

Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant, hors anti-infectieux (voir item 177). Connaître le bon usage des principales classes thérapeutiques IC-330

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens et les corticoïdes par voie générale ou locale : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec
- Diurétiques : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec
- Bêta-bloquants : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec
- Médicaments du système rénine-angiotensine : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec
- Antagonistes des canaux calciques : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec
- Anti-agrégants plaquettaires : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec
- Héparines : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec
- Anticoagulants oraux (anti-vitamine K (AVK) et anticoagulants oraux directs (AOD)) : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec
- Benzodiazépines : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec
- Inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec
- Antipsychotiques : : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec
- Antiépileptiques : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec
- Hypolipémiants : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec
- Insulines et analogues de l'insuline : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec
- Antidiabétiques (metformine, sulfonurées, inhibiteurs de la DPP4, agonistes du GLP1, inhibiteurs des SGLT2) : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec
- Antalgiques non opioïdes (dont paracétamol) : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec
- Antalgiques opioïdes : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec

Anti-inflammatoires non stéroïdiens et les corticoïdes par voie générale ou locale : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec OIC-330-01-A

Situations professionnelles de départ en lien avec l'item 330 :

«**Anti-inflammatoires non stéroïdiens**»

- En lien avec les indications :

34 douleur aiguë post-opératoire

35 douleur chronique

36 douleur de la région lombaire

44 hyperthermie fièvre

67 douleur articulaire

71 douleur d'un membre

72 douleur du rachis (cervical, dorsal, lombaire)

99 douleur pelvienne

118 céphalées

173 traumatisme des membres

175 traumatisme rachidien
249 prescrire des anti-inflammatoires non stéroïdiens
259 évaluation et prise en charge de la douleur aiguë
260 évaluation et prise en charge de la douleur chronique
261 évaluation et prise en charge de la douleur de l'enfant et du nourrisson
- En lien avec les contre-indications :
199 créatinine augmentée
268 consultation de suivi de grossesse normale (1 ^{er} – 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre)
- en lien avec les effets indésirables :
4 douleur abdominale
14 émission de sang par la bouche
42 hypertension artérielle
54 œdème localisé ou diffus
60 hémorragie aiguë
214 anomalie des indices erythrocytaires (taux d'hémoglobine, hématocrite)
217 baisse de l'hémoglobine
- en lien avec les précautions d'emploi
264 adaptation des traitements sur un terrain particulier (insuffisant rénal, insuffisant hépatique, grossesse, personne âgée...)
285 consultation de suivi et éducation thérapeutique d'un patient avec un antécédent cardiovasculaire
287 Consultation de suivi et éducation thérapeutique d'un patient insuffisant cardiaque
290 Suivi d'un patient en insuffisance rénale chronique
295 consultation de suivi gériatrique
348 suspicion d'un effet indésirable des médicaments ou d'un soin
* Mises en évidence sous cette forme dans le texte

Mécanisme d'action

- Propriétés analgésiques (posologie faible), antipyrétiques (posologie faible) et anti-inflammatoires (posologie plus forte)
- la diminution de la production des prostanoïdes en inhibant la cyclooxygénase (COX) avec deux isoenzymes :

o Cox-1, constitutive dans presque tous les tissus, catalyse la formation de prostaglandines impliquées dans la cytoprotection de la muqueuse gastrique et la préservation de la fonction rénale, ainsi que la production de thromboxane A₂ (TxA₂, vasoconstrictive et proagrégante) par les plaquettes ;

o Cox-2, essentiellement une isoenzyme inductible dans les états inflammatoires, conduit à la libération de prostaglandines ayant un rôle pathologique (fièvre, douleur, inflammation, prolifération cellulaire), mais aussi un rôle bénéfique dans divers processus (cicatrisation, fonction rénale, ovulation, etc.) et gouvernant la synthèse de prostacycline (PGI₂), vasodilatatrice et antiagrégante, par les cellules endothéliales.

- Les AINS non sélectifs inhibent de façon plus ou moins sélective Cox-1 et Cox-2. Les AINS sélectif de la Cox-2 ou coxibs exercent une inhibition préférentielle de Cox-2.
- AINS commercialisés comme antalgiques-antipyrétiques, à faible dose, en vente libre
- D'où Les effets indésirables des AINS centrés sur les complications digestives, rénales et cardiaques

Indications

- **Fièvre**: faible dose
- Les douleurs:

o **douleurs aiguës**: douleurs dentaires, **postopératoires**, **post-traumatiques**, **céphalées** ou migraines, coliques néphrétiques, pathologie ORL

o **douleurs chroniques** : affections rhumatologiques dégénératives (**douleur articulaire**, **douleur du rachis**), douleurs néoplasiques.

- l'inflammation : posologie plus forte

accès aigus microcristallins (goutte, chondrocalcinose), les pathologies abarticulaires, **douleurs rachidiennes** et **radiculaires** et les rhumatismes inflammatoires chroniques.

- AINS hors liste : AINS faiblement dosés, sans ordonnance, traitement symptomatique des affections douloureuses ou fébriles.

Contre-indications

- Allergie connue au médicament ou aux molécules apparentées.
- Ulcère gastroduodénal évolutif et antécédent d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (au moins deux épisodes objectifs).
- Asthme à l'aspirine et allergie croisée aux autres AINS (syndrome de Fernand-Vidal).
- Insuffisance rénale, insuffisance hépatocellulaire sévère, insuffisance cardiaque sévère.
- **grossesse** (à partir du 6^e mois pour les AINS et pendant toute la grossesse pour les coxibs) et allaitement.
- Maladies hémorragiques.
- Les coxibs et le diclofénac sont contre-indiqués en cas de cardiopathie ischémique avérée, d'artériopathie périphérique, d'antécédent d'accident vasculaire cérébral (dont accident ischémique transitoire). L'étoricoxib est également contre-indiqué en cas d'hypertension artérielle non contrôlée.

Effets indésirables

Tous les AINS exposent virtuellement aux mêmes complications . Mais l'incidence dépend de la nature de l'AINS, de sa posologie, ainsi que du **terrain** du malade et des médicaments associés

1. Effets indésirables digestifs

- les manifestations fonctionnelles digestives hautes fréquentes (dyspepsie, gastralgies, nausées)
- les ulcères gastroduodénaux et les complications d'ulcères : hémorragie digestive, perforation, moins fréquentes avec les coxibs.
- Les manifestations intestinales : ulcérations du grêle, du côlon souvent méconnues avec parfois des complications (perforation, hémorragie, anémie).

Facteurs de risque de complications digestives graves sous AINS

- **Sujet âgé** : âge > 65 ans.
- Antécédent d'ulcère gastroduodénal ou **d'hémorragie digestive** haute ou infection à *Helicobacter pylori*.
- Comorbidités sévères.
- AINS utilisés à posologie élevée ou association de deux AINS.
- Coprescription d'aspirine (même à faible dose à visée antiagrégante plaquettaire), d'anticoagulants, d'antiagrégants plaquettaires, de corticoïdes, d'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine .
- Affection inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde par exemple).
- maladie inflammatoire chronique de l'intestin active et antécédent de diverticulite

2. Complications rénales

- **Insuffisance rénale** aiguë fonctionnelle: surtout patients âgés ou en situation d'hypovolémie.

Les facteurs de risque sont :

- traitement par diurétique, inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste de l'angiotensine II ;
- déshydratation ;
- régime désodé ;
- **insuffisance cardiaque**.
- **HTA** par rétention hydrosodée
- **Insuffisance rénale chronique** (néphropathie tubulo-interstitielle chronique)

3. Complications cardiovasculaires

- Risque thrombotique artériel : thrombose artérielle, avec un risque plus important pour les coxibs et le diclofénac et à un moindre degré l'ibuprofène. Risque existant même avec une prescription de courte durée.
- **Insuffisance cardiaque** : surtout si antécédents de cardiopathie et chez les sujets âgés sous diurétiques.
- Risque thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires.

4. Complications allergiques

- Allergies cutanées (éruptions urticariennes, dermatoses bulleuses graves)
- Bronchospasme

5. Complications gynéco-obstétricales

- Activité tocolytique
- Fœtus : fermeture prématurée du canal artériel et une insuffisance rénale à partir du sixième mois de grossesse.

- Diminution de la fertilité

6. Effets indésirables divers

- Troubles neurosensoriels (céphalées, vertiges, acouphènes, etc.).
- Cytopénies
- Hépatite

Précautions d'emploi

1. Évaluation personnalisée du rapport bénéfice/risque (prise en compte de l'indication, du terrain, des comorbidités et des médicaments en cours).
2. Posologie la plus faible possible (effets indésirables dose-dépendants) et principes de l'analgésie multimodale pour diminution de dose
3. Prescription la plus courte possible.
4. Envisager des alternatives (paracétamol, corticoïdes) surtout chez les sujets âgés ou à risque.
5. Chez l'adolescent, les AINS destinés aux adultes peuvent être utilisés à partir de 15 ans.

Chez l'enfant > 3 à 4 ans : ibuprofène et acide tiaprofénique, dose à adapter au poids.

Chez le nourrisson : aspirine, dose à adapter au poids, à éviter si infection virale (grippe, varicelle)

6. Si facteur de risque digestif : coprescription d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à demi-dose.
7. Si **antécédent cardio-vasculaire** ou facteurs de risque cardio-vasculaire :
 - si antécédent de cardiopathie ischémique avérée, artériopathie des membres inférieurs, antécédent d'AVC ou AIT, insuffisance cardiaque congestive :
 - contre-indication aux coxibs et au diclofénac,
 - et AINS non sélectifs déconseillés ;
 - si facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, diabète, dyslipidémie, tabagisme) : prescription d'AINS prudente, seulement si nécessaire, avec surveillance ;
 - pour les patients sous traitement antiagrégant plaquettaire :
 - la prescription d'un AINS doit être évitée,
 - si elle est nécessaire, ne doit pas conduire à l'arrêt de l'antiagrégant.
8. La prescription d'AINS doit être évitée en cas **d'insuffisance rénale**, y compris avec les formes topiques cutanées.
9. Eviter les AINS à la phase aiguë d'une infection virale ou bactérienne.
10. Information du patient sur les principaux risques encourus et sur les risques de l'automédication (AINS vendus sans ordonnance comme antalgiques-antipyrétiques)
11. Recherche des éventuelles interactions médicamenteuses

Classe thérapeutique	Interactions
AINS	Ne pas associer deux AINS, y compris l'aspirine à dose anti-inflammatoire
Anticoagulant oral	Majoration du risque hémorragique <ul style="list-style-type: none"> – piroxicam et aspirine à dose anti-inflammatoire : association contre-indiquée – autres AINS : association déconseillée. Quand cette association est indispensable, elle nécessite une surveillance clinique étroite, voire biologique
Antiagrégant plaquettaire (y compris aspirine à dose antiagrégante)	Majoration du risque d'hémorragie digestive Les patients sous aspirine à dose antiagrégante plaquettaire doivent être avertis des risques de l'automédication avec l'aspirine ou un autre AINS
Antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)	Majoration du risque d'hémorragie digestive
Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) Diurétique, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)	Risque d'insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté)
Corticothérapie	Majoration du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale
Digoxine, Lithium, Aminoglycosides, Méthotrexate forte dose	Diminution de l'excrétion rénale du médicament (risque de toxicité)
Médicaments susceptibles de favoriser une hyperkaliémie (IEC, ARA II, héparines, ciclosporine, tacrolimus et triméthoprime en particulier diurétiques hyperkaliémants, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium)	

Modalités de surveillance

surveillance régulière clinique et biologique en cas de prescription prolongée :

- TA, poids, **œdème**, si antécédents ou facteurs de risque cardiovasculaire ou rénaux, ou traitement anti-hypertenseur
- Symptômes digestifs
- manifestations cutanées
- infection : une pathologie infectieuse sérieuse doit conduire à l'arrêt du traitement
- biologie : hémoglobine, débit de filtration glomérulaire, enzymes hépatiques, pro-BNP en fonction du contexte

Diurétiques : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec OIC-330-02-A

Diurétiques

Trois classes médicamenteuses

- Diurétiques de l'anse (exemple : *furosémide*)
- Diurétiques thiazidiques (exemple : *hydrochlorothiazide*)
- Diurétiques épargneurs de potassium (exemple : *amiloride*, *spironolactone*)

Mécanismes d'action

Diurétiques de l'anse

- Effet natriurétique par **inhibition du co-transporteur NKCC2** [*Na-K-Cl cotransporter*] au niveau de la **branche ascendante large de Henlé**
- Effets associés : perte rénale de calcium et de magnésium, perte rénale de potassium et alcalose métabolique

Diurétiques thiazidiques

- Effet natriurétique par **inhibition du transporteur NCC** au niveau du **tube contourné distal**
- Effets associés : altération des capacités de dilution, perte rénale de potassium, réduction de l'excrétion urinaire de calcium

Diurétiques épargneurs de potassium

Deux mécanismes d'action selon molécule :

- **Inhibition du canal sodium épithélial** (eNaC) (*amiloride*)
- **Antagoniste des récepteurs de l'aldostérone** (*spironolactone*)
- Effet associés : épargneur de potassium, acidose métabolique

Indications

Diurétiques de l'anse

- Œdèmes d'origine cardiaque, rénale (notamment syndrome néphrotique) ou hépatique (le plus souvent alors en association avec un diurétique épargneur de potassium)
- Insuffisance cardiaque
- Hypertension artérielle chez les patients insuffisants rénaux chroniques en cas de contre-indication aux diurétiques thiazidiques (notamment lorsque la clairance de la créatinine est < 30 ml/min).

Diurétiques thiazidiques

- Hypertension artérielle
- Œdèmes d'origine cardiaque, rénale ou hépatique (le plus souvent alors en association avec un diurétique épargneur de potassium)

Diurétiques épargneurs de potassium

- Inhibiteur eNaC (amiloride) : En association avec les diurétiques thiazidiques ou de l'anse, pour prévenir la déplétion potassique ; ascite et œdèmes des cirrhotiques

Antagoniste des récepteurs de l'aldostérone

- Hyperaldostéronisme secondaire à un traitement diurétique ou à un état œdémateux
- Hypertension artérielle essentielle et hypertension artérielle résistante (après utilisation d'une trithérapie antihypertensive validée à bonne dose et mesures hygiéno-diététiques)
- Insuffisance cardiaque stade III ou IV, en association avec un diurétique de l'anse, un inhibiteur de l'enzyme de conversion

	Diurétiques de l'anse	Thiazidiques	Anti-aldostérone	Pseudo anti-aldostérone
Chef de file	Furosémide	Hydroxy-chlorothiazide	Spironolactone	Amiloride
Site d'action	AH	TCD	TCD + TC	TCD + TC
Cible	NKCC	Co-ir Na ⁺ -Cl ⁻	R aux minéralocorticoïdes	ENaC
Natriurèse	15% - 25%	5%	2-3%	2-3%
[Na ⁺] _{ur}	↑	↑	↑	↑
[K ⁺] _{ur}	↑	↑	↓	↓
[H ⁺] _{ur}	↑	↑	↓	↓
[Ca ²⁺] _{ur}	↑	↓	=	=
EL _{ur}	Ototoxicité Hyperuricémie	Hyperuricémie	Effets hormonaux	Troubles gastro-intestinaux
		→ Hypokaliémiant		→ Hyperkaliémiant
	→ Complications hydroélectrolytiques			

Diurétiques

- Thérapeutique adjuvante de la myasthénie pour réduire les besoins en potassium

Effets indésirables

Diurétiques de l'anse et thiazidiques

- Hypokaliémie, alcalose métabolique, hyponatrémie, hyperuricémie, déplétion volémique
- Intolérance au glucose, augmentation des triglycérides
- Réaction immuno-allergique
- Acouphènes, surdité (diurétiques de l'anse)
- Hypercalcémie (diurétiques thiazidiques), hypomagnésémie (diurétiques de l'anse)

Diurétiques épargneurs de potassium

- Hyperkaliémie, acidose métabolique
- Gynécomastie, impuissance, irrégularité menstruelle, troubles de la libido (antagonistes des récepteurs de l'aldostérone non spécifiques)
- Réaction immuno-allergique

Interactions médicamenteuses

Avec les diurétiques de l'anse et thiazidiques

- Médicaments allongeant l'**intervalle QT** (risque de torsade de pointe)
- **Lithium** : risque d'augmentation de la lithémie
- Anti-inflammatoire non stéroïdiens, bloqueurs du système rénine angiotensine : risque d'insuffisance rénale aiguë

Avec les diurétiques épargneurs de potassium

- Médicaments **hyperkaliémants** (ciclosporine, tacrolimus, bloqueurs du système rénine angiotensine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, triméthoprime), en particulier chez le patient diabétique et/ou insuffisant cardiaque chez qui le risque d'hyperkaliémie est plus élevé
- **Lithium** : risque d'augmentation de la lithémie
- **Anti-inflammatoire non stéroïdiens, bloqueurs du système rénine angiotensine** : risque d'insuffisance rénale aiguë

Contre-indications

Diurétiques de l'anse

- Hypersensibilité
- Obstruction sur les voies urinaires, hypokaliémie, hypovolémie
- Hépatite aiguë, insuffisance hépatocellulaire sévère (furosémide)
- Grossesse allaitement

Diurétiques épargneurs de potassium

- Hypersensibilité, hyperkaliémie, insuffisance rénale sévère ou aiguë, grossesse, allaitement

Modalités de surveillance

- Clinique, poids, état d'hydratation, pression artérielle, hypotension orthostatique, pli cutané
- Biologique : kaliémie, natrémie, créatininémie, calcémie chez certains patients sous thiazidiques, acide urique
- ECG si hypo ou hyperkaliémie

Causes d'échec

- Œdèmes réfractaires : hypoalbuminémie sévère, insuffisance cardiaque
- Hypertension : nécessité d'une multi-thérapie anti-hypertensive

Bêta-bloquants : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec OIC-330-03-A

Bêta-bloquants/ connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec

Mécanismes d'action

Les β -bloquants sont des antagonistes compétitifs des récepteurs β -adrénergiques, classés en fonction de leur sélectivité relative pour les récepteurs β_1 et β_2 . Certains β -bloquants possèdent une activité sympathomimétique intrinsèque ; leur permettant de limiter leur effet bradycardisant au repos et les risques d'aggravation des phénomènes de Raynaud.

Voie systémique

Bêta-bloquants cardiosélectifs

Sans activité sympathomimétique intrinsèque

Aténolol ; Aténolol ; Bétaxolol ; Bisoprolol ; Métoprolol ; Esmolol ; Nébivolol

Avec activité sympathomimétique intrinsèque

Acébutolol ; Céliprolol

Bêta-bloquants non cardiosélectifs

Sans activité sympathomimétique intrinsèque

Propranolol ; Nadolol ; Sotalol ; Tertatolol ; Timolol ; Labétalol ; Carvédilol*

Avec activité sympathomimétique intrinsèque

Oxyprénolol ; Cartéolol ; Pindolol

Collyres (antiglaucmateux)

Bétaxolol ; Cartéolol ; Métipranolol ; Timolol ; Lévocabunolol

* le sotalol est un β -bloquant non sélectif particulier, prolongeant le potentiel d'action cardiaque en inhibant IKr et allongeant l'intervalle QT. Il est utilisé comme antiarythmique.

Indications

Cardiovasculaires

- Angor, infarctus du myocarde
- Troubles du rythme auriculaires et ventriculaires
- Insuffisance cardiaque : pour le métoprolol, bisoprolol, carvédilol et nébivolol. Le traitement est initié à faible dose, puis augmenté progressivement
- Hypertension artérielle : Par rapport aux autres médicaments antihypertenseurs, les β -bloquants sont équivalents dans la prévention des événements cardiovasculaires majeurs, mais ont une efficacité moindre dans la prévention de l'AVC. Les β -bloquants ne représentent plus une thérapeutique de première ligne dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle. Ils sont utilisés en première intention chez les patients hypertendus présentant une coronaropathie, en post- infarctus du myocarde, dans l'insuffisance cardiaque ou encore en cas de nécessité de contrôle de la fréquence cardiaque.
- Cardiomyopathie hypertrophique

Autres indications

- Glaucome chronique à angle ouvert, en première intention (administration locale sous forme de collyre).
- Migraine : traitement de fond en première intention (métoprolol, propranolol).
- Thyrotoxicose : traitement adjuvant
- Traitement des manifestations somatiques de l'anxiété
- Traitement préventif des ruptures de varices œsophagiennes

Effets indésirables

- Asthénie, bradycardie, refroidissement des extrémités et phénomène de Raynaud, fréquents
- Insomnies et cauchemars, fréquents. Les β -bloquants ne sont pas responsables d'épisodes dépressifs.
- Troubles de conduction atrioventriculaires, rares
- Bronchoconstriction, rare
- Prolongation/masquage des hypoglycémies chez les diabétiques sous sulfamides ou insuline, rare.
- Risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque, rare.

- Psoriasis, exceptionnel
- Effet rebond à l'arrêt brutal du traitement : tachycardie, hypertension artérielle, sueurs, nervosité. En pratique, diminution progressive des doses jusqu'à l'arrêt du traitement.
- Après administration sous forme de collyre, une absorption par les muqueuses oculaire et nasale est possible, pouvant entraîner les effets indésirables ci-dessus.

Interactions médicamenteuses

Interactions principalement pharmacodynamiques.

Contre-indications

- Bronchopneumopathie chronique obstructive et asthme. Cependant, la balance bénéfice/risque des β -bloquants cardiosélectifs à doses progressives chez ces patients en cas de maladie coronaire est positif au prix d'une iatrogénie.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée
- Bradycardie et blocs auriculoventriculaires de deuxième et troisième degrés non appareillés
- Angor de Prinzmetal
- Phénomène de Raynaud sévère
- Dans l'artériopathie des membres inférieurs modérée, la balance bénéfice/risque est favorable pour les β -bloquants cardiosélectifs
- Hypotension artérielle

Modalités de surveillance

Clinique

Médicaments du système rénine-angiotensine : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec OIC-330-04-A

Médicaments du système rénine-angiotensine: connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec

Médicaments du système rénine-angiotensine

Deux classes médicamenteuses

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), DCI « -pril » ou « -prilate »
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, DCI « -sartan »

Mécanisme d'action (schéma)

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

- Inhibent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II
- Augmentent les concentrations de bradykinine



Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

- Inhibiteurs compétitifs des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II

Indications

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

- TOUS : Hypertension artérielle
- La majorité : Insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique
- Certains : Néphropathie glomérulaire protéinurique
- Certains : Post-infarctus du myocarde récent
- Ramipril : Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients athéromateux ou diabétiques avec facteurs de risque

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

- TOUS : Hypertension artérielle
- Candésartan, losartan et valsartan : Insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique en cas de contreindication ou intolérance aux IEC
- Irbésartan, losartan : Néphropathie diabétique protéinurique avec HTA

- Valsartan : Post-infarctus du myocarde récent
- Telmisartan : Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients athéromateux ou diabétiques avec atteinte d'organe cible

Effets indésirables

Communs

- Hypotension orthostatique ou non, fréquent, attention aux premières prises
- Hyperkaliémie, rare, le plus souvent en cas d'insuffisance rénale
- Insuffisance rénale aiguë, rare, réversible
- Œdème angioneurotique, rare, plus fréquente sous IEC (0,1 à 0,5 %)
- Foetotoxicité, très grave, exceptionnel (grossesse contreindication absolue)

Plus spécifiques des IECs

- Toux sèche, fréquent (5-20 % sous IEC), cesse après arrêt du traitement

Interactions médicamenteuses

- Sels de potassium, association déconseillée, risque d'hyperkaliémie
- Diurétiques épargneurs potassiques, risque d'hyperkaliémie, association déconseillée sauf pour spironolactone et éplérénone dans l'insuffisance cardiaque. Dans ce dernier cas, association sous contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale.
- Lithium, association déconseillée, risque d'augmentation de la lithémie par augmentation de la réabsorption tubulaire proximale
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : association déconseillée, risque majoré d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie
- Diurétiques de l'anse et thiazidiques, précaution d'emploi, risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale aiguë en cas de déplétion hydrosodée

Contre-indications

- Grossesse et allaitement : contre-indication absolue des deux classes.
- Sténose bilatérale des artères rénales.
- Oedème angioneurotique avec les IEC
- L'insuffisance rénale n'est pas une contre-indication, mais nécessite des précautions d'emploi (surveillance tensionnelle, fonction glomérulaire et kaliémie)

Modalités de surveillance

- En cas d'activation du système rénine-angiotensine, risque important d'hypotension artérielle sévère, imposant la correction des facteurs associés et la prescription de doses modérées et progressives, sous surveillance clinique (pression artérielle) et biologique (kaliémie, créatininémie) : les situations classiques sont l'insuffisance cardiaque, le traitement intensif par diurétiques, les régimes désodés sévères, les états d'hypovolémie, les diarrhées ou vomissements.
- Chez les patients dont la fonction rénale dépend majoritairement de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, il existe un risque d'hypotension artérielle sévère et d'insuffisance rénale aiguë : les situations classiques sont l'insuffisance cardiaque congestive sévère, une atteinte rénale sous-jacente ou la rare sténose bilatérale des artères rénales.
- La majorité de ces médicaments est éliminée de façon prédominante par excrétion rénale : par conséquent, en cas d'insuffisance rénale, la posologie sera adaptée à la fonction glomérulaire et la surveillance biologique (kaliémie, créatininémie) sera rapprochée.
- Anesthésie : l'interruption du traitement est recommandée la veille de l'intervention, du fait du risque de majoration du risque d'hypotension artérielle.
- L'injection de produits de contraste iodés majore le risque d'insuffisance rénale aiguë et il est conseillé d'interrompre le traitement 24 heures avant.

Antagonistes des canaux calciques : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec OIC-330-05-A

Inhibiteurs des canaux calciques: connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions

médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec

Ces médicaments sont couramment appelés « inhibiteurs calciques », « calcium-bloqueurs » ou « antagonistes calciques », mais le terme le plus exact est « inhibiteurs des canaux calciques »

Classes médicamenteuses

- Inhibiteurs calciques à effet mixte cardiaque et vasculaire : Vérapamil et diltiazem
- Dihydropyridines à effet vasculaire prédominant ; DCI « -dipine » : exemple amlodipine, nifédipine, nicardipine.

Mécanisme d'action

Les inhibiteurs calciques se lient aux canaux calciques de type L cardiaques et/ou vasculaires membranaires. Cette liaison entraîne une diminution du flux calcique entrant dans le cardiomyocyte (effet inotrope, dromotrope et chronotrope négatif) et/ou dans la cellule musculaire lisse (vasodilatation périphérique, coronaire et cérébrale).

Indications

- Hypertension artérielle, en première intention
- Angor stable
- Vérapamil et diltiazem : Tachycardies jonctionnelles paroxystiques et certains troubles du rythme supraventriculaires
- Vérapamil : Post-infarctus en cas de contreindication aux bêta-bloquants
- Nifédipine : traitement symptomatique du phénomène de Raynaud
- Nimodipine : prévention des déficits neurologiques par vasospasme cérébral après hémorragie méningée

Effets indésirables

Dihydropyridines et moins fréquemment vérapamil et diltiazem

- Flushes, céphalées
- Oedèmes périphériques

Spécifiques au vérapamil et diltiazem

- Bradycardie, troubles de conduction
- Insuffisance cardiaque

Interactions médicamenteuses

Dihydropyridines

Eviter le jus de pamplemousse responsable de surdosage.

Vérapamil et diltiazem

- Interactions pharmacocinétiques : Ce sont des inhibiteurs du CYP3A4/5, responsables de multiples interactions médicamenteuses (atorvastatine et simvastatine, ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, dérivés de l'ergot de seigle, dabigatran, ...)
- Interactions pharmacodynamiques : associations contre-indiquées avec les beta-bloquants, médicaments bradycardisants, antiarythmiques, ...

Contre-indications

Vérapamil et diltiazem

- Insuffisance cardiaque
- Bradycardie, dysfonction sinusale et blocs auriculoventriculaires des deuxième et troisième degrés non appareillés
- Syndrome de Wolff-Parkinson-White
- Hypotension artérielle

Modalités de surveillance

Clinique

Anti-agrégants plaquettaires : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec OIC-330-06-A

Mécanismes d'action

Molécule	Mécanisme d'action	Réversibilité	Durée d'action
----------	--------------------	---------------	----------------

Acide acétylsalicylique (AAS)	Inhibition de l'activation plaquettaire par l'inhibition de la synthèse du thromboxane A2	Irréversible	> 5 jours
Thiénopyridines Clopidogrel Prasugrel	Inhibition de la voie d'activation plaquettaire dépendant de l'ADP (antagoniste des récepteurs P2Y12)	Irréversible	> 5 jours
Ticagrélor	Inhibition de la voie de l'ADP (antagoniste des récepteurs P2Y12)	Réversible	4 jours

Indications

Molécule	Indications	Contre-indication
AAS	Syndrome coronarien aigu (SCA) en phase aigüe (en association) Post-SCA (en monothérapie) Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVC) athérothrombotiques Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)	Ulcère gastroduodéal évolutif
Clopidogrel	SCA phase aigüe, en association Prévention secondaire des AVC ischémiques athérothrombotiques AOMI	Insuffisance hépatique sévère
Prasugrel	SCA phase aigüe, en association avec AAS	Antécédent d'AVC ou d'AIT, insuffisance hépatique sévère
Ticagrélor	SCA phase aigüe, en association avec abciximab	Antécédent d'hémorragie intracrânienne, insuffisance hépatique modérée à sévère

Effets secondaires

Molécules	Effets indésirables
Toutes	Risque hémorragique
AAS	Ulcères gastroduodénaux, réaction d'hypersensibilité dont asthme, baisse d'acuité auditive
Clopidogrel	Cytopénie, purpura thrombocytopénique thrombotique, dyspepsie, dysgueusie, confusion
Prasugrel	Purpura thrombocytopénique thrombotique
Ticagrélor	Dyspnée, bradycardie, augmentation de la créatinine, confusion, hyperuricémie, paresthésie

Interactions médicamenteuses

Molécules	Interactions pharmacodynamiques	Interactions pharmacocinétiques
Aspirine	Autre antiagrégant Héparines Fibrinolytiques Anticoagulants oraux directs AVK AINS Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	Non significatives
Clopidogrel	Autre antiagrégant Héparines Fibrinolytiques Anticoagulants oraux directs AVK AINS Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	Inhibiteurs du CYP450 (CYP2C19) fluconazole, inhibiteurs des protéases, ésoméprazole, oméprazole)
Prasugrel	Autre antiagrégant Héparines Fibrinolytiques Anticoagulants oraux directs AVK AINS Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	Non significatives

Ticagrélor	Autre antiagrégant Héparines	
	Fibrinolytiques	Inhibiteurs du CYP450 et des P-glycoprotéines Azolés, inhibiteurs des protéases, erythromycine, clarithromycine, amiodarone, quinidine, naproxène
	Anticoagulants oraux directs	
	AVK	Inducteurs du CYP450 et des P-glycoprotéines
	AINS Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	Rifampicine, anticomitiaux (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine), millepertuis

Modalités de surveillance

Surveillance clinique

- Observance
- Tolérance : signe de saignement
- Efficacité : absence de récidence d’évènement cardiovasculaire ou cérébrovasculaire par mécanisme athérothrombotique

Surveillance biologique

Pas de surveillance spécifique pour dépister une toxicité, contrôle de la crase sanguine éventuelle (plaquettes)

Principales causes d'échec

Propriétés intrinsèques de la molécule (réduction du risque partielle de récidence)

Inobservance

Contrôle insuffisant des autres facteurs de risque cardiovasculaire

Autres causes de maladie vasculaire occlusive (embolie, dissection...)

Héparines : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec OIC-330-07-A

Mécanismes d'action

Classe	Molécules	Action	Elimination	Administration
Héparine non fractionnée	Héparine sodique Héparine calcique	Renforcement action de l'ATIII : inhibition IIa = Xa	Système réticuloendothélial	IV SC
Héparine de bas poids moléculaire	Daltéparine Enoxaparine Tinzaparine Nadroparine Daparanoïde	Renforcement action de l'ATIII : inhibition Xa > IIa	Rénale	SC
Pentasaccharide de synthèse	Fondaparinux	Plus petite séquence de l’héparine capable de se lier à l'ATIII, inhibiteur direct du Xa	Rénale	SC

Indications

Molécules	Indications AMM	Commentaire
Héparine sodique	<ul style="list-style-type: none"> · TVP · EP · Syndrome coronarien aigu · Embolie artérielle extracérébrale · Prévention des accidents thromboemboliques artériels en cas de cardiopathie emboligène, de thérapeutique endovasculaire et de chirurgie vasculaire artérielle, · Prévention de la coagulation du circuit de dialyse 	En pratique, utilisation dans les situations à risque hémorragique, ou EP avec thrombolyse
Héparine calcique	<ul style="list-style-type: none"> · TVP · EP 	En pratique, utiliser uniquement en cas d’insuffisance rénale (DFG<30 mL/min)

	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome coronarien aiguë • Embolie artérielle extracérébrale • Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie et pour une affection médicale aiguë 	
Enoxaparine	<ul style="list-style-type: none"> • TVP • EP • Syndrome coronarien aiguë • Maladie thromboembolique veineuse associée au cancer • Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie et pour une affection médicale aiguë 	<p>HBPM de référence dans les essais</p> <p>En pratique, parfois utilisé hors AMM à la place des héparines non fractionnées dans les thromboses artérielles extracérébrales, les thrombophlébites cérébrales, les thromboses veineuses intracérébrales</p> <p>En cas d'insuffisance rénale sévère ($15 \leq \text{DFG} < 30 \text{ mL/min}$) réduction de posologie à 100 UI/kg/jour en une injection pour le traitement curatif</p> <p>Contre-indication en cas insuffisance rénale avec $\text{DFG} < 15 \text{ mL/min}$ pour le traitement curatif.</p> <p>Indication possible en prophylaxie si DFG entre 15-30 mL/min</p>
Daltéparine	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie et pour une affection médicale aiguë • Prévention de la coagulation du circuit de dialyse • Maladie thromboembolique veineuse associée au cancer 	<p>HBPM de référence dans les essais pour la maladie thromboembolique veineuse associée au cancer</p> <p>Posologie spécifique dans le cancer</p> <p>Contre-indication en cas insuffisance rénale sévère ($\text{DFG} < 30 \text{ mL/min}$)</p>
Nadroparine	<ul style="list-style-type: none"> • TVP • EP • Syndrome coronarien aiguë • Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie 	<p>Contre-indication en cas insuffisance rénale sévère ($\text{DFG} < 30 \text{ mL/min}$)</p>
Tinzaparine	<ul style="list-style-type: none"> • TVP • EP • Maladie thromboembolique veineuse associée au cancer 	<p>Prescription possible jusqu'à un $\text{DFG} 20 \text{ mL/min}$</p>
Dapanaroïde	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement anticoagulant en cas thrombopénie induite par l'héparine 	<p>Adaptation impérative d'un test d'hémostase spécifique</p>
Fondaparinux	<ul style="list-style-type: none"> • TVP • EP • Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie et pour une affection médicale aiguë • Thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs 	<p>Posologie spécifique chez les obèses et les faibles poids</p> <p>Contre-indication en cas insuffisance rénale sévère ($\text{DFG} < 30 \text{ mL/min}$)</p> <p>Peu utilisé en prophylaxie (augmentation du risque hémorragique par rapport aux HBPM)</p>

Interactions médicamenteuses

Les interactions sont d'ordre pharmacodynamique avec les autres médicaments ayant une action sur la coagulation

- Fibrinolytiques
- Antivitamines K
- Anticoagulants oraux directs
- Aspirine, clopidogrel et autres anti-agrégants
- Inhibiteur de la recapture de la sérotonine
- AINS (piroxicam notamment)
- Corticoïdes à forte dose

Effets indésirables

Pour toutes les héparines ou assimilées

- Saignements, tout site possible

Pour toutes les héparines

- Ostéoporose
- Thrombocytose
- Hépatite
- Hyperkaliémie
- Hyperéosinophile

Pour le fondaparinux

- Hépatite
- Troubles gastro-intestinaux

- Œdèmes périphériques

Thrombopénie induite par l'héparine de type 2

- Réaction immunologique entre la protéine membranaire PF4 plaquettaire et l'héparine
- Précipitation des plaquettes intravasculaires
- Thrombose artérielle et veineuse (maladie des thrombus blancs), parfois précédée par une réaction au point d'injection ou réaction systémique
- Typiquement entre J4-J14, mais forme précoce possible en cas d'exposition aux héparines antérieures
- Diminution des plaquettes >50% ou <100 G/L (souvent >20 G/L)
- Effet indésirable rare mais grave (mortalité >10%)
- Maladie rare : HNF (>1%) > HBPM (0,1-1%) > daparanoïde (10% de réaction croisée en cas de TIH) > fondaparinux (très exceptionnelle)
- Plus fréquentes en situations chirurgicales (y compris césarienne) ou en cas de cancer
- Risque de thrombose supérieur à celui d'hémorragie : arrêt de l'héparine et introduction d'un autre anticoagulant (daparanoïde, argotran)
- Score de probabilité clinique de TIH : score 4T (thrombopénie >20 G/L, timing, thrombose, autres causes de thrombopénie)

Réaction au point d'injection

Allergie (douleur, érythème, purpura)

Modalités de surveillance

Surveillance clinique

- Tolérance : signe de saignement, réaction aux points d'injection (allergie, nécrose locale, douleur...)
- Efficacité : signe de thrombose en fonction de l'indication

Surveillance biologique

Surveillance des plaquettes

- risque faible : absence de surveillance de plaquette
- risque intermédiaire : une à deux fois par semaine J4-J14 puis une fois par semaine pendant un mois
- risque fort : deux à trois fois par semaine J4-J14 puis une fois par semaine pendant un mois

	Contexte	Schéma	Faible	Intermédiaire	Elevé
HNF	Chirurgie	Prophylactique ou curatif			+
	Médical/obstétrical	Curatif			+
	CEC, EER, ECMO, CPIA				+
	Médical/obstétrical	Prophylactique		+	
HBPM	Chirurgie	Prophylactique ou curatif		+	
	Cancer	Prophylactique ou curatif		+	
	Médical/obstétrical	Prophylactique ou curatif	+		

HNF : héparine non fractionnée ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; EER : épuration extrarénale ; CEC : circulation extra-corporelle ; ECMO : extracorporeal membrane oxygénation ; CPIA : contre pulsion intra aortique

Surveillance biologique des autres paramètres

TCA

- Héparine sodique : tous les jours ou à H4 après toute modification de posologie
- Héparine calcique : à H4 si trois injections, à H8 si trois injections

Anti-Xa (H4 après injection)

- Héparines non fractionnées : uniquement si anomalie du TCA
- HBPM : non systématique, en cas de situations extrêmes (fonction rénale limite, poids extrême)

Fonction rénale

- HBPM : dans les situations à risque (insuffisance rénale modérée, risque de dégradation de la fonction rénale [association à des médicaments néphrotoxiques, sepsis...])

Hémoglobine

- En cas de situation à haut risque hémorragique

Principales causes d'échec

Par ordre de fréquence décroissante, facteur influençant la récurrence ou la survenue de thrombose :

- Limite du bénéfice des héparines (réduction incomplète du risque de thrombose, notamment dans la maladie thromboembolique veineuse associée au cancer)

- Thrombopénie induite par l'héparine
- Inadéquation entre la galénique/posologie et les poids extrêmes
- Inobservance, notamment en cas d'intolérance aux injections
- Erreur diagnostique : imagerie thoracique (HTAP post-embolique, tumeur intravasculaire, embol non cruorique...), échographie (hématome, structure nerveuse...)

Anticoagulants oraux (anti-vitamine K (AVK) et anticoagulants oraux directs (AOD)) : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec OIC-330-08-A

Mécanismes d'action

Molécules	Action	Délai d'action	Mécanisme d'action
Apixaban, rivaroxaban	Direct	1-2 heures	Inhibition du facteur Xa
Dabigatran	Direct	1-2 heures	Inhibition de la thrombine
Acénocoumarol, fluidione, warfarine	Indirecte	2-3 jours	Inhibition de la carboxylation des facteurs vitamine K dépendants (prothrombine II, proconvertine VII, facteur hémophilique B IX, facteur Stuart X)

Indications

Molécules	Indications AMM	Non-indication/contre-indication
Apixaban, rivaroxaban	Prévention de la maladie thromboembolique veineuse dans la chirurgie programmée de la hanche ou du genou Embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde proximale Fibrillation atriale non valvulaire	Fibrillation atriale sur rétrécissement mitral Valve mécanique Thrombose veineuse intra-abdominale Thrombose veineuse des membres supérieurs Thrombose artérielle SAPL Insuffisance rénale (DFG <30 mL/min), insuffisance hépatocellulaire, hémorragie avérée ou haut risque hémorragique
Dabigatran	Prévention de la maladie thromboembolique veineuse dans la chirurgie programmée de la hanche ou du genou Fibrillation atriale non valvulaire	Embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde proximale Fibrillation atriale sur rétrécissement mitral Valve mécanique Thrombose veineuse distale Thrombose veineuse intra-abdominale Thrombose veineuse des membres supérieurs Thrombose artérielle SAPL Insuffisance rénale (DFG <30 mL/min), insuffisance hépatocellulaire, hémorragie avérée ou haut risque hémorragique

Coumariniques Acénocoumarol, warfarine	Cardiopathies emboligènes, y compris la FA, les complications thrombo-emboliques de l'IDM et les valves mécaniques Embolie pulmonaire et /ou thrombose veineuse profonde proximale, en relais des héparines	Contre-indication en cas d'insuffisance hépatique sévère
Indane-diones Fluindione En pratique, seule la warfarine est utilisée en première intention (risque immunoallergique de la fluindione, demi-vie courte de l'acénocoumarol)	Par usage (hors AMM) toute thrombose artérielle ou veineuse en relais des héparines en cas de contre-indications des AOD	

Effets indésirables

Pour toutes les molécules

- Hémorragie, tout site possible

Propres aux coumariniques

- Intolérances gastro-intestinales (gastralgie, vomissements, diarrhée)

Propres aux indane-diones

- Réaction immunologique (néphrite tubulo-interstitielle, éruption, fièvre, hépatite, aplasie)

Propres aux AOD

- Hépatite
- Thrombopénie
- Hypersensibilité dont éruption cutanée

Propre au rivaroxaban

- Agranulocytose

Propre à l'apixaban

- Alopécie

Propre au dabigatran

- Troubles digestifs

Interactions médicamenteuses

Molécules	Interactions pharmacodynamiques	Interactions pharmacocinétiques	Commentaires
Apixaban	Majeures Héparines Fibrinolytiques Autres AOD, AVK Non majeures Antiagrégants AINS Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine Corticoïdes (ulcères, fragilité vasculaire)	Inhibiteurs du CYP450 et des P-glycoprotéines Azolés, inhibiteurs des protéases, érythromycine, clarithromycine, amiodarone, quinidine, naproxène Inducteurs du CYP450 et des P-glycoprotéines Rifampicine, anticomitiaux (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine), millepertuis	
Rivaroxaban	Majeures Héparines Fibrinolytiques Autres AOD, AVK Non majeures Antiagrégants AINS Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine Corticoïdes (ulcères, fragilité vasculaire)	Inhibiteurs du CYP450 et des P-glycoprotéines Azolés, inhibiteurs des protéases, érythromycine, clarithromycine, amiodarone, quinidine, naproxène Inducteurs du CYP450 et des P-glycoprotéines Rifampicine, anticomitiaux (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine), millepertuis	
Dabigatran	Majeures Héparines	Inhibiteurs des P-glycoprotéines	

	Fibrinolytiques Autres AOD, AVK Non majeures Antiagrégants AINS Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine Corticoïdes (ulcères, fragilité vasculaire)	Amiodarone, vérapamil, quindine, tacrolimus, erythromycine, clarythromycine, naproxène, Inducteurs des P-glycoprotéines Rifampicine, anticomitiaux (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine), millepertuis	
AVK	Majeures Héparines Fibrinolytiques AOD Non majeures Antiagrégants AINS Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine Corticoïdes (ulcères, fragilité vasculaire)	Augmentation de l'INR · Médicaments se liant à l'albumine (antibiotiques, morphine, AINS, statines, fibrates, azolés, paracétamol 4g/j...), corticoïdes · Inhibition des cytochromes : allopurinol, cimétidine, amiodoraone, riséofulvine, levothyroxine Diminution de l'INR : Inducteurs des cytochromes · Millepertuis · Azathioprine · Anticonvulsivants · inhibiteur de protéase · Rifampicine	En pratique, faire réaliser une INR 2-3 jours après toute modification de l'ordonnance

Modalités de surveillance

Surveillance clinique

- Observance (notamment pour les OAD)
- Tolérance : signe de saignement
- Efficacité : signe de thrombose en fonction de l'indication

Surveillance biologique

AOD

- Fonction rénale (créatinine)
- Fonction hépatique (ASAT, ALAT, gammaGT)

AVK

- INR (au minimum une fois par mois)
- Fonction rénale (créatinine et calcul du DFG) en cas de co-prescription ou prescription de fluindione
- Fonction hépatique (ASAT, ALAT, gammaGT)
- La tolérance biologique est réalisée sur l'hémogramme (recherche d'anémie).

Principales causes d'échec

Par ordre de fréquence décroissante, facteur influençant la récurrence ou la survenue de thrombose :

- Limite du bénéfice des anticoagulants (réduction incomplète du risque de thrombose, notamment dans la FA et la prévention en milieu orthopédique)
- Observance (notamment pour les AOD), souvent surestimée (dosage des AOD possibles)
- Interaction médicamenteuse (exemple inducteur enzymatique)
- Autres mécanismes (exemple dissection dans les AVC)
- Thrombophilie majeure (syndrome des anticorps antiphospholipides, thrombose paranéoplasique)
- Erreur diagnostique

Benzodiazépines : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec OIC-330-09-A

Voir ITEM 74

Inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec OIC-330-10-A

Voir ITEM 74

Antipsychotiques : : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec OIC-330-11-A

Voir ITEM 74

Antiépileptiques : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec OIC-330-12-A

Classes médicamenteuses

Classiquement, on classe les différents antiépileptiques selon **deux voire trois générations**, en différenciant notamment les antiépileptiques mis sur le marché jusqu'aux années 1970 et ceux disponibles à compter des années 1990 :

- Antiépileptiques de **première génération** : *phénobarbital, phénytoïne, primidone, éthosuximide, carbamazépine, acide valproïque* et plus accessoirement les *benzodiazépines*.
- Antiépileptiques de **deuxième et troisième génération** : *vigabatrine, oxcarbazépine, lamotrigine, felbamate, gabapentine, tiagabine, topiramate, lévétiracétam, prégabaline, stiripentol, zonisamide, rufinamide, lacosamide, eslicarbazépine, pérampantel, brivaracétam*.

Ces nombreux antiépileptiques de **deuxième et troisième génération** ont été développés pour un usage initial en association afin de répondre aux enjeux des **épilepsies pharmaco-résistantes**. Pour certains de ces médicaments, une utilisation en **monothérapie** a pu être accordée dans un deuxième temps.

Mécanismes d'action

Les antiépileptiques agissent essentiellement en **limitant l'hyperexcitabilité** qui favorise le déclenchement des crises. Ces effets résultent notamment d'une action sur les **canaux ioniques** impliqués dans l'**hyperexcitabilité** ou sont consécutifs au rétablissement de la **balance GABA / Glutamate**.

On dénombre **plusieurs mécanismes d'action** dont certains sont communs à de nombreux antiépileptiques :

- **Blocage** des **canaux** impliqués dans la **neurotransmission** :
 - Le **blocage** des **canaux sodiques voltage-dépendants** constitue le principal mécanisme commun à de nombreux médicaments antiépileptiques (*acide valproïque, phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine, lamotrigine, felbamate, topiramate, zonisamide, rufinamide, lacosamide, eslicarbazépine*).
 - Le **blocage** des **canaux calciques de type P/Q** (*gabapentine, prégabaline*), des **canaux calciques T** (*acide valproïque, éthosuximide, zonisamide*), ou des **canaux potassiques** (*lévétiracétam*) est sans doute un peu plus accessoire.
- **Réduction** du **tonus glutamatergique** par l'**inhibition de la protéine vésiculo-synaptique 2A** (*lévétiracétam, brivaracétam*) ou par **antagonisme des récepteurs au glutamate** (*felbamate, topiramate, pérampantel, phénobarbital*).
- **Renforcement** du **tonus GABAergique** de manière directe (*acide valproïque, gabapentine*) ou via des **agonistes du récepteur GABA-A** (*phénobarbital, benzodiazépines, topiramate, felbamate*), des **inhibiteurs de la GABA transaminase** (*vigabatrine, stiripentol*) ou des **inhibiteurs de la recapture du GABA** (*tiagabine, stiripentol*).

On constate que la plupart des médicaments sont susceptibles d'exercer un effet antiépileptique par le biais de la modulation de plusieurs cibles.

Indications

Le choix du traitement s'effectue en tenant compte du profil d'activité de la molécule, du type syndromique de l'épilepsie et des contre-indications éventuelles au regard du patient. A titre d'exemple, l'acide valproïque est particulièrement efficace dans les épilepsies généralisées alors que la carbamazépine a une activité maximale dans les épilepsies partielles. La prescription de certains de ces antiépileptiques relève d'une prise en charge spécialisée notamment lors de l'association de plusieurs médicaments ou de la prescription de médicaments à risque et ce en particulier dans le cadre des épilepsies partielles pharmaco-résistantes ou de syndromes épileptiques spécifiques.

Antiépileptiques à spectre large <i>Épilepsies généralisées et partielles</i>	Antiépileptiques à spectre étroit <i>Épilepsies partielles avec ou sans généralisation</i>
Acide valproïque Benzodiazépines	Carbamazépine Phénytoïne

Pérampanel	Gabapentine
Phénobarbital	Prégabaline
Lamotrigine	Lacosamide
Lévétiracétam	Oxcarbazépine
Topiramate	Eslicarbazépine
Zonisamide	Tiagabine
Rufinamide	Vigabatrine
Felbamate	

Les benzodiazépines, notamment le clonazépam, constituent plutôt des médicaments à usage ponctuel, en particulier à l'occasion d'un état de mal épileptique. Dans ce cadre particulier, les traitements de deuxième intention consistent en l'administration par voie injectable de fosphénytoïne, d'acide valproïque, de phénobarbital ou de lévétiracétam.

Certains médicaments antiépileptiques ont par ailleurs des indications dans d'autres domaines. Ces indications concernent en particulier les douleurs neuropathiques (prégabaline, gabapentine, carbamazépine), le traitement de fond de la migraine (topiramate) ou encore la régulation des troubles de l'humeur au cours de la maladie bipolaire (acide valproïque, carbamazépine, lamotrigine).

Effets indésirables et contre-indications

Tous les antiépileptiques possèdent des **effets dose-dépendants** sur le système nerveux central (sédation, vertiges, troubles visuels, tremblements). Ils induisent aussi des **troubles cognitifs** et des **effets psychiatriques** (dépression, anxiété, réaction psychotique) plus particulièrement avec le *lévétiracétam*, le *topiramate*, le *zonisamide*, la *vigabatrine* ou le *pérampanel*. Il faut aussi souligner la survenue de réactions **idiosyncrasiques** (cutanées, hépatites, atteinte médullaire) parfois sévères.

La **prise de poids** est rapportée avec plusieurs de ces médicaments (*acide valproïque*, *carbamazépine*, *gabapentine*, *prégabaline*, *pérampanel*) alors que d'autres antiépileptiques (*topiramate*, *zonisamide*, *felbamate*, *stripentol*, *rufinamide*) entraînent une **perte de poids**.

Le *phénobarbital*, la *carbamazépine*, la *phénytoïne* et l'*acide valproïque* sont des médicaments **teratogènes** imposant des **précautions d'emploi** chez la **femme en âge de procréer**.

Autres effets indésirables à considérer

Médicament	El « fréquents »	El graves
Acide valproïque	Nausées, vomissements, alopecie	Thrombocytopénie, aplasie, hépatite, pancréatite
Carbamazépine	Leuconeutropénie, rash	Hyponatrémie, BAV, Stevens-Johnson, hépatite, agranulocytose
Eslicarbazépine	Leuconeutropénie	Hyponatrémie, rash, Stevens-Johnson, hépatite, agranulocytose, BAV
Ethosuximide	Nausées	Rash bulleux, agranulocytose
Felbamate	Leuconeutropénie, rash	Aplasie médullaire, hépatite, Lyell
Lacosamide	Nausées, vomissements	BAV, fibrillation atriale, flutter
Lamotrigine	Leuconeutropénie	Rash, Stevens-Johnson, hépatite
Lévétiracétam	Nausées	Troubles hématologiques
Oxcarbazépine	Nausées, leuconeutropénie	Hyponatrémie, rash, Stevens-Johnson, BAV
Phénobarbital	Rash	Maladie de Dupuytren, Périarthrite scapulohumérale, hépatite, anémie mégaloblastique
Phénytoïne	Rash, hypertrophie gingivale	Stevens-Johnson, hépatite, pseudo-lymphome, syndrome lupique
Rufinamide	Nausées, vomissements	Diminution du QT, hypersensibilité
Topiramate	Anorexie, oligohydrose	Lithiase rénale, acidose, glaucome
Vigabatrine	Troubles digestifs	Rétrécissement du champs visuel
Zonisamide	Anorexie, oligohydrose	Stevens-Johnson, lithiase rénale, aplasie médullaire, hyperthermie

Interactions médicamenteuses

Les antiépileptiques posent de nombreuses difficultés en termes d'**interactions médicamenteuses** dans la mesure où plusieurs d'entre eux sont à même de **modifier le métabolisme des autres médicaments**. Ainsi, plusieurs antiépileptiques (*phénobarbital*, *carbamazépine*, *phénytoïne*) sont des **inducteurs enzymatiques** tandis que l'*acide valproïque* est un médicament **inhibiteur enzymatique**.

Au-delà du problème de l'interaction des antiépileptiques avec d'autres médicaments, il faut souligner le **risque d'interactions entre médicaments antiépileptiques** induisant un risque d'**inefficacité** ou de **toxicité** par **diminution** ou **augmentation** des concentrations plasmatiques. Certaines associations sont particulièrement déconseillées telle que l'association *acide*

valproïque/lamotrigine (toxicité cutanée). Il faut enfin signaler que la *phénytoïne* et le *stiripentol*, respectivement métabolisés par le CYP2C9 et le CYP2D6, deux enzymes soumises à un polymorphisme génétique, sont l'objet à la fois d'une variabilité d'effet et d'un risque important d'interactions médicamenteuses.

Modalités de surveillance

Le suivi des patients épileptiques sous traitement doit prendre en compte **plusieurs dimensions**.

Surveillance clinique

- L'**évolution globale** du patient, l'**efficacité** et les **effets indésirables** des traitements antiépileptiques doivent être évalués à **chaque consultation** et **au moins une fois par an** :
 - L'état nutritionnel et les mensurations (en particulier chez l'enfant) ;
 - La présence/persistance de crises ;
 - L'observance du traitement et l'adhésion thérapeutique de l'aidant ;
 - Les comorbidités les plus fréquentes : syndrome anxieux, dépression, risque suicidaire, troubles de l'attention, troubles neuro-développementaux et troubles cognitifs ;
 - Les effets indésirables potentiellement liés au traitement ;
 - Les répercussions sociales.
- Les **traitements** doivent être **régulièrement réévalués**, pour s'assurer que les patients ne sont pas traités de façon inappropriée (traitement prolongée, traitement inutile, inefficace, mal toléré ou avec un dosage incorrect).
- Il est recommandé d'utiliser des **outils** du type **calendrier de suivi de la crise** pour faciliter la prise en charge.

Surveillance biologique

- Les **dosages sanguins** des médicaments ne sont **pas recommandés de façon systématique** et doivent être réalisés **uniquement sur point d'appel clinique**.
- Des **anomalies mineures biologiques asymptomatiques** (discrète élévation des transaminases...) ne sont pas une indication formelle à un changement de traitement antiépileptique, mais nécessitent un suivi biologique.
- La surveillance des effets indésirables biologiques doit être **adaptée** en fonction de chaque médicament antiépileptique utilisé et du terrain.

Surveillance électrophysiologique

- L'**EEG** peut être **utile** pour le **suivi** et la **surveillance** sous traitement des patients ayant une épilepsie.
- Sa **fréquence** de réalisation dépend principalement du **syndrome épileptique** présenté par le patient.

Principales causes d'échec

L'échec du traitement relève de **plusieurs facteurs** :

- **Prescription médicamenteuse inappropriée** en raison d'une **erreur de diagnostic** syndromique.
- **Défaut d'observance** qui peut être réduit par l'**éducation thérapeutique** du patient et de son entourage dans le contexte d'une pathologie chronique complexe.
- **Survenue d'effets indésirables** dont l'impact peut être en partie limité par la **titration progressive** (réduction des effets indésirables dose-dépendants) et surtout par l'information préalable du patient et un suivi rapproché.
- **Pharmaco-résistance** qui concerne potentiellement 20% des patients et requière une prise en charge en centre expert.

Hypolipémiants : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec OIC-330-13-A

Hypolipémiants : connaître les mécanismes d'action, indications, effets indésirables, interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec

Les hypocholestérolémiants : Statines (Simvastatine, Pravastatine, Atorvastatine, Rosuvastatine)*, Résines échangeuse d'ions (C(h)olestyramine), Ezetimibe, Inhibiteurs de PCK9 (Evolocumab, Alirocumab) (rang B).

Les hypotriglycéridémiants : Fibrates (fénofibrate, bézafibrate, ciprofibrate, gemfibrozil), Acides gras Oméga 3 (huiles de poissons).

Mécanismes d'action

Les hypocholestérolémiants

- Statines : ces inhibiteurs de l'HMG CoA réductase diminuent la synthèse hépatique du cholestérol et augmente le renouvellement (turn-over) des LDL récepteurs hépatiques. Elles induisent une stimulation de l'activité des récepteurs LDL ainsi la capture des LDL par les hépatocytes

- C(h)olestyramine * : c'est un chélateur des sels biliaires. Il empêche la réabsorption des acides biliaires, diminue l'absorption du cholestérol alimentaire et des vitamines liposolubles, augmentant l'expression des récepteurs des LDL hépatiques ce qui induit l'augmentation de la captation des lipoprotéines LDL par les hépatocytes
- Ezetimibe* : diminue l'absorption du cholestérol entérocytaire (après fixation sur le NPC1L1 (« *Niemann-Pick C1-Like 1* ») et le SR-BI (« scavenger receptor class B type 1 ») et augmente l'expression des LDL récepteurs hépatiques
- Inhibiteurs de PCSK9 (pro-protéine convertase subtilisine/kexine de type 9) : favorise le renouvellement des LDL récepteurs hépatiques

Les hypotriglycéridémiants

- Fibrates (fénofibrate, bésafibrate, ciprofibrate, gemfibrozil) : agonistes des récepteurs PPAR (*peroxisome proliferator activated receptor*) alpha, ils diminuent la synthèse hépatique des VLDL, augmentent la lipolyse, le catabolisme des triglycérides, la production des HDL et leur retour vers le foie
- Acides gras Oméga 3 : ils diminuent la synthèse hépatique des VLDL, augmentent le catabolisme des triglycérides

Indications

La prescription d'un hypolipémiant se fait toujours précédé de 3 à 6 mois (prévention primaire) ou associé (prévention secondaire) d'une phase de mesures hygiéno-diététiques.

Les hypocholestérolémiants

- Statines : hypercholestérolémie isolée et familiales, hyperlipidémies mixtes seule ou en association
- Résine : hypercholestérolémie isolée et familiales, seule ou en association
- Ezetimibe : hypercholestérolémie isolée et familiale, seule ou en association
- Inhibiteur de PCK9 (rang B) : hypercholestérolémie sévère (hypercholestérolémie familiale homozygote ou homozygote justifiant d'un LDL-aphérèse), prévention secondaire si LDL-C > 0.70 g/L sous traitement hypolipémiant maximum toléré après demande d'entente préalable

Les hypotriglycéridémiants

- Fibrates : seul en cas hypertriglycéridémie isolée (> 5g/L), éventuellement (fénofibrate) associé à une statine en cas d'hyperlipidémie mixte
- Acides gras Oméga 3 : en association à un fibrate en cas d'inefficacité

Effets Indésirables

Les hypocholestérolémiants

- Statines : myalgies (± augmentation des CPK), très rares rhabdomyolyses (risque majoré avec les inhibiteurs des cytochromes impliqués dans leur métabolisme comme les macrolides notamment la clarythromycine et l'érythromycine (A, P, S), les antifongiques azolés (A, S)) et augmentation des transaminases (Arrêt si > 3*N). Ces EI étant doses-dépendants, ils sont fréquemment (>50 % des cas) liés à des interactions médicamenteuses.
- Rares hépatites médicamenteuses, augmentation du risque de diabète de type 2 (pravastatine –RR =1.1)
- Résine : constipation, nausées, épigastralgies, diminution de l'absorption des vitamines liposolubles
- Ezetimibe : myalgies, douleurs abdominales, diarrhées, flatulences
- Inhibiteur de PCK9 : rares douleurs, hémorragies, hématome (réactions locales) au site d'injection, symptômes des voies aériennes supérieures, prurit

Les hypotriglycéridémiants

- Fibrates : myalgies, crampes, fatigue musculaire ± augmentation des CPK, rares hépatites médicamenteuses (augmentation des transaminases), augmentation de l'homocystéinémie et de la créatininémie, lithogénèse biliaire accrue en cas de traitement prolongé, allergie cutanée
- Acides gras Oméga 3 : effets digestifs (mauvaise haleine, nausées, éructations)

Interactions Médicamenteuses

Les hypocholestérolémiants

Statines

- avec les molécules métabolisées par cytochrome CYP 3A4 (ex : atorvastatine) et le CYP2C9 (pour fluvastatine et rosuvastatine) : diminution de leur efficacité par les activateurs enzymatiques comme la rifampicine, et augmentation de leurs concentrations avec les inhibiteurs enzymatiques comme les inhibiteurs de protéase comme le ritonavir, les antifongiques azolés, les macrolides, l'acide valproïque, les inhibiteurs calciques, l'amiodarone et la ciclosporine
- lors de l'association avec les AVKs, il y a un risque hémorragique accru (surveillance INR)

- perturbation de la pharmacocinétique des immunosuppresseurs (moindre pour pravastatine et rovastatine)

Résine

Diminution de l'absorption de médicaments s'ils sont pris simultanément (donc prise 1h30 avant ou 3h après tout autre médicament)

Ezetimibe + fibrates

Potentialisation du risque de survenue d'EI et de lithiase biliaire

Inhibiteurs de PCSK9

Aucune décrite

C(h)olestyramine

Diminution de l'absorption intestinale comme par exemple des anticoagulants oraux, des digitaliques, des vitamines liposolubles.

Les hypotriglycéridémiants

Fibrates

- augmente la durée d'action des anticoagulants oraux (diminuer les posologies et renforcer la surveillance)
- risque d'interférence pharmacocinétique du gemfibrozil avec de nombreuses molécules (contre-indication de l' association gemfibrozil-statine)

Acides gras Oméga 3

aucune

Modalités de surveillance

Pour tous EAL (exploration d'un anomalie lipidique) à distance de l'introduction du traitement, soit 4-8 semaines , selon le type de molécule (le délai peut être plus court pour les hypertriglycéridémies ou les hyperlipidémies mixtes, plus long pour les hypercholestérolémies)

Les hypocholestérolémiants

Statines

clinique (myalgies) , biologique (transaminases hépatiques et CPK) :

- Pas de dosage initial et systématique des transaminases et des CPK
- Dosage des transaminases à 3 mois, et dosage des CPK si : hypothyroïdie, Ins.rénale, ATCD personnels ou familiaux de maladie génétique musculaire ou d'effet indésirable musculaire, abus d'alcool, âge>70 ans, symptomatologie musculaire inopinée

Résine

clinique (constipation)

Ezetimibe : clinique (troubles digestifs)

Inhibiteur de PCK9 : clinique (réactions locales aux sites d'injection)

Les hypotriglycéridémiants

- Fibrates : biologique (transaminases hépatiques et CPK, créatininémie), surveillance de l'INR en cas de traitement par AVK
- Acides gras Oméga 3 : clinique (troubles digestifs)

Principales Causes d'échec

Echec est un terme peu approprié au traitement hypolipémiant, inefficacité ou intolérance seraient plus adaptés. La mauvaise observance thérapeutique éventuellement favorisée par une mauvaise tolérance (musculaire avec les statines, l'ezetrol ou les fibrates ; digestifs avec la C(h)olestyramine et les oméga 3).

* Toutes ces molécules sont génériques

La levure de riz rouge (*Monascus purpureus*), n'a pas d'AMM dans l'hypercholestérolémie mais contient des quantités variables de lovastatine (non synthétique).

Référence : (1–3)

1. Brunton L, Buxton I, Blumenthal D, Parker K, Lazo J. Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. 1^{re} éd. McGraw-Hill Medical; 2007.
2. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. 2nd Revised edition. Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
3. Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire [Internet]. [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/pharmacologie-cardiovasculaire-et-respiratoire-9782294768088.html>

Insulines et analogues de l'insuline : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec OIC-330-14-A

Mécanismes d'action

L'insulinothérapie adaptée à chaque patient est un traitement substitutif qui vise à compenser la carence en insuline observée. Les insulines diminuent la glycémie en augmentant la captation périphérique du glucose par le muscle squelettique et le tissu adipeux et en diminuant sa libération hépatique.

Les insulines ou analogues d'insuline se différencient par leur délai et durée d'action (rapide, intermédiaire ou lente).

L'insuline peut être administrée par injection sous cutanée (une à quatre par jour), par pompe externe (en continu) ou parfois en situation aiguë en IV.

L'insulinothérapie consiste à reproduire le plus exactement l'insulinosécrétion physiologique du pancréas normal en assurant une insulémie basale la plus stable possible durant 24 heures et 3 pics d'insulémie au moment de chacun des 3 repas.

Indications

- diabète sucré dont diabète de type 1 (insulinopénique), acido-cétose diabétique
- diabète de type 2 chez la femme enceinte et diabète de type 2 insulinorequérant (prescription médicamenteuse, consultation de suivi et éducation d'un patient diabétique de type 2 ou ayant un diabète secondaire)

Effets secondaires

- Hypoglycémie (+++) dose-dépendante voire coma hypoglycémique en cas de surdosage
- Prise de poids
- Hypersensibilité (rare)
- Réactions locales : érythème, douleur au point d'injection, lipodystrophies en cas d'injections répétées au même site
- Hypokaliémie avec insuline IV (rare)

Interactions médicamenteuses

- Médicaments susceptibles de majorer le risque d'hypoglycémie : sulfamides hypoglycémiant, IEC, bêta-bloquants...
- Médicaments susceptibles de diminuer l'effet hypoglycémiant : corticoïdes, autres immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus)...

Surveillance

- Auto-contrôle glycémique quotidien (2 à 4 fois/j, à jeun et en postprandiale) pour adapter la posologie de l'insuline (utilisation carnet d'auto-surveillance), lecteur de glycémie interstitielle en continu (type *free style libre 2*)
- Le dosage sanguin de l'hémoglobine glyquée HbA_{1c} est réalisé tous les 3 mois pour évaluer l'équilibre glycémique sur le long terme (les objectifs d'HbA_{1c} sont fixés individuellement)

Principales causes d'échec

mauvaise observance, évolution de la maladie, intolérance au traitement

Antidiabétiques (metformine, sulfonurées, inhibiteurs de la DPP4, agonistes du GLP1, inhibiteurs des SGLT2) : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec OIC-330-15-A

Mécanismes d'action

- **Metformine** : inhibition de la néoglucogénèse et la glycogénolyse hépatique, augmentation de la captation périphérique de glucose (muscles)
- **Sulfonylurée (=sulfamide hypoglycémiant)** : stimulation de la libération d'insuline par le pancréas
- **Inhibiteurs de la DiPeptidyl Peptidase -4 (DPP-4)** : inhibition de la dégradation des incrétines par la DPP-4 qui permet aux incrétines de davantage stimuler la libération d'insuline et d'inhiber la libération de glucagon par le pancréas. Le mécanisme d'action est glucose dépendant ce qui signifie qu'il n'y a pas de stimulation de libération d'insuline par les inhibiteurs de la DPP-4 lorsque la glycémie est basse.
- **Agonistes du GLP-1** : analogue d'une incrétine (GLP-1) résistant à la DPP-4 qui lui permet de stimuler la libération d'insuline et d'inhiber la libération de glucagon par le pancréas

- **Inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2)** : diminution de la réabsorption du glucose dans le tubule rénal facilitant l'excrétion urinaire du glucose et la diurèse osmotique (bénéfice démontré dans l'insuffisance cardiaque).

Indication

diabète de type 2 (prescription médicamenteuse, consultation de suivi et éducation d'un patient diabétique de type 2 ou ayant un diabète secondaire)

Effets indésirables

- **Metformine** : troubles digestifs (très fréquents), acidose lactique (très rare)
- **Sulfonylurée** : hypoglycémie, prise de poids
- **Inhibiteurs de la DiPeptidyl Peptidase -4 (DPP-4)** : arthralgie (peu fréquent), pancréatite (très rare)
- **Agonistes du GLP-1** : troubles digestifs (très fréquents), pancréatite (très rare)
- **Inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2)** : infections urogénitales (fréquentes) parfois graves (fasciite nécrosante du périnée), hypotension artérielle, polyurie, acidocétose (rare)

Interactions médicamenteuses

- **Metformine** :

médicaments susceptibles de favoriser une néphropathie : produits de contraste iodé (association déconseillée pendant l'examen et pendant au moins 48h après injection), AINS (surveiller la fonction rénale)

médicaments inhibant les systèmes de sécrétion rénale de la metformine (dolutégravir)

- **Sulfonylurée** :

Majoration du risque d'hypoglycémie : miconazole (contre indication pour certains sulfamides), bêta bloquants

- **Inhibiteurs de la DiPeptidyl Peptidase -4 (DPP-4)** :

Inhibiteur de l'enzyme de conversion : risque accru d'angio-œdème (vildagliptine)

Nombreuses interactions avec la saxagliptine largement métabolisée par la CYP 450 3A4 contrairement à la sitagliptine et à la vildagliptine

- **Agonistes du GLP-1** : faible potentiel d'interaction cliniquement significative
- **Inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2)** :

diurétique (augmentation du risque hypotension, déshydratation)

sulfamide hypoglycémiant, insuline (augmentation du risque d'hypoglycémie)

Surveillance

L'efficacité (HbA1c <= objectif évalué individuellement) est évalué au bout de 3 à 6 mois de traitement voire plus rapidement si intolérance au traitement ou présence de signes cliniques d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie

Principales causes d'échec

mauvaise observance, évolution de la maladie, intolérance au traitement

Antalgiques non opioïdes (dont paracétamol) : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec OIC-330-16-A

Les antalgiques non opioïdes les plus courants utilisés dans plusieurs types de douleurs incluent : antalgiques de palier I (paracétamol et néfopam), anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et antalgiques « adjuvants » (utilisés initialement pour d'autres indications que la douleur) : antidépresseurs et antiépileptiques. Ne seront pas traités ici les antalgiques non/peu disponibles (cannabis), spécifiques d'une indication (ex douleur aiguë, migraine, douleur neuropathique) (items 135 et 136) ni les myorelaxants (voir « benzodiazépines » dans l'item 330 et « myorelaxants » dans l'item 135).

Paracétamol

Antalgique de palier I le plus administré au monde, antipyrétique de référence, voie orale, injectable ou rectale, seul ou associé à caféine (si association avec opiacés, voir antalgiques palier II), dès la naissance

Mécanismes

Action centrale encore mal connue (effet sur les contrôles sérotoninergiques et probablement sur les canaux calciques) ; aucun effet anti-inflammatoire

Indications

Douleur aiguë ou chronique faible à modérée, sauf douleurs neuropathiques (inefficaces) douleurs sévères en association avec

opiacés

Effets indésirables

Hépatotoxicité exceptionnelle en conditions normales (< 4 g /jour) (épuisement du stock hépatique de glutathion) ; facteurs de risque : sujet âgé, éthyliste, dénutrition, insuffisance rénale sévère, surdosages réguliers ; toxicité rénale et thrombopénie uniquement si surdosage ; exceptionnelles réactions allergiques.

Interactions médicamenteuses

Augmentation effet anticoagulants oraux (warfarine), augmentation de l'hépatotoxicité par la prise chronique alcool ou inducteurs enzymatiques (ex carbamazépine). Risque accru de neutropénie si prise zidovudine. Risque réduction effet lamotrigine.

Surveillance

Réduire les doses si insuffisance hépatique et rénale sévère. Pas de contre-indication pendant la grossesse.

Principales causes d'échec

Mauvaise indication (ex douleur neuropathique. Si utilisé comme traitement de crise de céphalées, risque de céphalées chroniques quotidiennes par abus médicamenteux (consommation > 15 jours / mois).

Néfopam

Antalgique central non opiacé, palier I sans action anti-inflammatoire ou anti-pyrétique. Voies IM ou IV autorisée ; voie orale possible exceptionnellement (hors AMM).

Mécanisme

action centrale (inhibition de la recapture des mono-amines)

Indications

analgésie post-opératoire en association avec d'autres antalgiques opioïdes ou non opioïdes. Puissance antalgique comparable aux opioïdes faibles (codéine, tramadol, opium)

Effets indésirables

Effets anticholinergiques probables : tachycardie, rétention urinaire, confusion, sueurs. Nausées et vomissements. Somnolence. Convulsions (abaissement du seuil épileptogène). Fréquents, d'autant plus que le médicament est administré rapidement

Contre-indications

enfant (< 15 ans), femme enceinte, épilepsie. Patient à risque élevé de rétention urinaire ou de glaucome aigu par fermeture de l'angle. Sujet âgé (à partir de 75 ans) : contre-indication relative principalement en raison du risque de confusion, à discuter

Surveillance

Réduire doses si sujet âgé, notamment si troubles du rythme, adénome prostatique, glaucome à angle étroit. Eviter l'administration prolongée.

Principales causes d'échec

Mauvaise indication (ex douleur neuropathique)

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Nombreuses molécules : ibuprofène, kétoprofène, naproxène, célécoxib... voie orale, IV, IM, suppositoires ou topique

Mécanismes

Inhibent cyclo-oxygénase COX-1 et COX 2 : la COX1 synthétise les prostaglandines (Pg) impliquées dans la protection gastro-duodénale + effets pro-agrégants ; la COX 2 synthétise les Pg impliquées dans l'inflammation + effets anti-agrégants. Les deux contribuent à l'hémodynamique rénale. Effets antalgiques purs à faibles doses et anti-inflammatoires à doses élevées. Célécoxib : effets préférentiels sur la COX 2 mais risques gastro-intestinaux seulement réduits (de moitié)

Indications

Douleurs aiguës ++ notamment dentaires, ostéo-articulaires dont poussées d'arthrose, lumbago, traumatiques/postopératoires, coliques néphrétiques, dysménorrhées, crise migraineuse ; douleurs chroniques ostéo-articulaires (arthrose chronique, lombalgie) si échec paracétamol avec prescription limitée en durée et arrêt si rémission de la maladie

Effets indésirables et interactions médicamenteuses

++ digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, complications (ulcères, perforations, hémorragie, anorectite) surtout si âge > 65 ans, antécédents d'ulcère ou hélicobacter, maladie générale sévère, et selon doses, associations médicamenteuses (corticoïdes/anticoagulants/anti-agrégants), pouvant nécessiter inhibiteurs pompe à protons (≥ 1 facteur de risque) ; effets rénaux : insuffisance rénale fonctionnelle, rétention hydrosodée, hyperkaliémie, néphropathie surtout si : risque d'hypovolémie (insuffisance cardiaque, cirrhose décompensée, régime désodé) ou néphropathie, sujet âgé ou association à : diurétiques, inhibiteurs enzyme de conversion et antagonistes récepteurs angiotensine ; éruption cutanée ; allergie respiratoire (Quincke, asthme) ; hépatotoxicité ; effets neurologiques (10 %) (céphalées, vertiges, voire confusion) ; risque thrombotique à doses élevées au long cours ++ coxibs et

diclofénac. Précautions d'emploi avec lithium (augmentation lithémie). Contre-indications : grossesse, ulcère, perforation digestive, hémorragie digestive, insuffisance rénale, infection sévère (risque pro-infectieux), association méthotrexate à fortes doses (toxicité hématologique).

Modalités de surveillance

clinique notamment complications digestives et rénales ++

Principales causes d'échec

mauvaise indication (ex douleur neuropathique).

Antidépresseurs à visée antalgique

Antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine, imipramine) et inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) (duloxétine, venlafaxine). Effets antidépresseurs, antalgiques indépendants de l'humeur, anxiolytiques, sédatifs ou psycho-stimulants.

Mécanismes en analgésie

Action sur contrôles inhibiteurs descendants par inhibition de recapture de sérotonine et noradrénaline. Propriétés anticholinergiques et inhibition canaux sodiques (tricycliques).

Indications

Douleurs neuropathiques ; traitement de fond migraine et céphalées de tension (amitriptyline) ; douleurs chroniques ostéo-articulaires et fibromyalgie (hors AMM) (duloxétine)

Effets indésirables

Effets cliniques : levée d'inhibition (risque suicidaire) (initiation); tricycliques : effets anticholinergiques (bouche sèche, hypotension orthostatique, constipation, dysurie, cardiotoxicité, troubles sexuels, glaucome), somnolence, prise de poids ; IRSNA : nausées, anorexie, douleurs abdominales, constipation, troubles sexuels, poussée HTA (rare) (venlafaxine \geq 150mg/j) ; effets biologiques (rares): élévation enzymes hépatiques, hyponatrémie.

Interactions médicamenteuses/Contre-indications

Contre-indications absolues (tricycliques) : adénome de prostate, cardiopathie ischémique récente, glaucome angle étroit. Contre-indications (tous) : association inhibiteurs monoamine oxydase (IMAO), grossesse, allaitement. Précautions : association tramadol fortes doses (risques : épilepsie, syndrome sérotoninergique). Réduction efficacité AVK (duloxétine: inducteur enzymatique du CYP2D6).

Modalités de surveillance

Conduite automobile (tous). Tricycliques : ECG (initiation), pression artérielle (couché, debout), dysurie ++ co-prescriptions, comorbidités ou doses élevées (\geq 75 mg/j). Si confusion penser à rechercher hyponatrémie. Risques hépatiques (élévation transaminases).

Principales causes d'échec

- Cliniques : doses faibles (absence titration) ou effets indésirables (initiation rapide).
- Polymorphisme génétique (isoenzyme du cytochrome P450) : participe à la variabilité individuelle de réponse et à la survenue d'effets indésirables

Antiépileptiques à visée antalgique

Gabapentine, prégabaline, carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate.

Propriétés antiépileptiques, analgésiques, stabilisantes de l'humeur (carbamazépine, oxcarbazépine) et anxiolytiques/réparatrices du sommeil (gabapentine, prégabaline).

Mécanismes en analgésie

- Gabapentine, prégabaline : liaison sous-unité des canaux calciques voltage dépendants : diminution libération de neurotransmetteurs excitateurs
- Carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate : blocage canaux sodiques voltage-dépendants, réduction libération de glutamate (topiramate)

Indications

Douleurs neuropathiques (gabapentine, prégabaline) ; névralgie essentielle du trijumeau (carbamazépine, oxcarbazépine) ; traitement de fond migraine (topiramate) ; contexte périopératoire (effets antihyperalgésiques).

Effets indésirables, interactions, contre-indications, modalités de surveillance (voir item « antiépileptiques »)

Modalités de surveillance particulières en analgésie

Gabapentinoïdes : aggravation risque dépression respiratoire si associé aux opioïdes ; risque mésusage ou abus avant prescription et renouvellement.

Principales causes d'échec

Doses faibles (pas de titration) ou effets indésirables ++ si augmentation rapide des doses

Antalgiques opioïdes : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec OIC-330-17-A

Antalgiques opioïdes

- Ils incluent les opioïdes faibles (ou de palier II), soit tramadol, codéine, et poudre d'opium et les opioïdes forts (ou de palier III) soit morphine, oxycodone, méthadone, fentanyl, hydromorphone, buprénorphine, nalbuphine, naloxone, oxycodone/naloxone, tapentadol.
- Il existe des formes orales à libération prolongée (LP) permettant une action antalgique sur un temps long et des formes à libération immédiate (LI), adaptées à l'initiation d'un traitement, à l'urgence, aux accès douloureux paroxystiques et aux douleurs induites par les soins.
- La poudre d'opium, le tramadol, la codéine sont disponibles en association avec le paracétamol par voie orale (exclusivement pour la poudre d'opium), et pour tramadol et codéine (dihydrocodéine): sous forme de comprimés à libération prolongée.
- Les opiacés forts sont disponibles sous forme orale (sulfate de morphine, oxycodone libération immédiate ou prolongée, méthadone et hydromorphone libération prolongée) transdermique (fentanyl), sublinguale (fentanyl, buprénorphine), buccale, gingivale, oromucosale, buccale et nasale (fentanyl), IV (chlorydrate de morphine, oxycodone, nalbuphine, naloxone), SC, IM (chlorydrate de morphine, nalbuphine), péridurale, intrathécale (chlorydrate de morphine) (voir Lisa 135 pour détails sur les formes galéniques)

Mécanismes

Ils agissent sur les systèmes de contrôles endogènes de la douleur en se fixant sur des récepteurs opiacés (mu, delta, kappa) au niveau cérébral, médullaire et périphérique.

Nous distinguons:

- les agonistes complets forts (morphine, hydromorphone, oxycodone, fentanyl, méthadone)
- les agonistes complets faibles (codéine, poudre d'opium), les agonistes partiels (buprénorphine)
- les agonistes antagonistes (nalbuphine)
- les antagonistes (naloxone, méthylmorphine, naloxegol)
- combinaison des effets agonistes faibles et inhibiteurs de recapture des monoamines pour tramadol (surtout sérotonine) et tapentadol (surtout norépinéphrine)

Indications

Opioides faibles dont tramadol

douleurs modérées à intenses ou ne répondant pas aux antalgiques de palier I dont : douleurs aiguës ou chroniques, de préférence sur période courte en cas de poussée douloureuse, seuls ou associés au paracétamol ou anti-inflammatoires non stéroïdiens. Non indiqués dans : douleurs neuropathiques, fibromyalgie, douleurs inexpliquées. Eviter au long cours dans les céphalées

Tramadol, seul opiacé faible indiqué dans les douleurs neuropathiques (voir Lisa 135).

Opioides forts (sauf tapentadol, douleur aiguë seulement)

douleurs modérées à sévères ne répondant pas aux antalgiques de palier II ou d'emblée très intenses, qu'elles soient aiguës ou chroniques, soit : douleurs cancéreuses (AMM) ou douleurs non cancéreuses uniquement après échec des traitements médicamenteux et non médicamenteux (prise en charge globale bio-psycho-sociale) et après échec des traitements étiologiques dans une indication où le bénéfice risque est potentiellement favorable (voir Lisa 135 pour détails). Evaluation avant la prescription /recherche du risque de mésusage. Ne pas utiliser dans les douleurs nociplastiques /dysfonctionnelles (fibromyalgie, intestin irritable...) ou les céphalées primaires (migraine...) Les voies parentérales dont la PCA sont recommandées pour la douleur aiguë (postopératoire pour PCA). Les voies péridurales et intrathécales sont recommandées dans certaines douleurs postopératoires ou cancéreuses rebelles. Les formes parentérales ne sont pas indiquées dans la douleur chronique.

Naloxone

antagonisation des effets des opioïdes si surdosage

Autres indications

traitements de substitution (méthadone, buprénorphine à fortes doses), syndrome des jambes sans repos (association oxycodone naloxone)

Effets indésirables usuels, contre-indications

- Tous : Somnolence, vertiges, constipation, nausées, vomissements, dépression respiratoire, rétention d'urine/dysurie, risque de tolérance (nécessité d'augmenter la dose pour obtenir même effet), de dépendance physique (survenue syndrome de sevrage à l'arrêt) ou psychique ou addiction (trouble comportemental avec recherche compulsive du produit), abaissement du seuil épileptogène ; contre-indications : insuffisance respiratoire décompensée, insuffisance hépatocellulaire ou rénale sévère (clairance < 15 ml/mn), épilepsie non contrôlée, hypertension intracrânienne, intoxication alcoolique aiguë et délirium tremens, associations aux IMAO, grossesse (surtout dernier trimestre), allaitement

- Opiacés forts : confusion, hallucinations, troubles cognitifs, prurit
- Tramadol : effets indésirables spécifiques: sécheresse buccale, syndrome sérotoninergique (surtout si association antidépresseurs), troubles visuels
- Contre-indications chez l'enfant de moins de 12 ans pour la codéine, et 18 ans pour codéine si amygdaléctomie ou adénoïdectomie

Interactions

- Tramadol et codéine : Les traitements inhibant la CYP2D6 peuvent réduire l'effet du tramadol et de la codéine : antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine, antipsychotiques (halopéridol, quétiapine, rispéridone...), antiarythmiques (amiodarone, flécanide, propafénone...). L'association à des médicaments inhibant le cytochrome CYP3A4 augmente le risque d'effets indésirables : antifongiques (ketoconazole), antibiotiques (érythromycine, clarithromycine...), amiodarone, diltiazem, verapamil.
- Risque de dépression respiratoire accrue si association avec benzodiazépines, psychotropes et alcool, risque de dysurie ou confusion accrue si association tricycliques.
- Les agonistes purs ne doivent pas être associés aux agonistes partiels-antagonistes ou aux agonistes-antagonistes (risque de sevrage ou de perte d'action antalgique)

Modalités de surveillance

- Clinique : somnolence, dysurie, nausées, vomissements (neuroleptiques si besoin), confusion, constipation (laxatif systématique si opiacés forts), dépression respiratoire (naloxone si sévère)
- Recherche troubles métaboliques si confusion, hallucinations ou vomissements persistants et éliminer fécalome si constipation rebelle
- Rotation des opioïdes ou réduction des doses si somnolence, troubles cognitifs ou confusionnels, prurit

Principales causes d'échec

- Effets indésirables +++
- Doses trop faibles (pas de titration)
- Polymorphisme génétique (codéine, tramadol)
- Décollement des patchs si fentanyl transdermique (sueurs, etc)
- Tolérance aux opiacés
- Hyperalgésie aux opiacés (se traduit par majoration ou extension de la douleur) après traitement au long cours surtout si doses élevées
- Progression de la maladie cancéreuse