibiteurs de β-lactamases puisque cet acide est capable d'inhiber ces enzymes produites par les bactéries à Gram positif et négatif. C'est ainsi que l'acide clavulanique s'avère actif sur un grand nombre de bactéries résistantes, car productrices de β-lactamases (du type essentiellement de pénicillinases), que la résistance soit acquise (staphylocoque doré, gonocoque, *Haemophilus influenzae*, colibacille) ou naturelle (*Klebsiella*, *Proteus vulgaris*, *Bacteroides* tels que *sp etfragilis*). Ainsi, l'association de l'acide clavulanique à l'amoxicilline (Augmentin®) présente un intérêt indéniable puisque son spectre d'activité, original, s'étend :

— aux aérobies :

- cocci à Gram positif et négatif,
- bacilles à Gram négatif (*Haemophilus*, entérobactéries),
- bacilles à Gram positif (*listeria*) ;

— aux anaérobies à Gram positif et à Gram négatif tels que les *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium*, plus sensibles à l'Augmentin® (CMI = 0,5) qu'au métronidazole

(CMI = 1),

Ces constatations sont importantes pour l'odontologiste puisque les germes anaérobies () Gram négatif (producteurs de β -lactamases), qui sont responsables principalement des maladies parodontales, peuvent être détruits par l'Augmentin®.

Rappelons que les *Bacteroides fragilis* sont résistants aux ampicillines non associées à l'acide clavulanique.

2. Cinétique

Sur le plan cinétique, l'administration orale d'un comprimé d'Augmentin® (500 mg d'amoxicilline + 125 mg d'acide clavulanique) conduit à l'obtention, au bout de 1 heure, de concentrations sériques de l'ordre de :

- 8 à 13 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ pour l'amoxicilline ;
- 3 à 5 ($\text{Xg} \cdot \text{mL}^{-1}$ pour l'acide clavulanique).

La présence d'acide clavulanique n'interfère donc pas avec la résorption digestive d'amoxicilline qui accuse même une certaine hausse. *La résorption digestive d'Augmentin® n'est pas influencée par la prise d'aliments.*

La biodisponibilité de l'amoxicilline est de l'ordre de 80 %, celle de l'acide clavulanique de 65%.

La diffusion dans les milieux biologiques intéresse les deux produits, mais elle est quantitativement plus importante pour l'amoxicilline que pour l'acide clavulanique.

3. Applications cliniques

Les applications cliniques seront détaillées plus loin.

IV. Applications cliniques des pénicillines

A. Indications odontologiques

1. Pénicilline parentérale ou pénicilline G ou benzylpénicilline (Pénicilline G®, Spécilline®, Bipénicilline®)

Les indications sont :

- les cellulites circonscrites et diffuses : ce sont de bonnes indications de l'utilisation de pénicilline G (2 millions d'UI, 3 fois par jour) en odontologie, mais la nécessité d'administration parentérale, IM, par ailleurs douloureuse, lui font préférer les pénicillines orales ;
- La prévention de l'endocardite infectieuse : longtemps utilisée, la pénicilline G cède sa place aux aminopénicillines, particulièrement à l'amoxicilline (voir : *Prophylaxie de l'endocardite infectieuse*, p. 170).

2. Pénicillines entérales

(Pénicilline V ou phénoxy méthyl pénicilline (Oracilline®, Ospen®)

- Leur utilisation *per os* les rend plus accessibles à l'odontologiste qui peut les utiliser dans le traitement des infections buccales, mais leur spectre étroit d'action leur fait préférer les amino-pénicillines.

Pénicilline A ou aminopénicilline

Ampicilline (Totapen®, Pénicline®)

- Leur utilisation *per os* et leur large spectre d'action auraient pu leur garder une place de choix dans le traitement des infections buccales, mais leur faible biodisponibilité conduit à l'utilisation de leurs esters.
- •Esters d'ampicilline : bacampicilline (Penglobe®), pivampicilline (Proampi®)
- Très bien résorbés par voie digestive, et de spectre large, les esters d'ampicilline ne libèrent cependant que 278 mg d'ampicilline pour 400 mg de bacampicilline ingérée. Leur emploi, bien que tout à fait intéressant, peut être écarté au profit de l'amoxicilline qui provoque par ailleurs une lyse bactérienne rapide.

Amoxicilline (Clamoxyl®, Hiconcil®)

- Elle réunit tous les avantages attendus d'une substance pharmacologiquement active : *administration per os, taux sanguins élevés, spectre d'action large, lyse bactérienne rapide (action sur PLP1)*. Elle doit donc avoir une place privilégiée dans le traitement des infections de la cavité buccale. Cependant, son inefficacité vis-à-vis des bactéries productrices de β -lactamases, de même que sur des germes anaérobies à Gram négatif, nécessite son association à l'acide clavulanique.

Association amoxicilline - acide clavulanique (Augmentin®)

- Particulièrement intéressant dans le traitement des infections à germes producteurs de β -lactamase et de germes anaérobies à Gram négatif (*Bacteroides, Fusobacterium nucleatum, Bacteroides intermedius et Prophyromonas gingivalis*), l'Augmentin® doit avoir une place de choix dans le traitement des abcès parodontaux et maladies parodontales (*tabl. I*).

B. Incidents - Accidents

1. Allergiques

- La fréquence est < 1 % chez les sujets atopiques. Il y a possibilité d'allergie croisée avec les β -lactamines II (céphalosporine) dans 5 à 10 % des cas. Procéder toujours à un interrogatoire soigneux visant à connaître le terrain allergique et l'allergie aux céphalosporines.
- Ces accidents peuvent apparaître d'emblée sous forme d'une réaction anaphylactique explosive (voir : *Le traitement du choc anaphylactique*, p. 180), d'un œdème laryngé ou d'un collapsus circulatoire

Tableau I. Principales caractéristiques et indications odontologiques des aminopénicillines.

Dénomination commune internationale	Dénomination commerciale	Posologie adulte	Posologie en cas d'insuffisance rénale Clairance de la créatinine inférieure à 10 mL·min ⁻¹	C max par comprimé	Réduction de la résorption par les aliments	Indications odontologiques
Ampicilline	Totapen®	1 g 2 fois par jour	1 g puis 500 mg toutes les 12 h	3,5 µg·mL ⁻¹	Oui	Infections dentaires mais biodisponibilité faible
Esters d'ampicilline bacampicilline	Penglobe®	400 mg 2 fois par jour	400 mg toutes les 36 h	8 µg·mL ⁻¹	Oui	Infections dentaires mais libération de principe actif médiocre : 400 mg libèrent 278 mg d'ampicilline
Amoxicilline	Clamoxyl®	500 mg 2 fois par jour	500 mg puis 250 mg toutes les 12 h	10 µg·mL ⁻¹	Non	Prévention d'endocardite infectieuse Pathologie de l'endodonte Complications postopératoires
Amoxicilline + acide clavulanique	Augmentin®	500 mg 3 fois par jour	500 mg 2 fois par jour	10 µg·mL ⁻¹	Non	Abcès parodontaux, parodontopathies infectieuses, phlegmon, germes aérobies et anaérobies même producteurs de β-lactamases

Aminopénicillines

Cependant, les manifestations peuvent être tardives et apparaître vers le troisième jour suivant l'administration des pénicillines. Elles se caractérisent par l'apparition d'urticaire, de fièvre, d'arthralgies, d'adénopathies. Ces réactions peuvent être plus rarement associées à une anémie hémolytique, une agranulocytose, une thrombopénie, une cardiopathie, une hépatite ou Une glomérulonéphrite.

Dans cette allergie, le déterminant antigénique, de nature hapténique, est représenté par le radical pénicilloyle ou l'acide pénicilloïque.

2. Non allergiques (uniquement pour les pénicillines parentérales)

Ce sont :

- les douleurs en cas d'injection IM ;
- la phlébite ou thrombophlébite en cas d'injection IV ;
- les convulsions en cas d'injection intrarachidienne ;
- l'action antiagrégante plaquettaire en cas d'utilisation de fortes doses ;
- les complications d'affections cardiaques et/ou tensionnelles en cas d'utilisation de fortes doses de pénicillines qui peuvent provoquer une surcharge sodée, néfaste également chez l'insuffisant rénal. A titre d'exemple, rappelons que 1 million d'UI de pénicilline G contient en moyenne 40 mg de Na⁺.

C. Contre-indications

Ce sont :

- l'allergie connue aux pénicillines et aux céphalosporines, car il y a risque d'allergie croisée ;
- la mononucléose infectieuse, en raison du risque accru de phénomènes cutanés ;
- la pénicilline-procaïne (Bipenicilline®) contre-indiquée chez l'enfant au-dessous de 30 mois et en cas d'allergie à la procaïne ;
- les pénicillines retard (Extencilline®), qui sont contre-indiquées en IV.

D. Interactions médicamenteuses

Avec d'autres antibiotiques, l'association peut être synergique avec les aminosides.

Avec d'autres substances :

- d'ordre dynamique : les pénicillines aux posologies fortes exercent une action anti agrégante plaquettaire qui peut potentialiser l'action des inhibiteurs de la coagulation : fibrinolytiques, anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires ;
- d'ordre cinétique : synergique, avec les uricosuriques (probenécide :Bénévide®), qui diminuent leur sécrétion tubulaire rénale.

L'association des aminopénicillines à l'allopurinol (Zyloric®) augmente le risque d'apparition des phénomènes cutanés.

■ Tétracyclines

J. Doury

Extraits de *Streptomyces* ou d'origine semi-synthétique, les différents représentants de celle famille ont en commun, outre leur structure :

- leur bon coefficient de résorption digestive ;

- leur bonne diffusion tissulaire, notamment osseuse ;
- leur large spectre d'activité (*Brucella*, *Pasteurella*, *Chlamydiae*, gonocoques, méningocoques...) ;
- leur élimination mixte, biliaire et rénale. Les différentes tétracyclines sont :
 - la tétracycline :
 - Tétracycline Diamant®,
 - Hexacycline® ;
 - l'oxytétracycline :
 - Terramycine solu-retard®,
 - Terramycine® aérosol ;
 - Métacycline : Lysocline® ;
 - Rolitétracycline :
 - Transcycline® IM,
 - Transcycline® IV ;
 - Doxycycline :
 - Doxycycline®,
 - Doxygram®,
 - Monocline®,
 - Vibramycine®,
 - Vibraveineuse® IV.

I. Cinétique

A. Voies d'administration

L'administration est possible en IV (Transcycline®, Vibraveineuse®), IM (Transcycline®) et locale (Terramycine® en aérosol, pommade).

La voie d'administration habituelle est la voie orale par laquelle près de 70 % de la quantité administrée est résorbée, en moyenne, 2 heures après la prise.

La présence d'ions Ca^{2+} (médicaments ou produits laitiers) compromet fortement la résorption digestive des tétracyclines qui doivent être proscrites si l'apport calcique alimentaire (lait, fromage, yaourt) est maintenu.

L'adjonction de substances complexant le calcium (acide citrique ou hexamétophosphate de Na dans l'Hexacycline®) est proposée pour augmenter le coefficient de résorption digestive de ces substances, mais ce type de préparation est d'intérêt douteux.

An niveau du tractus digestif, deux particularités des tétracyclines sont à souligner :

- La fixation sur les cellules cancéreuses digestives, ce qui justifie leur utilisation comme test diagnostique dans les cancers gastriques ;
- La destruction massive de la microflore intestinale, ce qui a pour conséquence :
 - l'apparition possible de diarrhée (ne pas donner de yaourt riche en calcium), voire de véritable dysenterie nécessitant l'arrêt du traitement ;
 - la réduction de la source endogène de la vitamine K (vitamine de la coagulation) pouvant

potentialiser l'action des antivitamines K.

B. Diffusion

Les concentrations sanguines maximales sont atteintes 2 à 4 heures après l'administration, quelle que soit la tétracycline.

Faiblement fixées aux protéines plasmatiques, les tétracyclines diffusent bien dans les cellules- hépatiques, spléniques, osseuses, dans l'appareil uro-génital et respiratoire ; leurs concentrations biliaires sont importantes puisqu'elles sont cinq à six fois supérieures à leurs concentrations sanguines.

La fixation dentaire peut provoquer une hypoplasie de l'émail si la calcification dentaire n'est pas terminée, car les tétracyclines se déposent sous forme de complexe de calcium dans les zones de minéralisation des dents.

Enfin, les tétracyclines diffusent faiblement dans le LCR, traversent la barrière placentaire et passent dans le lait (où leurs concentrations sont deux fois plus faibles que leur taux sanguin).

C. . Elimination

A l'exception de la doxycycline, dont l'élimination est essentiellement biliaire, l'élimination est mixte :

- biliaire avec :
 - cycle entérohépatique,
 - passage dans les matières fécales, même après administration parentérale IM et IV ;
- rénale, par filtration glomérulaire.

En cas d'insuffisance rénale avancée et malgré une élimination biliaire compensatrice, la posologie employée doit être réduite, sauf pour les doxycyclines à élimination biliaire prédominante.

II. Spectre et mécanisme d'action

Le spectre d'action des tétracyclines est très large et s'étend aux cocci à Gram positif et à Gram négatif, aérobies et anaérobies, et aux bacilles à Gram positif et à Gram négatif.

Les bactéries les plus sensibles à l'action des tétracyclines sont *Brucella*, *Pasteurella*, *Chlamydiae*, gonocoques, méningocoques.

Les tétracyclines sont des antibiotiques bactériostatiques, inhibiteurs de la synthèse protéique. Elles se fixent sur les sous-unités ribosomiales 30S (site aminoacyl ou site receveur A), empêchant ainsi le tARN d'y déposer son matériel d'acides aminés.

III. Applications cliniques

A. Indications

Les tétracyclines pénètrent à l'intérieur des cellules et sont donc notamment indiquées dans le traitement des agents infectieux à multiplication intracellulaire.

En première intention, elles sont indiquées dans les traitements qui suivent.

1. En médecine générale

Dans le traitement de :

- la brucellose (forme septicémique et multifocale) ;
- les rickettsioses (fièvre boutonneuse méditerranéenne) ;
- la chlamydiose à localisation :
 - génitale haute ou basse chez la femme,
 - urogénitale basse chez l'homme,
 - pulmonaire ;
- la pasteurellose due aux morsures des animaux domestiques.

2. En odontostomatologie

Les tétracyclines sont utilisées dans le traitement des infections de la cavité buccale, notamment dans leur localisation osseuse.

Elles sont utilisées en seconde intention dans :

- la prévention du risque infectieux en cas d'intervention chirurgicale buccodentaire chez le diabétique et le cardiaque valvulaire ;
- l'allergie aux pénicillines ;
- le traitement :
 - de la syphilis chez des sujets allergiques aux pénicillines,
 - du paludisme chloroquinorésistant.

B. Incidents - Accidents

Ce peut être :

- des manifestations allergiques (urticair, rash, prurit) ;
- des troubles digestifs mineurs (nausées, diarrhées, épigastralgies) ou dysentériques, nécessitant l'arrêt du traitement ;
- le développement du *Candida albicans* en présence des tétracyclines, avec comme risque :
 - l'apparition de muguet à localisation buccale, anale ou vaginale, traité par les antifongiques du type nystatine (Mycostatine®),
 - la survenue d'une septicémie chez le diabétique, chez qui les tétracyclines doivent être associées à l'amphotéricine B (Fungizone®) ;

NB : Il existe une spécialité associant la tétracycline à l'amphotéricine B : l'Amphocycline®.

— une dyschromie dentaire ou hypoplasie de l'émail en cas d'utilisation au cours de la grossesse et chez les jeunes enfants de moins de 8 ans ;

Phyoplasie osseuse, très exceptionnelle ;

— des troubles hépatiques : chez la femme enceinte ou ayant récemment accouché et chez l'insuffisant rénal, quelques cas de dégénérescence graisseuse diffuse ont été rapportés. Ces accidents se manifestent cliniquement par un ictère grave avec hémorragie digestive et anurie d'évolution souvent fatale ;

— une photosensibilisation, observée avec les tétracyclines aux posologies fortes et en cas d'exposition solaire en raison du dépôt d'un complexe mélanine-Ca²⁺-tétracyclines. Ces

accidents sont généralement précédés d'onycholyse ;

— des troubles hématologiques : neutropénie, thrombopénie, anémie aplastique, hémolytique ou mégalo-blastique ;

— une myasthénie : apparition possible, bien que rare chez les sujets sains, mais aggravation de la myasthénie chez les sujets atteints, du fait de la présence du Mg^{2+} dans les préparations injectables ;

— des troubles neurologiques :

- HTA intracrânienne chez le nouveau-né, mais qui régresse à l'arrêt du traitement,

- troubles vestibulaires aigus (vertiges, ataxie), mais qui cèdent également à l'arrêt du traitement ;

— enfin, les tétracyclines périmées (conservation défectueuse : salle de bain, réfrigérateur) conduisent à l'apparition d'épitétracyclines et d'anhydro-4-épitétracyclines responsables du syndrome de Fanconi, caractérisé par une tubulopathie proximale avec glycosurie, hyperphosphaturie, hyperkaliurie, aminoacidurie et acidose.

C. Contre-indications

Ce sont :

— l'allergie aux tétracyclines ;

— pendant la grossesse, chez la femme ayant récemment accouché, lors de l'allaitement ;

— les enfants de moins de 8 ans ;

— les insuffisances rénales ou hépatiques sévères ;

— l'exposition au soleil et aux UV : interrompre immédiatement le traitement en cas de manifestations cutanées (érythème) ;

— la myasthénie ;

— l'administration simultanée d'antiacides gastriques, de sels de calcium et apport de calcium par les produits laitiers.

D. Interactions médicamenteuses

Elles sont d'ordre cinétique :

— synergique avec les antivitamines K dont les effets anticoagulants peuvent être accrus par les tétracyclines qui, en détruisant la microflore bactérienne intestinale, diminuent la source endogène de la vitamine K ;

— antagoniste, par diminution de l'absorption des tétracyclines du fait de la formation de complexes, avec des cations bi et trivalents (Ca^{2+} des produits laitiers, Mg^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+}).

■ *MLS : macrolides lincosamides synergistiques*

Q. Timour

Ces antibiotiques peuvent être regroupés en raison de :

— leur mécanisme d'action commun ;

— leur spectre pratiquement identique : un spectre d'action assez étroit qui concerne les germes suivants : streptocoque A, streptocoque mitis, pneumocoque, méningocoque, gonocoque, *Corynebacterium diphtheriae*, *Chlamydiae*, parfois staphylocoque ;

— leur résistance croisée.

I. Classification

A. Les macrolides

Produits par des streptomyces, les différents macrolides ont en commun :

- un grand noyau lactone ou olide (d'où le nom de macrolide) qui est une structure macrocyclolactonique expliquant l'intolérance croisée ;
- une bonne pénétration tissulaire (notamment dans les poumons) et une forte concentration intracellulaire, notamment dans les polynucléaires et les macrophages ;
- une toxicité faible ;
- une bonne tolérance ;
- une élimination essentiellement biliaire.

Cependant, les macrolides sont divisés en trois groupes (C_{14} , C_{15} , C_{16}) en fonction du nombre d'atomes de carbone du noyau lactone. Cette distinction en trois classes pourrait différencier les macrolides quant à leurs effets inhibiteurs à l'égard des enzymes microsomiales (voir ! *Interactions médicamenteuses*, p. 121).

1. Macrolides C_{14} : érythromycine, sous forme d'esters :

- éthylsuccinate : Abboticine®, Ery 125® (nourrisson), Ery 250® (enfant) ;
- lactobionate : Erythrocin® IV ;
- propionate : Propiocine®, Ery 500® ;
- roxithromycine (Rulid®' Claramid®).

2. Macrolides C_{15} : azitromycine (Zithromax®) *NB : Non utilisé en odontologie.*

3. Macrolides C_{16}

- josamycine (Josacine®) ;
- spiramycine (Rovamycine®) ;
- spiramycine + métronidazole (Rodogyl®).

B. Lincosanides

Ce sont : -

- la lincomycine (Lincocine®) ;
- la clindamycine (Dalacine®).

C. Synergistines

Ce sont :

- la pristinamycine (Pyostacine®) ;
- la virginiamycine (Staphylomycine®)

II. Cinétique

■ Voies d'administration

Ce sont :

- voie IV : lactobionate (Erythrocin® IV) ;

—*per os* : c'est la voie habituelle d'utilisation des macrolides. Cependant, les macrolides C₁₄ sont inactivés en milieu acide gastrique, ce qui détermine leur utilisation sous forme d'esters organiques, bactériologiquement inactifs, mais libérant, *vivo*, l'érythromycine-base, bactériologiquement active.

B. Diffusion

Ces produits basiques se fixent dans le sang sur les orosomucoïdes (α 1-glycoprotéine acide) dans des proportions variables selon les produits. Les macrolides diffusent :

— dans les tissus, notamment pulmonaires, hépatiques et spléniques dans lesquels les concentrations en macrolides sont deux à trois fois supérieures à celles observées dans le sang; les diffusions amygdalienne et prostatique sont également excellentes. La diffusion dans les tissus de la cavité buccale est très importante et peut atteindre pour le Rodogyl® 113 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ dans l'os alvéolaire

— à l'intérieur des cellules, notamment dans les polynucléaires et les macrophages, dans lesquels ces taux sont, respectivement, supérieurs de 10 et de 25 fois à ceux trouvés dans le sang ce qui explique une action bactéricide cellulaire ;

— peu dans le LCR, mais traversent la barrière placentaire et se concentrent également dans le lait.

C. Destruction - Elimination

La destruction est assurée par le foie où les macrolides se concentrent avant d'être éliminés. Nous forme active par la bile à des taux supérieurs aux taux sanguins, ce qui permet leur utilisation dans le traitement des infections biliaires.

L'élimination rénale est faible et n'intéresse qu'environ 10 % des produits. Chez l'insuffisant rénal même anurique, la demi-vie de l'érythromycine n'atteint que 5 heures (normalement 2 à 4 heures), ne nécessitant donc pas de réduction posologique. Cette réduction est en réduction nécessaire en cas d'insuffisance hépatique dont les formes graves contre-indiquent l'utilisation des macrolides.

III. Spectre et mécanisme d'action

Le spectre d'action des MLS inclut les cocci à :

— Gram positif (streptocoques, staphylocoques) ;

— Gram négatif (gonocoques, méningocoques).

D'autres agents pathogènes tels que les mycoplasmes, les *Chlamydiae* et les tréponèmes sont également sensibles aux MLS.

Les macrolides sont des antibiotiques bactériostatiques (cependant leur concentration intracellulaire très élevée plaide en faveur d'une activité bactéricide) qui se fixent sur les sous-unités ribosomiales 50 s (site peptidyl ou receveur), empêchant ainsi les peptides (en provenance du site aminoacyl) de s'y fixer.

IV. Applications cliniques

A. Indications

1. En première intention

En médecine générale dans les pneumopathies (mycoplasme, *Chlamydiae*) et dans les infections génitales (prostatiques en particulier), digestives, ostéoarticulaires, ainsi que dans la toxoplasmose de la femme enceinte.

En odontologie, dans les infections de la cavité buccale, d'autant plus que ces produits se concentrent à l'intérieur des cellules.

2. En seconde intention

Lors de contre-indications :

—des pénicillines dans :

- le traitement de la syphilis, la gonococcie masculine ;

- la prévention des risques infectieux lors d'interventions chirurgicales chez les diabétiques, en cas de cardiopathies valvulaires et de RAA ;

— des tétracyclines dans le traitement de la rickettsiose et de la pasteurellose.

B. Incidents-Accidents

Ils sont souvent bénins et se traduisent par l'apparition de nausées, vomissements, diarrhées et gastralgies.

Cependant, des réactions plus sévères telles qu'une hépatite cholestatique, une ototoxicité (personnes âgées, insuffisants hépatiques) peuvent survenir.

Les manifestations allergiques sont exceptionnelles.

Contre-indications

Ce sont :

L'allergie aux MLS ; L'insuffisance hépatique.

Interactions médicamenteuses

Les macrolides, notamment les C₁₄, peuvent par l'intermédiaire de leurs métabolites, les nitroso-alcanes, se combiner aux enzymes de microsomes hépatiques et les inactiver. L'inhibition enzymatique ainsi produite peut :

—augmenter les taux sériques des dérivés de l'ergot de seigle avec ischémie des extrémités ou ischémie myocardique, voire nécrose des extrémités (ergotisme), surtout avec l'érythromycine et rarement avec la josamycine. Toutefois, prudence avec tous les macrolides ;

—augmenter les taux sériques de la théophylline avec des manifestations de surdosage : agitation, confusion mentale, convulsions, tachycardie, troubles du rythme cardiaque, hyperventilation puis dépression respiratoire chez l'enfant. Chez l'adulte : convulsions, hyperthermie et arrêt cardiaque ;

—augmenter les taux de carbamazépine (Tégréol®) : symptômes neuromusculaires, modifications de l'EEG, troubles de la conscience, coma, agitation motrice, convulsions, tremblement, vertiges, mydriase, tachycardie, hypertension, troubles de la conduction

cardiaque ;

— augmenter les taux des AVK (Coumadine®) avec hémorragies, en raison de l'abaissement du taux de prothrombine.

Intérêt de l'association spiramycine-métronidazole (Rodogyl®) dans le traitement des infections buccodentaires

Le Rodogyl® est le fruit de l'association :

— d'un antibiotique du groupe des macrolides C₁₆, la spiramycine, particulièrement efficace sur les germes à Gram positif et les bactéries du genre *Clostridium*. Bien tolérée, elle se concentre dans la plupart des tissus de l'organisme et dans ceux de la cavité buccale. Aux concentrations plasmatiques, la spiramycine est bactériostatique (CMB de l'ordre de 4 fois la CMI), mais au vu de ses concentrations tissulaires (poumons : 20 à 60 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, amygdales : 20 à 80 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, sinus infectés : 75 à 110 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$), on peut lui attribuer des propriétés bactéricides. La spiramycine exerce également des effets bactéricides au niveau buccodentaire étant donné ses concentrations salivaires, gingivales, et dans l'os alvéolaire (fig. 1). Elle exerce une action bactéricide intracellulaire et n'interfère pas avec la synthèse des enzymes de microsomes hépatiques ;

— d'un antiparasitaire antimycosique actif sur les bactéries anaérobies strictes, le métronidazole du groupe des 5-nitro-imidazoles. Bactéricide très efficace dans le traitement des infections anaérobiques sévères (septicémie, abcès du cerveau, vaginites, amibiases) c) dans la prévention des infections post chirurgicales (chirurgie abdominale, chirurgie gynécologique, chirurgie vasculaire, chirurgie osseuse...), le métronidazole s'est également avéré très actif dans le traitement des infections à germes anaérobies, responsable des lésions périodontiques et parodontales.

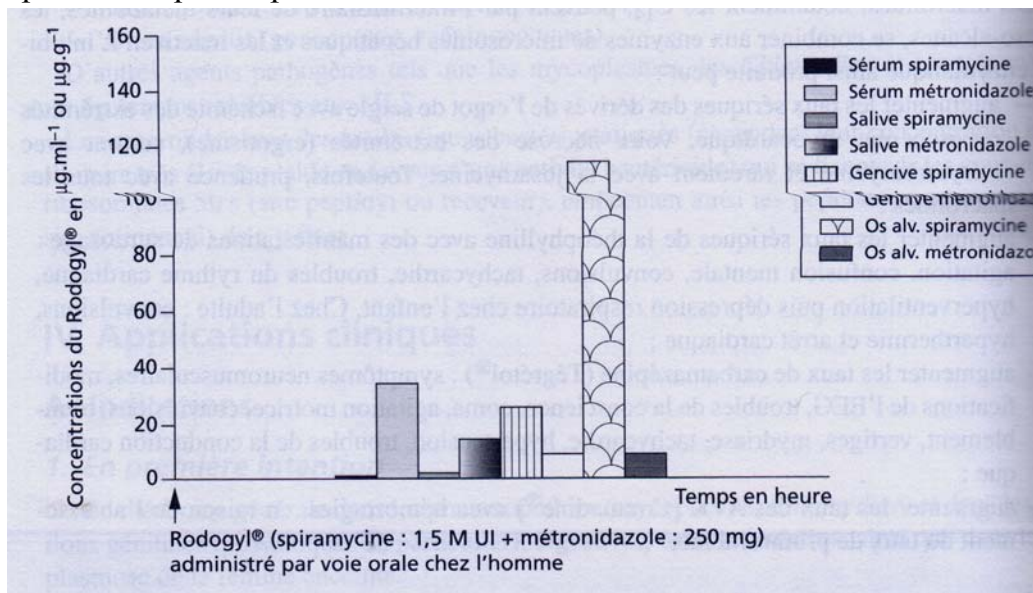


Figure 1. Concentration de Rodogyl® dans le sang et les différents tissus de la cavité buccale.

I. Pourquoi une telle association ?

Elle présente trois intérêts :

- réduction posologique d'environ 50 % pour chaque constituant (*tabl. I*)
- élargissement du spectre d'action : germes anaérobies pour spiramycine et germes aérobies pour le métronidazole (*tabl. I*) ;
- synergie potentialisatrice.

Les CMI de la spiramycine et du métronidazole, nécessaires à la destruction de *Bacteroides melaminogenicus* et *fragilis*, sont respectivement de 16 fois et de 4 fois supérieures aux CMI de leur association dans le Rodogyl® (*fig. 2 et 3*). Il s'agit d'une synergie potentialisatrice et réciproque qui est exploitée dans le traitement des infections parodontales.

II. Cinétique

Administrés *per os* à raison de deux ou trois prises par jour, les deux constituants de Rodogyl® sont bien résorbés à partir du tractus digestif. Deux heures après administration de deux comprimés de Rodogyl® ses taux sont particulièrement élevés dans la salive, le fluide gingival et dans les tissus buccodentaires (*tabl. I*).

Tableau I. Posologie et spectre d'action du Rodogyl® et de ses deux

Produit	Posologie <i>per os</i>	Présentation	Spectre
Spiramycine seule	6 à 9 M UI soit : 1 cp de 3 M UI 2 ou 3 fois/jour	Comprimé adulte à 3 M UI	Streptocoque non D, pneumocoque, méningocoque, <i>Bordetella pertussis</i> , actinomycètes, corynebactéries, <i>Chlamydiae</i> , mycoplasme et inconstamment staphylocoque
Métronidazole seul	1 g 5, soit : 1 cp de 500 mg 3 fois/jour	Comprimé à 500 mg	<i>Clostridium perfringens</i> et autres <i>Clostridium</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Bifidum</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Bacteroides mélaninogénique</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Peptococcus</i>
Leur association : Rodogyl®	3 à 4,5 M UI spiramycine 500 à 750 mg métronidazole soit : 2 cp 2 ou 3 fois/jour	Cp contenant : – 750 000 UI de spiramycine – 12 mg de métronidazole	Ensemble des bactéries citées ci-dessus

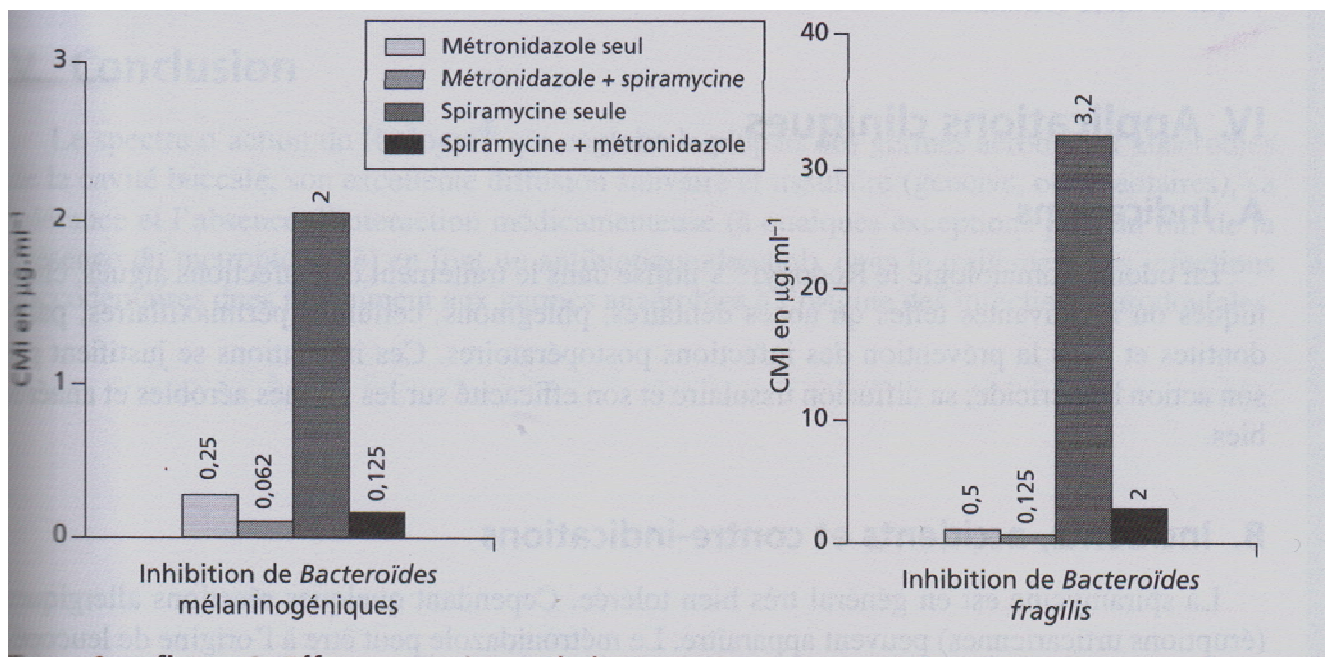


Figure 2 et figure 3. Effets synergiques de l'association spiramycine-métronidazole.

Cette diffusion cellulaire s'explique par une faible liaison aux protéines plasmatiques (de l'ordre de 15 %) et par un volume de distribution très élevé ($53 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$ pour le métronidazole).

La diffusion s'effectue également à travers la barrière placentaire et les deux produits se concentrent dans le lait.

Leur destruction est assurée par le foie et conduit à la formation de métabolites actifs.

L'élimination de la spiramycine s'effectue essentiellement par voie biliaire dans laquelle ses concentrations peuvent atteindre 40 fois les concentrations sanguines. L'élimination urinaire de la spiramycine ne dépassant pas 10 % du produit, il n'y a donc aucun risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale.

Le métronidazole, quant à lui, est faiblement éliminé par la bile (15 %), mais essentiellement par la voie rénale (15 % sous forme intacte, 70 % sous forme de métabolites) et donne aux urines une coloration brun rougeâtre. L'insuffisance rénale ne provoque cependant pas d'accumulation du métronidazole.

III. Mécanisme d'action

A. Spiramycine

(Voir le mécanisme d'action des macrolides.)

B. Métronidazole

Antibactérien de type bactéricide, le métronidazole se diffuse à l'intérieur de la cellule où il exerce son action toxique sur les divers constituants cellulaires, notamment sur l'ADN, et provoque la mort cellulaire.

IV. Applications cliniques

A. Indications

En odontostomatologie le Rodogyl® s'utilise dans le traitement des infections aiguës, chroniques ou récidivantes telles qu'abcès dentaires, phlegmons, cellulites périmaxillaires, parodontites et dans la prévention des infections postopératoires. Ces indications se justifient par son action bactéricide, sa diffusion tissulaire et son efficacité sur les germes aérobies et anaérobies.

B. Incidents, accidents et contre-indications

La spiramycine est en général très bien tolérée. Cependant quelques réactions allergiques (éruptions urticariennes) peuvent apparaître. Le métronidazole peut être à l'origine de leucopénie (réversible à l'arrêt du traitement) et plus rarement de complications neurologiques (en cas de traitement prolongé, posologies fortes ou maladie de Crohn). Ces accidents neurologiques se traduisent par l'apparition de polynévrite sensitivomotrice, d'encéphalopathie avec convulsions et d'atteinte cérébelleuse.

Des manifestations digestives peu fréquentes sont représentées par l'apparition de goût métallique en bouche, langue noire, glossite, stomatite, muguet buccal et diarrhée.

En revanche, le métronidazole est très efficace dans le traitement des colites pseudomembraneuses déclenchées par la prise d'autres antibiotiques du fait de la sensibilité du *Clostridium difficile* à son égard.

Les contre-indications sont représentées pour les deux produits par l'allergie connue à l'un des constituants, l'allaitement et la grossesse au cours du premier trimestre.

NB : Utilisée seule, la spiramycine n'est pas contre-indiquée en cas de grossesse et constitue même le traitement de choix de la toxoplasmose de la femme enceinte.

C. Interactions médicamenteuses

1. Avec la spiramycine

Pas d'interaction connue.

2. Avec le métronidazole

Quatre interactions ont des conséquences :

- l'association métronidazole-warfarine : risque d'accident hémorragique car le métronidazole est capable d'inhiber les enzymes microsomiales hépatiques retardant ainsi le catabolisme hépatique de certains médicaments tel que warfarine (Coumadine®) ;
- l'association métronidazole-disulfiram (Espérai®) : risque d'apparition d'un état confusionnel ;
- l'association métronidazole-alcool : risque d'effet antabuse ;
- l'association métronidazole-curares non dépolarisants (vercuronium) : risque de potentialisation de l'effet du vercuronium.

V. Conclusion

Le spectre d'action du Rodogyl® qui englobe la plupart des germes aérobies et anaérobies de la cavité buccale, son excellente diffusion salivaire et tissulaire (gencive, os alvéolaires), sa tolérance et l'absence d'interaction médicamenteuse (à quelques exceptions près du fait de la présence du métronidazole) en font un antibiotique de choix dans le traitement des infections buccodentaires dues notamment aux germes anaérobies à l'origine des infections parodontales.

Troisième partie

Conduite de la prescription médicamenteuse du chirurgien-dentiste chez le sujet à risque

*L Barral-Cadière, E. Bertolotti, B. Bui-Xuan J.-P.
Dumas, D. Frassati, J.-M. Hotton,
Q. Timour*

Cette partie est consacrée aux règles de prescription des médicaments en fonction :

— du terrain physiologique (âge, grossesse) ;

— du terrain physiopathologique (insuffisance cardiaque, hépatique, rénale)

— et des traitements auxquels le patient peut être soumis : interactions médicamenteuses (IAM)

Prescription et terrain physiologique

B. Bertolotti¹³, J.-C. Evreux¹⁴, D. Frassati, J.-M. Hotton¹⁵, Q. Timour

¹³ Hôpital Edouard-Herriot, Centre de pharmacovigilance, Centre antipoison, Lyon.

¹⁴ Pavillon N.

¹⁵ CHI de Poissy, service de cardiologie, 78300 Poissy.

AGE

La prescription d'un médicament doit faire l'objet d'une conduite particulière (réduction posologique pour certains médicaments, rejet pur et simple pour d'autres) avant 15 ans et après 70 ans. Cependant, la frontière supérieure ne se situe pas forcément à 70 ans : l'état physique du patient et son niveau de vie peuvent entrer en ligne de compte. Un sujet de 70 ans, solidement bâti et sportif, tolérera mieux un médicament à une posologie donnée qu'un sujet de 60 ans avec un état général altéré.

D'une façon générale, les modifications peuvent être d'ordre cinétique (prématurité, altération des fonctions hépatiques et rénales) et/ou dynamique (réponse inverse à celle observée chez le sujet jeune). Chez l'enfant en bas âge, certains médicaments tels que la prométhazine (Phénergan®) ou les morphiniques peuvent provoquer une excitation au lieu de la sédation attendue. De telles modifications cinétiques et/ou dynamiques des produits doivent faire l'objet de précautions particulières, notamment posologiques, lors de leur administration aux deux extrémités de la vie.

■ *Enfant*

La conduite à tenir est différente selon la tranche d'âge dans laquelle se situe l'enfant : deux tranches d'âge sont à distinguer de façon formelle, d'une part entre 0 et 6 mois, d'autre part entre 6 mois et 15 ans.

I. Entre 0 et 6 mois

A. Au niveau digestif

Chez les prématurés et les nouveau-nés, le tractus digestif présente une muqueuse mince, un pH acide et un débit portai élevé, expliquant l'absorption rapide d'une quantité plus importante de médicament, ce qui risque de conduire à une toxicité. La meilleure voie d'administration chez le nouveau-né est donc la voie parentérale.

B. Au niveau sanguin

Les médicaments acides tels que les sulfamides se fixent sur l'albumine plasmatique qui constitue par ailleurs un site privilégié pour les produits endogènes tels que la bilirubine. L'administration de sulfamides peut être suivie d'une compétition entre ces deux types de molécules, avec pour conséquence l'augmentation de la fraction libre de la bilirubine. Capable de traverser la barrière hématoencéphalique, la bilirubine libre peut être à l'origine d'un ictère nucléaire.

C. Au niveau hépatique

L'immaturation de l'équipement enzymatique peut conduire :

- lors de la prescription d'antibiotiques phénicolés (Tifomycine®), à la survenue du syndrome gris, parfois mortel, par collapsus cardiovasculaire, ce qui contre-indique formellement l'utilisation de ces antibiotiques ;
- lors de la prescription de pénicillines G, à l'augmentation de leur demi-vie, qui peut atteindre plusieurs heures chez un nourrisson dans les premiers jours de la vie. Chez l'adulte, aux fonctions hépatique et rénale normales, la demi-vie des pénicillines G se situe au voisinage de 60 minutes.

D. Au niveau rénal

La filtration glomérulaire, plus faible dans les premières semaines de la vie que chez l'adulte, retarde l'élimination du médicament, ce qui conduit à réduire la posologie.

II. Entre 6 mois et 15 ans

Les fonctions digestives et hépatorénales sont, en principe, matures. Cependant, certains médicaments restent contre-indiqués, d'autres en revanche doivent faire l'objet d'un réajustement posologique.

A. Analgésiques

1. De niveau 1

La phénacétine (Polypirine®) et la noramidopyrine (Optalidon®, Algo-Buscopan®) sont contre-indiquées en raison, respectivement, de leur toxicité rénale et médullaire.

2. De niveau 2

Les dérivés morphiniques non toxicomanogènes (dextropropoxyphène ou codéine associés aux analgésiques de niveau 1 dans Di-Antalvic®, Propofan®, Codoliprane®, Lindilane®, Séda-rène®) sont contre-indiqués chez l'enfant de moins de 15 ans en raison de l'agitation, de l'excitation psychomotrice et de l'angoisse qu'ils peuvent provoquer.

B. Anti-inflammatoires

1. Les corticoïdes

Ils sont à éviter en raison de leurs effets sur le métabolisme calcique (ils peuvent provoquer chez l'enfant des troubles de la croissance et un rachitisme). Cependant, un traitement de courte durée, inférieur à 3 ou 4 jours, ne pose aucun problème particulier.

2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Si les salicylés et le diclofénac (Voltarène® : $2 \text{ à } 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$) peuvent être utilisés, les propioniques, par exemple le Profénid®, les indoliques, par exemple l'Indocid® (toxicité nerveuse centrale), les pyrazolés, par exemple la Butazolidine® (toxicité médullaire) et les piroxi-ams, par exemple le Feldène®, doivent être évités.

C. Antibiotiques

L'utilisation des pénicillines et des macrolides ne pose aucun problème à condition d'adapter la posologie au poids, ou mieux, à la surface corporelle. En revanche, celle des tétracyclines est contre-indiquée avant l'âge de 8 ans en raison de l'hypoplasie de l'émail et de la coloration brunâtre des dents en cours de calcification qu'elles peuvent provoquer.

D. Prémédication chez l'enfant

En règle générale, ce sont les benzodiazépines anxiolytiques telles que le diazépam (Valium® : $0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) et le clonazépam (Rivotril® : $0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) qui sont utilisées, d'autant plus que ces substances possèdent des propriétés anticonvulsivantes (voir : *Traitement des crises convulsives*, p. 201).

Mais d'autres produits appartenant à des séries chimiques différentes peuvent être employés. Il s'agit :

- de barbituriques : phénobarbital (Gardéнал® : $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) ;
- d'antihistaminiques :

- prométhazine (Phénergan® : 0,2 mg • kg⁻¹),
 - alimémazine (Théralène® : 0,5 mg • kg⁻¹),
 - de dérivés antihistaminiques du type pipérazine : hydroxyzine (Atarax® : 2 mg • kg⁻¹).
- Au total, chez l'enfant il faut respecter les contre-indications, et rapporter la posologie à la surface corporelle plutôt qu'au poids.

■ *Sujet âgé*

Rappelons qu'un tiers des prescriptions dans les pays développés s'adresse au sujet âgé chez qui la fréquence d'apparition d'effets indésirables est beaucoup plus élevée que chez l'adulte jeune pour les raisons qui suivent.

I. Cinétiques

La toxicité d'une dose de médicament donnée peut être plus élevée chez le sujet âgé, en raison notamment :

- d'une réduction des débits cardiaques, hépatiques et rénaux ;
- d'une altération globale de la fonction hépatique (diminution de la masse hépatique et du débit hépatique, donc de la clairance hépatique), à l'origine de l'augmentation (par défaut de dégradation) des taux sanguins, et, en conséquence, des taux tissulaires des médicaments ;
- d'une réduction de la filtration glomérulaire de près de 50 % aux environs de 90 ans, objectivée par la réduction de la clairance de la créatinine, à l'origine de la diminution de l'excrétion des médicaments, notamment lorsque ces derniers sont filtrés à travers les capillaires glomérulaires. La réduction intéresse également la sécrétion tubulaire.

II. Pathologies sous-jacentes

Ce sont souvent les sujets âgés qui en souffrent, en raison des traitements auxquels ils sont soumis (voir chapitre : *Les interactions médicamenteuses*). Au total, chez le vieillard, il faut :

- réduire la posologie ou, en cas d'utilisation d'une même posologie, espacer les prises
- tenir compte des risques d'association de deux ou plusieurs médicaments prescrits simultanément.

MEDICAMENTS ET GROSSESSE

E. Bertolotti, J.-C Evreux

— Une femme enceinte sur deux, en moyenne, consomme un médicament durant la période d'embryogenèse, et durant la grossesse, quatre à six principes actifs sont consommés. La prescription médicale n'est pas de règle puisque, en moyenne, 30 % des consommations sont le fait d'une automédication.

— Les médicaments et les toxiques ne sont à l'origine que de 4 à 5 % des 2 à 4 % de malformations congénitales « spontanées » inhérentes à chaque grossesse, mais à cet effet malformatif il faut ajouter les effets toxiques sur le fœtus et le nouveau-né, ainsi que les effets à plus long terme.

— L'originalité pharmacologique et toxique provient du fait que la prise médicamenteuse concerne une entité physiologique tricompartimentale.

■ *Unité materno-fœto-placentaire*

I. La mère

Les modifications pharmacocinétiques portent essentiellement sur :

- le volume de distribution, qui augmente parallèlement à l'augmentation des volumes plasmatiques et interstitiels (50 %) et du débit cardiaque (40 %). La conséquence en est une réduction des concentrations plasmatiques de certains médicaments ;
- l'hypoprotidémie, liée à l'hémodilution qui augmente la fraction libre active, voire toxique de certains médicaments (antiépileptiques) ;
- l'excrétion rénale, qui augmente par le biais d'une augmentation du flux rénal sans augmentation des capacités de réabsorption. Certains traitements doivent donc être adaptés (lithium, digoxine).

II. Le placenta

Simple membrane augmentant de surface et s'amincissant avec le temps, il laisse passer par diffusion passive la plupart des molécules, pour n'arrêter que les plus grosses (héparine, insuline). Organe à part entière, il est capable de produire des métabolites actifs en oxydant certaines molécules (thalidomide).

III. Le fœtus

Il est réduit au rôle de spectateur, sans grande capacité métabolique, ce qui l'expose au risque d'accumulation de métabolites toxiques, d'autant plus grand que l'exposition est prolongée et proche du terme.

Les effets sur le fœtus sont :

- la mort *in utero* ;
- un effet mutagène irréversible et transmissible ;
- un effet tératogène irréversible mais non transmissible ;
- un effet toxique : anomalie de fonction parfois irréversible ;

— un effet à long terme (tératologie comportementale des psychotropes et des toxicomanogènes).

■ *Période de développement fœtal*

Le risque dépend du terrain génétique et maternel, de la nature et de la dose du médicament et de la chronologie des prises de l'agent responsable (notion d'organe cible). Toutefois, chaque organe passe par une période de sensibilité maximale.

I. Période péri-implantatoire (J₀-J₁₄)

Les échanges embryomaternels sont réduits. On admet la loi du « tout ou rien ». Si les blaslomères sont lésés, ils sont soit éliminés, soit régénérés.

II. Période embryonnaire (J₁₅-J₆₀)

C'est la période d'organogenèse pendant laquelle, selon leur spécificité d'organe et la date de leur prise par rapport au calendrier de développement, s'exerce l'effet tératogène des médicaments.

III. Période fœtale (J₆₀-terme)

C'est la période de maturation des organes en général, et de développement des organes génitaux. Sont à craindre essentiellement des effets toxiques : aminosides et surdité, antithyroïdiens de synthèse et hypothyroïdie, antiépileptiques et retard intellectuel.

IV. Période néonatale

Le risque essentiel est celui d'un syndrome de sevrage (psychotropes, morphiniques, traitement maternel au long cours).

■ *Conduite pratique*

Démarche préventive pendant la grossesse :

- choix des médicaments les plus anciens et les mieux connus ;
- choix de molécules dont l'efficacité a été démontrée expérimentalement ;
- traitement aussi bref que possible.

■ *Cas particuliers*

I. Les antalgiques

A. Les salicylés

Les salicylés franchissent rapidement et à forte concentration la barrière placentaire. Le fœtus les métabolise plus lentement et les taux sériques sont très augmentés comparativement à l'adulte. Expérimentalement, lors de l'administration de salicylés, on peut observer des malformations diverses et variées. Chez l'homme, des cas isolés de malformations existent, mais des études rétrospectives n'ont pas montré d'augmentation du risque liée à l'aspirine. Si le risque tératogène semble faible, on peut en revanche observer un risque toxique, lié à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, pouvant entraîner des effets sur l'accouchement (retard, ralentissement du travail, hémorragie), des effets sur le nouveau-né, essentiellement pulmonaires et/ou rénaux : fermeture prématurée du canal artériel, insuffisance rénale, hémorragies. La sévérité de la symptomatologie est liée à des traitements prolongés à des posologies élevées. L'aspirine ne doit donc pas être utilisée de façon chronique après le premier trimestre, et il est prudent d'en éviter la prise

dans les cinq jours précédant le terme prévu.

B. Le paracétamol

Il traverse le placenta et n'est que lentement métabolisé par le fœtus. Il est dépourvu d'effet tératogène expérimental ou clinique lors de la grossesse. Il n'exerce pas d'action sur la prostaglandine-synthétase, et ne présente donc pas de toxicité néonatale. C'est donc l'antalgique-antipyrétique de choix durant la grossesse.

C. Le dextropropoxyphène

Morphinomimétique non tératogène chez l'animal, son utilisation pendant la grossesse ne pose qu'un problème néonatal, avec un risque d'intoxication en cas de prise à proximité de l'accouchement, provoquant la sédation de l'enfant à la naissance.

D. Les pyrazolones (antipyrine, noramidopyrine)

Ces différentes molécules ne présentent aucune tératogénicité, et pourraient donc être employées durant la grossesse. Leur usage expose cependant au risque d'agranulocytose, ainsi qu'à un risque allergique (choc anaphylactique).

II. Les anti-inflammatoires

A. Les anti-inflammatoires stéroïdiens

Expérimentalement, presque tous les animaux sont sensibles à un effet malformatif des glucocorticoïdes qui se traduit principalement par des fentes labiopalatines.

Chez l'homme, lors d'exposition au cours du premier trimestre, aucun effet malformatif n'a été trouvé dans les enquêtes épidémiologiques. Ainsi, les fentes labiopalatines ne représentent pas un risque spécifique. On peut donc admettre que les corticothérapies ponctuelles, à doses modérées, ne posent aucun problème, quel que soit le terme de la grossesse.

B. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Le risque tératogène des AINS est faible. Il est uniquement discuté pour l'indométacine. En revanche, toutes ces molécules sont des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, donc de la formation des prostaglandines dont PGF_2a et PGE_2 .

L'inhibition de PGF_2a confère un puissant effet tocolytique mis à profit dans les menaces d'accouchement prématuré.

L'inhibition de PGE_2 est à l'origine des effets les plus néfastes de ces molécules en période néonatale. Cette prostaglandine est relaxante sur les vaisseaux pulmonaires (et assure donc la lion-fermeture du canal artériel). L'administration répétée d'AINS est donc source de fermeture précoce du canal artériel avec hypertension artérielle pulmonaire néonatale. Le deuxième site d'action de cette prostaglandine est le rein néonatal, où elle diminue la diurèse, pouvant provoquer une anurie néonatale.

Ces médicaments sont donc à proscrire au cours du troisième trimestre de la grossesse.

III. Les antibiotiques

A. Les pénicillines

Les antibiotiques de ce groupe franchissent facilement la barrière placentaire. Les taux sanguins fœtaux sont inférieurs à ceux de la mère. De nombreuses études expérimentales

chez l'animal et cliniques chez l'homme démontrent l'innocuité des pénicillines pour le fœtus.

B. Les macrolides

Ils franchissent la barrière placentaire sans atteindre une concentration fœtale équivalente à celle de la mère. L'innocuité de ces molécules est bien admise et il n'existe pas de restriction à l'utilisation des macrolides durant la grossesse.

C. Les tétracyclines

Chez le fœtus les taux sanguins sont inférieurs à ceux retrouvés chez la mère. Chez l'animal, les tétracyclines sont responsables d'hypoplasie des membres et de retard de croissance.

Chez l'homme, tout dépend de la date d'administration. Au cours du premier trimestre, rien n'est à craindre. Ensuite un risque existe pour le fœtus : il est la conséquence de l'inhibition de la synthèse protéique et de la diminution de l'incorporation du calcium et de la proline dans les tissus minéralisés. Il s'ensuit une diminution de la croissance osseuse et une dyschromie accompagnée d'une hypoplasie de l'émail dentaire, irréversible mais ne concernant que la dentition de lait. Cet effet est dose-dépendant ainsi que molécule-dépendant. Il est d'autant plus fréquent que la molécule est ancienne et que le traitement est prolongé.

Cependant, les cyclines peuvent entraîner une dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques et une nécrose pancréatique chez la femme enceinte et chez l'accouchée récente (voir chapitre : *Tétracyclines*).

Chapitre 2

**Prescription et
terrain physiopathologique**

Q. Timour

La cinétique des médicaments obéit à des impératifs stricts, basés sur l'intégrité des fonctions :

—digestives, si le médicament est prescrit *per os* (voir : *Résorption digestive des médicaments*, p. 5) ;

—cardiaques : la réduction du débit cardiaque provoque d'une part une réduction de la (distribution tissulaire des médicaments, sauf au niveau central et coronaire, et d'autre part, en diminuant les débits hépatiques et rénaux, retarde la destruction et l'élimination des médicaments ;

—hépatiques, étant donné le rôle que joue le foie dans la synthèse de l'albumine (voir : *Fixation aux protéines plasmatiques*, p. 13) et dans la destruction métabolique des médicaments, ainsi que dans l'élimination de certains d'entre eux ;

—rénales, puisqu'une fraction importante de beaucoup de médicaments est excrétée par les reins.

Or, l'atteinte isolée ou associée de ces organes peut être suivie de modifications de la résorption digestive, de la fixation protéique, de la distribution tissulaire, de la dégradation et de l'excrétion des médicaments.

■ *Pathologie digestive*

(Voir : *Facteurs de modification de la biodisponibilité*, p. 20, 146.)

■ *Insuffisance cardiaque*

La réduction du débit d'un myocarde défaillant peut s'accompagner :

—de la conservation des débits cérébraux et coronaires, permettant l'arrivée de certains médicaments tels que les anesthésiques locaux, qui sont alors respectivement responsables d'accidents convulsifs et d'aggravation de troubles de conduction cardiaque. Toutefois, de tels accidents ne sont à craindre en réalité que lorsque les anesthésiques locaux sont injectés par voie IV. Ils sont inconcevables avec une technique d'administration correctement effectuée. Cependant, le grand danger réside dans l'injection intravasculaire (IA ou IV), par effraction lors d'un bloc tronculaire ;

—de la réduction, en aval du cœur défaillant, des débits :

- hépatiques, réduisant l'arrivée des médicaments au foie, retardant ainsi leur destruction et leur élimination biliaire : c'est le cas des substances détruites et éliminées par le foie (voir : *Insuffisance hépatique*, p. 141),

- rénaux, donc du débit de filtration glomérulaire, favorisant la rétention du produit dans l'organisme (voir : *Insuffisance rénale*, p. 141).

B Insuffisance hépatique

Assurée par les enzymes microsomiales pour la plupart des médicaments, la destruction hépatique est étroitement liée à l'intégrité du fonctionnement du foie. En effet, l'insuffisance de BC fonctionnement retarde la destruction des drogues dont la quantité intacte dépendra de la sévérité de l'atteinte hépatique. Il en résulte un accroissement des taux sanguins et tissulaires et le développement d'effets toxiques. Il faut donc, en fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique :

- réduire la posologie, ou, pour la même posologie, espacer les prises, si l'atteinte est modérée ;
- proscrire formellement l'utilisation de certains médicaments si l'atteinte est sévère. C'est le cas notamment des *macrolides* dont le foie assure la destruction et l'élimination.

L'appréciation de l'atteinte hépatique est évaluée par différents tests dont les tests de cytoyse, qui reposent notamment sur les taux de transaminases :

- glutamopyruvique (SGPT = ACAT) : valeurs usuelles inférieures de 30 à 45 unités internationales ;
- glutamo-oxalacétique (SGOT = ACAT) : valeurs usuelles inférieures de 20 à 45 unités internationales.

NB : L'augmentation des "taux de transaminases, supérieurs à 60 unités internationales, indique une insuffisance hépatique d'autant plus grave que les taux sont plus élevés.

Enfin, chez *Y insuffisant hépatique sévère*, il faut éviter la prescription de médicaments hépatotoxiques tels que :

- les salicylés, les dérivés de l'aniline, les tétracyclines capables de provoquer une nécrose hépatique ;
- les macrolides, dont l'utilisation peut conduire à une cholestase.

■ **Insuffisance rénale**

Il s'agit d'un arrêt du fonctionnement des néphrons des deux reins dont la principale conséquence est la diminution de la filtration glomérulaire. La réduction de la filtration glomérulaire est objectivée, entre autres, par une diminution de la clairance de la créatinine, responsable de l'augmentation de la créatininémie.

Un tel état nécessite pour l'odontologiste de tenir compte de la clairance de la créatinine (valeurs normales : 97 à 140 mL • min⁻¹, pour 1,73 m² de surface corporelle) ou de la créatininémie (valeurs normales : 62 à 130 umol • L⁻¹) dans l'adaptation posologique de certains médicaments.

La conduite pratique consistera :

- soit à diminuer la posologie usuelle qui, par exemple pour les pénicillines A (ampicilline : Totapen®, Pénicline®), passe de 2 g *per os* par 24 heures à 1,5 g *per os* par 24 heures (en deux prises de 1 g, suivies de 500 mg toutes les 12 heures), si la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 10 mL • min⁻¹ ; si elle est inférieure à 10 mL • min⁻¹, la posologie est de 1 g puis 500 mg toutes les 24 heures ;
- soit à maintenir la même posologie, mais en espaçant les prises selon le *tableau 1*

Tableau I. Adaptation posologique en fonction de la clairance de la créatinine.

Produits à usage dentaire	Clairance de la créatinine en mL · min ⁻¹ pour 173 cm ²		
	120	60	entre 30 et 10
Salicylés (Aspirine®)	toutes les 4 heures	toutes les 6 heures	toutes les 8-12 heures
Pyrazolés (Butazolidine®)	toutes les 8 heures	<i>A proscrire</i>	
Ampicilline (Pénicline®, Totapen®)	1 g toutes les 12 heures		1 g puis 500 mg toutes les 12 heures
Bacampicilline (Penglobe®)	400 mg toutes les 12 heures		400 mg toutes les 36 heures
Amoxicilline (ClamoxyI®)	500 mg 2 fois par jour		500 mg puis 250 mg toutes les 12 heures
Tétracyclines	toutes les 6 heures	<i>A proscrire sauf la doxycycline</i>	
Barbituriques Phénobarbital, (Gardéнал®)	toutes les 6 heures	toutes les 8-12 heures	toutes les 12-18 heures

L'odontologiste devra éviter la prescription des médicaments néphrotoxiques appartenant aux classes suivantes :

- analgésiques : la phénacétine (Polypirine®) ;
- anti-inflammatoires non stéroïdiens : phénylbutazone (Butazolidine®), indométacin (Indocid®, Chrono-Indocid®) ;
- antibiotiques, seules les tétracyclines périmées s'avèrent dangereuses, car elles sont susceptibles de provoquer une tubulopathie proximale évoquant le syndrome de Fanconi (glycosurie, hyperphosphaturie, aminoacidurie et acidose). L'atteinte rénale ainsi produite est liée aux métabolites : épitétracyclines et anhydro-4-épitétracyclines.

Interactions médicamenteuses

L. Barral-Cadière¹⁶ J.-P. Dumas¹⁷, Q. Timour

¹⁶ Docteur en chirurgie dentaire, Lyon.

¹⁷ Docteur en chirurgie dentaire, Dunière.

La prescription isolée d'un médicament comporte déjà un certain nombre de risques (chez les sujets prédisposés) : ulcère digestif et anti-inflammatoires ; agranulocytose et pyrazolés anémie hémolytique et phénazone (en cas de déficit en G6PD).

En dehors de ces risques, un autre danger est représenté par l'augmentation de la toxicité d'un médicament par un autre (aspirine - AVK) ou, en revanche, par la réduction de l'efficacité thérapeutique lors, par exemple, de l'association de contraceptifs oraux aux barbituriques (phénobarbital).

Si la polychimiothérapie, par l'augmentation de l'effet thérapeutique, comporte un risque parfois sévère comme une hémorragie digestive diffuse ou cérébroméningée lors de l'association de salicylés aux inhibiteurs de la coagulation, elle peut également être à l'origine de la réduction d'un effet thérapeutique. L'inefficacité thérapeutique ainsi obtenue est responsable quant à elle du « rebond » d'une affection, par exemple thrombotique, chez un malade atteint d'une affection thromboembolique traitée par les AVK à qui l'odontologiste prescrit un inducteur enzymatique de type barbiturique seul (Gardéнал®) ou associé à un analgésique (Garaspirine®).

Le mécanisme des interactions peut être :

- cinétique, de siège digestif (Ca^{2+} -tétracyclines), plasmatique (AINS - sulfamides hypo glycémiants) et hépatique (macrolides C_{14} et AVK) ;
- dynamique, s'expliquant par l'augmentation d'un effet fondamental par un effet secondaire (AVK - salicylés) et par l'addition des effets toxiques de deux ou plusieurs médicaments (action ulcérogène des AINS et corticoïdes).

Le danger de telles associations (toxicité, inefficacité) et leur mécanisme cinétique et/o dynamique doivent donc être connus de l'odontologiste, afin que ses prescriptions ne mettent pas en péril la vie de ses patients et n'engagent pas sa responsabilité morale et médico-légale,

En effet, la survenue d'un accident peut engager la responsabilité de l'odontologiste qui doit, en conséquence, adapter son traitement à celui auquel est soumis son patient pour une affection non odontologique. Il traitera, par exemple, une infection buccodentaire avec les tétracyclines (et non avec les macrolides C_{14}) chez un patient souffrant de migraine recevant il dérivé de l'ergot de seigle.

Cet exposé s'efforce, en conséquence :

- de décrire les mécanismes (cinétique ou dynamique) et le sens (synergie ou antagonisme) de ces interactions ;
- de préciser les risques des interactions (toxicité ou inefficacité) ;
- d'attirer, enfin, l'attention de l'odontologiste sur la conduite à adopter lorsqu'il ordonne un médicament à un malade souffrant d'affections d'ordre général et soumis à d'autres thérapeutiques.

■ **Interactions d'ordre pharmacocinétique**

Ce sont les plus nombreuses, elles surviennent à différentes étapes de la cinétique du médicament dont les modifications quantitatives *d'absorption* (digestive), de *liaison*

aux protéines (plasmatiques), de *biotransformation* (hépatique) et d'*excrétion* (rénale) expliquent l'apparition de *phénomènes toxiques ou d'inefficacité thérapeutique* (tabl. I).

I. Absorption digestive

Au niveau digestif, les interactions conduisent le plus souvent à *une réduction de la biodisponibilité* du médicament et en conséquence à *Y inefficacité thérapeutique*.

L'exemple le plus démonstratif est représenté par *l'association de l'aspirine* (ou de tout autre *anti-inflammatoire non stéroïdien*) et *des tétracyclines aux poudres inertes comme l'alumine* que l'on trouve dans les antiacides, tels que Phosphalugel®, Gaviscon®, Gelox®, Topaal®, Lyacaon®) ou antiulcéreux du type sucralfate (Ulcars®)... Ces produits antiacides sont utilisés

Dans le traitement symptomatique de l'ulcère gastrique et duodénal, car ils constituent un film protecteur au niveau de la muqueuse digestive, peu propice à l'absorption. Il en est ainsi pour l'aspirine® (acide acétylsalicylique + hydroxydes d'aluminium et de magnésium) dont l'utilisation conjointe aux tétracyclines compromet la résorption digestive de ces derniers.

La conduite à tenir est dès lors d'espacer d'environ deux heures la prise des différents médicaments

Un autre exemple est celui des *ions calcium* (apportés sous forme de médicaments ou par les produits laitiers) et les *tétracyclines* qui forment un complexe insoluble, peu propice à l'absorption.

II. Liaison aux protéines plasmatiques

Par suite de cette liaison aux protéines, le médicament se trouve dans le sang sous deux formes :

- une forme liée qui peut être assimilée à une forme de stockage : elle est pharmacologiquement inactive et ne peut se diffuser dans les tissus ;
- une forme libre, seule active et capable de se diffuser dans les tissus.

Cette dernière peut être accrue lors de la présence simultanée d'un autre médicament ayant une grande affinité pour le même site de fixation protéique. Le phénomène intéresse surtout les médicaments acides faibles liés à l'albumine, car l'affinité de ces médicaments est grande pour l'albumine dont le nombre de sites est, par ailleurs, limité. C'est ainsi que :

- les *inhibiteurs de la coagulation du type antivitamines K (AVK)* tels que : Tromexane®, Sintrom®, Pindione®, Préviscan® (utilisés dans le traitement des affections thrombo-emboliques), voient leur fraction libre (normalement de l'ordre de 3 %) augmentée par *l'aspirine ou tout autre molécule acide faible*. En effet, de tels produits chassent les AVK de leurs sites de fixation albuminique, augmentant ainsi leur fraction libre et, en conséquence, leur toxicité. Cette toxicité se manifeste par des *hémorragies parfois graves de siège gastro-intestinal diffus ou cérébro-méningé* ;
- l'association de *sulfamides hypoglycémifiants* (chlorpropamide : Diabinese®),

gliclazide : Diamicon®) aux *analgésiques mineurs (aspirine) ou AINS...* provoque une *hypoglycémie parfois sévère*, pouvant aboutir au *coma hypoglycémique*. Le mécanisme de l'interaction est semblable au précédent ;

— enfin, *la prise simultanée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens* quels qu'ils soient (Aspirine®, Butazolidine®, Ponstyl®, Voltarène®, Feldène®) et d' *antinéoplasiques cytostatiques du groupe des antifoliques* tels que le *méthotrexate* (Méthotrexate®, Leder-trexate®) conduit à l'augmentation des taux sanguins de ce dernier, et en conséquence à l'aggravation de sa *toxicité*, notamment *hématologique* : thrombocytopénie, leucopénie.

III. Biotransformations hépatiques

Avant de quitter l'organisme, la plupart des médicaments subissent des biotransformation qui se déroulent généralement dans le foie, notamment au moyen des enzymes microsomiales. Or, ces enzymes voient leur synthèse réduite ou, au contraire, accrue par d'autres médicaments simultanément présents dans l'organisme. Il en résulte respectivement :

- soit une *inhibition des biotransformations* à l'origine de *phénomènes toxiques* ;
- soit une *stimulation des biotransformations* à l'origine de *l'inefficacité thérapeutique*.

A. Inhibition enzymatique à l'origine des effets toxiques

L'inhibition de la synthèse des enzymes microsomiales hépatiques par certains médicaments tels que les antihistaminiques H₂ (cimétidine : Tagamet®), les antibiotiques phénicolés (Tifomycine®), etc., diminue la quantité d'enzyme apte à la destruction d'autres médicaments, ce qui prolonge les effets de ces derniers et accroît leur toxicité. Certains médicaments utilisés en odontologie figurent parmi les inhibiteurs enzymatiques. Ils sont représentés par les antifongiques : *amphotéricine B*, que l'on retrouve dans l'Amphocycline®, à côté des tétracyclines, et surtout par les macrolides : notamment les *macrolides Cj4* (Erythrocin®, Propiocien®, Rulid®). Capables d'exercer une *action inhibitrice* à l'égard des *enzymes microsomiales du foie*, les macrolides Q4 et l'amphotéricine B peuvent être à l'origine de l'augmentation des taux sanguins de certains médicaments (défaut de dégradation), et donc de leur toxicité.

En effet, au cours du traitement par les *macrolides C₁₄* ou l'*amphotéricine B*, il est apparu que !

- la *théophylline* entraînait des *troubles neurologiques* (agitation, convulsions, perte d'équilibre), et *cardiovasculaires* (accélération cardiaque, vasodilatation générale) ;
- l'*ergotamine* (Gynergène®) et la *dihydroergotamine* (Séglor®), utilisées dans le traitement des migraines, provoquent des *accidents d'ischémie des extrémités*, d'artérite par vasoconstriction intense des vaisseaux des jambes (ergotisme), pouvant aboutir à une gangrène nécessitant l'amputation. La vasoconstriction peut intéresser le réseau coronaire et provoquer une *ischémie du myocarde* ;
- la fréquence et la sévérité des *accidents hémorragiques par les AVK* étaient accrues ;
- la toxicité de la *carbamazépine* (Tégréto®), utilisée dans le traitement du grand mal épileptique, dans les psychoses maniaco-dépressives lithium-résistantes, et dans les

névralgies faciales du trijumeau, était accrue. En effet, l'élévation des taux sanguins de la carbamazépine ainsi provoquée explique l'apparition de *troubles neuromusculaires* (modifications électroencéphalographiques), *de troubles de la conscience, de convulsions, voire d'un coma* ;

- enfin, les macrolides et l'amphotéricine B font aussi mauvais ménage avec les contraceptifs oraux (Miniphase®, Minidril®), car une telle association peut conduire à l'apparition d'ictères cholestatiques.

B. Stimulation enzymatique à l'origine de l'inefficacité thérapeutique

Tout comme l'inhibition enzymatique, la stimulation enzymatique peut également être à l'origine d'interactions indésirables.

En effet, à l'inverse de ce qui a été dit à propos de l'inhibition, certains médicaments induisent la synthèse d'enzymes microsomiales hépatiques et accélèrent, en conséquence, l'inactivation d'autres médicaments simultanément présents dans l'organisme, tels que les antivitamines K, les corticoïdes, les contraceptifs oraux...

Les inducteurs enzymatiques les plus connus sont la rifampicine (antibiotique antituberculitix), les hydantoïnes (antiépileptiques, anti-arythmiques), les hypnotiques barbituriques et la carbamazépine (active dans la névralgie faciale). Parmi ces médicaments, seuls les barbituriques et la carbamazépine peuvent être employés par l'odontologiste.

1. Les barbituriques

Employés seuls (phénobarbital, Gardéнал®, Epanal®) ou en association avec les *analgésiques* comme dans la Garaspirine® (phénobarbital et acide acétylsalicylique), les barbituriques augmentent le catabolisme de certains médicaments, diminuent leur concentration plasmatique t, par conséquent, leur efficacité thérapeutique.

C'est ainsi que la destruction excessive :

- *des AVK* explique le *rebond des phénomènes thrombo-emboliques* ;
- *des contraceptifs oraux* compromet *l'efficacité contraceptive* des œstrogénostatifs
- *de la vitamine D (Dédrogyl®, Un-alpha®)* favorise le *développement du rachitisme*, de *l'ostéoporose*, de *l'ostéomalacie*.

1. La carbamazépine (Tégréтол®)

C'est un inducteur enzymatique, elle aussi. Elle accélère la dégradation hépatique des finies médicaments et expose aux mêmes risques.

IV. Excrétion rénale

Le phénomène le plus important pour l'odontologiste se situe au niveau de la réabsorption tubulaire rénale qui explique les interactions entre le *lithium* (Neurolithium®, Théralithe®) utilisé dans les psychoses maniaco-dépressives, et les *anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens*. En effet, le lithium a le même métabolisme que le sodium : si le sodium est réabsorbé I lithium l'est aussi et inversement. L'augmentation de la lithiémie lors de l'utilisation concomitante des anti-inflammatoires est liée à la rétention du sodium provoquée par ces derniers. Une telle association peut être à l'origine

d'intoxications qui se traduisent par des *signes car-laques* (troubles de conduction ventriculaire particulièrement graves) et *neurologiques* (vertiges, troubles de la vigilance, hyperréflexie puis coma vigile).

Il faut également éviter *l'association antihypertenseurs-anti-inflammatoires*. En effet, la Mention du sodium par ces derniers, particulièrement par les corticoïdes naturels et les pyrazolés, *antagonise* partiellement le *bénéfice thérapeutique des antihypertenseurs* tels que les *diurétiques*, les β -bloquants et les *inhibiteurs de l'enzyme de conversion*.

▪ **Interactions d'ordre pharmacodynamique**

Elles surviennent lorsque deux médicaments ont en commun un effet sur un même récepteur. L'interaction est alors sélective puisqu'elle ne concerne que cet effet commun et n'affecte pas les effets de chacune des substances en présence. Ce sont toujours des interactions avec modification quantitative de l'effet. Elles aboutissent à des manifestations toxiques de surdosage ou, au contraire, à l'inefficacité thérapeutique d'un sous-dosage (*tabl. II*).

I. Manifestations toxiques

Elles peuvent être liées soit à l'addition des effets secondaires, soit à la majoration d'un effet fondamental par un effet secondaire.

A. Toxicité liée à l'addition d'effets secondaires

En dehors d'une action thérapeutique qui justifie l'utilisation clinique d'un médicament, 0 dernier peut exercer une toxicité dont le siège peut être médullaire, digestif, hépatique, rénal cardiaque...

1. Au niveau de la moelle osseuse

Certains *antiépileptiques* (Tégréto[®], Zarontin[®]) déterminent des *aplasies médullaires*. Ils le feront d'autant plus que le sujet recevra, par ailleurs, un *analgésique anti-inflammatoire non stéroïdien de type pyrazolone* exposant au risque d'*agranulocytose* comme :

- la noramidopyrine (Optalidon[®], Novalgine[®], Algo-Buscopan[®], Avafortan[®], Banilgine[®], Salgydal[®], Sédarène[®], Viscéralgine[®]) ;
- la phénylbutazone (Butazolidine[®]).

En effet, les pyrazolés présentent une myélotoxicité caractérisée par la chute du nombre d leucocytes (inférieur à 500/rnm³ contre 5 000 à 6000/mm³ normalement) et la disparition près que totale des leucocytes granuleux. Les premiers symptômes de cette toxicité parfois mortelle (20 % malgré les techniques modernes de réanimation hématologique) sont buccaux et se traduisent par une angine ulcérogangréneuse avec ulcérations de type diphtérique au niveau de gencives, de la langue et du pharynx. *Le malade doit alors être hospitalisé d'urgence, car il n ' plus aucun moyen naturel de défense.*

2. Au niveau digestif

L'association d'un anti-inflammatoire non stéroïdien et d'un anti-inflammatoire stéroïdien augmente les risques ulcérogènes. En effet, les anti-inflammatoires non

stéroïdiens sont des irritants gastriques et favorisent la rétrodiffusion des ions H^+ , alors que les anti-inflammatoires stéroïdiens augmentent le catabolisme protéique, freinant ainsi la reproduction cellulaire. De plus les uns et les autres inhibent la synthèse des prostaglandines (PGE_j), qui exercent une action cytoprotectrice au niveau de la muqueuse gastrique. Ainsi, de telles associations sont à déconseiller chez les sujets présentant un risque d'inflammation ou d'ulcère digestif.

Cependant, en cas de nécessité absolue chez un sujet souffrant d'ulcère digestif, les anti-inflammatoires peuvent s'utiliser en association aux prostaglandines du type misoprostol (Cytotec®). Ces dernières exercent un effet cytoprotecteur au niveau digestif en augmentant le flux sanguin muqueux et la sécrétion du mucus et en réduisant la sécrétion d'acide chlorhydrique.

3. Au niveau rénal

Certains antalgiques comme la phénacétine (Polypirine®) peuvent provoquer des lésions rénales (néphropathies interstitielles avec ou sans nécrose papillaire) dont la fréquence d'apparition s'accroît lors de leur association aux antibiotiques néphrotoxiques tels que les céphalosporines (Céporine®) ou aminosides (Gentalline®, Amiklin®, Nebcine®) et aux salicylés (voir : *Analgésiques de niveau 1*, p. 38).

4- Au niveau cardiaque

Les anesthésiques locaux comme la lidocaïne et surtout la bupivacaïne peuvent aggraver les troubles de conduction cardiaque provoqués par les anti-arythmiques I_c (cibenzoline : Cipralan®).

I. Toxicité liée à la majoration d'un effet fondamental par un effet secondaire

En odontologie, ce sont surtout les *réactions hémorragiques* qui risquent de survenir suite à l'association :

— *antivitamines K-antiagrégants plaquettaires* (Aspirine® et autres AINS). En effet, les antivitamines K ont pour effet fondamental l'inhibition de la coagulation, qui est majorée par l'effet secondaire d'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Ainsi, *l'association antivitamines K-antiagrégants plaquettaires* conduit-elle à une hémorragie, indépendamment des phénomènes d'interactions pharmacocinétiques au niveau de la fixation protéique.

— *antivitamines K-tétracyclines*. En effet, les tétracyclines, en plus de leur action antibactérienne recherchée pour traiter une infection, exercent une action inhibitrice sur la flore microbienne intestinale (source endogène de vitamine K), potentialisant ainsi l'action anticoagulante des antivitamines K

— *antimitotiques (méthotrexate)-anti-inflammatoires non stéroïdiens* (noramidopyrine, phénylbutazone). En effet, les antimitotiques se fixent sur des nucléoprotéines constitutives du noyau des cellules, perturbant ainsi le fonctionnement des chromosomes et donc la division des cellules, non seulement pathologiques (à la base d'un cancer ou d'une affection maligne), mais également normales, notamment des cellules sanguines (plaquettes, leucocytes). La perturbation des fonctions plaquettaires

et leucocytaires explique les hémorragies aggravées par les antiagrégants plaquettaires — *indométacine (Indocid®)-diflunisal (Dolobis®)*. Le diflunisal est un antalgique de longue durée d'action efficace contre les douleurs dentaires. Cependant, s'il est associé à un anti-inflammatoire non stéroïdien tel que l'Indocid®, la survenue d'une hémorragie gastro-intestinale est à craindre. En effet, les deux produits inhibent la sécrétion de PGE_i, protectrice de la muqueuse gastrique.

II. Inefficacité thérapeutique

— Signalons l'association *des antidiabétiques* (insuline ou sulfamides hypoglycémiants) *aux corticoïdes*. En effet, les corticoïdes perturbent le métabolisme glucidique en stimulant la glycogénèse hépatique, augmentant ainsi la glycémie, ce qui diminue l'efficacité des hypoglycémiants.

Tableau I. Interactions d'ordre cinétique.

Siège	Interactions entre :	Conséquence	Risque	CAT
Absorption digestive	AINS – Antiacides Tétracyclines – Antiacides	Réduction d'absorption	Inefficacité thérapeutique	Espacement des prises de 2 h
Liaison aux protéines plasmatiques	AINS – AVK Salicylés – AVK Diflunisal – AVK Salicylés – Sulfamides Hypoglycémifiants Pyrazolés (SH) AINS – Méthotrexate (salicylés – pyrazolés MTX)	↗ de fraction libre d'AVK ↗ de fraction libre de SH ↗ de fraction libre de MTX	Hémorragie parfois grave digestive diffuse et/ou cérébrôméngée Hypoglycémie parfois sévère : coma Toxicité hématologique	Association à éviter *** Association à éviter * Association à éviter *** Association à éviter ***
Inhibition enzymatique	Macrolides C14 – Théophylline	↗ des taux sanguins de la théophylline	Neurologique (agitation, perte d'équilibre, convulsions), cardiovasculaire (tachycardie, vasodilatation)	Association à éviter **
Biotransformations hépatiques	Macrolides C14 – Dérivés de l'ergot de seigle (DDS) Macrolides C14 – AVK Macrolides C14 – Carbamazépine Macrolides C14 – Contraceptifs oraux	↗ des taux sanguins de DDS ↗ des taux sanguins des AVK ↗ des taux sanguins de carbamazépine ↗ des taux sanguins de contraceptifs	Ergotisme (vasoconstriction des vaisseaux périphériques et coronaires) Hémorragies Modifications EEG, convulsions, coma Ictère cholestatique	Association à éviter ** Association à éviter ** Association à éviter *** Association à éviter ***
Induction enzymatique	Barbituriques – AVK Barbituriques – VIT D Barbituriques – Contraceptifs oraux	↗ de dégradation des AVK ↗ de dégradation de vit. D ↗ de dégradation des contraceptifs oraux	Rebond d'affection thrombotique Développement du rachitisme de l'ostéomalacie Risque de grossesse	Association à éviter ** Association à éviter ** Association à éviter **
Excrétion	AINS – Lithium AINS – Antihypertenseurs	Rétention du Li Rétention du Na	Neurologique (vertiges, hyper-reflexie, coma vigile) Cardiaque (troubles de conduction ventriculaire) ↘ de l'efficacité des antihypertenseurs	Association à éviter ** Association aux pyrazolés à éviter ** Association à éviter *

AAP : antiagrégants plaquettaires ; ATS : antithyroïdiens de synthèse ; AVK : antiivitamines K ; MTX : méthotrexate ; CAT : conduite à tenir ; SH : sulfamides hypoglycémifiants ; DDS : dérivés de l'ergot de seigle ; UGD : ulcère gastroduodénal.

Tableau II. Interactions d'ordre dynamique.

Siège	Interactions entre :	Conséquence	Risque	CAT
MOELLE OSSEUSE	NORAMIDOPYRINE et : - ATS - Antiépileptiques - Antinéoplasiques - Phénicolés PYRAZOLES et : mêmes médicaments	ADDITION	Agranulocytose	Association à éviter*
DIGESTIF	AINS – CORTICOIDES	DES EFFETS	UGD	Association à éviter* a
RENAL	PHENACETINE ET : - CEPHALOSPORINE - AMINOSIDES	TOXIQUES	Néphropathies Interstitielles avec ou sans nécrose papillaire	Association à éviter *
CARDIAQUE	ANESTHESIQUES LOCAUX ANTI-ARYTHMIQUES		Troubles de la conduction cardiaque	Association à éviter *
	AINS et : - MTX - AAP - AVK-HEPARINE - DIFLUNISAL	EXAGERATION D'UN EFFET THERAPEUTIQUE PAR UN EFFET SECONDAIRE	Hémorragie	Association à éviter*
	TETRACYCLINES ET AVK			Association à éviter*
	CORTICOIDES – ANTIDIABETIQUES		↘ de glycémie	Association à éviter *
	β-LACTAMINES ET : - TETRACYCLINES - MACROLIDES	INEFFICACITE THERAPEUTIQUE	Développement bactérien	Association à éviter***

a. En cas de nécessité absolue, les AIS et AINS peuvent être prescrits sous couverture de prostaglandines cytoprotectrices digestives (Cytotec®), ou de la cimétidine (Tagamet®).
* : association possible si réadaptation posologique.
** : association possible sous surveillance clinique et biologique selon les cas.
*** : association contre-indiquée. NB : possibilité d'association pour certains, sous stricte surveillance clinique, biologique, électrocardiographique... ; en milieu hospitalier.

Quatrième partie

**Odontologiste et pathologies
neurologiques, cardiovasculaires,
bronchopulmonaires
et endocriniennes**

*J.-F. Aupetit, M. Freysz, J. Kofman, M. Laville B. Bui-Xuan, G.
Choquet-Kastylevstey*

ACCIDENTS NEUROLOGIQUES EN CABINET DENTAIRE

B. Bui-Xuan¹⁸

Généralités

Il s'agit de toute pathologie concernant le système nerveux central et le système nerveux périphérique, cela de façon aiguë et de façon chronique.

Parmi les accidents neurologiques en cabinet dentaire, en ne considérant que des pathologies aiguës présentant un caractère d'urgence et des pathologies concernant l'ensemble du système nerveux, on peut distinguer très arbitrairement :

— des pathologies avec diminution de l'activité du système nerveux :

- coma,
- syncope (perte de connaissance brève) ;

— des pathologies avec excitation du système nerveux :

- épilepsie,
- tétanie.

Les pathologies avec diminution de l'activité du système nerveux central

I. Les comas

A. Définition

Il s'agit d'un trouble de la conscience accompagné d'un trouble de la vigilance, c'est-à-dire une perte de la connaissance de soi-même et du monde extérieur avec perte de l'état d'éveil.

B. Les échelles de la conscience et de la vigilance

Le score de Glasgow (GSC) permet de mesurer l'état de la conscience et de la vigilance (*tabl. I*) :

- E = éveil, état oculaire : va de E1 à E4 ;
- M = mobilité, réponse motrice : va de M1 à M6 ;
- V = verbe, parole : va de V1 à V5.

¹⁸ MCH- PH d'anesthésie – Réanimation CHU Lyon

Tableau I Score de Glasgow.

I	M	V
(ouverture des yeux)	(réaction motrice)	(réaction vocale)
E4 = spontanée	M6 = à l'ordre	V5 = orientation temporo-spatiale
E3 = au bruit	M5 = adaptée à la douleur	V4 = phrases, sans orientation temporo-spatiale
E2 = à la douleur	M4 = orientée à la douleur	V3 = mots
E1 = pas de réaction	M3 = stéréotypée = décortication	V2 = sons
	M2 = stéréotypée = décérébration	V1 = pas de réaction
	M1 = pas de réaction	

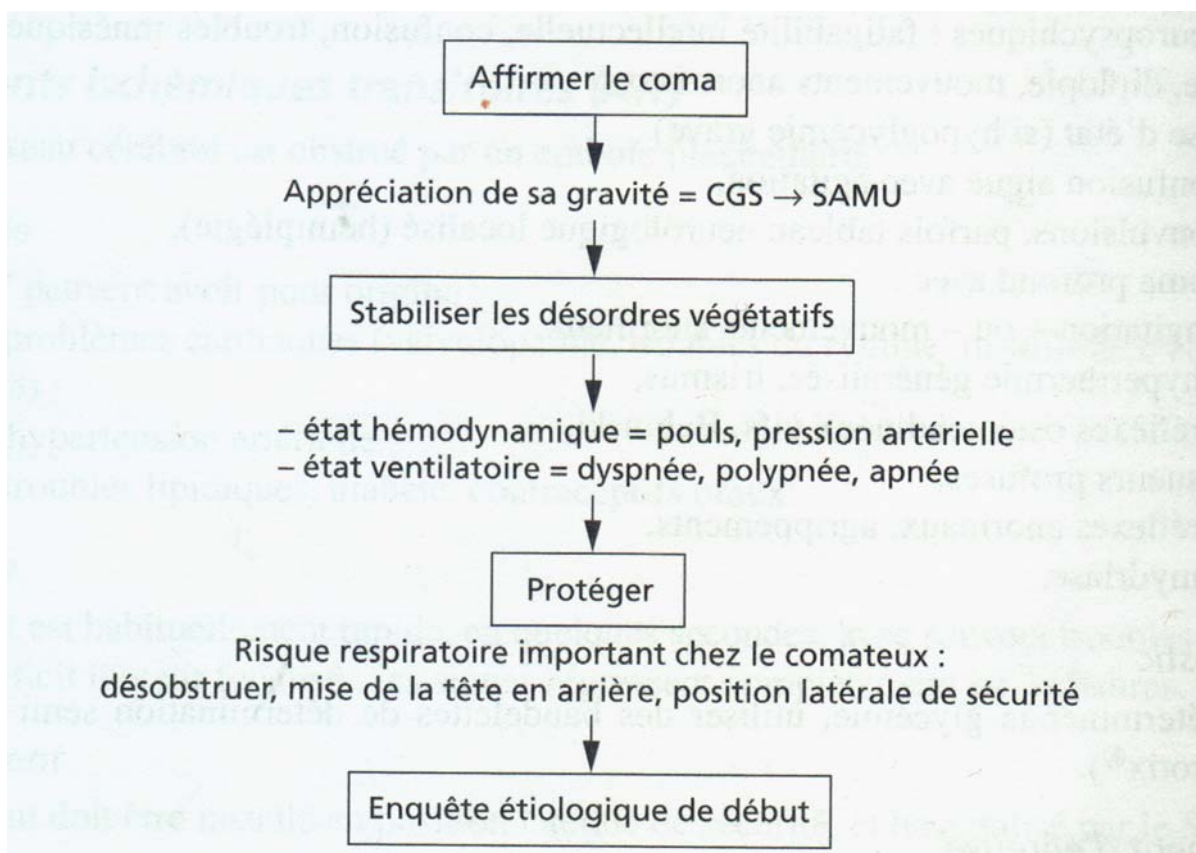
Coma Glasgow Score = score de E + score de M + score de V. Si CGS < 8, coma profond.

C. Les diagnostics différentiels des comas

Il ne faut pas confondre un coma avec :

- le sommeil (réveil en cas de stimulation, parfois difficile si hypersomnie) ;
- le pithiatisme (l'hystérie) :
 - résistance à l'ouverture des yeux,
 - clignement des paupières (spontané ou au bruit violent, à la « menace »),
 - évitement lors de la chute de la main sur le visage,
 - ATCD identique.

D. Conduite à tenir en cas de découverte de coma



Neurologique	Toxique	Métabolique
Traumatique	Médicaments	Hypoglycémie
Vasculaire	Alcool	Hypocalcémie
Infectieux	Overdose	Hypoxie
Tumoral	CO	

E. Les étiologies des comas

1. Les comas hypoglycémiques

Il s'agit du manque brutal de glucose au niveau des neurones.

a) Etiologie

Dans l'étiologie des comas on retrouve des causes :

— diabétiques :

- phase initiale du diabète,
- thérapeutique : insuline, sulfamides,
- jeûne, insuffisance rénale, traitement associé (P-bloquant),
- effort ;

— non diabétique :

- sujet jeune,
- saut d'un repas,
- effort.

b) Clinique

On peut distinguer deux phases :

— signes avant-coureurs :

- digestifs : faim douloureuse,
- cardiovasculaires : angor, phénomènes vasomoteurs,
- généraux : sueurs, asthénie,
- neuropsychiques : fatigabilité intellectuelle, confusion, troubles mnésiques, paresthésie, diplopie, mouvements anormaux ;

— phase d'état (si hypoglycémie grave) :

- confusion aiguë avec agitation,
- convulsions, parfois tableau neurologique localisé (hémiplégie),
- coma profond avec :
 - agitation + ou- mouvements anormaux,
 - hyperthermie généralisée, trismus,
 - réflexes ostéotendineux vifs, Babinski,
 - sueurs profuses,
 - réflexes anormaux, agrippements,
 - mydriase.

c) Diagnostic

Pour déterminer la glycémie, utiliser des bandelettes de détermination semi-quantitative (type Destrotix®).

d) Traitement d'épreuve

Injecter 20 mL de sérum glucose à 30 % (à renouveler éventuellement) : glucagon 1 mg IVD.

E) Evolution

Si le traitement est rapide, il aura pour conséquence un éveil favorable. Mais le coma peut NC prolonger en cas de traitement retardé.

2. Les comas toxiques (éthanol, benzodiazépines)

Ils sont dus à la toxicité de certaines substances au niveau des neurones.

a) Etiologie

Les causes sont très diverses.

b) Clinique

On peut distinguer deux états :

— coma progressif (le plus souvent) ;

— coma calme avec diminution des réflexes ostéotendineux, pas de Babinski (le plus souvent).

c) Diagnostic de certitude

Impossible au cabinet dentaire, le diagnostic sera effectué lors de l'hospitalisation par des dosages sur le liquide gastrique, le sang, les urines, parfois soupçonné sur des éléments anamnestiques.

d) Traitement

Mettre le patient en position latérale de sécurité, faire intervenir le SAMU.

3. Accidents ischémiques transitoires (AIT)

Un vaisseau cérébral est obstrué par un embolie plaquettaire.

a) Etiologie

Les AIT peuvent avoir pour origine :

— des problèmes cardiaques (valvulopathie, troubles du rythme, insuffisance coronarienne aiguë) ;

— une hypertension artérielle ;

— des troubles lipidiques, diabète, contraceptifs oraux.

b) Clinique

Le début est habituellement rapide, en quelques secondes, avec souvent troubles de la conscience et déficit moteur focalisé ; les signes régressent complètement en 24 heures.

c) Traitement

Le patient doit être installé en position latérale de sécurité, et hospitalisé par le SAMU.

4. Accidents vasculaires cérébraux

Les problèmes vasculaires au niveau cérébral pouvant être soit de nature ischémique, soit de nature hémorragique, s'accompagnent habituellement d'une hémiplégie (*tabl. II*).

Tableau II. Description des accidents vasculaires cérébraux selon leur origine ischémique ou hémorragique.

Ischémique	Hémorragique
ATCD d'insuffisance carotidienne ou vertébrobasilaire	ATCD d'hémorragie
Cardiopathie emboligène, athérome vasculaire des vaisseaux cervicaux	Hypertension artérielle, dysplasie
Contraceptifs oraux	
Problèmes souvent la nuit au réveil	En pleine activité
Pas de céphalées	Céphalées
Pas de vomissements	Vomissements
Pas de signes méningés	Signes méningés
Peu de troubles de la conscience	Troubles importants de la conscience
Déficit sévère d'installation brutale ou par à-coups avec récupération dans les premières heures	Déficit d'installation brutale
Topographie artérielle	Pas de topographie artérielle
Thrombose ou embolie artérielle	Malformation vasculaire ou hypertension
A effectuer : artériographie	A effectuer : scanner

II. Les pertes de connaissance brèves (< à 3 minutes) ou syncopes

Il s'agit d'une forme transitoire de coma avec suspension plus ou moins complète des fonctions de la vie de relation. Les causes peuvent être :

— vasculaires :

- AIT,
- *drop attack*, compression d'une artère vertébrale,
- hypotension orthostatique spontanée ou iatrogène.

Il est à noter un risque persistance d'un trouble neurologique focalisé.

— cardiaques :

- bloc auriculoventriculaire (syndrome de Stokes-Adams),
- tachycardie paroxystique (> 2007min) supraventriculaire ou ventriculaire,
- cardiopathies diverses, angor, infarctus du myocarde, embolie pulmonaire,
 - rétrécissement aortique, myocardiopathie obstructive, A noter : risque de mort subite.

— neurologiques : épilepsie brève ;

— réflexe vagal, hyper-réflexie :

-circonstances favorisantes :

• chaleur, station debout prolongée,

• milieu confiné,

• émotions vives,

• douleur (manœuvres instrumentales : ponction pleurale, coloscopie),

• miction nocturne du sujet âgé ou prédisposé ;

-clinique :

• prodrome : malaise général, bourdonnements d'oreilles, tête vide, pâleur, douleur épigastrique,

• phase d'état de perte de connaissance très brève de quelques secondes accompagnée de diminution de la pression artérielle et de diminution du rythme cardiaque ;

- traitement : patient allongé, tête basse, jambes surélevées ; si persistance ou reproduction (compression des globes oculaires ou stimulation carotidienne) : atropine 1/2 mg métabolique : l'hypoglycémie et l'hypocalcémie donnent rarement des pertes de connaissance brèves ;

— névropathique : le diagnostic ne sera envisagé qu'après élimination des autres causes.

Pathologies avec excitation du système nerveux central I.

I. La crise d'épilepsie

Il s'agit de décharges électriques rythmées d'un foyer cérébral avec propagation à tous les neurones.

A. Etiologies

Les causes de la crise d'épilepsie sont :

— l'hyperthermie chez l'enfant ;

— les séquelles d'une lésion neurologique centrale : AVC, trauma, cicatrice neurochirurgicale ;

— les symptômes d'une atteinte neurologique centrale : AVC, tumeur, hypoglycémie, hypocalcémie, toxique.

B. Clinique

Le premier signe de la crise d'épilepsie est une perte de connaissance brutale (cri, chute). Puis suivent trois phases :

— phase tonique : hypertonie musculaire axiale, de 10-20 s, apnée, morsure de langue ;

— phase clonique : de 30-40 s, secousses musculaires généralisées, violentes, brèves ;

— phase résolutive : stertor, perte d'urine, retour progressif à la conscience avec confusion.

Le diagnostic clinique est évident lorsque les trois phases sont présentes.

C. Diagnostic différentiel

Il faut distinguer la crise d'épilepsie du pithiatisme et de la tétanie.

D. Traitement

Il faut prévenir trois risques :

- traumatisme (chute, mouvements violents) ;
- nouvelle crise : Valium® 10mg IVL (enfant 0,5 mg kg intrarectal) ;
- troubles respiratoires postcritiques (canule de Mayo, position latérale de sécurité).

II. La crise de tétanie

La crise de tétanie est une crise d'hypertonie musculaire survenant souvent sur terrain particulier, celui de spasmophilie.

Plusieurs facteurs favorisent la crise de tétanie :

- lieu public ;
- fin de matinée, début d'après-midi ;
- ambiance anxieuse : files d'attente, foule ;
- problèmes psychologiques : difficultés scolaires, sociales, professionnelles ;
- crises identiques, régime amaigrissant, anorexigènes.

B. Clinique

Les signes suivants sont révélateurs d'une crise de tétanie :

- sensation de malaise intense, striction pharyngée, douleur précordiale latéralisée à gauche ;
- polypnée (> 20/min), alcalose, dyspnée ;
- paresthésies des extrémités (mains, bouche) ;
- hypertonie progressive (main d'accoucheur : main crispée, doigts étendus rassemblés, bouche avancée ou museau de tanche), mouvements fins des extrémités ;
- hyperreflexie ostéotendineuse (signe de Chvostek : soulèvement de la commissure labiale lors de la percussion de la joue, signe de Lust : valgus du pied lors de la percussion de la tête péronière) ;
- pâleur, peau sèche, pression artérielle discrètement élevée.

C. Traitement

Pour traiter une crise de tétanie, le chirurgien-dentiste doit :

- isoler (lieu lumineux) ;
- rassurer (ralentir l'hyperpnée) ;
- reventiler l'air expiré (sac de papier, de plastique) ;
- éviter les sédatifs.

Conclusion

Le chirurgien-dentiste est rarement amené à voir dans son cabinet un problème neurologique aigu cependant beaucoup de ces problèmes sont favorisés par des éléments retrouvés au cabinet dentaire :

- lieu anxiogène ;
- ambiance confinée ;
- problèmes de douleur.

Le chirurgien-dentiste doit donc pouvoir reconnaître un tel accident et appliquer la thérapeutique la plus appropriée.

SYNDROME VAGAL

*J.-F. Aupetit*¹⁹

Définition

Le syndrome vagal, cause la plus fréquente de lipothymies suivies ou non de syncopes, en dût à l'hypertonie vagale aiguë qui résulte d'une inadaptation transitoire du système nerveux autonome.

Physiopathologie

Elle est complexe et reste imparfaitement élucidée.

Au niveau cardiaque

Il existe une stimulation *parasymphatique* qui entraîne une *bradycardie* sinusale ou nodale, et une tendance à la fibrillation auriculaire.

Au niveau vasculaire

On observe une *vasodilatation* et une *hypotension* qui sont engendrées :

- soit par une inhibition du tonus sympathique vasoconstricteur (veinodilatation, absence d'élévation des catécholamines) ;
- soit par une stimulation du tonus parasympathique cholinergique vasodilatateur (chute des résistances artérielles des muscles squelettiques).

La stimulation d'un récepteur périphérique (qui peut être un barorécepteur, un chémorécepteur ou un récepteur à la douleur) va engendrer un déséquilibre du système nerveux autonome produisant une hypertonie vagale aiguë à l'origine d'une bradycardie et d'une hypotension (*fig. 1*).

Clinique

I. Le syndrome vagal

Il survient volontiers chez un sujet jeune en bonne santé et se caractérise par sa *tendance à la répétition*.

II. Facteurs déclenchants

Certains facteurs déclenchants sont souvent retrouvés :

- orthostatisme prolongé ;
- chaleur excessive ;

¹⁹ Département de cardiologie, hôpital Saint-Joseph, Lyon.

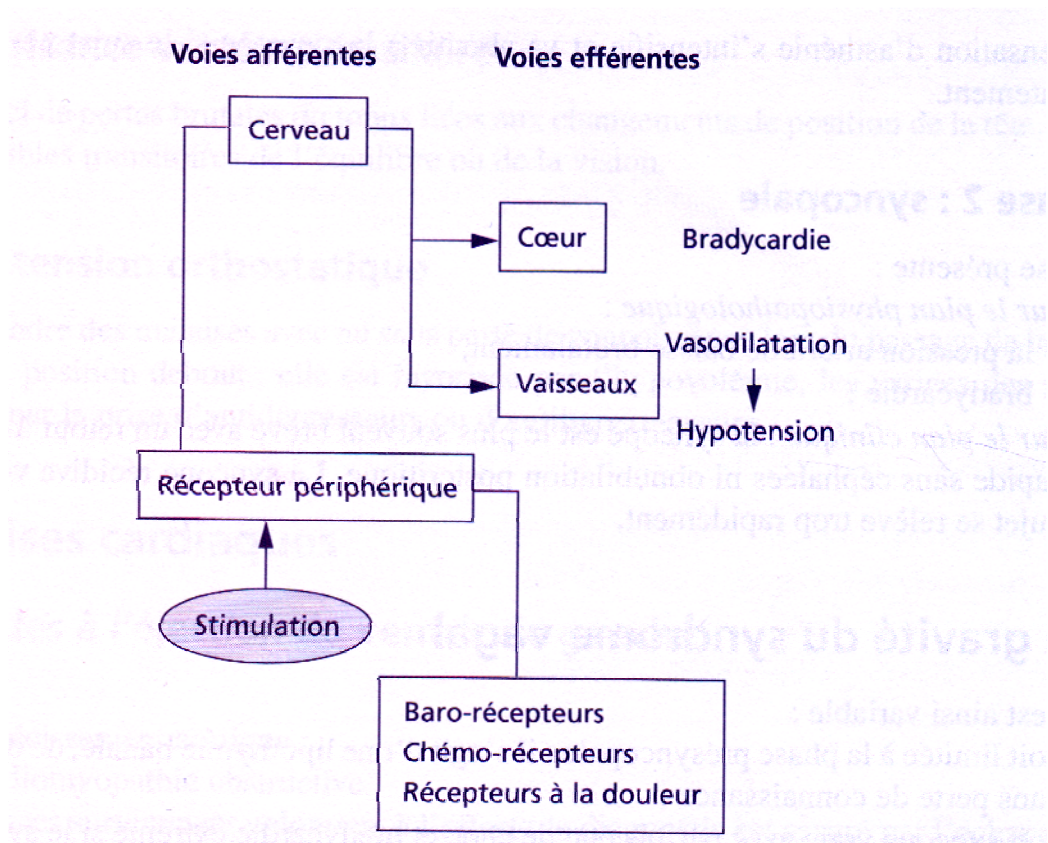


Figure 1. Rôle du système neurovégétatif dans le malaise vagal.

- anxiété ;
- ponction veineuse et vue du sang ;
- certaines odeurs ;
- douleur aiguë ;
- arrêt brutal d'un effort ;
- période postprandiale.

III. Description

On distingue schématiquement deux grandes phases dans le syndrome vagal.

A. Phase 1 : présyncopale

Elle est plus ou moins prolongée :

- *sur le plan physiopathologique* :
 - la pression artérielle baisse très progressivement par vasodilatation périphérique,
 - la fréquence cardiaque reste inchangée ;
- *sur le plan clinique*, les premiers signes sont très évocateurs :
 - sensations de faiblesse musculaire,
 - pâleur, sueurs,
 - bâillements, hyperventilation,
 - gêne épigastrique, nausées,
 - vision trouble.

La sensation d'asthénie s'intensifie et va aboutir à la syncope si le sujet ne s'allonge pas immédiatement.

B. Phase 2 : syncopale

Elle se présente :

— *sur le plan physiopathologique* :

- la pression artérielle baisse brutalement,
- bradycardie ;

— *sur le plan clinique* : la syncope est le plus souvent brève avec un retour à la conscience rapide sans céphalées ni obnubilation postcritique. La syncope récidive volontiers si le sujet se relève trop rapidement.

IV. La gravité du syndrome vagal

Elle est ainsi variable :

- soit limitée à la phase présyncopale : il s'agit d'une lipothymie banale, de durée variable, sans perte de connaissance ;
- soit syncope vraie avec parfois état de choc et bradycardie extrême si le syndrome vagal se pérennise. Enfin, parfois la phase présyncopale peut être très courte avec survenue d'emblée d'une syncope avec peu de prodromes.

V. Le syndrome sino-carotidien

Il n'est en fait qu'une forme particulière de malaise vagal. La compression du sinus carotidien est responsable chez certains sujets d'une bradycardie et/ou d'une hypotension. La perte de connaissance peut être brutale. La pression cervicale stimule les barorécepteurs du sinus carotidien et entraîne, par voie réflexe, un syndrome vasovagal.

Le syndrome sino-carotidien est observé chez certains hommes lorsqu'ils se rasent ou ferment leur col de chemise. Il peut se rencontrer en cas de dépression excessive de la région carotidienne lors des soins dentaires.

Diagnostic différentiel

Il faut savoir distinguer un syndrome vagal des autres malaises d'origine cardiaque et extracardiaque.

I. Malaises non cardiaques

A. L'hypoglycémie

Elle peut engendrer des symptômes assez proches de ceux de la phase présyncopale du malaise vagal, mais le contexte est différent (sujets diabétiques traités par insuline ou sulfamides hypoglycémifiants).

B. L'insuffisance vertébro-basilaire

Il s'agit ici de pertes brutales du tonus liées aux changements de position de la tête, alternant avec des troubles transitoires de l'équilibre ou de la vision.

C. L'hypotension orthostatique

Elle engendre des malaises avec ou sans perte de connaissance lors du passage de la position couchée à la position debout ; elle est favorisée par l'hypovolémie, les varices des membres inférieurs et par la prise d'antidépresseurs ou d'antihypertenseurs.

II. Malaises cardiaques

A. Obstacles à l'éjection du ventricule gauche

Ce sont :

- le rétrécissement aortique ;
- la cardiomyopathie obstructive.

Les syncopes surviennent volontiers à l'effort ; le diagnostic est assuré par l'échocardiographie.

B. Troubles du rythme et de la conduction

Ils surviennent, à la différence des malaises vagaux, sans prodromes ni facteurs favorisants ; le diagnostic est fait sur l'ECG et l'enregistrement ECG de 24 heures.

Traitement

Le syndrome vagal est de traitement généralement simple, associant :

- le décubitus dorsal : placer les patients en position allongée sur le dos ;
- la surélévation des membres inférieurs (qui favorise le retour veineux au cœur) ;
- la stimulation du visage avec de l'eau froide ;
- l'injection par voie veineuse ou sous-cutanée de 0,25 à 0,50 mg d'atropine (substance vagolytique).

Dans l'immense majorité des cas, les trois premières mesures suffisent pour peu qu'elles soient rapidement appliquées devant la reconnaissance des signes cliniques de la phase présyncopale.

En dehors du malaise vagal secondaire à une étiologie précise, il n'existe pas de traitement préventif très efficace des récidives.

CONDUITE A TENIR DEVANT UNE CRISE D'ANGINE DE POITRINE DANS LE CABINET DE CHIRURGIE DENTAIRE

J.-F. Au petit

Définition

L'angine de poitrine est la manifestation clinique la plus caractéristique et la plus fréquente de l'insuffisance coronarienne, c'est-à-dire de l'insuffisance d'apport de sang et d'oxygène au myocarde en regard de ses besoins.

Son diagnostic est essentiellement clinique et repose sur l'interrogatoire ; le traitement de la crise repose sur la trinitrine.

Physiopathologie de la douleur angineuse

La douleur exprime l'ischémie myocardique qui résulte de l'inadaptation entre les besoins du myocarde en oxygène et l'apport qui lui est assuré par les coronaires. On distingue schématiquement par ordre de fréquence décroissante :

— angor secondaire : c'est la forme de loin la plus fréquente dans laquelle les besoins accrus en O₂ (effort, émotion, douleur) ne sont pas satisfaits car il existe une lésion coronarienne (athérosclérose coronarienne) qui ne permet pas l'augmentation suffisante du débit coronaire ;

— angor primaire : c'est la conséquence d'une brusque réduction du flux sanguin dans le territoire d'un tronc coronarien : spasme coronarien ;

— angor mixte : il associe à des degrés divers les deux formes ci-dessus.

L'athérosclérose coronarienne est favorisée par :

- 1- l'hypercholestérolémie ;
- 2- l'hypertension artérielle ;
- 3- le tabagisme.

Objectif n° 1

I. Reconnaître la crise d'angor par l'interrogatoire

La douleur angineuse est caractérisée par :

— son siège : rétrosternal, médiosthoracique, bimammaire ;

— ses irradiations :

- maxillaire inférieur,
- membre supérieur (épaule, bras, avant-bras, poignet) engendrant une sensation de bras lourd.

(Parfois il y a concomitance de zones douloureuses non contiguës ; parfois également la douleur débute par des zones extrathoraciques.) ;

— son caractère constrictif :

- serrement,
- écrasement,
- brûlure,

- simple gêne ou douleur vive ;
- ses circonstances d'apparition (effort) :
 - marche,
 - période postprandiale,
 - froid, vent,
 - contrariétés,
 - douleur,
 - primodécubitus +++ ;
- sa durée : brève, de 1 à 5 min. La prolongation d'une douleur angineuse au-delà de 10 à 15 minutes doit faire redouter l'évolution vers l'infarctus du myocarde (IDM).

II. Distinguer la douleur angineuse des douleurs thoraciques des déprimés et des anxieux

- « piqûres » brèves ou gêne douloureuse à type de boule dans la gorge ;
- région sous-mammaire gauche ;
- palpitations, « malaises », paresthésies des extrémités.

Objectif n° 2

I. Traiter la crise d'angine de poitrine

Dans tous les cas, mettre au calme, rassurer le patient et utiliser largement la trinitrine ou ses dérivés (*fig. 1*)

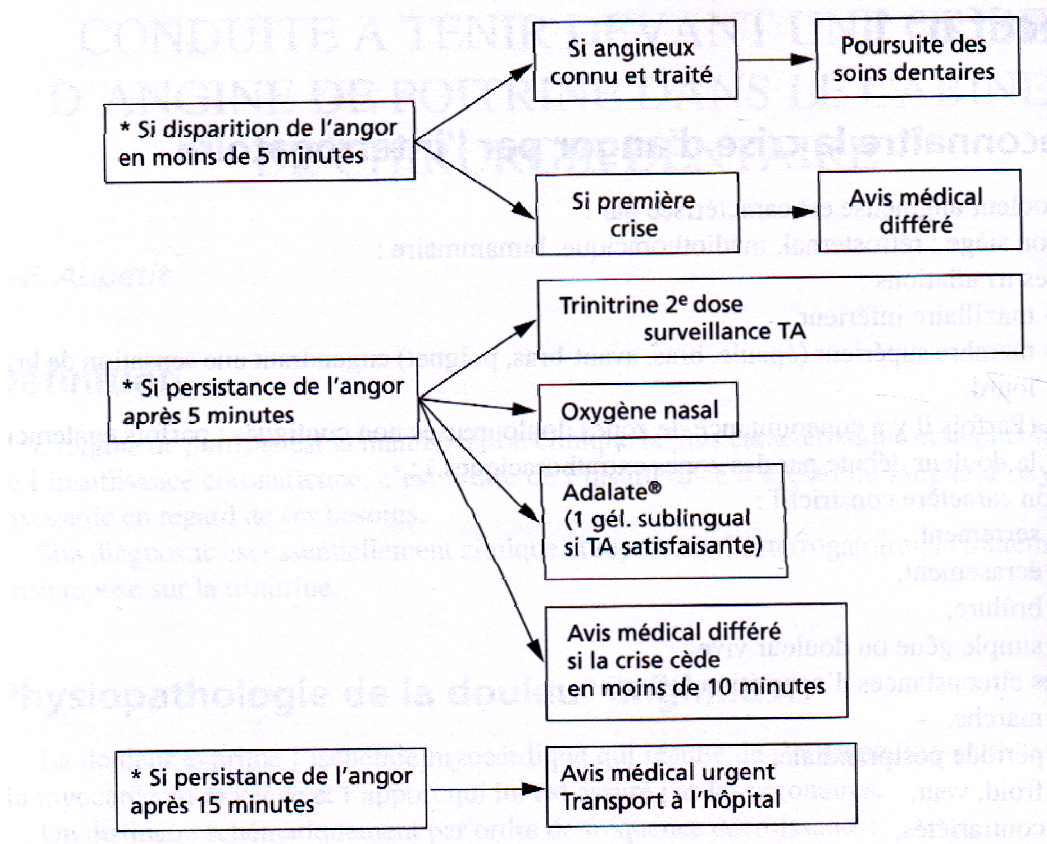


Figure 1. Traitement de la crise d'angor au cabinet dentaire.

— la trinitrine et ses dérivés ont une action rapide en moins de 2 minutes ; ils sont disponibles sous forme de :

- dragées,
- comprimés,
- vaporisations intrabuccales ++++ ;

— trinitrine rapide sublinguale :

- dragées Trinitrine simple® : 0,15 mg,
 - dragées Trinitrine caféinée® : 0,30 mg,
 - dragées Trinitrine papavérinée® : 30 mg,
 - comprimés Trinitran® : 0,30 mg ; 0,60 mg,
 - dragées Natirose® : 0,75 mg,
 - spray Lénitral spray®,
 - spray Natispray® (faible, fort) ;
- dinitrate d'isosorbide :
- comprimés Risordan® : 5mg, 10 mg, 20 mg,
 - comprimés Sorbitrate® : 5 mg, 10 mg, 20 mg.

II. Mode d'action de la trinitrine

I A\ trinitrine est essentiellement un veinodilatateur et va donc agir en soulageant le travail cardiaque par diminution du retour veineux. Elle est également artériodilatateur et coronodilatateur

A. Effets indésirables

Ce sont :

- les céphalées ;
- l'hypotension artérielle (notamment en orthostatisme).

I. En pratique

En cas de crise d'angor, administrer de la trinitrine.

Objectif n° 3 : Prévenir la crise d'angine de poitrine

La prévention des crises d'angine de poitrine dans le cabinet de chirurgie dentaire passe essentiellement par la *lutte contre le stress, l'angoisse et la douleur liée aux soins dentaires*. Il est donc primordial que la qualité de l'anesthésie soit excellente, ce qui pourrait se faire :

- au maxillaire supérieur sans adjonction de vasoconstricteur ;
 - au maxillaire inférieur :
- soit en pratiquant une anesthésie tronculaire à l'épine de Spix sans adjonction de vasoconstricteur,
 - soit à l'aide d'une anesthésique locale adrénaline pour empêcher la douleur et l'angoisse qu'elle entraîne, à l'origine d'une décharge inappropriée de catécholamines endogènes.

En pratique, chez un angineux stable et traité, l'utilisation d'un anesthésique adrénaline

peut être envisagée sans problème particulier.

Par ailleurs, s'il s'agit d'un coronarien connu et traité (p-bloquants, calcium-bloquants, dérivés nitrés) et si les soins envisagés sont longs, on pourra s'aider par :

— la pose d'un patch de trinitrine, au moins 3 heures avant l'intervention (Cordipatch® ou Nitriderm®) ;

— une pulvérisation de trinitrine en spray (Natispray®), juste avant le début des soins dentaires.

PROPHYLAXIE DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE EN ODONTOLOGIE

J.-F. Aupetit

Principes généraux

Le passage de bactéries dans la circulation sanguine est à l'origine de l'endocardite infectieuse (EI) qui reste une affection grave, caractérisée par son haut taux de complications de caractère volontiers imprévisible.

La plupart des explorations instrumentales et des interventions chirurgicales ou dentaire peuvent provoquer des bactériémies transitoires qui durent rarement plus de 15 minutes. Les bactéries véhiculées par voie sanguine peuvent alors se fixer sur les valves cardiaques d'autant plus facilement que celles-ci sont préalablement lésées ou qu'il existe des anomalies cardiaques congénitales.

Les streptocoques hémolytiques (*S. viridans*) sont les germes les plus fréquemment rencontrés après des soins dentaires. Le principe général de l'antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse est *d'obtenir un taux sérique d'antibiotique bactéricide chez le sujet à risque au moment des décharges bactériennes*. Le choix d'un antibiotique sera donc adapté à chaque circonstance responsable de bactériémie et tiendra compte de la sensibilité aux antibiotiques des germes présents au niveau de la porte d'entrée potentielle et de ceux plus fréquemment isolés au cours des endocardites infectieuses. En pratique, un consensus existe pour conseiller le début de la prise d'antibiotiques juste avant les soins pour éviter la sélection de souches résistantes aux antibiotiques qu'entraînerait une prescription trop précoce et pour que ce traitement soit de courte durée (6 heures au plus tard après les soins).

La définition des sujets à traiter, des situations à risque et des protocoles de traitement est très précise et *s'appuiera ici sur les recommandations de la conférence de consensus sur la prophylaxie de l'endocardite* (27 mars 1992, Paris).

Quelles sont les cardiopathies justifiant une prophylaxie de l'endocardite infectieuse?

Certaines pathologies cardiaques exposent plus que d'autres à un risque d'endocardite infectieuse. Les pathologies cardiaques nécessitant ou non une prophylaxie de l'endocardite sont répertoriées dans le *tableau I*.

Quels soins dentaires nécessitent la mise en route d'une prophylaxie de l'endocardite infectieuse ?

La cavité buccale est la porte d'entrée principale des EI.

Certaines interventions dentaires ou chirurgicales sont plus souvent que d'autres responsables de bactériémie. L'antibioprophylaxie est recommandée lors des extractions ou des actes

Tableau I. Antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse en fonction de la pathologie cardiaque.

Ne nécessitent pas une prophylaxie	Nécessitent une prophylaxie	
	Sujets à risque	Sujets à haut risque
Communication interauriculaire isolée		
Communication auriculoventriculaire ou d'un canal artériel persistant, corrigée chirurgicalement et sans séquelle six mois après l'intervention	La plupart des malformations cardiaques congénitales (sauf la CIA)	Sujets porteurs de prothèses valvulaires cardiaques (biologiques ou mécaniques)
Sujets porteurs d'un pontage coronarien	Sujets porteurs d'une valvulopathie rhumatismale ou d'un dysfonctionnement valvulaire acquis d'une autre origine (y compris après une chirurgie valvulaire) : IA, IM, RA, RM	Antécédents d'endocardite infectieuse, même en l'absence de cardiopathie
Prolapsus de la valve mitrale sans insuffisance valvulaire	Bicuspidie aortique	
Souffles cardiaques non organiques ou fonctionnels	Cardiomyopathie hypertrophique obstructive	Sujets porteurs de shunts ou de communication d'origine chirurgicale entre la circulation systémique et la circulation pulmonaire
Antécédents de maladie de Kawasaki sans atteinte valvulaire	Prolapsus de la valve mitrale seulement s'il est accompagné d'une insuffisance valvulaire	
Sujets porteurs d'un stimulateur cardiaque ou d'un défibrillateur implanté		

IA : insuffisance aortique, RM : rétrécissement mitral, IM : insuffisance mitrale, RA : rétrécissement aortique, CIA : communication interauriculaire.

portant sur la pulpe dentaire (pulpotomie, pulpectomie, traitement canalaire...) ou touchant le parodonte (détartrage, soins pour gingivite ou atteinte parodontale profonde) (*tabl. II*).

Si le malade est coopérant, il peut prendre l'antibiotique 1 heure avant les soins. S'il existe une incertitude sur la prise correcte de l'antibiotique, il est préférable de le donner au cabinet dentaire même. Le protocole A sera le plus souvent utilisé. Le protocole B sera réservé aux soins dentaires ou stomatologiques les plus lourds, c'est-à-dire, en pratique, ceux qui sont souvent réalisés en milieu hospitalier (*tabl. III*).

Par ailleurs, l'application d'un antiseptique comme la chlorhexidine à 0,5 % sur les gencives avant les traitements dentaires diminue l'importance des bactériémies et peut être utilisée en complément de la prophylaxie antibiotique.

Quelles sont les modalités et les indications de l'antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse en odontologie ?

Les protocoles de prévention de l'endocardite infectieuse recommandés sont détaillés dans le *tableau H*. L'antibiothérapie orale est privilégiée dans toutes les situations où son efficacité est suffisante.

Cette antibiothérapie préventive sera donc appliquée chez les sujets à risque lors des gestes provoquant une bactériémie. Cette prévention aura une efficacité maximale si elle est périopératoire et si les concentrations sériques d'antibiotiques sont élevées pendant l'intervention durant les 6 à 8 heures qui suivent.

Tableau II. Interventions chirurgicales odontostomatologiques nécessitant une antibiopro phylaxie.

Ne nécessitent pas une prophylaxie systématique	Nécessitent une prophylaxie
<p>Odontostomatologie Les interventions dentaires exposant à un faible risque d'hémorragie gingivale, en particulier : les obturations dentaires au-dessus de la ligne, gingivales, les anesthésies locales (à l'exception des injections intraligamentaires, la pose et l'ajustement d'appareils d'orthodontie, la chute des dents de lait</p>	<p>Odontostomatologie Toutes les interventions dentaires provoquant des hémorragies gingivales ou muqueuses, en particulier : extractions dentaires, interventions sur le parodonte, détartrage</p>
<p>ORL Pose d'un drain transtympanique, intubation trachéale</p>	<p>ORL Amygdalectomie et adénoïdectomie Intubation nosotrachéale</p>

L'antibiotique est administré en prise unique, contrôlée, dans l'heure qui précède le geste,

En l'absence d'allergie aux β-lactamines, l'amoxicilline est la pénicilline antistreptocoque que de choix.

En cas d'allergie aux β -lactamines le choix est malaisé : l'érythromycine n'a pas été retenue en raison de sa mauvaise tolérance digestive et de ses médiocres performances bactériologiques. Parmi les macrolides, la clindamycine a fait la preuve de sa bonne tolérance en prise un¹ que.

L'utilisation de la pristinamycine est justifiée microbiologiquement. Elle figure dans li recommandations françaises depuis 1984.

La toxicité de la gentamicine et des glycopeptides (vancomycine, teicoplanine) est négligeable après administration unique. La teicoplanine serait un peu plus efficace que la vancomycine sur les streptocoques. Elle est plus facile à administrer.

Les aminosides seuls, les tétracyclines et les sulfamides ne sont pas recommandés dans la prophylaxie de l'endocardite infectieuse.

Points particuliers

1) Les sujets recevant une pénicilline pour la prévention secondaire du rhumatisme articulaire aigu doivent, dans les situations à risque, bénéficier d'une prévention supplémentaire d l'endocardite infectieuse par clindamycine ou pristinamycine en raison de la possibilité de résistance aux pénicillines.

2) Chez l'enfant, les doses initiales d'antibiotiques à administrer ne doivent jamais dépasser" la dose adulte et sont à intégrer dans les différents protocoles décrits pour l'adulte dans les tableaux précédents (*tabl. IV*).

Tableau III. Protocoles médicamenteux pour la prophylaxie de l'endocardite infectieuse en cas d'interventions dentaires, et sur les voies aériennes supérieures.

Protocole A	Pas d'allergie aux bêta-lactamines	Allergie aux bêta-lactamines
Sujets à risque et sujets à haut risque	Amoxicilline : 3 g par voie orale 1 heure avant l'intervention	Clindamycine 800 mg <i>per os</i> ou Pristinamycine 1 g <i>per os</i> 1 heure avant le geste
Protocole B		
Sujets à risque et sujets à haut risque incapables de suivre un traitement par voie orale ou lors d'une anesthésie générale	Amoxicilline injectable : 2 g par voie intraveineuse (perfusion 30 minutes avant l'intervention) puis 1 g d'amoxicilline orale 6 heures après la dose initiale	1) Teicoplanine 400 mg IV (directe) Pas d'autre injection 2) Vancomycine 1 g en perfusion 1 heure avant l'intervention Pas d'autre injection (perfusion de 60 min)

Tableau IV. Doses pédiatriques recommandées.

Antibiotiques	Voie IV	Voie orale
Amoxicilline	75 mg · kg ⁻¹	75 mg · kg ⁻¹
Clindamycine	10 mg · kg ⁻¹	15 mg · kg ⁻¹
Pristinamycine		25 mg · kg ⁻¹

Conclusions : remarques générales

Il ne faut pas perdre de vue que la moitié des endocardites infectieuses surviennent chez des Clients n'ayant aucun facteur de risque cardiaque, et en dehors de toute intervention ou exploration.

Une mauvaise hygiène dentaire peut être à l'origine d'épisodes de bactériémie, même en l'absence de tout soin expliquant que la fréquence des endocardites infectieuses à porte d'entrée bucco pharyngée excède largement celle des endocardites infectieuses pour lesquelles il est possible de faire la relation directe avec un acte de chirurgie dentaire.

C'est souligner la nécessité d'une hygiène buccodentaire parfaite chez tous les sujets porteurs de cardiopathie, mais aussi dans la population générale. Cette hygiène buccale est, sans doute, la mesure de base dans la prévention de l'endocardite infectieuse et passe non seulement par un brossage dentaire régulier (au minimum biquotidien), mais aussi par une réduction ou un arrêt du tabagisme, un entretien régulier des prothèses dentaires qui doivent être parfaitement adaptées et des visites régulières chez le chirurgien-dentiste.

CONDUITE A TENIR DEVANT UNE CRISE AIGUË D'ASTHME

*J. Kofman*²⁰

Définition

L'asthme bronchique est un syndrome clinique et fonctionnel autonome caractérisé d'un part par des crises dyspnéiques paroxystiques avec sibilances respiratoires et d'autre part par un trouble ventilatoire obstructif et une hyperréactivité bronchique variables en réponse à de nombreux stimuli, spécifiques ou non.

Physiopathologie

De nature allergique (atopie avec hypersécrétion d'IgE) ou non (asthme intrinsèque)) l'asthme comporte le plus souvent un facteur génétique et traduit une bronchopathie d'ordre inflammatoire particulièrement riche en éosinophiles, associée à un dysfonctionnement du muscle lisse bronchique.

En dehors des stimuli spécifiques de l'asthme allergique (pneumallergènes : acariens, pollens ...) intervenant dans le cadre d'une hypersensibilité immédiate de type I et IgE-dépendante, des facteurs déclenchants communs existent dans tous les types d'asthme : surtout d'ordre infectieux, bactérien ou viral, mais également de nature irritative (aérocontaminants et polluants professionnels), climatique... En fait, nombre de crises revêtent une allure spontanée.

Diagnostic

Même lorsque l'asthme est méconnu, le diagnostic d'une crise aiguë est le plus souvent facile avec accès, d'installation rapide, d'une pénible bradypnée expiratoire sifflante avec sibilances auscultatoires. Cet accès dyspnéique paroxystique se greffe parfois sur un fond de dyspnée plus ou moins continu ou prend l'allure d'une crise de trachéite spasmodique.

L'existence d'un faux asthme d'ordre cardiovasculaire, tumoral ou laryngé ne se discute

²⁰ Service de pneumologie, centre hospitalier Lyon Sud.

que secondairement.

En revanche, les signes de gravité de la crise doivent être recherchés (2 000 décès annuels par asthme aigu grave) : instabilité de l'asthme, crise grave antécédente, mauvaise observance du traitement, dégradation récente de l'état respiratoire avec utilisation de plus en plus répétitive des P₂-adrénergiques. Par ailleurs, les signes cliniques sont : brutalité inaugurale de la crise, polypnée (25-30 minutes), difficulté à parler, anxiété majeure, agitation, sueurs, tachycardie supérieure à 120 battements min⁻¹, hypotension artérielle, silence respiratoire et sensation de mort imminente.

Traitement

1. Ce qu'il est impératif de faire .

A. Immédiatement

Administer 1 double bouffée de (3₂-adrénergique en *spray* :

- salbutamol (Ventoline®) ;
- terbutaline (Bricanyl®) ;
- fénotérol (Bérotec®). A renouveler après 5 min, en cas d'insuccès.

B. En l'absence d'amélioration, après 4 à 6 bouffées

Administer :

- 1 injection SC d'une ampoule de 0,5 mg de 3₂-adrénergique : Ventoline® ou Bricanyl®. Pas de contre-indication, même chez les coronariens ;
- 1 corticothérapie à forte dose (1 mg • kg⁻¹) dont le délai d'action sera de 3 heures avec :
 - soit prednisolone Solupred® : cp à 20 mg),
 - soit méthylprednisolone (Solumédrol® : amp à 40 mg par voie IM ou IV lente) ;
- consultation avec le médecin traitant.

C. Cas particuliers

Dans le cas d'une crise d'asthme aigu *d'emblée grave* :

- d'emblée :
- (3₂-adrénergiques par voie sous-cutanée et en spray, à renouveler après 5 min en cas d'insuccès,
 - corticoïdes à forte dose ;
- si possible :
 - oxygénothérapie,
- aérosols de p₂-adrénergiques (1 ampoule de Salbumol fort® dans 5 mL de sérum physiologique) ;
 - alerter le SAMU s'il y a *répétition des crises* avec risque d'évolution vers *l'état de malasthmatique* avec cyanose, épuisement respiratoire, agitation ou confusion mentale : même conduite à tenir que pour la crise d'asthme aigu grave.

Si le patient est un enfant :

- fréquence des formes bronchitiques et fébriles ;
- mêmes principes thérapeutiques avec p₂-adrénergiques en *première intention* :
 - voie orale avant 6 ans : 1 cuillerée-mesure à renouveler si besoin,

- spray en inhalation de poudre sèche chez le grand enfant (salbutamol : Ventodisks® ou terbutaline : Bricanyl Turbuhaler®),
- voie sous-cutanée et corticothérapie ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) dans les formes sévères ;
 - si *crise peu sévère* : utilisation possible, en *première intention*, d'un suppositoire de théophylline enfant à 100 mg.

Odontopharmacologie clinique

II. Ce qui est à proscrire

L'usage de sédatif pendant la crise aiguë.

III. Mesures préventives

Dans le cas :

- d'asthme connu : sauf urgence, soins dentaires en dehors des périodes d'évolutivité OU éventuellement sous corticoïdes ;
- d'atopie connue (urticaire, eczéma, pollinose) : exclusion des médicaments ou produit! à usage dentaire réputés allergisants.

NB : L'inhalation de salbutamol ou de terbutaline doit être effectuée au cours d'une inspiration profonde et doit être suivie d'une apnée de quelques secondes.

CONDUITE A TENIR DEVANT UNE ALLERGIE MEDICAMENTEUSE

J. Kofman

Définition

La plus fréquente des complications iatrogènes, l'allergie médicamenteuse, est caractérisée d'une part par la grande diversité de ses modes d'expression clinique et la multiplicité de ses mécanismes physiopathologiques, qui restent souvent très incomplètement élucidés, et d'autre part, par un degré de gravité très variable avec possibilité d'évolution mortelle.

L'allergie médicamenteuse doit être différenciée d'autres effets indésirables des médicaments, en particulier : l'effet toxique, l'intolérance, l'idiosyncrasie, le phénomène d'Herxheimer, la photosensibilisation, l'histamino-libération irritative non allergique, l'activation complémentaire directe ou bien encore la déviance du métabolisme de l'acide arachidonique, toutes ces modalités pouvant donner cliniquement le change avec une réaction d'ordre allergique.

Physiopathologie

Il demeure souvent difficile de déterminer le ou les déterminants hapténiques immunogènes (haptène : substance médicamenteuse de faible poids moléculaire fixée, pour être immunogène, sur une protéine sanguine, cutanée ou autre). Les déterminants peuvent appartenir au médicament, à ses métabolites mais également aux excipients, aux additifs et même aux contaminants.

Plus fréquent chez l'adulte et chez la femme, après administration parentérale ou muqueuse, et sans que l'atopie représente un facteur favorisant, les allergies médicamenteuses peuvent être liées aux quatre types d'hypersensibilité de la classification de Gell et Combs : mécanisme IgE-dépendant (type I, immédiat), cytotoxicité (type II), phénomène d'Arthus d'hypersensibilité Nemi-retardée avec immuns-complexes (type III) ou hypersensibilité à médiation cellulaire (type IV).

Un même médicament, par exemple la pénicilline, est susceptible d'engendrer, selon le cas, tous les types d'hypersensibilité, mais d'ordinaire, tel médicament induit préférentiellement tel type de mécanisme immun.

Diagnostic

Les manifestations cliniques sont multiples. Certaines sont spécifiques d'un type précis d'hypersensibilité : choc anaphylactique, œdème laryngé de Quincke, asthme ou urticaire témoignent d'une hypersensibilité de type I, une cytopénie (anémie hémolytique, thrombopénie avec purpura ou leucopénie) de type II, une alvéolite ou une maladie sérique de type III. D'autres symptômes ou syndromes cliniques sont sans correspondance précise, ou de mécanismes multiples et complexes : fièvre, éosinophilie sanguine, toxidermies (eczéma, érythème, lésions huileuses), hépatite médicamenteuse d'ordre

cytolytique ou cholestatique, néphropathies (surtout tubulo-interstitielle aiguë), vascularites ou bien encore un syndrome de type lupique.

L'interrogatoire demeure la pièce maîtresse du diagnostic : recherche d'une prise médicamenteuse devant toute atteinte clinique d'allure inopinée ou sans cause étiologique évidente,

Les tests cutanés avec le médicament présumé responsable sont pratiqués, avec prudence, en milieu hospitalier : après injection intradermique, une réaction immédiate (15 min) témoigne en faveur d'un mécanisme IgE-dépendant ; une réaction d'apparition retardée (48h) après patch cutané est en faveur d'une hypersensibilité avec médiation cellulaire. La présence d'IgE spécifiques sanguines peut être décelée par la technique du RAST (pénicilline, curares, latex). En réalité la présence d'un test cutané positif et/ou d'IgE spécifiques vis-à-vis d'une substance médicamenteuse ne représente qu'un argument de probabilité (possibilité de faux positifs et de faux négatifs) en présence d'un tableau clinique permettant d'évoquer ou de suspecter une allergie médicamenteuse.

Traitement

I. Ce qu'il est impératif de faire

Conduite à tenir générale :

- arrêt du médicament soupçonné ;
- traitement symptomatique associant :
 - corticoïdes $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$,
 - antihistaminiques *H1* : Polaramine® (dexchlorphéniramine), $4 \text{ mg}\cdot\text{j}^{-1}$ chez l'enfant et $12 \text{ mg}\cdot\text{j}^{-1}$ chez l'adulte ou Primalan® (méquitazine), $2,5 \text{ mg}\cdot 10 \text{ kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ (chez l'enfant) et $10 \text{ mg}\cdot\text{j}^{-1}$ (adulte).
 - Traitement immédiat des manifestations cliniques aiguës : choc anaphylactique et/ou œdème laryngé, asthme aigu (voir : *Questions particulières*).

Chaque tableau clinique (cutané, rénal, hépatique) nécessitant une prise en charge spécifique, les mesures thérapeutiques ne peuvent pas être détaillées dans cette CAT schématique.

II. Ce qui est à proscrire

La réintroduction du médicament jugé ou supposé responsable de l'accident allergique.

III. Mesures préventives (voir : *CAT devant un choc anaphylactique*)

Les mesures sont :

- pas de diagnostic prévisionnel sur le pouvoir allergisant potentiel, chez un sujet donné, d'une substance médicamenteuse ;
- les médicaments réputés pour induire fréquemment un accident immunogène sont à éviter chez les sujets atopiques ou chez ceux ayant présenté une allergie médicamenteuse : utilisation possible d'une *prémédication* (corticoïdes et antihistaminiques *H1*).
- induction possible d'une *tolérance* médicamenteuse en cas de médicament ayant été responsable d'un accident d'ordre allergique, mais jugé irremplaçable chez ce sujet (c'est le cas surtout pour la pénicilline et l'insuline) ;

— après un accident médicamenteux allergique, garder une grande prudence dans l'utilisation de molécules chimiquement apparentées en raison de réactions immunitaires croisées possibles.

CONDUIRE A TENIR DEVANT UN CHOC ANAPHYLACTIQUE

J. Kofman

Définition

Le choc anaphylactique représente l'expression clinique majeure de l'hypersensibilité immédiate IgE-dépendante. Sans traitement d'urgence, l'évolution est assez souvent mortelle dans les formes graves.

Physiopathologie

Survenant plus volontiers chez des sujets atopiques, quelques minutes après une injection médicamenteuse, surtout intraveineuse (volontaire ou non), ou après une piqûre d'hyménoptère (frelon, guêpe, abeille), le tableau clinique est provoqué en réponse au conflit antigénique, par la libération massive de médiateurs mastocytaires (histamine, PAF...).

Diagnostic

La symptomatologie des *formes aiguës* est très riche : malaise général, urticaire, prurit plus ou moins généralisé, frissons, sueurs, parfois nausées ou vomissements, suffocations, impression de mort imminente, collapsus tensionnel, et dans certains cas, perte de conscience et arrêt cardiaque.

Il peut exister des formes *subaiguës* ou incomplètes où peuvent dominer des troubles cutanéomuqueux (urticaire) ou respiratoires (œdème laryngé de Quincke ou œdème aigu pulmonaire) ou des formes *dégradées* se manifestant par une réaction locale plus ou moins étendue autour du point d'injection ou d'inoculation avec rougeur et œdème.

Traitement

I. Ce qu'il faut impérativement faire immédiatement

Les actions à entreprendre :

- injection d'adrénaline, adrénérique d'action a et (3 (Adrénaline Aguetant® : amp de 1 mg) : $0,01 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, soit en moyenne 0,25 mL chez l'enfant et 0,50 mL chez l'adulte (*moitié en SC et moitié en IM*). A répéter selon l'état tensionnel après 15 minutes ;
 - injection intramusculaire d'un corticoïde : Solumédrol® (méthylprednisolone) : 2 amp de 40 mg ;
 - injection intramusculaire d'un antihistaminique :
 - soit Polaramine® (dexchlorphéniramine) : 1 amp de 5 mg,
- Choc anaphylactique
- soit Phénergan® (prométhazine) : 1 amp de 50 mg ;

- en cas d'œdème laryngé de Quincke : pulvérisation buccopharyngée et inhalation d'adrénaline (Dyspné-Inhal®) ;
- en cas de crise d'asthme : (3₂-adrénergiques en spray ou par voie sous-cutanée (voir : *Conduite à tenir devant une crise aiguë d'asthme*, p. 174) ;
 - oxygénothérapie si possible ;
 - alerter le SAMU.

II. Ce qu'il faut éviter

Méconnaître les formes en deux temps, avec aggravation secondaire et apparition de manifestations neurologiques, rénales ou hématologiques ou à type de maladie sérique ou de vascularite : *la surveillance clinique doit être obligatoire en milieu hospitalier après un choc anaphylactique.*

I. Mesures préventives

Ce sont :

- *jamais de réintroduction d'un médicament responsable d'un choc anaphylactique, quelle qu'en ait été la gravité clinique ;*
 - si le sujet est connu pour avoir présenté un choc après piqûre d'hyménoptère :
 - la désensibilisation au venin d'hyménoptère est formellement conseillée ;
 - la trousse d'urgence est à disposition de l'intéressé avec des seringues auto-injectables et comportant :
 - Anahelp® (adrénaline), en SC ou IM dans la face antérolatérale de la cuisse à raison de 0,25 ou 0,50 mL (chez l'adulte), de 0,25 mL (chez l'enfant de 6 à 12 ans),
 - Dimégan® (bromphéniramine, antihistaminique H₁, une ampoule de 1 mL en SC profonde ou IM) ;
- *pas de prédiction (clinique et biologique) d'un risque allergique présenté par tel ou tel médicament chez un allergique ou chez un sujet ayant présenté un choc anaphylactique.*

En revanche, chez ces sujets, la prémédication est utile par antihistaminiques H₁ et corticoïdes avant l'utilisation indispensable de produits réputés allergisants, comme des produits de contraste iodés ou des curares myorelaxants.

CONDUIRE A TENIR DEVANT UN CHOC ANAPHYLACTIQUE

J. Kofman

Définition

Le choc anaphylactique représente l'expression clinique majeure de l'hypersensibilité immédiate IgE-dépendante. Sans traitement d'urgence, l'évolution est assez souvent mortelle dans les formes graves.

Physiopathologie

Survenant plus volontiers chez des sujets atopiques, quelques minutes après une injection médicamenteuse, surtout intraveineuse (volontaire ou non), ou après une piqûre d'hyménoptère (frelon, guêpe, abeille), le tableau clinique est provoqué en réponse au conflit antigénique, par la libération massive de médiateurs mastocytaires (histamine, PAF...).

Diagnostic

La symptomatologie des *formes aiguës* est très riche : malaise général, urticaire, prurit plus ou moins généralisé, frissons, sueurs, parfois nausées ou vomissements, suffocations, impression de mort imminente, collapsus tensionnel, et dans certains cas, perte de conscience et arrêt cardiaque.

Il peut exister des formes *subaiguës* ou incomplètes où peuvent dominer des troubles cutanéomuqueux (urticaire) ou respiratoires (œdème laryngé de Quincke ou œdème aigu pulmonaire) ou des formes *dégradées* se manifestant par une réaction locale plus ou moins étendue autour du point d'injection ou d'inoculation avec rougeur et œdème.

Traitement

I. Ce qu'il faut impérativement faire immédiatement

Les actions à entreprendre :

- injection d'adrénaline, adrénergique d'action a et (3 (Adrénaline Aguetant® : amp de 1 mg) : $0,01 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, soit en moyenne 0,25 mL chez l'enfant et 0,50 mL chez l'adulte (*moitié en SC et moitié en IM*). A répéter selon l'état tensionnel après 15 minutes ;
 - injection intramusculaire d'un corticoïde : Solumédrol® (méthylprednisolone) : 2 amp de 40 mg ;
 - injection intramusculaire d'un antihistaminique :
 - soit Polaramine® (dexchlorphéniramine) : 1 amp de 5 mg,
- Choc anaphylactique
- soit Phénergan® (prométhazine) : 1 amp de 50 mg ;
- en cas d'œdème laryngé de Quincke : pulvérisation buccopharyngée et inhalation d'adrénaline (Dyspné-Inhal®) ;
- en cas de crise d'asthme : (β_2 -adrénergiques en spray ou par voie sous-cutanée (voir : *Conduite à tenir devant une crise aiguë d'asthme*, p. 174) ;
 - oxygénothérapie si possible ;

— alerter le SAMU.

II. Ce qu'il faut éviter

Méconnaître les formes en deux temps, avec aggravation secondaire et apparition de manifestations neurologiques, rénales ou hématologiques ou à type de maladie sérique ou de vascularite : *la surveillance clinique doit être obligatoire en milieu hospitalier après un choc anaphylactique.*

I. Mesures préventives

Ce sont :

— *jamais de réintroduction d'un médicament responsable d'un choc anaphylactique, quelle qu'en ait été la gravité clinique ;*

— si le sujet est connu pour avoir présenté un choc après piqûre d'hyménoptère :

- la désensibilisation au venin d'hyménoptère est formellement conseillée ;

- la trousse d'urgence est à disposition de l'intéressé avec des seringues auto-injectables et comportant :

- Anahelp® (adrénaline), en SC ou IM dans la face antérolatérale de la cuisse à raison de 0,25 ou 0,50 mL (chez l'adulte), de 0,25 mL (chez l'enfant de 6 à 12 ans),

- Dimégan® (bromphéniramine, antihistaminique H1, une ampoule de 1 mL en SC profonde ou IM) ;

— *pas de prédiction (clinique et biologique) d'un risque allergique présenté par tel ou tel médicament chez un allergique ou chez un sujet ayant présenté un choc anaphylactique.*

En revanche, chez ces sujets, la prémédication est utile par antihistaminiques H1 et corticoïdes avant l'utilisation indispensable de produits réputés allergisants, comme des produits de contraste iodés ou des curares myorelaxants.

CONDUITE A TENIR EN PRATIQUE LORS DE LA SUSPICION D'UNE ALLERGIE MÉDICAMENTEUSE AU CABINET DENTAIRE

G. Choquet-Kastylevsky²¹

De nombreuses situations cliniques peuvent faire évoquer le diagnostic d'allergie médicamenteuse. Il peut s'agir d'un épisode vu au cabinet dentaire ou d'une histoire ancienne raconté par le patient. Le plus souvent les manifestations observées ont en fait une autre origine malaise vagal, éruption virale, surdosage médicamenteux, etc. Il est donc essentiel de recueillir de façon précise la séméiologie des manifestations cliniques et la chronologie des prises médicamenteuses.

En effet, les accidents allergiques ne sont pas prévisibles, mais sont parfois évitables chez les gens sensibilisés si l'on fait un interrogatoire soigneux.

Molécules en cause

I. Les anesthésiques locaux

Des réactions indésirables surviennent avec les anesthésiques locaux dans environ 0,2 cas pour 1 000, et l'allergie représente moins de 1 % de ces effets indésirables.

A. Les esters (liaison —COO—) utilisés au cabinet dentaire

(cocaïne, procaïne [Procaïne®], benzocaïne [pommade Nestosyl®])

En pratique seule la procaïne existe pour les anesthésiques locaux injectables. Il faut tenir compte de sensibilisations antérieures potentielles aux esters contenus dans d'autres spécialités (comprimés à sucer...).

Les esters possèdent une liaison fragile dégradée par des pseudocholinestérases, en libérant de l'acide para-amino-benzoïque (PABA). C'est ce groupe PABA qui est sensibilisant. Il peut y avoir des allergies croisées avec d'autres molécules portant le même groupement, en particulier entre les différents esters (métabolite commun), ou avec d'autres molécules qui possèdent des groupements aminés en para, comme les parabens (parahydroxybenzoate de méthyle). Il y a en théorie des réactions croisées possibles avec les sulfamides.

Les esters peuvent induire des accidents anaphylactiques (mécanisme immédiat), mais également des eczémas de contact (mécanisme retardé), en particulier des eczémas des mains chez les dentistes. La procaïne contient comme conservateur des sulfites qui peuvent induire des réactions anaphylactoïdes (ces réactions peuvent être sévères, mais ne semblent pas impliquer de mécanisme immunologique spécifique).

B. Les amides (liaison —NH—CO—) (Lidocaïne ou lignocaine xylocaïne® (lidocaïne Aguetant®), mépivacaïne [Carbocaïne®], étidocaïne (Duranest®) bupivacaïne (Marcaïne®), articaïne [Alphacaïne®], tropivacaïne [Naropcinc®])

²¹ Centre antipoison, centre de pharmacovigilance de Lyon.

Les manifestations allergiques, en particulier l'anaphylaxie, sont exceptionnelles avec les initiales (une vingtaine de cas rapportés, sans allergie croisée avec les autres amides) ; les réactions aux amides sont dues le plus souvent aux conservateurs qu'ils contiennent. Les conservateurs peuvent être des parabens qui entraînent des manifestations allergiques, ou des sulfites qui entraînent surtout des réactions anaphylactoïdes de type asthmatiforme (les sulfites sont présents dans les formes avec vasoconstricteurs). L'étidocaïne, la bupivacaïne, la lidocaïne, et la épivacaïne existent sans conservateurs.

I, Les antibiotiques . Les pénicillines

Orales ou injectables, elles sont responsables de 90 % des allergies. Il peut s'agir de manifestations anaphylactiques (0,015 % des traitements) ou retardées. Les déterminants antigéniques allergisants sont nombreux. Il existe un risque de sensibilisation croisée avec les céphalosporines de première et deuxième génération, faible pour les céphalosporines de troisième génération.

B. Les sulfamides

Ils peuvent être responsables de toxidermies graves (en particulier le Bactrim®). Il existe des protocoles de désensibilisation pour la pénicilline et le Bactrim®.

C. Les quinolones

Elles peuvent induire des photoallergies.

III. L'aspirine et les AINS

Ils peuvent être responsables de crises d'asthme (0,3 % de la population), sans qu'il s'agisse d'allergie vraie (interaction avec la voie des prostaglandines). Chez les gens intolérants à l'aspirine on déconseille par principe tous les AINS (30 % de risque de déclencher une crise).

Sont mises à part les allergies vraies à un AINS, responsables en particulier de toxidermies huileuses ou d'eczéma de contact. Dans ce cas, il n'y a pas d'allergie croisée entre les différentes classes.

IV. Autres molécules

A. Les amalgames dentaires et produits antiseptiques

Les amalgames dentaires (dans lesquels peuvent entrer divers composés), et les produits antiseptiques peuvent entraîner des manifestations anaphylactiques ou retardées

B. Les traitements

Il s'agit des traitements au long cours, pris par le patient.

C. Le latex (gants chirurgicaux mais également embouts variés)

Il faut y penser devant tout accident de type anaphylactique (urticaire, asthme, œdème de Quincke, choc anaphylactique).

Diagnostiques différentiels

Poussée d'œdème angioneurotique familial déclenché par les soins dentaires. Crise de tétanie (15 % des consultations pour allergie aux anesthésiques locaux). Malaise vasovagal (13 % des consultations pour allergie aux anesthésiques locaux). Symptômes neurosensoriels en rapport avec un surdosage (paresthésies, vertiges...). Aphose dans les

suites d'une extraction. Hématome sur le site de l'anesthésie locale. Emphysème sous-cutané. Eruption généralisée ou urticaire due à une autre cause dans les jours suivant le geste dentaire (par exemple virale).

Démarche à suivre

Il est essentiel de bien poser le diagnostic d'allergie aux anesthésiques locaux. Il peut être important de recueillir les renseignements cliniques au cabinet dentaire, car ils sont facilement oubliés par le patient, et l'allergologue qui verra le patient à distance ne pourra peut-être pas les obtenir :

- clinique de la réaction (urticaire, gêne respiratoire, malaise, baisse de tension, éruption sur plusieurs jours, etc.) en faisant bien préciser la date (et l'heure) d'apparition des symptômes ;
- prises médicamenteuses, avec noms des molécules et chronologies précises (penser aux traitements pris au long cours, traitements pris au coup par coup qui ont pu être oubliés) ;
- prises antérieures de la même molécule ? (attention aux génériques !) ou d'un médicament apparenté ? Effets indésirables antérieurs ?

En pratique, la transmission de ces renseignements à l'allergologue lui permettra de demander des examens de laboratoire appropriés. Il pourra éventuellement réaliser des tests épicutanés, et conclure quant au diagnostic d'allergie médicamenteuse et quant au médicament responsable. Certains allergologues connaissent particulièrement le problème des allergies médicamenteuses, et des consultations spécialisées se sont développées dans ce domaine ces dernières années (en particulier dans les services d'allergologie hospitaliers).

Examens diagnostiques

Ils seront idéalement demandés ou réalisés par un allergologue 6 à 8 semaines après un accident médicamenteux. En cas d'épisode allergique ancien rapporté par un patient, l'idéal est de faire réaliser ce bilan peu de temps avant le geste dentaire, en dehors de l'urgence.

I. Tests épicutanés

Ce sont les tests réalisés *in vivo* (*tabl. I*) avec les molécules suspectes ou les molécules apparentées (dans le cas de suspicion d'allergie aux anesthésiques locaux, il faut tester l'anesthésique local, les parabens, les sulfites). Il est également possible de tester des molécules non apparentées, pour s'assurer de leur innocuité. En cas de manifestation anaphylactique, le latex sera systématiquement testé.

II. Prick-tests (à réaliser pour le diagnostic d'allergie immédiate)

Il s'agit d'une piqûre superficielle de la peau au travers d'une goutte du produit suspect (médicaments, conservateurs, latex, déterminants de la pénicilline...). Le test se lit à 20 min. Une réaction positive traduit une libération de médiateurs de type histamine, le plus souvent en rapport avec la présence d'IgE spécifiques.

III. Intradermo-réaction (IDR, pour les allergies immédiates et retardées)

Les IDR sont réalisées lorsque les prick-tests sont négatifs. Injection d'une quantité minimale du produit en intradermique, en commençant à de fortes dilutions, lecture à 20 min,

et si négatif passage à la dilution suivante (possibilité de lecture à 24-48 h pour les allergies retardées).

IV. Patch-tests (principalement pour les allergies retardées)

C'est un produit déposé sous occlusion dans le dos pendant 48 h, puis lecture. Il sert principalement au diagnostic des eczémas de contact et des toxidermies médicamenteuses. Possibilité de faux négatifs.

V. Test de provocation avec un anesthésique local (injection sous-cutanée)

Il est réalisé par l'allergologue lorsque l'utilisation de l'anesthésique local est indispensable pour éviter une anesthésie générale, lorsque la suspicion d'allergie vraie à l'anesthésique local est faible, et si tous les tests précédents sont négatifs (ou avec une molécule différente pour vérifier qu'elle ne donne pas de réaction).

Tableau I. Récapitulatif des tests épicutanés.

Etape	Test	Diagnostic	Volume (ml)	Dilution	Lecture
1	Prick	anaphylaxie	non dilué	immédiate
2	IDR	anaphylaxie + manif. retardée	0,02	1:100	immédiate + retardée
3	Patch	manif. retardée	variable	retardée
4	sous-cutanée	anaphylaxie + manif. retardée	0,1	1:100	immédiate + retardée
5	sous-cutanée	anaphylaxie + manif. retardée	0,1	1:10	immédiate + retardée
6	sous-cutanée	anaphylaxie + manif. retardée	0,1	non dilué	immédiate + retardée
7	sous-cutanée	anaphylaxie + manif. retardée	0,5	non dilué	immédiate + retardée
8	sous-cutanée	anaphylaxie + manif. retardée	1	non dilué	immédiate + retardée

Le passage à l'étape suivante est fait lorsque les lectures sont négatives.

Les étapes 4 et 5 sont réalisées lorsqu'il y a une histoire de réaction sévère, avec forte suspicion d'allergie.

VI. Examens de laboratoires

Les normes peuvent être variables suivant les laboratoires. De façon générale il vaut mieux s'adresser à un laboratoire spécialisé, habitué à pratiquer et interpréter ces différents tests.

A. Radio-allergo-sorbent-test (RAST)

Détection d'IgE spécifiques : IgE antilatex, pénicilines, curares (\pm IgE anti-anesthésique local).

Utile uniquement pour le diagnostic des allergies immédiates.

B. Test de dégranulation des basophiles humains (TDBH)

Il est parfois remplacé par le test d'histaminolibération, qui lui est apparenté, ou par le test de libération des leucotriènes.

Les basophiles du patient sont mis en présence de la substance suspecte ce qui entraîne une libération d'histamine.

Il y a beaucoup de faux positifs.

Il est utile uniquement pour le diagnostic des allergies immédiates.

C. Test de transformation ou d'activation lymphocytaire (TTL et TAL)

Ils restent du domaine de la recherche pour le diagnostic des allergies retardées.

D'autres tests *in vitro* sont en cours de développement, mais ne peuvent pas servir à l'heure actuelle en pratique de ville (dosage de cytokines).

Tous ces examens posent le problème de faux négatifs et de faux positifs, et n'ont pas subi de procédure de validation. Le déterminant antigénique doit être choisi soigneusement (métabolite allergisant), et le risque des tests (*in vivo*) doit bien être pesé.

L'ensemble du bilan allergologique est une aide importante pour le diagnostic, mais il doit être interprété de façon prudente et ne constituer qu'une étape dans l'ensemble des arguments qui permettent d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic d'allergie médicamenteuse (chronologie...).

En pratique

I. Questions

Cas 1. Vous pratiquez une extraction dentaire sous anesthésie locale, sous couverture antibiotique car il s'agit d'un patient porteur d'une valvulopathie, et ce patient présente dans les minutes qui suivent le geste un malaise avec hypotension. Quelle est la conduite à tenir ?

Cas 2. Dans la même situation un autre patient, toujours sous antibiotiques, présente une éruption maculopapuleuse. Un médicament est-il responsable de cette éruption, et si oui lequel ? Quelle est la conduite à tenir pour les prescriptions ultérieures ?

Cas 3. Un patient se présente au cabinet dentaire en disant qu'il est « allergique » aux anesthésiques, aux antibiotiques... Il aurait eu 1, 2 ou 10 ans auparavant une réaction importante avec l'un de ces médicaments. Quelle est la conduite à tenir ?

Cas 4. Un patient a une allergie prouvée à un anesthésique local. Que devez-vous faire ?

II. Réponses

Cas 1. Après la prise en charge clinique immédiate, il faut éliminer les diagnostics différentiels (prise de la tension artérielle, ECG, terrain vagal, antécédent d'allergie ou de tétanie...). Préciser les prises médicamenteuses au long cours. Faire surveiller la survenue d'une éruption dans les heures/jours qui suivent. Adresser à un allergologue spécialisé avec l'ensemble des données.

Cas 2. Préciser à nouveau les chronologies de l'éruption et des prises médicamenteuses. Evaluer la sévérité de l'éruption pour faire éventuellement hospitaliser le patient. Adresser au médecin traitant pour éliminer une éruption d'autre origine. Adresser à un allergologue spécialisé avec l'ensemble des données.

Cas 3. Vous pouvez peut-être éliminer ce diagnostic d'allergie avec un interrogatoire soigneux. S'il s'agit d'une allergie aux anesthésiques locaux voir cas 4. S'il s'agit d'une allergie à un antibiotique changé de classe thérapeutique. En cas de doute adresser à un allergologue spécialisé avec l'ensemble des données avant de réaliser votre geste dentaire.

Cas 4

- En cas de diagnostic prouvé d'allergie aux anesthésiques locaux de type ester
 - Donner un dérivé amide sans conservateur. Ne pas donner d'autre ester car il y a des allergies croisées (métabolite allergisant commun).
- En cas de diagnostic prouvé d'allergie aux anesthésiques locaux de type amide (et non aux conservateurs)
 - Tester les autres amides qui ne donnent pas en principe d'allergie croisée, ou donner un ester (en pratique la procaïne).
- En cas de diagnostic prouvé d'allergie ou d'intolérance à un conservateur
 - Donner un amide sans conservateur.

INSUFFISANCE RESPIRATOIRE ALGUE

M. Freysz

En cabinet dentaire, l'insuffisance respiratoire aiguë peut résulter de plusieurs mécanismes avec une *atteinte des centres respiratoires bulbaires*, comme on l'observe à la suite du passage intravasculaire accidentel d'anesthésiques locaux.

On observe alors une apnée et un coma, qui peuvent être primitifs ou suivre une crise convulsive. Des gasps sont possibles.

Le trouble de conscience va également entraîner un *trouble de la perméabilité des voies aériennes*, lié à une chute de la langue en arrière par diminution du tonus des *masséters*. D'autres obstacles des voies aériennes peuvent également être mis en cause comme un appareil dentaire, etc.

On observe dans ce cas un tirage, c'est-à-dire une mise en jeu des muscles respiratoires *accessoires*, tirage sus-sternal, sus-claviculaire ou intercostal.

En cas d'allergie, un œdème de Quincke est constaté, avec œdème de la face débutant sous le nez au niveau des paupières et atteinte respiratoire qui peut parfois être gravissime.

On peut également être confronté à un obstacle sur les voies aériennes plus distal, *trachéal avec wheezing* mais aussi bronchique lors de la crise d'asthme avec bradypnée (respiration lente) expiratoire.

L'atteinte de la paroi thoracique ou du soufflet (diaphragme) ne s'observe pas en pratique dentaire.

L'atteinte *parenchymateuse* proprement dite peut s'observer, par exemple, au cours d'un œdème aigu du poumon.

Quelles que soient les causes de l'insuffisance respiratoire aiguë, outre la symptomatologie propre liée à l'étiologie, on recherchera les signes suivants.

Signes liés à l'hypoxie

Essentiellement la cyanose, c'est-à-dire la coloration blanc violacé observée particulièrement au niveau des extrémités, lèvres, ongles. Cette cyanose est toujours présente en cas d'insuffisance respiratoire aiguë survenant en cabinet dentaire. On observe également un battement des ailes du nez, une anxiété et une agitation témoignant de l'hypoxie cérébrale.

Si l'on recherche le pouls périphérique, une augmentation de fréquence cardiaque (tachycardie) est habituelle. S'il existe une bradycardie (fréquence cardiaque diminuée), il s'agit alors d'un signe tardif, précédant souvent de peu l'arrêt circulatoire.

Signes liés à la rétention sanguine de gaz carbonique

Deux signes sont à retenir :

- l'existence de sueurs très caractéristiques, associées à une augmentation des sécrétions bronchiques, qui va entraîner une aggravation progressive de l'état clinique du patient ;
- l'hypertension artérielle.

Rappelons que pour éliminer correctement le gaz carbonique et assurer correctement l'oxygénation tissulaire, un sujet normal respire 15 fois par minute et que son thoracique

correspond à un volume de 500 millilitres. Un patient qui respire deux fois plus vite mais avec un volume deux fois moindre n'éliminera pas normalement son gaz carbonique et manquera d'oxygène dans le sang. Il est donc capital de surveiller l'amplitude du soulèvement du thorax et la fréquence respiratoire, puisque toute élévation ou diminution de celle-ci traduira un phénomène pathologique pouvant retentir sur les tissus.

Traitement

Le *traitement* de l'insuffisance respiratoire aiguë en cabinet dentaire est variable selon la gravité de l'état clinique. Il comportera *toujours* :

- une désobstruction des voies aérodigestives supérieures ;
- une correction d'une éventuelle chute de la langue en arrière par hyperextension du cou et/ou subluxation du maxillaire inférieur. L'utilisation de *canule*, comme la *canule de Mayo*, n'est pas dénuée de risque en des mains non entraînées ;
- une aspiration des sécrétions supérieures facilitée par l'installation dont le chirurgien-dentiste dispose.

En fonction de l'amplitude de la ventilation, de sa fréquence par minute et des signes observés, la thérapeutique sera différente et pourra aller de l'oxygénothérapie au masque à la ventilation par le bouche-à-bouche.

I. L'oxygénothérapie A. Dispositif

L'oxygène est présenté sous forme de gaz comprimé dans des bouteilles *toutes blanches* qui peuvent être disponibles au cabinet dentaire.

S'agissant d'un gaz, ce n'est pas le poids de la bouteille, identique ou presque, quel que soit le degré de remplissage, mais le manomètre qu'il faut regarder pour connaître la quantité restante. Si la bouteille est de 1 m³ avec une pression au départ de 100 bars, il reste 0,5 m³ quand la pression est de 50 bars.

S'agissant d'un gaz sous pression, il existe, sur toutes les bouteilles d'oxygène, un détendeur, permettant de délivrer le gaz à une pression non dangereuse pour le patient.

Enfin, de manière à pouvoir prescrire une quantité donnée d'oxygène par minute, chaque bouteille est équipée d'un débitmètre (ou débitlitre). Rappelons enfin qu'il ne faut jamais graisser les pas de vis d'une bouteille d'oxygène, sous peine d'explosion.

On peut utiliser l'oxygène par l'intermédiaire d'un masque à oxygène ou de l'appareil d'Ambu. L'oxygène peut aussi s'administrer par une sonde nasale à oxygène. L'utilisation de cette sonde doit être bien connue, de manière à ne pas aggraver l'état du patient. On enfonce la sonde dans le nez perpendiculairement à l'axe de la tête. La longueur à enfoncer doit être calculée au cas par cas, elle correspond à la distance aile du nez-lobe de l'oreille. Ainsi enfoncée, la sonde nasale ne sera pas dangereuse. Correctement en place, on pourrait la voir arriver derrière le voile du palais.

Arrêt cardio-circulatoire

On utilise habituellement de 2 à 8 L • min⁻¹ d'oxygène, en fonction de la gravité. L'oxygénothérapie n'est pas dangereuse, en dehors du cas de l'insuffisance respiratoire chronique (d'où l'intérêt de bien connaître le patient avant le soin). Dans ce cas particulier,

il convient d'administrer de l'oxygène avec parcimonie (pas plus de $0,5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$), et de ne pas quitter le patient car il risque de s'endormir.

B. L'appareil d'Ambu

L'appareil d'Ambu est un appareil permettant :

- de délivrer de l'oxygène à un patient ;
- d'aider un patient à respirer ;
- de ventiler un patient en remplacement du bouche-à-bouche. Il se compose de trois éléments :
- un ballon autoexpansible, c'est-à-dire qui ne nécessite pas d'apport de gaz pour ventiler un patient. Il existe un embout latéral pour apporter de l'oxygène ;
- une valve, c'est-à-dire quelque chose qui oriente les flux de gaz. Il convient de toujours vérifier que celle-ci n'est pas inversée ;
- un masque, qui s'adapte sur la face du patient. Au mieux, il est transparent de manière à ne pas cacher la couleur des lèvres. La taille du masque doit être adaptée au patient.

L'appareil d'Ambu peut être utilisé selon les manières suivantes :

- pour faire respirer un air enrichi en oxygène ;
- pour aider un patient à mieux respirer : en particulier, lorsque l'ampliation thoracique est faible, on peut donner au patient un complément d'air enrichi en oxygène ;
- enfin, pour effectuer une ventilation contrôlée, l'appareil d'Ambu remplaçant alors le bouche-à-bouche. Il est évident que dans ce cas, la désobstruction des voies aériennes et la mise en hyperextension du cou s'imposent de la même manière.

Le bouche-à-bouche s'impose en cas d'arrêt respiratoire. En effet, en l'absence de ventilation, l'arrêt cardiocirculatoire va survenir dans les 5 minutes. Le bouche-à-bouche consiste à insuffler le volume ventilé habituellement par le secouriste, voire un peu plus (mais pas trop, sinon le secouriste va présenter un malaise), après avoir assuré la désobstruction, la mise en hyperextension du cou et après avoir obstrué le nez de la victime. Deux insufflations d'une durée de 1 à 1,5 seconde sont pratiquées d'emblée, puis la ventilation est assurée 15 fois par minute.

Dans de rares cas, en cas d'obstruction aiguë des voies aériennes, a pu se poser le problème de la trachéotomie en urgence. Cette méthode est à proscrire, tout au plus peut-on envisager de placer un trocart dans la membrane cricothyroïdienne, qui se trouve juste 1 cm au-dessous de la pomme d'Adam. Cette méthode ne doit être utilisée que par des personnes entraînées.

Dans tous les cas d'insuffisance respiratoire aiguë, il convient d'alerter le SAMU qui poursuivra ou non la réanimation entreprise et transportera, si nécessaire, le patient à l'hôpital.

ARRET CARDIOCIRCULATOIRE

M. Freysz

Formes

L'arrêt cardiaque peut se présenter sous deux formes différentes :

- l'asystolie (pas de systole cardiaque, donc pas de contraction) : l'électrocardiogramme est alors plat ou nul ;
- la fibrillation ventriculaire, où chaque fibre cardiaque va se contracter de manière anarchique et qui aboutit à une inefficacité cardiaque totale. L'électrocardiogramme présente des oscillations rapides de très faible amplitude. On ne peut pas alors faire repartir le cœur par le simple massage. Il faut y associer un choc électrique réalisé par un défibrillateur.

On ne peut pas faire la différence entre asystolie et fibrillation par le simple examen du malade, un tracé électrocardiographique ou un électrocardioscope sont nécessaires.

Causes de l'arrêt cardiaque

Il peut être primaire, survenant lors de certaines maladies du cœur (infarctus), lors de l'électrocution- ou d'une intoxication par certains types de médicaments.

Il peut être secondaire, le plus souvent à la suite d'une insuffisance respiratoire grave et/ou d'une hémorragie très importante. On peut également le voir dans l'évolution d'un état de choc. Il s'agit alors d'une conséquence d'une détresse respiratoire ou circulatoire.

Conséquences de l'arrêt cardiaque

Arrêt du pouls au niveau de toutes les artères. Il s'ensuit une anoxie généralisée à tout l'organisme.

Lors d'un arrêt cardiaque primaire, la perte de connaissance survient en 15 secondes, la ventilation s'arrête en 2 à 3 minutes.

Pendant cette courte période, la ventilation est faite de gasps, c'est-à-dire d'inspirations lentes, profondes et irrégulières.

Enfin, une mydriase (dilatation des pupilles) bilatérale et aréactive (en particulier, il n'y a plus de contraction des pupilles à la lumière). Cette mydriase traduit l'anoxie cérébrale et c'est un facteur de gravité. En 5 minutes surviennent des lésions cérébrales qui sont irréversibles, d'où l'importance de la réanimation précoce.

Lors d'un arrêt cardiaque secondaire à une détresse respiratoire ou circulatoire, les conséquences sont encore plus graves. La perte de conscience et l'arrêt respiratoire précèdent l'arrêt cardiaque et les lésions cérébrales sont presque immédiates.

Les signes de l'arrêt cardiaque doivent être connus :

- la victime ne répond plus aux questions, ne réagit pas aux pincements, elle est inconsciente et dans un coma profond ;
 - dès la première inspection, on voit la pâleur du visage ou une importante cyanose
 - la victime ne respire plus ou présente encore quelques gasps ;
- on ne retrouve plus de pouls carotidien. L'absence de pouls radial n'est pas suffisante pour affirmer le diagnostic.

On recherche le pouls carotidien avec 3 doigts, le long du larynx et de la trachée.

Enfin, les pupilles sont en mydriase bilatérale et aréactive.

Cette mydriase peut être retardée et elle correspond à un signe de haute gravité. Il ne faut pas l'attendre. *Les signes précédents doivent immédiatement provoquer une réanimation ventilatoire et circulatoire.*

Le massage cardiaque externe

Il a pour but :

- de remplacer le cœur en faisant circuler le sang ;
- de faire repartir le cœur si cela est possible (ce n'est pas le cas s'il y a fibrillation ventriculaire).

La mise en œuvre de la réanimation d'urgence en cas d'arrêt cardiocirculatoire consiste à : *allonger le sujet sur le dos horizontalement sur un plan dur.*

I. Si le sauveteur est seul

Il faut :

- dégager les voies aériennes ;
- effectuer deux insufflations ;
- palper le pouls carotidien ;
- si le pouls carotidien n'est pas reparti, il convient de commencer le massage cardiaque externe ;
- on repère le sternum et son extrémité inférieure : l'appendice xiphoïde ; deux doigts au-dessus de celle-ci, le sauveteur place le « talon » d'une main sur la moitié inférieure du sternum et le « talon » de l'autre main sur le dos de la première, les doigts des deux mains doivent être relevés pour ne pas appuyer sur les côtes. Les bras étant bien tendus verticalement, perpendiculaires au thorax de la victime, le sauveteur déprime le sternum de 5 cm vers le bas, en direction de la colonne vertébrale et maintient le sternum en position basse pendant une demi-seconde, puis il relâche la pression pendant une autre demi-seconde pour laisser le thorax se remplir de sang. Entre les appuis, les mains doivent rester en place et ne pas perdre le contact du sternum. Quinze compressions sont effectuées successivement, puis 2 ventilations sont réalisées. Il est effectué ainsi 4 cycles de 15 compressions et de 2 insufflations par minute. Le sauveteur vérifie toutes les 2 minutes si le pouls carotidien est reparti, sinon il faut reprendre massage cardiaque et la ventilation.

En cas de reprise de l'activité cardiaque, la ventilation sera poursuivie seule jusqu'à l'arrivée des secours médicalisés.

II. Si deux sauveteurs sont présents

Dans ce cas aussi, deux insufflations sont réalisées ; s'il n'y a pas de pouls carotidien, la fréquence du massage cardiaque sera de 80 par minute, un sauveteur effectuant le bouche-à-bouche, l'autre le massage. Cinq compressions et une insufflation seront réalisées par cycle. 10 cycles de 5 compressions et d'une insufflation sont effectués, puis le pouls carotidien est vérifié. S'il n'y a pas de pouls palpable, il faut poursuivre la réanimation.

Surveillance de l'efficacité de la réanimation

Déjà il faut toujours s'assurer que les gestes soient bien effectués, en particulier que le

thorax se soulève lors de l'insufflation. Ensuite, la disparition de la pâleur ou de la cyanose avec recoloration du visage, la disparition de la mydriase sont les meilleurs signes.

Enfin, si deux sauveteurs opèrent ensemble, celui qui assure la ventilation doit percevoir à chaque pression sternale le pouls carotidien.

Si le cœur reprend son activité, le pouls carotidien va repartir. Il faut dans ce cas arrêter le massage, mais poursuivre la ventilation jusqu'à l'arrivée des secours, car la reprise spontanée de celle-ci est toujours tardive.

Les complications du massage cardiaque sont liées à une mauvaise technique, qui aboutit aux fractures de côtes. Celles-ci peuvent provoquer de graves lésions pulmonaires, cardiaques, hépatiques. Le sauveteur doit donc toujours éviter d'appuyer ses mains sur les côtes.

Dans tous les cas d'arrêt circulatoire, il convient d'alerter le SAMU rapidement. A son arrivée, le médecin spécialisé poursuivra la réanimation.

CHIRURGIEN-DENTISTE ET MEDICAMENTS DES AFFECTIONS ENDOCRINIENNES

*M. Laville*²²

Les patients atteints de maladies endocriniennes ne posent que peu de problèmes spécifiques aux chirurgiens-dentistes. Cependant, il est indispensable que ceux-ci aient des notions concernant ces affections. Cela est particulièrement important en ce qui concerne le diabète, mais est également utile dans le cadre des affections thyroïdiennes et surrénaliennes.

Le diabète

Les patients atteints de diabète sont souvent inquiets d'avoir à subir des soins dentaires. Pourtant, chez ces sujets particulièrement exposés aux infections, une bonne hygiène dentaire est indispensable. Il est nécessaire de distinguer les diabétiques non insulino-dépendants (DNID), traités par des régimes plus ou moins antidiabétiques oraux, des diabétiques insulino-dépendants traités par l'insuline (DID).

Le problème principal que peut poser le sujet diabétique est *l'accident hypoglycémique* qui, dans sa forme majeure, conduit au coma hypoglycémique. Ce risque est inexistant chez les sujets présentant un DNID traités par régime ou biguanides (Glucophage®, Stagid®), il est maximum dans le DID, mais peut se rencontrer chez les DNID traités par sulfamides (Daonil®, Diabinèse®, Euglucan®, Glucidoral®, Diamicron®...).

Il convient de savoir :

- *reconnaître l'hypoglycémie* sur un comportement étrange du patient : endormissement ou agitation, paroles incohérentes, sur l'apparition de sueurs, de pâleur ;
- *la traiter* en donnant du sucre (1 ou 2 morceaux) ou une cuillerée de confiture ou un verre de jus de fruit. *Si l'absorption est difficile, il peut être utile de frotter les gencives du*

²² INSERM U 197, groupe de physiopathologie endocrinienne, faculté de médecine A. Carrel, Université Claude-Bernard RTH Laennec, Lyon.

sujet avec du sucre (absorption aussi rapide que par la voie IV). Si le malaise ne disparaît pas en 4 à 5 minutes, il faut redonner du sucre. Si le sujet n'est plus capable de déglutir à cause d'un état comateux, il est nécessaire de réaliser une injection de Glucagon® en intramusculaire. Le glucagon est une hormone pancréatique qui a pour caractéristique de s'opposer à l'action de l'insuline en stimulant la production hépatique de glucose. Le glucagon est une hormone polypeptidique fragile, elle est conservée sous forme lyophilisée à + 4 °C et doit être injectée avec une seringue de 5 mL en intramusculaire dans la partie supéro-externe de la fesse. Ce geste est sans danger, même si le malaise du patient n'est pas lié à une hypoglycémie. Dans le cas d'un coma hypoglycémique, le sujet se réveille en 5 à 10 minutes, il faut alors lui faire absorber des sucres lents (pain, biscotte), afin d'éviter la récurrence de l'hypoglycémie.

Les malaises hypoglycémiques des sujets diabétiques peuvent être évités si on prend la précaution de s'assurer que le malade ne juge pas bon de venir à jeun, dans le cas où le rendez-vous est fixé à distance des heures des repas.

Si une intervention sous anesthésie générale doit être effectuée, il convient de réduire la dose d'insuline à 2/3 de la dose habituelle et de placer un sérum glucose à 5 ou 10 %. En cas de traitement par sulfamides, il suffit d'arrêter le traitement la veille (sauf pour le Glucidoral® à demi-vie longue, où plus de 48 h d'arrêt sont nécessaires).

Pour les patients traités par sulfamides, il faut se méfier des *interférences médicamenteuses* qui peuvent potentialiser le pouvoir hypoglycémiant de ces substances. La potentialisation peut se faire avec les antivitamines K, les salicylés, les pyrazolés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le miconazole. Si un tel traitement est nécessaire, il faut prévenir le sujet de la possibilité de survenue d'hypoglycémie qui rendra nécessaire la réduction du traitement antidiabétique.

Enfin, tout acte de chirurgie dentaire peut potentiellement représenter un stress pour le sujet et peut *modifier l'équilibre du diabète*, surtout s'il existe un contentieux infectieux. Il convient de prévenir le patient et de lui demander de renforcer temporairement la surveillance de son diabète. En cas d'infection, un traitement antibiotique adapté sera, bien sûr, prescrit.

Les affections thyroïdiennes

L'hypothyroïdie est responsable d'une diminution du métabolisme et d'un ralentissement psychomoteur. En l'absence de traitement, ou lors de sa phase d'initiation, il existe un risque accru d'angor et d'infarctus qui est à prendre en compte lors de la prise en charge de tels patients. En revanche, un sujet hypothyroïdien bien équilibré par une substitution en hormones thyroïdiennes: liothyronine, Cynomel® (en général de 75 à 125ug-j⁻¹) est à considérer comme un sujet normal.

L'hyperthyroïdie est au contraire responsable d'une grande excitation psychomotrice qui peut, en elle-même, gêner la réalisation des gestes de chirurgie dentaire. Elle se caractérise en outre par un amaigrissement, une thermophobie, une tachycardie. Un goitre et une exophtalmie peuvent également être rencontrés. Il sera parfois nécessaire de remettre les

soins dentaires à une période où l'hyperthyroïdie sera corrigée. Le traitement pourra être soit l'iode radioactif, soit la chirurgie, soit des médicaments antithyroïdiens de synthèse (carbimazole, Néomercazole®). Ces derniers peuvent être, de façon rare, responsables d'agranulocytose par mécanisme immuno-allergique. Vu le retentissement cardiaque de l'hyperthyroïdie (cardiothyroïdose), et si le sujet n'est pas p-bloqué, s'abstenir de l'utilisation de vasoconstricteurs (adrénaline ou noradrénaline).

Les affections surrénaliennes

L'insuffisance surrénalienne est traitée par une opothérapie substitutive à raison de 30 mg • j⁻¹ de cortisone, environ. Il faut cependant savoir que ce traitement doit être doublé pendant les périodes d'agression (infection, stress). Si un soin dentaire doit être particulièrement long ou pénible, s'il existe une infection, le traitement doit être modifié pendant toute la durée de l'agression et doit progressivement être réduit jusqu'à la dose habituelle dans les suites. Si cela n'était pas fait, il y aurait un risque de décompensation de l'insuffisance surrénalienne qui se traduirait par des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une hypotension, pouvant évoluer vers le coma.

Le phéochromocytome. Il s'agit d'une tumeur de la médullo-surrénale qui sécrète des catécholamines. Elle peut être bénigne ou maligne. Cette affection se caractérise par des crises adrénériques avec céphalées, sueurs, poussée d'hypertension. Le déclenchement de ces crises peut être potentialisé par les anesthésiques locaux associés aux vasoconstricteurs. Cependant, il est bien difficile de savoir si le patient est porteur potentiel d'un phéochromocytome. Dans les rares cas où un sujet se sait porteur d'un phéochromocytome, il sera préférable, avant d'employer des anesthésiques locaux, de s'assurer que le sujet est traité par des α ou $\alpha + \beta$ -bloquants (labétalol: Trandate®).

Il est donc indispensable, lorsque l'on prend en charge un patient pour des soins dentaires, de s'enquérir de ses antécédents médicaux et de ses traitements actuels. Cela permet d'éviter les complications médicales, mais également d'améliorer la relation avec le malade qui sent qu'il est pris en charge dans sa spécificité.

Urgence au cabinet dentaire Dix commandements

Q. Timour

Les dix commandements en cas d'urgence au cabinet dentaire développés sont :

- hypoglycémie ;
- tétanie ;
- convulsions ;
- hémorragie ;
- allergie ;
- crise d'asthme ;
- OAP (œdème aigu des poumons) ;
- hypertension artérielle ;
- lipothymie, malaise vagal, angor ;
- choc anaphylactique.

HYPOGLYCEMIE

I. Symptômes

A. Subjectifs

- sensation de malaise ;
- faim douloureuse (épigastralgie) ;
- fatigue ;
- palpitations.

B. Objectifs

- sueurs ;
- pulsation carotidienne accélérée ;
- nervosité (parfois prostration).

II. Examen clinique

Pouls accéléré.

III. Attitude thérapeutique

- sucre, si les symptômes persistent plus de 5-10 minutes ;
- appeler le SAMU si entre-temps aggravation (coma) ;
- *Glucagon® une ampoule de 10 mg en IM ou SC* : l'action se manifeste en 10 minutes et se prolonge 20 à 30 minutes.

NB : L'administration du Glucagon® est contre-indiquée en cas d'hypoglycémie due aux sulfamides, à l'alcool, à l'insulinome, au glucagonome ou phéochromocytome, d'où l'intérêt d'un interrogatoire soigneux.

TETANIE

I. Symptômes

A. Subjectifs

- sensation de malaise ;
- *paresthésies, fourmillements* ;
- sensation de raideur.

B. Objectifs

- museau de tanche ;
- main d'accoucheur ;
- extension des pieds ;
- hyperpnée.

II. Examen clinique

Pouls et tension difficiles à prendre et ne montrant rien de spécifique.

III. Attitude thérapeutique

- SAMU ;
- si secours > à 30 minutes, injecter lentement 5 à 10 mL de gluconate de calcium en IM profonde.

NB 1 : La calcithérapie est formellement contre-indiquée :

- *chez l'insuffisant cardiaque digitalisé (digitaline, Digoxine®, Acylanide®) ;*
- *par la voie sous-cutanée.*

NB 2 : A distinguer de la spasmophilie, bénigne, plus fréquente. Il faut se baser sur le terrain du patient.

CRISE CONVULSIVE

I. Symptômes

A. Subjectifs

Néant, parfois prodromes.

B. Objectifs

— début brutal :

- cris,
- chute,
- perte de connaissance ;

— évolution rapide (dans l'ordre) :

- contracture musculaire,
- morsure de la langue,
- apnée,
- secousses musculaires généralisées,
- perte d'urine.

II. Attitude thérapeutique

— éviter la chute du malade ;

— dégager les voies aériennes

- ouverture de la bouche,
- hyperextension de la tête ;

— enfant :

- oxygène,
- diazépam (Valium®) intrarectal à raison de $0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de poids corporel.

NB : La quantité nécessaire de Valium® sera prélevée à l'aide d'une seringue et injectée dans le rectum à l'aide d'une canule adaptable à la seringue.

— adulte :

- oxygène,
- SAMU.

HEMORRAGIE

I. Symptômes

A. Subjectifs

Sans intérêt.

B. Objectifs

Saignement buccodentaire anormalement abondant et durable, non lié à une section artérielle.

II. Attitude thérapeutique

A. Hémorragie liée à une fragilité capillaire

—HTA;

—diabète ;

—*fibrome utérin* ;

—tuberculose pulmonaire ;

—sujet très âgé.

B. Hémorragie liée à des troubles de la coagulation ou de cause iatrogène

Appeler le SAMU.

C. Dans tous les cas

—compression avec hémostatique ;

—étamsylate (Dicynone®) en IM (250 mg à 500 mg).

ACCIDENTS CUTANEO-MUQUEUX D'ORIGINE ALLERGIQUE

Rash simple : mécanisme allergique controversé → pas de contre-indication formelle à la réadministration

I. Symptômes

A. Subjectifs

- sensation de chaleur ;
- réaction vagale ;
- ne se sent pas bien.

B. Objectifs

Maculopapules (séparées par peau saine, surtout au niveau du cou et du thorax).

II. Attitude thérapeutique

- arrêt du médicament en cours ;
- hydroxyzine (Atarax®), 1 à 2 comprimés de 25 mg ;
- *prévention ultérieure : prémédication par hydroxyzine (Atarax®).*

Urticaire : origine allergique toujours probable contre-indication à la réadministration du médicament soupçonné

I. Symptômes

A. Subjectifs

- *démangeaisons ;*
- chaleur.

B. Objectifs

Grandes plaques rouges à contour géographique.

II. Attitude thérapeutique

- arrêt du médicament en cours ;
- antihistaminique : dexchlorphéniramine (Polaramine®), ampoule de 5 mg en IM ou SC
- hydroxyzine (Atarax®), 1 ampoule de 100 mg en IM.

NB : Atarca® et Polaramine® sont contre-indiqués en cas de glaucome et de rétention urinaire.

Extension sous-cutanée (œdème de Quincke)

I. Symptômes

A. Subjectifs

Sensation de peau qui gonfle.

B. Objectifs

Œdème palpébral, lèvres, visage.

II. Attitude thérapeutique

- corticoïde en IV de préférence ;
- antihistaminique en IV de préférence ;
- SAMU.

Prévention ultérieure : avis de V allergologue.

Attention au risque d'extension muqueuse

I. Symptômes

A. Subjectifs

- sensation de dysphagie ;
- sensation de mal respirer.

B. Objectifs

Œdème des muqueuses buccales.

II. Attitude thérapeutique

SAMU dans les plus brefs délais. *Prévention ultérieure : avis de V allergologue.*

CRISE D'ASTHME

I. Symptômes

A. Subjectifs

- sensation d'étouffement ;
- difficulté à rejeter l'air (expiration).

B. Objectifs

- *bradypnée expiratoire sifflante* ;
- thorax distendu bloqué en inspiration ;
- symptômes allant jusqu'à la cyanose (coloration bleu violacé des extrémités) ;
- sueurs ;
- agitation.

II. Examen clinique

- HTA éventuelle ;
- tachycardie.

I. Attitude thérapeutique

- p₂ stimulant : salbutamol (Ventoline®), fénotérol (Bérotec®), 2 insufflations coup sur coup en bouchant les narines en apnée, à renouveler si nécessaire.

IV. Si les signes persistent ou s'aggravent

- corticoïde ;
- oxygène (3 L • min⁻¹) ;
- SAMU.

HYPERTENSION ARTERIELLE PAROXYSTIQUE

I. Symptômes

A. Subjectifs

- *céphalée postérieure* ;
- *nausées* ;
- *mouches volantes* ;
- troubles sensoriels légers et troubles de la vision ;
- sensation de doigts morts ;
- *crampes des extrémités*.

B. Objectifs

- *somnolence* ;
- vomissements ;
- *stupeur* ;
- confusion mentale ;
- convulsions ;
- coma.

II. Examen clinique

Prise de tension artérielle (chez le sujet de 40 ans) :

- systolique > 200 mm Hg ;
- diastolique > à 120 mm Hg, voire > 140 hg.

III. Attitude thérapeutique

- *nifédipine (Adalate®) 10 mg sublinguale* (gélule à percer avec une aiguille et déverser le contenu sous la langue) ;
- SAMU ;
- allonger le malade ;
- contrôler la tension, si besoin une 2^e gélule *d'Adalate® 10 mg sublinguale*

LIPOTHYMIE, MALAISE VAGAL, ANGOR

Lipothymie

I. Symptômes

A. Subjectifs

- sensation de perdre connaissance ;
- anxiété ;
- nausées ;
- sensation de froid ;
- vertiges ;
- bourdonnements d'oreilles ;
- sensation de jambes flageolantes.

B. Objectifs

- pâleur ;
- sueurs ;
- *hypotonie* ;
- bâillements, risque d'évolution vers coma.

II. Examen clinique

- pouls petit, rapide ;
- TA > 80 mmHg.

III. Attitude thérapeutique

- gifles ;
- desserrer le col, cravate, corsage ;
- aérer la pièce ;
- *mettre en position de Trendelenburg (tête plus basse que les jambes) ;*
- *café ;*
- *nicéthamide (Coramine® glucose, 1 à 2 comprimés à faire sucer) ou heptaminol (HepU A-Myl®, 1 comprimé ou 30 gouttes).*

NB : La Coramine® est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 15 ans, en cas d'HTA et chez les épileptiques.

L'Hept-A-Myl® est contre-indiqué en cas d'HTA, d'hyperthyroïdie, d'épilepsie et associé aux IMAO.

Malaise vagal

I. Symptômes

A. Subjectifs

- sensation de perdre connaissance ;
- anxiété ;
- nausées ;
- sensation de froid ;
- vertiges ;

- bourdonnements d'oreilles ;
- sensation de jambes flageolantes.

B. Objectifs

Pâleur.

II. Examen clinique

- pouls lent ;
- TA faible.

III. Attitude thérapeutique

Provoquer la douleur (décharge catécholamine) :

- gifles,
- *massage massétérin*,
- *dans les formes rebelles, atropine 0,25 mg en IM ou SC*

NB : L'atropine est contre-indiquée en cas de glaucome et de rétention urinaire. Une extrême prudence s'impose en cas d'affections coronariennes, d'arythmies cardiaques et chez l'enfant, chez qui l'utilisation de l'atropine doit être exceptionnelle.

Crise d'angor

I. Symptômes A. Subjectifs

- douleur intense et constrictive dans la région rétrosternale avec possible irradiation menton, épaule, bras gauche, poignet ;
- angoisse ;
- nausées ;
- sueurs.

B. Objectifs

Malade angoissé.

II. Attitude thérapeutique

- si possible mettre malade assis ;
- *faire croquer Trinitrine® 0,60 mg ;*
- ___ Natspray® en intrabuccal, une pulvérisation à renouveler après 2 à 3 minutes si la crise persiste ;
- SAMU.

B. Objectifs

Malade angoissé.

II. Attitude thérapeutique

- si possible mettre malade assis ;
- *faire croquer Trinitrine® 0,60 mg ;*
- ___ Natspray® en intrabuccal, une pulvérisation à renouveler après 2 à 3 minutes si la crise persiste ;
- SAMU.

CHOC ANAPHYLACTIQUE

I. Symptômes

A. Subjectifs

Au début, symptômes de lipothymie.

B. Objectifs

- rougeur, pouls périphérique \pm perceptible ;
- œdème de Quincke ;
- manifestations digestives :
 - impression de souffrance,
 - nausées et vomissements,
 - diarrhée ;
- pouls des gros troncs (carotide) perceptibles ;
- arrêt circulatoire possible.

II. Examen clinique

- TA effondrée ;
- pouls carotidien perceptible.

III. Si arrêt circulatoire

- malade inconscient ;
- *mydriase bilatérale et aréactive* (ne jamais attendre ce stade) ;
- absence de mouvements respiratoires ;
- pas de perception des pouls carotidiens et fémoraux.

IV. Attitude thérapeutique

- SAMU;
- *adrénaline en IV, ou, par le chirurgien-dentiste, en SC ou en IM à raison de $0,01 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de poids corporel ;*
 - bouche-à-bouche pour ventiler si arrêt circulatoire :
 - si 1 seul sauveteur : 2 ventilations suivies de 15 massages cardiaques,
 - si 2 sauveteurs : un bouche à bouche pour 5 massages cardiaques.

Sixième partie

L'interrogatoire préliminaire en odontologie

B. Bui-Xuan

Introduction - Généralités

Lors de la prise en charge d'un nouveau patient, il est important pour le chirurgien-dentiste de pratiquer un interrogatoire sur le passé de son patient. Cet interrogatoire portera non seulement sur le passé dentaire qu'il est toujours plus ou moins possible de reconstituer par un examen local soigneux, mais également sur les antécédents médicaux, chirurgicaux, psychiatriques, allergiques, et enfin sur les traitements en cours. Cet interrogatoire est souvent plus mal vécu par le praticien (qui redoute d'être ressenti comme un inquisiteur) que par le patient lui-même. En effet, l'estime de celui-ci sera d'autant plus grande qu'on lui aura fait remémorer des pathologies qu'il aurait spontanément oubliées, et qu'on lui aura bien entendu expliqué les différents antécédents pathologiques pouvant retentir sur la prise en charge de ses soins.

Buts de l'interrogatoire

L'interrogatoire a pour but de mieux connaître le patient et surtout de dépister dans les antécédents des pathologies susceptibles de retentir sur la prise en charge dentaire en nécessitant soit des précautions, soit des thérapeutiques supplémentaires, ou obligeant à la prise en compte d'interférences possibles entre les thérapeutiques prescrites par le chirurgien-dentiste et celles déjà prises par le patient. Par exemple, peuvent éventuellement retentir :

- sur sa coagulation : donc sur la prise en charge de certains actes sanglants, non seulement certaines pathologies troublant la coagulation comme l'hémophilie, la maladie de Willebrand, l'atteinte hépatique (par le biais de la diminution de la synthèse des facteurs de coagulation), certaines affections hématologiques (par le biais de la diminution du nombre de plaquettes), certaines affections rénales (par le biais de l'action sur la fonction plaquettaire sans diminution du nombre de plaquettes), certains troubles de la microcirculation (diabète), certaines affections héréditaires (maladie d'Ehlers-Danlos), l'insuffisance corticosurrénale..., mais aussi certains traitements (héparine et surtout héparine de bas poids moléculaire, antivitamine K, antiagrégant plaquettaire, anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine...) ;
- sur son risque d'accident allergique (en particulier aux anesthésiques locaux et aux antibiotiques) et donc sur les précautions à prendre avant la mise en route d'un tel traitement, ses antécédents de terrain atopique (comme la présence d'urticaire, d'eczéma, de crise d'asthme, de rhume des foins), et sur le risque supérieur de gravité lors d'un accident allergique, des antécédents de traitement par bêtabloqueur ou par calci-bloqueur ;
- sur son risque de crise hypertensive lors d'un traitement par un anesthésique local, ses antécédents de traitement par un antidépresseur tricyclique ou par un antidépresseur de type IMAO ;

- sur son risque d'endocardite infectieuse, des antécédents de valvulopathie, de prothèse valvulaire ou même de prothèse vasculaire... ;
- sur son risque de réaction anormale à une thérapeutique, son âge physiologique important, une éventuelle grossesse, ses antécédents d'insuffisance hépatique, rénale, cardiaque ;
- sur son risque d'accident hémorragique digestif lors de la mise en route de certains traitements, ses antécédents d'ulcère gastroduodéal... ;
- sur son risque de détresse respiratoire aiguë lors d'une thérapeutique sédatrice ou analgésique centrale, ses antécédents de bronchopneumopathie obstructive ou d'insuffisance respiratoire chronique ;
- sur certains risques infectieux particuliers : certains antécédents de maladie virale comme le SIDA ou l'hépatite, ou éventuellement des antécédents de splénectomie diminuant les défenses immunitaires, en particulier contre les germes à Gram positif.

Pour atteindre ces buts, l'interrogatoire doit être exhaustif. Pour faciliter l'interrogatoire et assurer un certain degré d'exhaustivité sans perte de temps trop prolongée, il est bon (cl recoin mandé par l'ANAES et le conseil de l'Ordre) de demander au préalable au patient de remplir et de signer une fiche présentant les items les plus importants des antécédents à rechercher.

Fiche de questionnaire médical

Ce formulaire devra rappeler en préambule :

- qu'il s'agit d'un questionnaire de nature médicale et que, comme tel, il est entièrement confidentiel et soumis au secret médical professionnel ;
- qu'il est destiné à améliorer la prise en charge des patients et la qualité des soins, ainsi que de diminuer l'incidence des accidents potentiels.

Généralement, ce type de formulaire comporte trois parties :

- une partie « Etat civil » : permettant de connaître la date de naissance du patient et d'en déduire l'âge actuel ; celui-ci est à comparer à l'âge physiologique du patient (âge qu'on lui aurait donné si l'on n'avait pas pris connaissance de sa date de naissance). Cette contient également des demandes de renseignements sur la profession du patient (et sur l'existence d'autres professions antérieures, permettant par la suite une demande éventuelle de renseignements plus précis sur celles-ci) ; certaines professions peuvent présenter des risques médicaux particuliers, par exemple risque d'atteinte bronchopulmonaire lors d'exposition aux poussières de silice (carriers, marbriers), ou risque d'atteinte

hématologique lors d'une exposition à certains solvants industriels (carrossiers, peintres au pistolet)... ;

— une partie « Médication actuelle » : elle permet de rechercher les médicaments pouvant avoir des effets secondaires, soit seuls, soit lors de l'utilisation de certains traitements prescrits par le chirurgien-dentiste. Les renseignements sur les médications actuelles permettent aussi de confronter les thérapeutiques actuelles à la pathologie décrite par le patient. Ils permettent parfois de déceler des pathologies minimisées ou oubliées par le patient. Cette partie renseigne également sur le médecin traitant, permettant un éventuel contact avec celui-ci pour la prise de renseignements supplémentaires ;

— une partie « Pathologies » : pour simplifier les choses cette partie rapporte généralement les pathologies organe par organe, par exemple :

- cœur et vaisseaux,
- poumons,
- reins et vessie,
- affections neurologiques et psychiatriques,
- affections de l'appareil digestif,
- affections des glandes endocrines,
- affections hématologiques,
- affections gynéco-obstétricales,
- allergies,
- autres renseignements supplémentaires. Un exemple de fiche est fourni par la *figure 1*.

Cabinet de Chirurgie Dentaire
Dr
Adresse

QUESTIONNAIRE MEDICAL CONFIDENTIEL

Questionnaire destiné à mieux vous connaître pour améliorer la qualité de vos soins. Il est soumis au secret médical.

Entourez d'un cercle la bonne réponse, ou précisez en quelques mots votre réponse.

NOM : Date de naissance : N° de S.S. :
Prénom : Poids : Taille :
Profession actuelle : Autre profession antérieure : OUI NON
Avez-vous effectué votre Service Militaire ? OUI NON

TRAITEMENTS EN COURS : OUI NON

Noms des médicaments :	Posologie :	Depuis quand :	Pourquoi :
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Prenez-vous la pilule ? OUI NON

NOM et adresse de votre médecin généraliste : TEL :

NOM et adresse de votre médecin spécialiste : TEL :

AVEZ-VOUS EU DES PROBLEMES DE SANTE ? OUI NON

AVEZ-VOUS EU UNE INTERVENTION CHIRURGICALE ? OUI NON SI OUI :

Interventions	Date	Type d'anesthésie (générale, locale, loco-régionale)	Incidents éventuels
.....
.....
.....
.....

En cas d'anesthésie locale ou loco-régionale avez-vous eu des réactions anormales ? OUI NON

Type de réaction :

Avez-vous une transfusion ? OUI NON Date :

Avez-vous eu des fractures ou un traumatisme ?
- du crâne OUI NON - de la face OUI NON - des mâchoires OUI NON
- de la colonne OUI NON - du thorax OUI NON - autres OUI NON

Figure 1. Exemple de questionnaire médical confidentiel.

AVEZ-VOUS EU UNE AFFECTION MEDICALE ? OUI NON

DU COEUR ET DES VAISSEAUX ? OUI NON

- Avez-vous eu des palpitations OUI NON
- Avez-vous un rythme cardiaque irrégulier OUI NON
- Avez-vous des douleurs de la poitrine OUI NON
- Un médecin vous-a-t-il parlé :
 - de souffle au coeur OUI NON
 - d'infarctus OUI NON
 - d'insuffisance cardiaque OUI NON
 - d'hypertension artérielle OUI NON
 - de rhumatisme articulaire OUI NON
 - d'angine de poitrine OUI NON
 - de malformation cardio-vasculaire OUI NON

Chiffres habituels de la pression artérielle : _____

- Avez-vous déjà eu un électrocardiogramme OUI NON

Quand : _____ Résultat de l'ECG si vous le connaissez : _____

- Avez-vous des douleurs dans les mollets vous obligeant à arrêter de marcher ? OUI NON

- Avez-vous des varices ? OUI NON

- Avez-vous fait une paraphlébite ? OUI NON

une phlébite ? OUI NON

une embolie pulmonaire ? OUI NON

DU POU MON ? OUI NON

- Avez-vous été soigné(e) pour tuberculose OUI NON

pour emphysème OUI NON

pour dilatation des bronches OUI NON

pour bronchite chronique OUI NON

pour asthme OUI NON

autre OUI NON

- Êtes-vous essoufflé(e) après avoir monté un étage ? OUI NON

- Fumez-vous ? OUI NON

Combien de cigarettes par jour : _____

Depuis combien de temps (date) : _____

DU REIN, DE LA VESSIE OU DE L'ARBRE URINAIRE ?

OUI NON

- Avez-vous été soigné(e) pour le rein OUI NON

pour la prostate OUI NON

- Avez-vous subi des examens montrant : OUI NON

de l'albumine de l'urée OUI NON

du sucre OUI NON

une infection urinaire OUI NON

- Avez-vous eu des coliques néphrétiques ? OUI NON

- Êtes-vous dialysé(e) ? OUI NON

D'UNE AFFECTION NEUROLOGIQUE ou PSYCHIATRIQUE ?

OUI NON

- Êtes-vous anxieux OUI NON

- Êtes-vous déprimé(e) OUI NON

- Avez-vous une maladie nerveuse précise OUI NON

Si oui laquelle : _____

- Avez-vous des migraines OUI NON

- Avez-vous eu des pertes de connaissance OUI NON

- Avez-vous eu des crises d'épilepsie OUI NON

- Avez-vous fait des crises de tétanie (spasmophilie) OUI NON

Si oui avez-vous été traité par du calcium OUI NON

du magnésium OUI NON

- Avez-vous eu "une attaque" OUI NON

une paralysie OUI NON

- Avez-vous eu une maladie infectieuse dans les cinq dernières années ? OUI NON

- Avez-vous un glaucome OUI NON

- Êtes-vous porteur d'une prothèse suivante : pile, stimulateur cardiaque, pace maker OUI NON

D'UNE AFFECTION DIGESTIVE OU HEPATIQUE ?

- Votre médecin a-t-il parlé d'une maladie du foie ? OUI NON

de gastrite OUI NON

d'une hernie hiatale OUI NON

d'hépatite virale OUI NON

- Votre médecin a-t-il parlé d'une affection des glandes endocrines ? OUI NON

- Êtes-vous diabétique ? OUI NON

Si oui, depuis quand : _____

Quel est votre traitement : _____

- Vous a-t-on parlé d'une affection de la thyroïde ? OUI NON

de l'hypophyse OUI NON

des glandes surrénales OUI NON

D'UNE AFFECTION DU SANG (hématologique) ?

OUI NON

- Vous faites-vous des "bleus" facilement ? OUI NON

- Êtes-vous hémophile OUI NON

- Saignez-vous souvent du nez ou des gencives OUI NON

- Êtes-vous donneur de sang OUI NON

- Êtes-vous anémique OUI NON

D'UNE AFFECTION GYNÉCO-OBSTÉTRICALE ?

OUI NON

- Avez-vous eu des grossesses OUI NON

Si oui, nombre : _____

des fausses-couches (ou interruptions de grossesse) et si oui combien : _____

- Avez-vous eu des problèmes lors de vos grossesses ? OUI NON

Si, oui lesquels : _____

- Avez-vous eu un traitement lors de vos grossesses et si oui lequel : _____

- Avez-vous accouché : OUI NON

sous anesthésie générale OUI NON

anesthésie loco-régionale OUI NON

- Êtes-vous enceinte ? OUI NON

Date prévue de l'accouchement : _____

- Si vous êtes enceinte, avez-vous des problèmes particuliers ? OUI NON

Si oui le(s)quel(s) : _____

D'UN PROBLÈME ALLERGIQUE ? OUI NON

- Êtes-vous allergique à des médicaments ? et si oui lesquels OUI NON

- Êtes-vous allergique aux poils, aux pollens, à la poussière, à l'odeur, au latex ? et si oui préciser : OUI NON

- Avez-vous de l'eczéma, de l'urticaire, le rhume des foins ? OUI NON

- Avez-vous eu une cure de désensibilisation ? OUI NON

- Avez-vous récemment séjourné à l'étranger ? OUI NON

- Êtes-vous à jour de votre vaccination anti-tétanique ? OUI NON

Date du dernier rappel : _____

- Voulez-vous signaler un de vos problèmes de santé n'ayant pas été pris en compte dans ce questionnaire ? OUI NON

Date

Signature

Figure 1. Exemple de questionnaire médical confidentiel (suite).

Septième partie

Pharmacovigilance

F. Wagniat

Chapitre 1
**Pathologie buccale
due aux médicaments,
réactions adverses
des médicaments**

*F. Wagniar*²³

²³ Groupe de recherche servier.

Le chirurgien-dentiste est confronté au risque médicamenteux :

- de manière directe, à son cabinet, en présence d'accidents aigus, secondaires par exemple à une anesthésie locale ;
- de manière indirecte, du fait des médicaments qu'il a prescrits. C'est notamment le risque d'accidents graves (cutanés, hépatiques, rénaux, hématologiques...) que l'on peut observer avec plusieurs médicaments, dans des classes thérapeutiques très prescrites.

Le rôle de la pharmacovigilance est de contribuer à la connaissance de ce risque en étudiant les liens de causalité probables entre médicaments et réactions adverses chez les patients.

Pathologie bucco-dentaire due aux médicaments

Pathologies	Médicaments
Sécheresse buccale	Médicaments anticholinergiques : beaucoup d'antispasmodiques, d'antidépresseurs, d'antiparkinsoniens
Sécheresse buccale et caries dentaires	Lithium, antidépresseurs tricycliques
Hypersalivation	Pilocarpine, néostigmine, sels métalliques, kétamine
Perturbation du goût	Pénicillamine (maladie de Wilson) ; clofibrate, lithium, lincomycine, griséofulvine, imipramine, captopril, biguanides, métronidazole (goût désagréable)
Fluxion des glandes salivaires	Pyrazolés : phénylbutazone, iode, antihypertenseurs centraux, méthildopa
Enanthèmes, stomatites, lichen, lupus ulcérations	Aspirine, potassium comprimés, isoprénaline sublinguale
Hypertrophie et hyperplasie gingivale	Phénytoïne, contraceptifs oraux Tétracycline
Coloration anormale des muqueuses et des dents	Médicaments anticholinergiques : beaucoup d'antispasmodiques, d'antidépresseurs, d'antiparkinsoniens

- cardiovasculaire (vasodilatation périphérique, baisse du débit cardiaque, tachycardie voie
dépression myocardique).

Réactions allergiques

Les allergies vraies sont extrêmement rares avec les dérivés amides. Cependant, en cas d'antécédents allergiques, des tests appropriés seront demandés (voir p. 178). L'hypersensibilité de contact est plus fréquente (benzocaïne, lidocaïne).

NB : Des hypersensibilités croisées dans la même classe peuvent s'observer mais sont exceptionnelles entre les produits de type ester et de type amide.

Méthémoglobinémies

Responsabilité du groupe aniline (benzocaïne, lidocaïne, prilocaïne) Facteurs favorisants : taux sanguins toxiques, déficits enzymatiques. Traitement : oxygène et bleu de méthylène (1-2 mg • kg⁻¹).

Hyperthermies

Les hyperthémies malignes sont exceptionnelles (bupivacaïne, procaïne, lidocaïne, tétracaïne) mais peuvent éventuellement s'observer. Leurs symptômes sont les suivants :

- secousses musculaires,
- raideur,
- hyperpnée,
- tachycardie.

Réactions adverses des antibiotiques

Aminosides (Amiklin®, Gentalline®)	Stomatites néphrites, surdités	lichénoïdes, vertiges,	Trois sortes de risques avec les antibiotiques : le risque toxique : toxicité rénale et de la 8 ^e paire crânienne des aminosides, augmentée par l'association à des diurétiques ; vertiges de la minocycline ;
P-lactamines (ampicilline...)	Exanthèmes, érythémateuses, candidoses buccales	stomatites	le risque allergique : pénicillines, chloramphénicol ;
Céphalosporines	Allergie, rénale	insuffisance	le risque microbiologique : modification de la flore digestive normale et candidoses, antibiorésistance.
Macrolides	Troubles urticaires, buccales	digestifs, candidoses	
Tétracyclines	Dents jaunes, hépatiques (grossesse)	troubles	

Réactions adverses des antalgiques et AINS

Antalgiques/AINS	Réactions	Remarques
Aspirine et salicylés	Ulcérations, saignements, allergies (angiodème)	Surdosage : céphalées, bourdonnements d'oreille, risque rénal Grossesse, Interactions médicamenteuses
Phénacétine	Toxicité hématologique et rénale	Ces trois types de substances sont vendues sans ordonnances.
Paracétamol	Cytolyse hépatique à doses très élevées	Leur toxicité n'apparaît qu'à des doses importantes. Elle est : — annoncée par des troubles sensoriels et des céphalées, dans le cas de l'aspirine et de ses dérivés ; — toujours possible avec les préparations contenant de faibles doses de phénacétine en cas d'utilisation abusive, (pharmacomanie) ou de douleurs rebelles justifiant des prises répétées importantes, ou d'insuffisance rénale (paracétamol).
Noramidopyrine	Agranulocytoses parfois mortelles ^a	La noramidopyrine est le principe actif de nombreux médicaments (Novalgine [®] , Algo-Buscopan [®] , Avafortan [®] , Baralgine [®] , Optalidon [®] , Salgydal [®] , Viscéralgine [®])
Dérivés de l'acide acétique		En France, la Commission nationale de pharmacovigilance recommande la prudence et l'arrêt immédiat du médicament dès l'apparition d'une fièvre, d'une angine ou d'ulcérations buccales.
Hépatites ^a		
Indométacine (Indocid [®])	Céphalées, vertiges, troubles digestifs, allergies, troubles hématologiques, rénaux, cutanés, hépatiques, interactions médicamenteuses	
Phénylbutazone	Réactions gastriques, hépatiques, hématologiques ^a , cutanées, interactions médicamenteuses	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (ou AINS) possèdent tous un profil d'effets adverses similaire, comportant :
Fénamates (Nifluril [®] , Ponstyl [®])	Gastralgies, rares allergies, effets sur l'hématopoïèse au-delà de 12 mois (Ponstyl [®]), interactions médicamenteuses	— des effets gastriques (effets mineurs, ulcérations, hémorragies) ; — des réactions d'hypersensibilité, parfois graves : cutanées, sanguines surtout (agranulocytoses), hépatiques, rénales ;
Dérivés de l'Ac. Propionique (Brufen [®] , Surgam [®] , Naprosyne [®])	Troubles digestifs, vertiges, céphalées, allergies	— la possibilité d'une dissémination infectieuse grave ; — des problèmes d'interactions médicamenteuses.
		En pratique cependant, certains médicaments se révèlent être d'une meilleure sécurité d'emploi, en raison de différences de dose, de métabolisme, ou de conditions d'utilisation (indications). La phénylbutazone (Butazolidine [®]) doit être réservée au traitement de certains rhumatismes chroniques, notamment de la spondylarthrite ankylosante.

a. Enquête de Pharmacovigilance à l'origine des restrictions d'utilisation.

Chapitre 2

**Rôle du chirurgien dentiste
en pharmacovigilance
Evaluation du risque :
rôle de la pharmacovigilance**

F. Wagnart

La réglementation est issue du décret n° 84-402 du 24 mai 1984 portant application de l'article L. 605 du Code de la santé publique et relatif à la pharmacovigilance, CHAPITRE Ilbis, Pharmacovigilance, Section II, Article R. 5144-8 :

« Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet inattendu ou toxique susceptible d'être dû à un médicament qu'il a prescrit doit en faire la déclaration immédiate au Centre Régional de pharmacovigilance (*JO* 30 mai 1984). »

La France compte 31 centres régionaux de pharmacovigilance dont les responsables se réunissent une fois par mois dans le cadre du comité technique de pharmacovigilance ou de l'Association française des centres de pharmacovigilance.

Les échanges d'informations permettent d'attirer l'attention de chacun sur les problèmes nouveaux ou graves et dans certains cas de mettre en œuvre une enquête dont les conclusions seront rapportées devant la Commission nationale de pharmacovigilance (Direction de la pharmacie et du médicament, ministère de la Santé).

La mission des centres régionaux de pharmacovigilance comporte :

- le recueil systématique des informations sur tous les accidents graves apparemment liés à l'emploi des produits pharmaceutiques ;
 - la mise en place et le suivi local des enquêtes de pharmacovigilance décidées sur le plan national ;
- l'information des professionnels de la santé et de la recherche sur le médicament (décret ministériel du 30 juillet 1982).

(Voir page 228, la liste des centres régionaux de pharmacovigilance).

La pharmacovigilance est organisée au niveau mondial autour du programme de l'Organisation mondiale de la santé (*WHO International Drug Monitoring Programme*) dont l'objectif principal est l'alerte, grâce à une centralisation de toutes les notifications spontanées de réactions adverses recueillies sur le territoire des pays participants (*fig. 1*).

La réglementation est issue du décret n° 84-402 du 24 mai 1984 portant application de l'article L. 605 du Code de la santé publique et relatif à la pharmacovigilance, CHAPITRE Ilbis, Pharmacovigilance, Section II, Article R. 5144-8 :

« Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet inattendu ou toxique susceptible d'être dû à un médicament qu'il a prescrit doit en faire la déclaration immédiate au Centre Régional de pharmacovigilance (*JO* 30 mai 1984). »

La France compte 31 centres régionaux de pharmacovigilance dont les responsables se réunissent une fois par mois dans le cadre du comité technique de pharmacovigilance ou de l'Association française des centres de pharmacovigilance.

Les échanges d'informations permettent d'attirer l'attention de chacun sur les problèmes nouveaux ou graves et dans certains cas de mettre en œuvre une enquête dont les conclusions seront rapportées devant la Commission nationale de pharmacovigilance (Direction de la pharmacie et du médicament, ministère de la Santé).

La mission des centres régionaux de pharmacovigilance comporte :

- le recueil systématique des informations sur tous les accidents graves apparemment liés

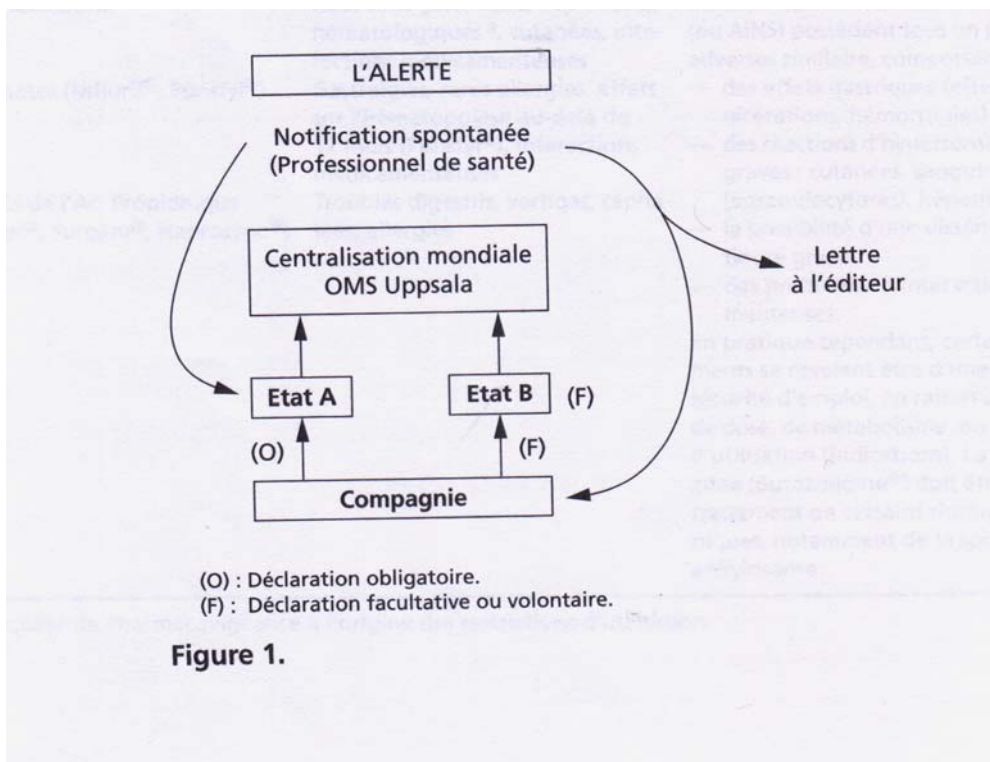
à l'emploi des produits pharmaceutiques ;

— la mise en place et le suivi local des enquêtes de pharmacovigilance décidées sur le plan national ;

— l'information des professionnels de la santé et de la recherche sur le médicament (décret ministériel du 30 juillet 1982).

(Voir page 228, la liste des centres régionaux de pharmacovigilance).

La pharmacovigilance est organisée au niveau mondial autour du programme de l'Organisation mondiale de la santé (*WHO International Drug Monitoring Programme*) dont l'objectif principal est l'alerte, grâce à une centralisation de toutes les notifications spontanées de réactions adverses recueillies sur le territoire des pays participants (*fig. 1*).



A l'alerte succède l'évaluation du risque qui consiste, grâce à des méthodologies statistiques et aux données épidémiologiques disponibles, à répondre aux questions posées par les partenaires concernés :

1. Le prescripteur

Q : Quel est le pourcentage de patients traités par ce produit qui présente cette réaction ?

R : Fréquence.

Q : Quelle est la probabilité de voir apparaître cet événement indésirable (à cause du traitement)

Si l'on prescrit ce médicament à ce patient (ou à cette catégorie de patients) ?

R : Risque en excès.

2. Le pharmacologue

Q : Cet événement indésirable a-t-il été provoqué par le médicament.

R : Imputabilité.

Q : Quelle est la proportion d'événements de ce type observés chez des patients traités qui est attribuable au médicament ?

R : Fraction attribuable du risque chez les personnes traitées.

3. Le responsable de santé publique

Q : Quelle est la proportion des événements indésirables de ce type observés dans le pays qui est attribuable au traitement (par exemple chaque année) ?

R : Fraction étiologique du risque dans la population cible.

Q : Combien d'événements indésirables de ce type seraient-ils évités chaque année si (par exemple) ce médicament était retiré du marché ?

R : Importance quantitative du problème.

4. Le scientifique

Q : Le médicament a-t-il vraiment la capacité de produire des événements de ce type ?

Q : Cet événement est-il vraiment plus fréquent chez les patients traités que dans une population de référence ?

R : Risque relatif.

Centres régionaux de pharmacovigilance

Ville	Responsable	Numéro de téléphone
Amiens	Pr M. Andrejak	03 22 45 57 88
Angers	Dr P. Lainé	02 41 35 45 54
Besancon	Pr J.P. Kantelip	03 81 66 82 99
Bordeaux	Dr F. Haramburu	05 56 98 16 07
Brest	Pr C. Riché	02 98 22 33 10
Caen	Pr A. Coquerel	02 31 06 46 72
Clermont-Ferrand	Pr A. Eschalier	04 73 60 80 33
Créteil	Dr E. Albengres	01 45 17 53 86
Dijon	Pr A. Escousse	03 80 29 37 42
Grenoble	Dr M. Mallaret	04 76 76 51 45
Lille	Dr J. Caron	03 20 96 18 18
Limoges	Pr L. Merle	05 55 05 61 40
Lyon	Dr. T. Vial	04 72 11 69 87
Marseille	Dr M.J. Jean Pastor	04 91 74 75 60
Montpellier	Pr J.P. Blayac	04 67 33 67 57
Nancy	Pr P. Netter	03 83 36 40 88
Nantes	Pr P. Jolliet	02 40 08 40 96
Nice	Dr R.M. Chichmanian	04 92 03 77 74
Paris	Dr M. Biour	01 43 47 54 69
	Dr C. Kreft-Jais	01 43 95 91 03
	Dr F. Bavoux	01 40 48 82 13
	Dr C. Soubrié	01 42 16 16 70
Poitiers	Pr B. Vandell	05 49 44 39 38
Reims	Dr T. Trenque	03 26 78 79 24
Rennes	Pr H. Allain	02 99 33 69 69
Rouen	Pr C. Thuillez	02 32 88 90 79
Saint-Etienne	Pr M. Ollagnier	04 77 80 79 79
Strasbourg	Pr J.L. Imbs	03 88 11 64 80
Toulouse	Pr J.L. Montastruc	05 61 25 51 12
Tours	Pr E. Autret-Leca	02 47 47 37 37

Huitième partie

Les examens biologiques préalables en odontologie

*B. Bui-Xuan*²⁴

²⁴ MCU-PH d'Anesthésie-Réanimation, CHU Lyon.

Introduction

Les examens biologiques préalables en odontologie ont pour but, tout comme l'interrogatoire, de mieux connaître l'état de santé du patient, donc de pouvoir, dans certains cas, adapter les soins dentaires. Ils peuvent permettre d'éviter certains accidents en relation avec ces soins, ou d'éviter certaines interférences avec des thérapeutiques éventuellement prescrites par le chirurgien-dentiste.

Par rapport à l'interrogatoire, ils apportent parfois un élément supplémentaire et objectif permettant :

- soit d'affirmer une impression clinique ;
- soit de découvrir un état pathologique ignoré du patient ;
- soit de mettre en évidence un état pathologique que le patient avait souhaité ne pas révéler.

Le bilan de coagulation

Dans différentes pathologies, il est possible, en médecine, de pratiquer des bilans de coagulation très pointus permettant de mettre en évidence un trouble précis de la coagulation (dans le sens d'une hyper ou d'une hypocoagulation). Les troubles découverts peuvent éventuellement n'avoir aucune conséquence clinique.

En odontologie, il est surtout important de déceler des troubles de l'hypocoagulabilité pouvant être à l'origine d'un saignement anormal.

Un nombre restreint de tests peut suffire pour déceler une anomalie de la crase sanguine pouvant avoir des conséquences cliniques graves. Ce sont (*tabl. I*):

- la numération plaquettaire ;
- le temps de saignement (TS) ;
- le taux de prothrombine (TP) ;
- le temps de céphaline activé (TCA) ;
- le temps de thrombine (TT).

La recherche de l'insuffisance rénale

Une insuffisance rénale, qu'elle soit aiguë ou chronique, peut :

- altérer la coagulation ;
- nécessiter des modifications thérapeutiques, en particulier nécessiter une diminution des médicaments éliminés par les reins.

Pour évaluer l'existence d'une insuffisance rénale, on peut se baser sur :

- l'accumulation sanguine de déchets de l'organisme normalement épurés par le rein.

Ce sont :

- l'urée (normale : 3 à 7,5 mmol . L),
- la créatinine (normale : 60 à 130 μ mol • L) ;
- la diminution de l'élimination rénale de la créatinine :
 - basée sur la clairance de la créatinine (quantité de plasma qui serait totalement débarrassé de sa créatinine en une minute),
 - clairance de la créatinine (normale : 120 mL • min).

- On considère que des modifications thérapeutiques doivent être apportées lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ et ces modifications indispensables si la clairance de la créatinine est inférieure à $10 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ (voir chapitre *insuffisance rénale*).

- Recherche d'une atteinte hépatique

- Une atteinte hépatique peut se traduire par des troubles de la coagulation ou par la nécessité de modifications thérapeutiques (en particulier pour les médicaments transformés par le foie ou éliminés par voie digestive). Cette atteinte hépatique peut se traduire soit par

- —cytolyse : SGOT ou AS AT augmentés Normale : $10 \text{ à } 45 \text{ UI} \cdot \text{L}^{-1}$

- SGPT ou ALAT augmentés Normale : $10 \text{ à } 45 \text{ UI} \cdot \text{L}^{-1}$

- Une cytolyse se traduit par une augmentation de ces transaminases de façon différente avec rapport ALAT/AS AT > 2 ;

- — rétention : \nearrow de la bilirubine totale Normale : $0 \text{ à } 20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$

sans augmentation de la bilirubine libre (normale : $0 \text{ à } 5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)

\nearrow des phosphatases alcalines Normale : $35 \text{ à } 120 \text{ UI} \cdot \text{L}^{-1}$

\nearrow du γ -glutamyl transpeptidase Normale : $8 \text{ à } 45 \text{ UI} \cdot \text{L}^{-1}$;

- — insuffisance hépatique avec : Hypoglycémie $< 0,8 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$

Hypo-azotémie $< 3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$

\searrow de la prothrombine (F II) $< 50 \%$

\searrow du F V (pro-accélééré) $< 50 \%$.

Conclusion

Quelques examens biologiques relativement simples peuvent permettre au chirurgien-dentiste de se mettre à l'abri d'accidents parfois graves.

Tableau I. Les tests du bilan de coagulation.

Tableau I. Les tests du bilan de coagulation.

Test	Méthode	Objectifs	Normalité	Causes d'anomalies
Numération plaquettaire	Compteurs automatiques (résultats en 10 minutes)	Teste un des facteurs de l'hémostase primaire (prend en compte le nombre de plaquettes, mais pas leur efficacité en cas de thrombopathie)	150 · 10 ³ · L ⁻¹ à 450 · 10 ³ · L ⁻¹ (troubles de la crase sanguine si < 50 · 10 ³ · L ⁻¹)	Thrombopénie (diminution des plaquettes) : - maladie hématologique - consommation de plaquettes - rarement dilution - hypersplénisme - maladie virale - certaines thérapeutiques... Thrombocytose (augmentation du nombre de plaquettes) : - splénie - maladie hématologique - inflammation chronique...
Temps de saignement (TS)	Méthode d'Ivy : - Brassard brachial gonflé à 40 mm Hg - Incision horizontale sur l'avant-bras avec un dispositif unique - Recueil de la goutte de sang sur buvard toutes les 30 secondes sans toucher les bords de l'incision	Exploration globale de l'hémostase primaire	< 9 minutes (méthode d'Ivy)	Thrombopénie (voir plus haut) Thrombopathie (trouble de l'efficacité plaquettaire) : - insuffisance rénale - traitement par aspirine - traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien - traitement par antiagrégant plaquettaire Maladie de Von Willebrand Anomalie vasculaire
Taux de prothrombine (TP)	Exprimé en : - temps de Quick (TQ) en secondes par rapport à un témoin - taux de prothrombine (TP) en % d'activité - INR (standardisation du suivi des patients sous AVK)	Test global de coagulation explorant des voies extrinsèques et communes hormis la partie précoce de l'activation du F. IX	TP entre 70 et 100 % INR aux environs de 1	Si TP < 70 %, INR > 1 Déficit ou inhibition des facteurs II, V, VII, X en particulier en cas d'insuffisance hépatique, de traitement par AVK
Temps de céphaline activé (TCA)	Activation du facteur contact par kaolin, acide ellagique, silice... Exprimé en secondes par rapport à un témoin du laboratoire	Test global de coagulation explorant les voies intrinsèques et communes - Phase contact : prékallcréine (PK), kininogène (KHPM), F. XII - Voie intrinsèque : F. XI, IX, VIII - Phase commune : F. X, V, II - Fibrinoformation - Inhibiteur thérapeutique ou pathologique	TCA entre 25 et 35 secondes	Déficience ou inhibition si TCA > 35 secondes des F. VIII, IX, XI et XII (surtout) (mais aussi F. X, V, II éventuellement) Héparine Anticoagulant circulant
Temps de thrombine (TT)	Temps de formation du caillot à partir du fibrinogène	Explore la dernière phase de la coagulation (formation du caillot) à l'exception du F. XIII (stabilisation du caillot)	Valeur normale = 15 à 20 secondes (fonction du réactif) Valeur pathologique, si > TT témoin + 5 secondes	Anomalie du fibrinogène (hypofibrinogénémie, dysfibrinogénémie) Héparine Inhibiteurs de type antithrombine

Neuvième partie

**Simulation de cas cliniques –
QCM, réponses, commentaires**

J.M .Hotton, Q Timour

CAS CLINIQUE QCM N° I

Q. Timour

Mademoiselle D., 39 ans, atteinte d'une inflammation douloureuse des régions sous-maxillaire et auriculaire droites, vient en consultation odontologique.

L'examen clinique révèle un état inflammatoire de l'hémimaxillaire inférieur droit et l'examen radiologique indique une infection apicale au niveau de la 46 et un kyste au niveau de la 47.

L'odontologiste décide de pratiquer :

— dans un premier temps, un traitement médical visant à soulager la douleur, à atténuer

l'inflammation et à circonscrire l'infection ;

— dans un second temps, un traitement canalair intéressant la 46 et l'extraction de la 47. L'interrogatoire révèle que notre patiente, qui utilise le Miniphase® comme contraceptif *per os*, est par ailleurs atteinte :

— d'une hyperthyroïdie, avec cardiomyopathie traitée par Avlocardyl® (une gélule de 160 mg, 1 fois par jour) ;

— d'une épilepsie avec crises mineures, non traitée depuis 2 ans ;

— d'une spasmodie sur un terrain névrotique (la calcémie étant normale à 2,5 mmol-L⁻¹, la véritable crise de tétanie est exclue) ;

— d'une allergie aux céphalosporines et à l'indométacine (Chrono-Indocid®).

I Examen

L'examen clinique cardiovasculaire montre une fréquence cardiaque à 70 battements-min⁻¹, une pression artérielle moyenne à 10 cmHg, soit 13,5/8 dans ses composantes systolique et diastolique.

Les antécédents personnels font état de deux hospitalisations :

— pour une hémorragie postextractionnelle d'origine traumatique en 1979 ;

— pour une agranulocytose suite à l'utilisation d'un antiépileptique (éthosuximide : Zarontin®) en 1983.

II. Questions

1. A = 123/B = 13/C = 24/D = 4/E = 1 234.

Précisez, selon ce code, la (les) substance(s) analgésique(s) à proscrire.

1. Garaspirine®

2. Salgydal®

3. Optalidon®

4. Algo-Buscopan® à la noramidopyrine

2. A = 123/B = 13/C = 24/D = 4/E = 1 234.

Précisez, selon ce code, la (les) substance(s) analgésique(s) pouvant être prescrite(s) :

1. Salipran®

2. Efferalgan®

3. Doliprane®
4. Baralgine® à la noramidopyrine
3. $A = 123/B = 13/C = 24/D = 4/E = 1$ 234.

Précisez, selon ce code, la (les) substance(s) anti-inflammatoire(s) à proscrire :

1. Kétoprofène (Profénid®)
2. Phénylbutazone (Butazolidine®)
3. Acide niflumique (Nifluril®)
4. Indométacine (Indocid®)

4. $A = 123/B = 13/C = 24/D = 4/E = 1$ 234.

Précisez, selon ce code, la (les) substance(s) antibiotique(s) à proscrire :

1. Augmentin®
2. Rulid®
3. Oracilline®
4. Rovamycine®

5. Le résultat du bilan de la coagulation montre un TCK (temps de céphaline kaolin) à 38 secondes et un TH (temps de Howell) à 2,5 min. Votre attitude sera de :

- A. Différer l'intervention et refaire le même bilan
- B. Différer l'intervention et confier la patiente à l'hématologue
- C. Pratiquer l'intervention sans prémédication hémostatique ou coagulante
- D. Pratiquer l'intervention sous couverture de PPSB
- E. Pratiquer l'intervention sous couverture de Sintrom®

6. Le terrain nerveux de la patiente nécessite une prémédication. La prescription de l'un des 5 produits proposés est contre-indiquée. Lequel ?

- A. Gardéнал®
- B. Valium®
- C. Séresta®
- D. Rivotril®
- E. Témesta®

7. Indiquer parmi les troubles dont souffre cette patiente celui (ceux) contre-indiquant formellement l'usage des anesthésiques locaux adrénalines ou noradrénalinés :

- A. Cardiothyroïse
- B. Légère HTA diastolique
- C. Epilepsie
- D. Spasmophilie
- E. Anxiété

III. Réponses - Commentaires

1. Proposition E

La Garaspirine® associée à l'acide acétylsalicylique, le phénobarbital. Ce dernier est, comme tous les barbituriques, capable d'accroître la synthèse des enzymes des microsomes hépatiques augmentant ainsi la dégradation des contraceptifs oraux (Miniphase®), ce qui

accroît le risque de grossesse.

Le Salgydal®, l'Optalidon®, et l'Algo-Buscopan® contiennent de la noramidopyrine qui est formellement contre-indiquée chez les patients présentant des antécédents d'agranulocytose.

2. Proposition A

La prise de Salipran® (acide acétylsalicylique + paracétamol), d'Efferalgan® et de Doliprane® (paracétamol) ne présente aucun danger pour cette patiente.

3. Proposition C

L'utilisation de la phénylbutazone comporte un risque d'agranulocytose.

L'utilisation de l'indométacine a déclenché une réaction allergique chez mademoiselle D.

4. Proposition A

L'Augmentin® (amoxicilline + acide clavulanique) et l'Oracilline® (phénoxyéthyl pénicilline) sont des pénicillines. La patiente est allergique aux céphalosporines. Il existe une possibilité d'allergie croisée entre les β -lactamines I et II, ce qui contre-indique l'utilisation de l'Augmentin® et de l'Oracilline® ;

Le Rulid® (roxithromycine) est un macrolide C₁₄, donc un inhibiteur enzymatique capable, comme tous les macrolides C₁₄, d'augmenter les taux sanguins de Miniphase® pouvant provoquer une hépatite cholestatique.

5. Proposition C

Il n'existe aucune raison hématologique pour différer l'intervention chirurgicale. L'hémorragie présentée par mademoiselle D, suite à une extraction dentaire, était d'origine traumatique.

6. Proposition A

Le Gardéнал® (phénobarbital) est un barbiturique, donc un inducteur enzymatique dont l'utilisation est incompatible avec l'utilisation des contraceptifs oraux : risque de grossesse par diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux.

7. Proposition A

La cardiomyopathie qui représente la complication cardiaque de l'hyperthyroïdie et qui se caractérise par la tachycardie, l'arythmie cardiaque, voire l'insuffisance cardiaque contre-indique l'apport de vasoconstricteurs. Cependant, le malade étant P-bloqué, le danger de l'utilisation des vasoconstricteurs est moindre.

CAS CLINIQUE QCM N° 2

Q Timour

Une femme de 56 ans, ménopausée, souffrant de douleurs au niveau de la première prémolaire inférieure droite, se présente en consultation odontologique.

L'examen clinique montre une inflammation dans la région hémimaxillaire inférieure droite. Le bilan radiologique révèle la présence d'un kyste au niveau de la 44.

L'odontologiste décide de pratiquer :

- dans un premier temps, un traitement médical visant à soulager la douleur, à atténuer l'inflammation et à circonscrire l'infection :
 - dans un second temps, l'extraction de la 44. L'interrogatoire révèle que la patiente :
 - est diabétique, traitée par l'insuline (17 U par jour en IM) ;
- souffrait d'HTA (18/10) traitée par un oc-bloquant, le Minipress® (1 mg deux fois par jour) qui a normalisé la TA à 13/7 ;
 - est allergique aux céphalosporines et au paracétamol ;
 - est atteinte d'ostéoporose.

I. Examen

L'examen biologique indique :

- une glycémie à $1,30 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($6,5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) ;
- une clairance de la créatinine à $120 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$.

II. Questions

1. Indiquer, parmi les suivants, le(s) produit(s) contre-indiqué(s) chez cette patiente :

- A. Idarac®
- B. Claradol®
- C. Efferalgan®
- D. Doliprane®
- E. Paralyoc®

2. Indiquer, parmi les suivants, le(s) produit(s) capable(s) de stimuler la néoglycogénèse hépatique, pouvant contre-indiquer son (leur) utilisation chez notre patiente :

- A. Optalidon®
- B. Aspirine®
- C. Salgydal®
- D. Viscéralgine® à la noramidopyrine
- E. Célestène®

3. $A = 123/B = 13/C = 24/D = 4/E = 1$ 234.

Précisez, selon ce code, la (les) substance(s) analgésique(s) à proscrire chez cette patiente

Optalidon

- 1. Viscéralgine® à la noramidopyrine
- 2. Aspirine®
- 3. Véganine®

4. $A = 723/B = 13/C = 24/D = 4/E = 1234$.

Précisez, selon ce code, la (les) substance(s) dont l'utilisation est à proscrire chez cette patiente :

1. Célestène®
2. Rulid®
3. Augmentin®
4. Rovamycine®

5. L'utilisation de tétracyclines chez le diabétique (notre patiente) risque de provoquer une septicémie à *Candida albicans*. Quelle sera alors votre attitude :

- A. Utiliser si possible une autre famille antibiotique
- B. Associer aux tétracyclines l'amphotéricine B
- C. Utiliser, parmi les tétracyclines, l'Amphocycline®
- D. Utiliser, en plus des tétracyclines, la Fungizone® injectable
- E. Utiliser, en plus des tétracyclines, les macrolides

6. Compte tenu du terrain de cette patiente, quel(s) sera (seront) l'(les) antibiotique(s) le(s) moins dangereux pour elle :

- A. Extencilline®
- B. Oracilline®
- C. Clamoxyl®
- D. Monocline®
- E. Lincocine®

7. L'utilisation des macrolides C_{14} est à proscrire en association avec l'insuline, car les macrolides C_{14} sont des inducteurs enzymatiques :

- A. Les deux propositions sont vraies avec relation de cause à effet
- B. Les deux propositions sont vraies sans relation de cause à effet
- C. La proposition n° 1 est vraie, la proposition n° 2 est fausse
- D. La proposition n° 1 est fausse, la proposition n° 2 est vraie
- E. Les deux propositions sont fausses

III. Réponses - Commentaires

1. Propositions B, C, D et E

L'Efferalgan®, le Claradol®, le Doliprane® et le Paralyoc® contiennent du paracétamol auquel la patiente est allergique.

2. Proposition E

Le Célestène® est un corticoïde qui, par le mécanisme invoqué dans la question, augmente la glycémie. Ce qui nécessite une adaptation posologique de l'insuline chez notre patiente.

3. Proposition D

La Véganine® associée à la codéine et à l'acide acétylsalicylique le paracétamol, produit auquel la patiente est allergique.

4. Proposition B

La Célestène® est un corticoïde capable de provoquer des troubles musculosquelettiques, parmi lesquels il faut noter l'ostéoporose dont la patiente est déjà atteinte ;

La patiente est allergique aux céphalosporines (β -lactamines II) et l'Augmentin® (amoxicilline + acide clavulanique) appartient à la série des (β -lactamines I (pénicillines)). Il y a une allergie croisée entre β -lactamines I et II dans la structure desquelles on trouve le même noyau lac-tame.

5. Propositions A, B, C et D

L'amphotéricine B que l'on trouve dans la Fungizone® et associée à la tétracycline dans l'Amphocycline® a une action antifongique (anticandidosique).

NB : Le traitement des candidoses buccopharyngées, intestinales, vaginales (liées ou non à l'utilisation des tétracyclines) est basé sur l'utilisation de la nystatine (Mycostatine®) qui est également un anticandidosique.

6. Proposition E

La Lincocine® (lincomycine) appartient à la famille des lincosanides qui sont apparentés aux macrolides dont l'utilisation ne présente aucun danger pour notre patiente.

NB : L'Extencilline® (pénicilline G), VOracilline® (phénoxyéthyl pénicilline) et le Clamoxyl® (amoxicilline) sont des pénicillines, donc elles sont contre-indiquées chez cette patiente qui est allergique aux céphalosporines. Rappelons le risque d'allergie croisée entre pénicilline (β -lactamine I) et céphalosporines (β -lactamines II).

La Monocline® est une tétracycline (voir *Question 5*).

7. Proposition E

Les macrolides sont inhibiteurs et non inducteurs enzymatiques.

La destruction de l'insuline se fait par l'insulinase et non par les enzymes des microsomes hépatiques.

CAS CLINIQUE QCM N° 3

J.-M. Hotton, Q. Timour

Un homme de 53 ans, souffrant de douleurs dans la région incisivocanine droite, se présente en consultation odontologique.

L'examen clinique montre une inflammation dans la région hémimaxillaire inférieure droite en rapport avec une fracture de la 42 et de la 43. Le bilan radiologique, qui confirme l'existence de ces fractures, révèle, par ailleurs, la présence d'un kyste au niveau de la 43.

L'odontologiste décide de pratiquer :

- dans un premier temps, un traitement médical visant à soulager la douleur, à atténuer l'inflammation et à circonscrire l'infection ;
 - dans un second temps, l'extraction de la 42 et de la 43. L'interrogatoire révèle que le sujet est :
 - très anxieux ;
 - asthmatique, traité épisodiquement par le salbutamol (Ventoline®) ;
 - allergique aux quininés et pénicillines.

I. Examen

1. Clinique

Il montre sur le plan :

- cardiovasculaire : un pouls rapide à 93 battements par minute, une pression artérielle systolique à 15 cm Hg et diastolique à 8 cm Hg ;
- une angine de poitrine ancienne traitée par l'amlodipine : Amlor®, 1 comprimé de 5 mg en une seule prise par jour et, en cas de crise, par une pulvérisation de trinitrine (Natispray®) ;
- rénal : une insuffisance rénale limite ne nécessitant pas d'épuration extrarénale par dialyse. Ses antécédents personnels indiquent deux hospitalisations :
 - pour un diabète en 1983, actuellement bien équilibré par le glibenclamide (Daonil®) ;
 - pour une albuminurie associée à une hématurie en 1989.

2. Biologique

Il indique :

- une glycémie à $1,30 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($6,5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) ;
- une clairance de la créatinine à $60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$.

II. Questions

1. Indiquer, parmi les suivants, le(s) produit(s) comportant un risque hypoglycémique important chez ce patient ;

- A. Optalidon®
- B. Aspirine®
- C. Profénid®
- D. Viscéralgine® à la noramidopyrine
- E. Sédarène® à la noramidopyrine

2. Indiquer, parmi les suivants, le(s) produit(s) dont l'utilisation comporte un risque d'hyperglycémie chez ce patient :

- A. Optalidon®
- B. Aspirine®
- C. Hydrocortancyl®
- D. Viscéralgine® à la noramidopyrine
- E. Sédarène® à la noramidopyrine

3. Chez notre patient, le Tussipax® (codéthyline + codéine) et le Codoliprane® (paracétamol + codéine) sont contre-indiqués en raison de ses antécédents :

- A. asthmatiques
- B. diabétiques
- C. d'angine de poitrine
- D. d'HTA
- E. d'insuffisance rénale « limite »

4. $A = 123/B = 13/C = 24/D = 4/E = 1$ 234.

Précisez selon ce code la(les) substance(s) à proscrire chez ce patient :

- 1. Rovamycine®
- 2. Idarac®
- 3. Pyostacine®
- 4. Augmentin®

5. L'utilisation des macrolides C_{14} en association avec le Daonil® est à proscrire, car les macrolides $C_{14/14}$ sont des inhibiteurs enzymatiques :

- A. Les deux propositions sont vraies avec relation de cause à effet
- B. Les deux propositions sont vraies sans relation de cause à effet
- C. La proposition n° 1 est vraie, la proposition n° 2 est fausse
- D. La proposition n° 1 est fausse, la proposition n° 2 est vraie
- E. Les deux propositions sont fausses

6. Compte tenu du « terrain » du patient et des dents à extraire, l'intervention doit se dérouler sous :

- A. anesthésie locale avec vasoconstricteurs
- B. anesthésie tronculaire sans vasoconstricteurs
- C. anesthésie générale
- D. anesthésie générale complétée par une anesthésie locale
- E. anesthésie générale complétée par une anesthésie tronculaire

7. Dix minutes après l'induction anesthésique, le patient présente une phase de prodromes caractérisée par une asthénie extrême, des nausées, une pâleur et des troubles sensoriels. Quel sera votre diagnostic ?

- A. choc
- B. syncope vagale
- C. infarctus du myocarde
- D. angine de poitrine
- E. tachycardie

III. Réponses - Commentaires

1. Propositions B et C

L'Aspirine® et le Profénid® augmentent la fraction libre, donc les effets hypoglycémiant du Daonil® en le déplaçant de ses sites de liaison albuminiques.

2. Proposition C

L'Hydrocortancyl® (prednisolone) est un corticoïde capable de stimuler la néoglycogénèse hépatique, augmentant ainsi la glycémie : l'effet hypoglycémiant du Daonil® se trouve réduit, ce qui nécessite une réadaptation posologique de l'antidiabétique pendant la corticothérapie et après son arrêt.

3. Proposition A

Le traitement antitussif (Tussipax®) diminue la défense bronchopulmonaire et provoque un encombrement bronchique particulièrement redoutable chez l'asthmatique.

L'utilisation de codéine, dans le Codoliprane® par exemple, peut provoquer un bronchospasme à l'origine d'encombrement bronchique.

4. Proposition C

L'idarac® (floctafénine) est un dérivé de la 4-aminoquinoléine et le patient est allergique aux quinines : il existe donc un risque d'allergie croisée.

L'Augmentin® (amoxicilline + acide clavulanique) est une pénicilline vis-à-vis de laquelle le patient est également allergique.

5. Proposition A

Les macrolides Cj₄ sont capables, par l'intermédiaire de leurs métabolites, les nilrosoalcanes, d'inhiber la synthèse des enzymes des microsomes hépatiques. L'inhibition enzymatique ainsi produite diminue la destruction du Daonil® dont l'activité hypoglycémiant augmente : il peut y avoir un risque d'hypoglycémie parfois sévère, voire de coma hypoglycémique.

6. Propositions A ou B

L'utilisation de l'adrénaline ou de la noradrénaline ne présente pas de contre-indication formelle en cas d'angine de poitrine. En revanche, la qualité de l'anesthésie étant meilleure, l'absence de douleur et le confort opératoire évitent la décharge de catécholamines endogènes (adrénaline et noradrénaline) dont les taux seraient très supérieurs à ceux des ampoules anesthésiques.

NB : L'anesthésie tronculaire correctement menée est bien évidemment la meilleure solution d'autant que l'adrénaline peut augmenter légèrement la glycémie (le patient est diabétique) et la fréquence cardiaque déjà élevée chez notre patient (93 battements par minute). En cas d'anesthésie locale, le vasoconstricteur idéal chez ce patient sera la noradrénaline.

7. Proposition B (voir : *Malaise vagal*, p. 162).

Dixième partie

**Médicaments
devant faire partie de
la trousse d'urgence médicale
des chirurgiens-dentistes**

Q. Timour

Médicament	Posologie	Indications	Remarque
Glucagon®	Une ampoule de 1 mg en IM ou SC : l'action se manifeste en 10 min et se prolonge 20 à 30 min	Hypoglycémie rebelle à l'ingestion de sucre	NB : L'action du Glucagon® est contre-indiquée en cas d'hypoglycémie due aux sulfamides, à l'alcool, à l'insuline, au glucagonome ou phéochromocytome, d'où l'intérêt d'un interrogatoire soigneux.
Gluconate de calcium en IM profonde	Si secours > à 30 minutes : injecter lentement en IM profonde 5 à 10 mL	Tétanie	NB 1 : La calcithérapie est formellement contre-indiquée : — chez l'insuffisant cardiaque digitalisé (digoxine, Digoxine®, Acylanide®...); — par la voie sous-cutanée. NB 2 : A distinguer de la spasmodophilie, bénigne, plus fréquente ; se baser sur le terrain du patient.
Diazépam (Valium®)	Intra-rectal à raison de 0,5 mg · kg⁻¹ de poids corporel	Crises convulsives de l'enfant	NB 1 : La quantité nécessaire de Valium® sera prélevée à l'aide d'une seringue et injectée dans le rectum à l'aide d'une canule adaptable à la seringue. NB 2 : En cas de convulsion chez l'adulte : oxygène, SAMU.
Etamsylate (Dicynone®)	IM (250 mg à 500 mg)	Hémorragie par fragilité capillaire (HTA, diabète, fibrome utérin, tuberculose pulmonaire)	NB : En cas d'hémorragie liée à des troubles de la coagulation ou de cause iatrogène : appeler le SAMU.
Hydroxyzine (Atarax®)	1 à 2 comprimés de 25 mg (100 mg en IM)	- en prévention d'accidents cutanéomuqueux : ash simple ; - traitement d'urticaire	
Corticoïde (méthylprednisolone : Solumédrol®)	De préférence en IV (ou en IM profonde), à raison de 40 mg ou 60 mg par 24 h . Chez l'enfant 1 à 3 mg/kg par 24 h En IV ou IM, 1 ampoule de 2 mg		NB : Corticoïde et antihistaminique doivent être injectés simultanément en cas d'œdème de Quincke.
Antihistaminique (dexchlorphéniramine : Polaramine®)			

Médicament	Posologie	Indications	Remarque
β_2 -stimulant : salbutamol (Ventoline®), fénotérol (Bérotec®)	2 insufflations coup sur coup en bouchant les narines en apnée, à renouveler si nécessaire en cas de crise d'asthme		Si les signes persistent ou s'aggravent : - corticoïde ; - oxygène (3 L.min ⁻¹) ; - SAMU.
Furosémide (Lasilix®) en IV	Exemple : Trinitrine simple Lalenf 0,15 mg (faire croquer 3 pilules à quelques minutes d'intervalle). La posologie peut être doublée	Œdème aigu du poumon	
Trinitrine sublinguale si TA > à 100 mmHg®			
Nifédipine (Adalate®)	Une capsule de 10 mg par voie sublinguale, à renouveler si nécessaire 1 heure après)		
Nifédipine (Adalate®)	10 mg sublinguale (gélule à percer avec une aiguille, puis déverser le contenu sous la langue)	HTA	Si HTA à l'origine de l'OAP
Nicéthamide Coramine® glucose Heptaminol (Hept-A-Myl®)	1 à 2 comprimés à faire sucer 1 comprimé ou 30 gouttes	Lipothymie et hypotension orthostatique	NB : La Coramine® est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 15 ans, en cas d'HTA et chez les épileptiques. L'Hept-A-Myl® est contre-indiqué en cas d'HTA, d'hyperthyroïdie, d'épilepsie et en association aux MAO.
Atropine	0,25 mg en IM ou SC	Malaise vagal rebelle à tout traitement (gifles, massages masséterins...)	NB : L'atropine est contre-indiquée en cas de glaucome et de rétention urinaire. Une extrême prudence s'impose en cas d'affections coronariennes, d'arythmies cardiaques et chez l'enfant chez qui l'utilisation de l'atropine doit être exceptionnelle.
Trinitrine® Natispray®	0,60 mg à faire croquer. En intrabuccal, une pulvérisation à renouveler après 2 à 3 minutes si la crise persiste.	Crise d'angor	

Médicament	Posologie	Indications	Remarque
Adrénaline	<p>En IV, ou, par le chirurgien dentiste, en SC ou en IM à raison de 0,01 mg. kg⁻¹ de poids corporel. Bouche à bouche pour ventiler en cas d'arrêt circulatoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - si 1 seul sauveteur : 2 ventilations suivies de 15 massages cardiaques ; - si 2 sauveteurs : un bouche à bouche pour 5 massages cardiaques. 	Choc anaphylactique	

A

α 1-glycoprotéines acides 13, 119
 α ₂-globuline 13
Abboticine® 118
a-bloquant 239
Absorption 130
Absorption passive 6
Acarien 174
ACAT 141
Accident 231
Accident ischémique transitoire (AIT) 157
Accident vasculaire cérébral 158
Acénocoumarol 92
Acétanilide 23
Acétylcholine 19, 30
Acétylcystéine 48
Acétylhydrazine 19, 23
Acétyl-P-benzoquinone-imine 47
Acétylsalicylique 51
Acétyltransférase 20
Acide acétylsalicylique 6,39,46,49,237,241
Acide anthranilique 48
Acide biliaire 25
Acide chlorhydrique 43, 148
Acide citrique 114
Acide clavulanique 106,109, 110,111, 237,244
Acide dichlorophénylacétique 66
Acide e-aminocaproïque 87
Acide gamma-amino-butyrrique 31
Acide para-amino-benzoïque 182
Acide pénicilloïque 113
Acide phtalylglutamique 20
Acide pyruvique 45
Acide ribonucléique messenger 7
Acide tranexamique 87
Acide-6-amino-pénicillanique 105

Acidose 45, 117
Acouphène 45
ACTH 54, 68
Acupan® 48
Acylanide® 12, 200, 249
Adalate® 206, 207, 250
ADN 106
ADP 84, 88
Adrénaline 30, 79, 80, 180, 195, 211, 245, 251
Aérosol 56 Age 104
Agitation 156, 174, 205
Agranulocytose 50, 70, 95, 113, 137, 195, 224, 235, 237
Agrégation plaquettaire 88 Agrippement 156
AINS 25, 36, 49, 62, 69, 183
AIT 158
ALAT 231
Albumine 13, 14, 49, 54
Albuminurie 242
Alcaloïde 25
Alcalose 45, 57, 160
Alcool 249
Alcoolisme 19
Aldéhyde 19
Algo-Buscopan® 131, 148, 224, 237
Algotropyl® 22
Alimémazine 132
Allaitement 62, 93
Allergie 44, 113, 117, 172, 177, 182, 185, 187, 223, 224
Allopurinol 113
Alphacaïne® 75, 81, 183
Alprazolam 30
Aluminium 12, 145
Amalgame 183, 255
Ambu 190
Amende 257
Aménorrhée 64
Amidase 19
Amide 183
Amiklin® 148, 223
Aminoacyl 115

Aminopénicilline 7,107,111
Aminoquinoléine 38, 48,244
Aminoside 24, 148,172,223
Amiodarone 65
Amlodipine 242
Amlor® 242
Amoxicilline 103, 106, 109, 110, 111,172,173, 237, 241, 244
Amphocycline® 98, 116,146, 241
Amphotéricine B 65, 98,116, 146, 241 A
mpicilline 107, 111,223
Anafranil® 33, 34
Anahelp® 181
Analgésique 37, 43, 49, 62
Analgésique de niveau 138
Analgésique de niveau 2 38, 51
Analgésique de niveau 3 38
Anaphylaxie 183
Androgène 56
Anémie 70, 80,113, 117
Anémie aplastique 50
Anémie hémolytique 20,46
Anesthésie 35, 169, 195
Anesthésie locale 186
Anesthésique local 13, 30,74, 77, 78, 182, 184,185, 187, 214,222
Anexate® 15, 32
Angine 224
Angine de poitrine 166, 245
Angiodème 224
Angoisse 169, 209
Angor 156,158, 250
Anhydro-4-épitétracycline 117
Anorexigène 33, 160
Antagonisme 144
Antalgique 224
Antalvic® 51
Antécédent 214
Antiagrégant plaquettaire 45, 49, 113, 149,214
Anti-angineux 10
Anti-arythmique 10, 48, 65, 149
Antibiogramme 102

Antibioprophylaxie 170, 171
Antibiorésistance 223
Antibiothérapie 102
Antibiotique 7, 14, 25, 26,101, 131, 132,137,171, 183,214,223
Anticancéreux 62
Anticholinergique 222
Anticoagulant 45, 62, 89,113
Anticoagulant antivitamine K 45
Anticonvulsivante 30, 132
Anticorps 57
Antidépresseur 13, 30, 34,48, 165, 222
Antidépresseur imipraminique 33
Antidépresseur tricyclique 20, 34, 35, 214
Antidiabétique 45, 62, 66, 149, 244
Antiépileptique 20, 70,134, 135, 148
Antifongique 11, 32,98 Antigène 59
Antihistaminique 48, 132, 180, 204, 249
Antihistaminique H 178,181
Antihistaminique H₂ 146
Antihypertenseur 10, 66, 70, 147, 165, 222
Anti-infectieux 38
Anti-inflammatoire 14, 38, 54
Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) 7,13,131,145, 149,214
Anti-inflammatoire stéroïdien (AIS) 54,137,147
Antimitotique 25, 149
Antinéoplasique 38, 145
Antipaludéen 69
Antiparasitaire 32, 98
Antiparkinsonien 35, 222
Antipyrétique 41, 43, 49,136
Antipyrine 6, 51
Antirhumatismal 49
Antiseptique 183
Antispasmodique 38, 222
Antithrombine 96, 232
Antithrombotique 88
Antithyroïdien 135
Antithyroïdien de synthèse 195
Antivitamine K 13, 21, 44, 45, 92, 98, 145,146, 149, 195, 214
Anturan® 22

Anxiété 163, 174, 206, 208
Anxiogène 160, 161
Anxiolytique 30
Apegmone® 92, 98
Aphose 184
Aplasie 95
Aplasie médullaire 148
Apnée 155, 159, 201, 250
Apoferitine 8
Aprotinine 87
ARN106, 115
Arrêt cardiaque 80, 191
Arrêt circulatoire 193, 211, 251
Arsenic 12
Artériographie 158
Arthralgie 113
Arthropathie 69
Arthus 177
Articaïne 75, 81, 183
Arythmie 209, 238, 250 AS AT 231
Ascriptine® 145 Aspégic® 39, 45
Aspirine 19, 44, 136, 183, 214, 222, 224
Aspirine® 39, 49, 98, 244
Asthénie 64, 156
Asthme 44, 51, 56, 60, 61, 63, 174, 175, 177, 184, 205, 214, 250
Asthme à l'aspirine 62
Atarax® 132, 203, 249
Athérosclérose 166
Atopie 177
ATP 7
ATPase 7
Atrophie 56
Atropine 159, 165, 209, 250
Augmentin® 106, 109, 110, 111, 237, 244
Automédication 46, 134
 Auxisone® 56, 63
 Avafortan® 148, 224
AVC 159
Avertissement 260
AVK 66, 89

Avlocardyl® 10, 235

Azitromycine 118

B

B.A.L.® 15

β₂-adrénergique 175, 181

β₂-stimulant 205, 250

Babinski 156, 157

Bacampicilline 22, 108, 111

Bactéricide 102, 106, 119, 170

Bactériémie 104, 170, 171, 173

Bactériostatique 102, 106

Bacteroïde 111

Bactrim®98, 183

Bâillement 208

Baralgine® 148, 224

Barbiturique 25, 33, 66, 132, 144, 147

Barorécepteur 164

Base xanthique 19

β-bloquants 48, 147, 156, 169, 196

Béclométasone 63

Bénémide®24, 113

Benzocaïne 182, 223

Benzodiazépine 13, 15, 21, 30, 157

Benzylpénicilline 105, 107

Bépridil 65

Bérotec® 175, 205, 250

Bétaméthasone 56, 63

Betnesol® 56, 63

β-globuline 8

β-glucuronidase 68

Biguanide 222

Bilirubine 130, 231

Bilirubinémie 70

Biodisponibilité 5, 140

Biotransformation 18, 144, 146

Bipénicilline®113

Biscoumacétate d'éthyle 92

β-lactamase 106, 107

β-lactamine 172, 223, 241

Blâme 260
Blépharite 61
Bloc auriculoventriculaire 158
Boldoflorine® 22
Bouche-à-bouche 190, 192, 211, 251
Bourdonnement 159, 208,224
Bradycardie 162, 164, 188
Bradykinine 41,57,59, 68
Bradypnée 174, 205
Bricanyl Turbuhaler® 175
Bricanyl® 175
Bromazépam 30
Bromphéniramine 181
Bronchoconstricteur 44
Bronchopneumopathie 214
Bronchospasme 44, 52, 244
Brucella 114, 115
Brufen® 224
Bupivacaïne 75, 149, 183
Butazolidine® 98, 132, 148, 224

C

Ca²⁺ 114
Café 208
Caisses d'assurance maladie 258
Calcémie 235
Calciparine® 45, 87, 90, 98
Calcithérapie 249
Calcium 7, 12, 57, 84, 115,138, 145, 200,249
Calcium-bloquants 169
Canal artériel 44
Candida albicans 116
Candidose 223
Capillaire 84, 97
Captopril 222
Carbamazépine 21, 66, 121, 146, 147
Carbidopa 15
Carbimazole 195
Carbocaïne® 75,183
Cardiaque 158, 164
Cardiomyopathie 165

Cardiopathie 158,170
Cardiothyroïse 195, 235,238
Carotide 211
Carrossier 215
Catalgine® 39
Catécholamine 19, 162, 169, 209
Cathepsine 68
Célestène®56,241
Cellule 106
Cellulite 110
Cépévit K® 86
Céphalée 65, 158, 169, 207, 224
Céphalosporines 111,148,223,237, 239,241
Céporine® 148
Céquinyl® 46
Chémorécepteur 162
Chlamydiae 114, 115, 118, 120
Chloramphénicol 20, 223
Chlorhexidine 171
Chloroforme 54
Chlorpromazine 20
Chlorpropamide 145
Choc 63,164
Choc anaphylactique 44, 48, 50, 54, 111,137,178,180,181, 184,211,251
Cholécalciférol 22
Cholestase 25, 50, 141
Cholestatique 237
Cholestérol 67
Cholestyramine 12
Cholinestérase 182
Chondrocalcine 69
Chrono-Iridocid® 142, 235
Chute 160
Chvosteck 160
Cibenzoline 149
Ciclosporine 25
Cimétidine21,32, 146
Cinétique 4, 14,144
Cipralan® 149
Cirrhose 20, 95

Citanest® 75, 81
Clairance 24
Clamoxyl® 109, 111,241
Claradol® 241
Claramid®118
Clindamycine 119, 172, 173
Clobazam 30
Clofibrate 222
Clonazépam 30, 132
Clostridium 107
CMB 102
CMI102
Coagulation 90, 214, 230, 231, 249
Coalgan® 86
Cocaïne 182
Code de procédure pénale 259
Codéine 51, 52, 241
Codoliprane®51, 131,244
Cœur 215
Collagène 88
Collapsus cardiovasculaire 131
Coloscopie 159
Coma 45,146,154,156,157,191,195,199,207, 208
Compression 159
Conductibilité 74
Confusion 156, 159, 207
Congénitale 170
Conjugaison 19, 67
Conscience 158, 159
Conservateur 183, 187
Constipation 52
Contentieux 260
Contraceptif 146
Contraceptif oral 157, 158, 222, 237, 238
Contrathion® 23
Convulsion 65, 146, 207, 222
Coramine® 208
Coramine® glucose 250
Coronaire 166

Coronarodilatateur 65, 169
Corticoïde 7, 55, 60, 61, 62, 63, 131, 146, 149, 178, 181, 204, 205, 241, 244, 249, 250
Corticostimuline 55
Corticostimuline naturelle 65
Corticothérapie 58, 63, 64, 175, 244
Corticotrophin releasing factor 54, 55
Cortisol 19, 54, 55, 58
Cortisolémie 67
Cortisone 63
Corvasal® 88, 98
Corynebacterium diphtheriae 118

D

Dafalgan® 46
Daktarin® 98
Dalacine® 119
Daonil® 194, 242, 244, 245
Daunorubicine 25
Débit cardiaque 223
Décadron® 56
Décérébration 155
Décortication 155
Dectancyl® 56, 63
Dédrogyl® 147
Défibrillateur 191
Déontologie 260
Dépolarisation 77
Dépomédrol® 56
Dépression 35
Dermatite atopique 56
Déroxat® 34
Désipramine 20, 21
Désoxycorticostérone 9
Désoxyribonucléase 68
Destrotix® 156
Détartrage 104, 171
Détresse respiratoire aiguë 214
Dexaméthasone 56, 63
Dexchlorphéniramine 178, 180, 204, 249
Dextropropoxyphène 51, 52, 131, 136

Diabète 65,97,156,157,194,195,202,214, 242, 249
Diabinèse® 45, 62, 145, 194
Diagnostic 166
Dialyse 242
Diamicron® 45, 145, 194
Di-Antalvic®51
Diaphragme 188
Diarrhée 120, 211
Diastolique 207
Diazépam 30, 31,132, 201,249
Diclofénac 66, 131
Dicynone® 85, 97, 202, 249
Diffusion facilitée 7
Diflunisal 149
Digitaline 9,12, 200, 249
Digoxine®12, 134, 200,249
Di-Hydan® 14
Dihydrocholestérol 21
Dihydroergotamine 146
Dihydropeptidase 106
Dimégan® 181
Diplopie 156
Diprosone® 56
Diprostène® 56
Dipyridamole 88
Disopyramide 48
Disulfirame 19
Diurétique 65, 66
DNA7
Dobutamine 80
Dolipol® 62
Doliprane® 22, 46, 237, 241
Dolobis® 149 L-dopa21
Dopa-décarboxylase 15
Dopamine 15, 30, 80
Douleur 155, 159,160, 163, 166, 169, 209
Doxorubicine 25
Doxycycline®114
Doxycycline 114
Doxygram® 114

Drop attack 158
Duranest®75, 183
Dynamique 144
Dyschromie 138
Dysménorrhée 50, 69
Dysphagie 204
Dysplasie 158
Dyspnée 63, 155, 160, 174,206
Dyspné-Inhal® 181

E

Ebriété 70
ECG 165, 187
Eczéma 56,61, 63, 79, 176,177, 182, 214
Efferalgan® 22, 46, 237, 241
Efferalgan® codéine 51
Effet de premier passage 5
Ehlers-Danlos 214
Electrocardiogramme 191
Elimination 24
Embole 157
Embolie 158
Embolie pulmonaire 88, 94, 158
Emotion 159
Emphysème 184
Emprisonnement 255, 258
Enanthème 222
Encéphalopathie 259
Endocardite infectieuse 25,111, 170, 171, 173,214
Endoperoxyde 68
Enfant 130
Entérocoque 107
Environnement 255
Enzyme 68, 141
 Eosinophile 44, 174
Epigastralgie 199
Epigastrique 163
Epilepsie 80, 154, 158, 159, 235, 250
Epine de Spix 75
Epitétracycline 117

Ergot de seigle 21
Ergotamine 146
Erythème⁴⁸, 117, 177
Erythrocin[®] 98, 146
Erythromycine 21, 118,172
Escherichia coli 106, 107
Espérai[®] 19
Ester 78, 182
Etamsylate 85, 202, 249
Ethanol 157
Etidocaïne 75, 183
Etouffement 205, 206
Eucalyptol 26
Euglucan[®] 194
Euphorie 48
Exacyl[®] 87
Examens biologiques 229
Exanthème 222
Excitabilité 74
Exophtalmie 195
Expiration 205
Extencilline[®] 107, 113,241
Extraction 170

F

Facteur antihémophilique A 86
Fatigue 199
Feldène^{®62}, 132
Fénotérol 175, 205, 250
Fénoxédil 65
Fer 7
Ferritine 8
Fibrillation ventriculaire 191
Fibrine 88, 90
Fibrinogène 86, 90, 232
Fibrinolysine 95
Fibroblaste 57
Fibrome 95, 97
Fibrome utérin 202, 249
Fiessinger-Leroy-Reiter 68

Fièvre 62, 113,224
Filtration glomérulaire 24, 90, 132, 141
Flagyl® 99
Floctafénine 48, 244
Floxyfral® 34
Fluimucel® 48
Fluindione 92
Flumazénil 15
Fluocortolone 56, 63
Fluoroquinolone 21, 32
Fœtale 14
Fœtus 134
Formol 54
Fortal® 38
Fourmillement 200
Fragilité capillaire 202, 249
Fragmine® 98
Fraxiparine®91,98
Fungizone® 116, 241
Furosémide 206, 250
Fusobacterium nucleatum 111

G

GABA31
GABA-ergique31
Gaïacol 26
Garaspirine® 237
Gardéнал® 99, 132,238
Gasp 188, 191
Gastralgie 45
Gastrique 5
Gaviscon® 145
Gaz carbonique 188
Gelox® 145
Génétique 4, 20
Gentalline® 24, 148, 223
Gentamicine 24, 172
γ-glutamyl transpeptidase 231
Glasgow 154, 155

Glaucome 65, 204
Glibenclamide 242
Gliclazide 145
Globuline 54, 90
Glomérulonéphrite 113
Glucagon 156, 194
Glucagon® 199, 249
Glucagonome 199, 249
Glucidoral® 194, 195
Glucocorticoïde 56
Glucose 194
Glucose-6-phosphate déshydrogénase 20,46
Glutathion 47, 48
Glycémie 239, 241, 242, 245
Gonocoque 114, 115, 118
Goût 222
Goutte 61
Gram négatif 110
Gram positif 107, 110,215
Grippe 44
Griséofulvine 66, 222
Grossesse 4, 14,20,45, 61,62,87,104,116, 128, 134, 136, 137, 214, 223, 224, 257
Gynergène®21,146

H

Haemophilus 107
Hageman 84
Haptène 177
Hématoencéphalique 15
Hématome 184
Hématopoïèse 224
Hématurie 242
Hémiplégie 156, 158
Hémocaprol® 87
Hémodialyse 89
Hémodynamique 155
Hémopathie 62
Hémophile B 86
Hémophilie 97
Hémorragie 86, 95, 121, 136,145, 202, 224,235, 249

Hémostase 84
Hémostase primaire 84
Hémostatique 202
Hémostatique Ercé® 85
Héparine 11, 45, 66, 87, 89,90, 98, 134, 232
Héparinothérapie 90
Hépatite 20, 113,120,215
Heptaminol 208, 250
Hept-A-Myl® 208, 250
Herpès 65
Hexacycline® 114
Hexamétaphosphate 114
Hiconcil® 109, 111
Hirsutisme 64
Histamine 41,180, 185, 186 HLAB₁₃69 HLA B₂₇ 68 HLA DW₄ 69 Hoquet 222
Hormone 194
Hormone thyroïdienne 25
Howell 89 HTA 95, 117, 202, 205, 206, 208, 239, 249, 250
Humoryl® 35
Hydrocortancyl® 56, 244
Hydrocortisone 54, 55, 63, 64
Hydrolyse 19
Hydrosoluble 6
Hydroxyapatite 69
Hydroxycorticoïde 67
Hydroxycorticostéroïde 55
Hydroxylation 67
Hydroxyphénétidine 46
Hydroxyzine 132, 203, 249
Hygiène 173
Hyménoptère 181
Hypercholestérolémie 166
Hypercorticisme 57, 64
Hyperextension 201
Hyperkaliurie 117
Hypernatrémie 57
Hyperplasie 222
Hyperpnée 200, 223
Hyperréflexie 147, 160
Hypersalivation 222

Hypersensibilité 174, 177, 178, 223, 224
Hypertension 196
Hypertension artérielle 64,97,157,158,166,188, 207
Hypertension artérielle pulmonaire 44
Hypertension intracrânienne 65
Hyperthermie 156, 159, 223
Hyperthyroïdie 195, 208, 235, 238, 250
Hypertonie 159, 160, 162
Hyperventilation 163
Hypnotique 33
Hypoacousie 45
Hypo-azotémie 231
Hypocalcémie 57, 155, 159
Hypocoagulation 230
Hypoglycémiant 13, 39,145, 149, 164
Hypoglycémie 45, 155,156,159,164, 194, 199,231,249
Hypokaliémie 57, 65
Hypoplasie 95,132, 138
Hypotension 19, 162, 186, 195
Hypotension artérielle 169, 174, 206
Hypotension orthostatique 158, 165, 250
Hypothyroïdie 135, 195
Hypotonie 208
Hypovolémie 165
Hypoxie 155, 188
Hystérie 155

I

Iatrogène 97
Ibuprofène 50
Ictère 25
Ictère cholestatique 146
Idarac® 48, 244
Idiosyncrasie 177
IgE44,59,60, 174, 178, 185, 186
IgE-dépendant 177
IgE-dépendante 180
Illégal 259
IMAO 30, 35, 208, 214
Imipénem 106

Imipramine 21, 222
Immunodépresseur 25
Immunosuppresseur 69
Immunosuppression 63
Imputabilité 227
Inactivation 146
Indanedione 92
Indocid® 131, 142, 149, 224
Indolique 66, 131
Indométacine 149, 224, 235, 237
Inducteur enzymatique 66, 241
Inefficacité 144, 149
Infarctus 94, 191, 195
Infarctus du myocarde 97, 158, 167
Infiltration 68
Infirmité 257
Inflammation 63
Inflammatory factor of anaphylaxis 60
Inhibiteur enzymatique 237
Inhibition enzymatique 146
Iniprol® 87
INR 93, 98, 232
Insuffisance cardiaque 65, 140, 238
Insuffisance hépatique 14, 141, 231
Insuffisance hépatocellulaire 20
Insuffisance rénale 45, 50, 62, 108, 141, 156, 223, 224, 230, 242
Insuffisance respiratoire 32, 188, 191, 214
Insufflation 250
Insulinase 241
Insuline 11, 134, 156, 164, 239, 241
Insulinome 199, 249
Interaction médicamenteuse 12, 128, 133, 224
Interrogatoire 166, 214, 230
Interrogatoire préliminaire 213
Intolérance 177
Intoxication 8, 39
Intradermo-réaction 185
Intramusculaire 4
Intravasculaire 81
Iode 222

Ionisation 77
Iproniazide 23
Irradiation 209
IRSI 34
Ischémie 146
Ischémie myocardique 166
Isomérase 68
Isoniazide 19, 23
Isoprénaline 8, 222
Ivy 232
J
Josacine® 118
Josamycine 118
Journal officiel 259
Juvépirine® 39
K
K+77
Kanamycine 11
Kayexalate 65
Kétamine 222
Kétoprofène 66
Kyste 239
L
Labétalol 196
Lactamine 105
Lactée 26
Langue 159
Laroxyl® 34
Laryngotrachéite 63
Lasilix 250
Lasilix® 206
Latex 178, 184
LCR 119
Ledertrexate® 45, 62
Lénital® 168
Leucopénie 70
Leucotriène 44, 57, 60, 186
Lexomil® 30
Lichénification 56
Lidocaïne 13, 19, 75, 81, 149, 183, 223

Lidoflazine 65
Lignocaïne 183
Lincocine® 119,241
Lincomycine 119, 222, 241
Lincosanide 102, 119,241
Lindilane®51, 131
Liothyronine 195
Lipomoduline 57, 60
Lipo-oxygénase 44, 60
Lipoprotéine 13
Liposoluble 6, 14
Lipothymie 48, 162, 164,208, 211, 250
Liquémine® 45, 87, 98
Liquide céphalorachidien 75
Lithiase biliaire 25
Lithium 30, 36, 62, 70, 134, 147, 222
Lovenox®91,98
Lumbago 61
Lupus 69, 222
Lust 160
Lycaon® 145
Lyell 70
Lymphocyte 54
Lysocline®114
Lysosome 54
Lasilix 250
Lasilix® 206
Latex 178, 184
LCR 119
Ledertrexate® 45, 62
Lénital® 168
Leucopénie 70
Leucotriène 44, 57, 60, 186
Lexomil® 30
Lichénification 56
Lidocaïne 13, 19, 75, 81,149, 183, 223
Lidoflazine 65
Lignocaïne 183
Lincocine® 119,241
Lincomycine 119, 222, 241

Lincosanide 102, 119,241
Lindilane®51, 131
Liothyronine 195
Lipomoduline 57, 60
Lipo-oxygénase 44, 60
Lipoprotéine 13
Liposoluble 6, 14
Lipothymie 48, 162, 164,208, 211, 250
Liquémine® 45, 87, 98
Liquide céphalorachidien 75
Lithiase biliaire 25
Lithium 30, 36, 62, 70, 134, 147, 222
Lovenox®91,98
Lumbago 61
Lupus 69, 222
Lust 160
Lycaon® 145
Lyell 70
Lymphocyte 54
Lysocline®114
Lysosome 54

M

Macrolide 7, 25, 32, 98, 103, 118, 137, 141,146,223,237,241,245
Macrophage 54, 90, 118,119
Magistrat 259
Magnésium 145
Malaise 19,159,160,164,167, 190,199, 200
Malaise vagal 182, 209, 245, 250
Malaise vasovagal 184
Malformation 20, 134, 136
Marcaine® 75, 183
Marsilid® 23, 35
Massage 191, 193
Massage cardiaque 251
Massétérin 209
Mayo 160, 189
Médico-légale 253
Médrol® 56, 62, 63
Médullo-surrénale 196

Mélanine 117
Méningite 14
Méningocoque 114, 115, 118
Mépivacaïne 75, 81, 183
Méquitazine 178
Mésocaïne® 75
Métacycline 114
Méthémoglobinémie 46, 223
Méthergin® 84
Méthotrexate 13, 45, 149
Méthotrexate® 62
Méthyldopa 222
Méthylergométrine 84
Méthylprednisolone 56, 63, 175, 180, 249
Métronidazole 21, 118, 222
Mg²⁺ 105
Miconazole 21, 32
Miction 159
Migralgine® 6, 51
Minéralocorticoïde 54, 56, 64, 65
Minidril® 146
Miniphase® 146, 235, 237
Minipress® 239
Minocycline 223
Misoprostol 43, 62, 148
Moclamine® 35
Molsidomine 88
Monocline® 98, 114, 241
Monocyte 54, 68
Morphine 15, 25, 38
Morphinique 38, 51, 135
Morphinomimétique 136
Mort subite 158
Mouche volante 207
Mucopolysaccharide 90
Myasthénie 32, 117
Mycoplasme 120
Mycostatine® 11, 116, 241
Mydriase 21, 156, 193, 211
Myocarde 140

Myocardiopathie obstructive 158

Myoclonie 80

Myorelaxant 181

Myorelaxante 30

N

Na⁺77, 113

NADPH 18,21

Naprosyne® 224

Naropeine® 183

Natirose® 168

Natispray® 168, 169, 210, 242, 250

Nausées 9, 19, 120, 163, 195, 207, 208, 209 211

Nebcine® 148

Nécrose-70, 141, 148

Nécrose hépatique 47

Néfopam 38, 48

Néo-Codion®51

Néoglycogénèse 244

Néomercazole® 195

Néomycine 11

Néostigmine 222

Néphrite 223

Néphrite interstitielle 48

Néphron 141

Néphropathie 148

Nervosité 199

Nestosyl®75, 182

Neuroleptique 33, 48

Neurolithium® 62, 70

Neurones 157

Neurotransmetteur 30, 34

Neutropénie 117

Névralgie 61

Nicène® 24

Nicéthamide 208, 250

Nicotine 8

Nifédipine 206, 207, 250

Nifluril® 224

Nitriderm® 169
Nitroréductase 20
Nomenclature 257
Noradrénaline 30, 34, 48, 195, 245
Noramidopyrine 51, 131, 137, 148, 149, 224, 237
Nouveau-né 20, 130
Novalgine® 148, 224
Novazam® 30
Numération plaquettaire 230, 232
Nurofen® 50
Nystatine 11, 116, 241

O

Obligation 256
Ocytocine 84
Œdème 57, 62, 204
Œdème aigu du poumon 206, 250
Œdème angioneurotique 184
Œdème de la glotte 61
Œdème de Quincke 44, 48, 50, 79, 184, 188, 204, 211, 249
Œdème laryngé 177, 178, 180
Œstradiol 9
Œstrogène 25, 55, 56, 61
Optalidon® 131, 148, 224, 237
Oracilline® 107, 111, 237, 241
Organisation Mondiale de la Santé 226
Orosomucoïde 119
Orthostatisme 162
Ospen® 107, 111
Ostéomalacie 147
Ostéoporose 55, 65, 147, 239, 241
Oxazépam 22, 30, 31
Oxicam 66
Oxydation 18
Oxygénation 223
Oxygène 80, 166, 189, 190, 201, 205, 250
Oxygénothérapie 175, 189
Oxyphenbutazone 66
Oxytétracycline 114

P

PAF 180
Pâleur 159, 160, 163, 208, 209
Palpitation 167, 199
Paludisme 116
Paracétamol 22, 38, 46, 47,51, 136, 224,237,239,241
Parahydroxybenzoate de méthyle 182
Paralyoc®46,241
Paralysie 65, 222
Parasympathique 162
Parathormone 57
Paresthésie 64, 156, 160, 167, 184, 200, 222
Parkinson 15
Parodonte 171
Pasteurella 114, 11.5
Pasteurellose 120
Patch 169
Patch-tests 185
Paupière 155
PDF 95
Péflacine®21,32
Péfloxacin 21, 32
Pénale 257
Penglone®22, 108, 111
Pénicillamine 222
Pénicilline 11,13,14,24,103,105,137,172,177,178,183,241,242,244
Pénicilline G 113, 131
Pénicilline G® 107
Pénicilloyle 113
Péniciline® 107, 111
Pentazocine 38
Peptidoglycane 106
Périarthrite 69
Perlinguale 5
Persantine® 88, 98
Perte de connaissance 154,158, 159, 164, 165,201,208,209
Perte de conscience 191
Pertofran® 21, 33, 34
PGE₂ 43, 44
PGI₂ 44

pH6, 77, 130
Pharmacomanie 224
Pharmacovigilance 222, 224, 225, 226
Phénacétine 22, 38, 46, 148, 224
Phénazone 51
Phénergan® 130,132,181
Phénétidine 46
Phénicolé 19, 131, 146
Phénindione 92
Phénobarbital 99, 132, 144,238
Phénoxyéthyl pénicilline 107, 111, 237,
241 Phénylbutazone 21, 22, 148, 222, 224
Phénytoïne 14, 20, 25, 66, 222
Phéochromocytome 196, 199, 249
Phlébite 97,113
Phlébothrombose 89
Phosphalugel® 145
Phosphatase acide 68
Phosphatase alcaline 50, 231
Phospholipase 60, 68
Photosensibilisation 177
Pilocarpine 222
Pindione® 92, 98
Piroxicam 62, 132
Pithiatisme 155, 159
Pivampicilline 108, 111
PIVKA 93
pKa 6, 67, 77
Placenta 134
Plaquette 84
Plasmine 95
Plasminogène 95
Platelet aggregating factor 59
PLP 106,109, 111
Pneumallergène 79, 174
Pneumocoque 118
Polaramine® 178, 180, 204, 249
Pollen 174
Pollinose 176
Polyarthrite 61

Polyarthrite rhumatoïde 68, 69
Polynucléaire 54, 65, 68, 90, 118, 119
Polypirine® 22, 46
Polypnée 155, 160, 174
Ponction 159
Ponstyl® 224
Position latérale de sécurité 155, 157, 160
Potassium 222
Pouls 155,191,192, 199, 200, 208, 211
Poumon 215
PPSB 86, 93
Pralidoxime 23
Pramocaïne 75
Précurseur 22
Prednisolone 56, 57, 63, 175, 244
Prédrogue 22
Prématuré 130
Prémédication 178
Prénylamine 65
Pressicaïne® 81
Pression artérielle 155
Préviscan® 45, 92, 98
Prick-tests 185
Prilocaine 75, 81
Primalan® 178
Primidone 66
Primodécubitus 167
Pristinamycine 119, 172, 173
Privation 258
Pro-accélééré 231
Proampi® 108, 111
Probénécide 24, 113
Procaïnamide 19
Procaïne⁹, 113, 182, 187
Procaïne®75, 182
Proconvertine 86
Prodrome 159, 164
Profénid LP® 67
Profénid®131,244
Progestérone 19, 61

Proline 138
Prométhazine 130, 132, 181
Prophylaxie 170
Propiocrine® 98, 118,146
Propionique 131, 224
Propofan®51, 131
Prostacycline 41
Prostacycline synthétase 68
Prostaglandine 40, 44, 47, 57, 68, 88, 137,148, 183
Prothèse valvulaire 214
Prothèse vasculaire 214
Prothrombine 21, 86, 121, 231
Prozac® 34 Prurit 61, 116
Psychose 36, 70
Psychotrope 135
Pulpectomie 171
Pulpotomie 171
Pupille 191
Purgatif anthraquinonique 25 Pyostacine® 119 Pyrazolé66, 132

Q

Questran® 12 Quinidine 65 Quinine 9, 242 Quinisocaïne 75 Quinolone
183 Quotane® 75

R

RAA 103, 120
Rachianesthésie 75
Rachitisme 147
Radiation 260
Radio-allergo-sorbent-test 186
Raideur 223
Raniplex® 32, 62
Ranitidine 32
Rash44, 116,203,249
RAST 178, 186
Réaction adverse 226
Réaction anaphylactoïde 182
Réanimation 192, 193
Récepteur 55, 58, 60, 61, 162
Rectale 5

Rectorragie 70
Rectum 249
Réduction 19
Réflexe 158, 164
Rein 215, 230
Rénocaïne® 78
Repolarisation 77
Reptilase® 85
Résérpine 20
Résorption 4
Respiratoire 160
Responsabilité 256, 260
Responsabilité civile 255
Rétention urinaire 204, 209, 250
Rétinopathie 70
Rétrécissement aortique 158
Rétrosternale 209

Rhinite 50
Rhumatisme 224
Rhumatisme articulaire aigu 172
Rhume des foins 214
Ribonucléase 68
Rickettsiose 120
Rifampicine 66
Rifamycine 25
Rimifon® 19,23
Risordan® 168
Rivotril® 30, 132
Rodogyl® 103, 118,119
Rolitétracycline 114
Rovamycine® 118
Roxithromycine 237
Rufol® 24
Rulid®98, 118, 146,237

S

Sac de papier 160

Saignée 206

Saignement 202, 224

Salbutamol 175, 205, 242,250

Salgydal® 51, 148,224,237

Salicylate de sodium 9

Salicylé 25, 66, 136, 148,224 S

alicylémie 39, 49

Salicylisme 45

Salipran® 237

Salmonella 106,107

SAMU 181,190, 193, 199, 200, 201, 202, 204, 205, 206, 207, 210, 211, 249, 250

Sandimmun® 25

Santé publique 227, 259

Scandicaïne® 75, 81

Scanner 158

Sciatalgie 61

Secours 257

Sécrétion 45

Sécrétion tubulaire 24

Sécurité sociale 255, 260

Sédarène®131,148

Sédative 30

Séglor® 21,146

Sélégiline 35

Septocaïne® 78

Séresta® 22, 30, 31

Seringue 255

Séropam® 34

Sérotonine 30, 34, 48

Sévice 258

SGOT 141,231

SGPT141,231

Shigella 107

SIDA 215

Sidérophylline 8

Sinemet® 15

Sintrom®45,62,92,98

Sinus carotidien 164

Slow reacting substance of anaphylaxis 60
Sodium 26
Solumédrol® 56, 175, 180, 249
Solupred® 56, 63, 175
Sommeil 155
Somnolence 52, 207
Sorbacel® 86
Sorbitrate® 168
Sotalol 65
Sous-cutanée 4, 181, 249
Spasmophilie 200, 235, 249
Spécilline® 107
Spiramycine 118
Splénectomie 215
Spondylarthrite 61, 68, 224
Staphylocoque 118
Staphylomycine® 119
Sternum 192
Stéroïde 57
Stertor 159
Stevens-Johnson 70
Stimulation 159
Stokes-Adams 158
Stomatite 70, 222
Stomatite érythémateuse 223
Stomatite lichénoïde 223
Stop Hémor® 86
Streptase® 45, 87, 96, 98
Streptocoque 103, 118, 170, 172
Stress 169, 195
Smart 86
Stupeur 207
Sublinguale 207
Substance P 52
Substrène® 45, 96
Sucralfate 145
Sueur 156, 163, 174, 199, 205, 208, 209
Sulfaméthizol 24
Sulfamide 13, 98, 130, 156, 172, 183, 194, 195, 199, 249
Sulfamides 25

Sulfaphénazole 21
Sulfinpyrazone 22
Suppositoire 9, 67
Supraventriculaire 158
Surdité 223
Surdosage 45, 121,224
Surgam® 224
Surgicel® 86
Sympathique 162
Synacthène® 55, 56
Synapse 34
Syncope 154, 158, 162, 164
Syndrome de Fanconi 117
Syndrome de Reye 44
Syndrome de sevrage 135
Syndrome de Stevens-Johnson 50
Syndrome gris 19, 20, 131
Syndrome néphrotique 14, 39, 70
Syndrome sino-carotidien 164
Syndrome vagal 162, 164
Syndrome vasovagal 164
Synergie 144
Synergistine 102, 119
Syntocinon® 84
Système limbique 52
Système nerveux autonome 162
Système nerveux central 154, 159, 222
Systolique 207

T

Tabagisme 166
Tachycardie 19, 121, 174, 188, 205, 206, 223, 238
Tagamet® 32, 146
TAL 186
Tanche 160
Taux de prothrombine 230, 232
TDBH 186
Tégréto® 121, 146, 147, 148
Teicoplanine 172
Temps de céphaline activé 91, 230, 232

Temps de Howell 91
Temps de Quick 93, 232
Temps de saignement 230, 232
Temps de thrombine 91, 230, 232
Téralithe® 70
Terbutaline 175
Terrain 139, 214
Terramycine® 114
Test de dégranulation des basophiles humaines 186
Test de provocation 185
Test de transformation ou d'activation lymphocytaire 186
Tétanie 154, 159, 160, 200, 235, 249
Tétracaïne 223
Tétracosactide 56
Tetracycline 7, 25, 98, 103, 114, 115, 116,
138, 145, 172, 222, 223, 241
Tetracycline Diamant® 114
Tétramig® 98
Thalidomide 20, 23, 134
Théophylline 21, 33, 146
Théralène® 132
Thermogenèse 42
Thermolyse 42
Thrombine 90, 97
Thrombocytopénie 50
Thrombocytose 232
Thrombogène 89
Thrombopénie 70, 113, 117, 232
Thrombophlébite 113
Thromboplastine 86
Thrombose 87, 88, 89, 94, 97, 158
Thromboxane A₂ 41, 88
Thromboxane synthétase 68
Ticlid® 45, 88, 98
Ticlopidine 88
Tiénam® 106
Tifomycine® 131, 146
Tioclomarol 92
Tofranil® 15, 21, 33, 34
Tolérance 172, 179

Topaal® 145
Torsades de pointes 65
Totapen® 107,108,109,111
Toux 63, 206
Toxicomanogène 38, 51,135
Toxidermie 183
Toxique 155
Toxoplasmose 104
Trachéite 174
Trandate® 196
Transaminase 44, 50, 141,231
Transcortine 55
Transcycline® 114
Transferrine 8
Transpeptidase 106
Transport actif 7
Traumatisme 160
Tremblement 222
Trendelenburg 208
Tréponème 107
Trinitrine 166, 168, 169,206, 242
Trinitrine sublinguale 250
Trinitrine® 210, 250
Tromexane® 45, 92, 98
Tronc cérébral 52
Tronculaire 74
Tronothane® 75 Tropivacaïne
183 TTL 186
Tuberculose 97
Tuberculose pulmonaire 202, 249
Tumeur 159
Tussipax® 244

U

Ulcars® 145
Ulcération 224
Ulcère 43,65, 95
Ulcère gastroduodéal 214
Ultralan® 56, 63
Ultralanil® 56, 63

Un-alpha® 147
Urbanyl® 30
Urée 230
Urgence 180
Urine 159
Urokinase® 45, 87, 96, 98
Urticaire 44, 50, 113, 116, 176, 184, 203, 214, 223, 249

V

Vaccin 66
Vaisseau 215
Valium® 10, 22, 30, 31, 80, 132, 160, 201, 249
Valvulopathie 214
Vancomycine 172
Varice 84, 165
Varicelle 44
Vasculaire 158
Vasoconstricteur 35, 84, 169, 196, 238
Vasodilatateur 65
Vasodilatation 42, 162
Véganine® 241
Végétatif 155
Veine hémorroïdale supérieure 9
Veinodilatateur 169
Ventilation 190, 192, 193, 251
Ventodisks® 175
Ventoline® 175, 205, 242, 250
Ventriculaire 158
Vertige 45, 48, 52, 65, 121, 184, 208
Vessie 215
Vibramycine® 114
Vibraveineuse® IV 114
Vigilance 154
Vinblastine 25
Vincamine 65
Vipère 8
Virginiamycine 119
Viscéralgine® 148, 224
Vitamine D 7, 21, 25, 147
Vitamine K 86, 115, 149
Voie gastrique 8

Voie perlinguale 8

Voie rectale 9

Voltarène LP® 67

Voltarène® 15, 131

Volume de distribution 15, 134

Vomissement 9, 19, 52, 120, 158, 195, 207, 211

Von Willebrand 84, 86, 214

Vulcage® 22

W

Warfarine 92

Wheezing 188

Wilson 222

X

Xanax® 30

Xylestésine® 81

Xylocame® 75, 81, 183

Xylonor® 81

Xylorolland® 81

Z

Zarontin® 148

Ziacaine® 81

Zithromax® 118

Zolofil® 34

Zoltum® 62

Zyloric® 113

