AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de l'archive ouverte DUMAS (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

1er exem Jaune

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I
Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE
Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE : 1994 N° D'ORDRE : 7006

TITRE DE LA THESE

DEFINITION DES PRINCIPALES CONTRE-INDICATIONS A L'UTILISATION DES MEDICAMENTS

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE I
pour obtenir le grade : **DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

Madame ALLEX-BILLAUD Sophie
épouse **GONON**
[Données à caractère personnel]

115 013245 9

Cette thèse sera soutenue publiquement le : 1 février 1994

Devant **Monsieur le Professeur J. CALOP**, Président du Jury

et **Madame JULIAND-JOLY Marie-Cécile**, Docteur en Pharmacie
Madame BOITARD Michèle, Médecin, Maître de Conférences

BIBLIOTHÈQUE INTERUNIVERSITAIRE GRENOBLE MÉDECINE-PHARMACIE

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I
Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE
Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE : 1994 N° D'ORDRE : 6

TITRE DE LA THESE

DEFINITION DES PRINCIPALES CONTRE-INDICATIONS A L'UTILISATION DES MEDICAMENTS

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE I
pour obtenir le grade : **DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

Madame ALLEX-BILLAUD Sophie
épouse **GONON**
[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le : 1 février 1994

Devant **Monsieur le Professeur J. CALOP**, Président du Jury

et **Madame JULIAND-JOLY Marie-Cécile**, Docteur en Pharmacie
Madame BOITARD Michèle, Médecin, Maître de Conférences

BIBLIOTHÈQUE INTERUNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE-PHARMACIE

A Monsieur CALOP

pour avoir accepter de présider notre thèse,
pour vos judicieux conseils,
veuillez trouver ici mes plus profonds remerciements.

A Madame JULIAND

pour avoir accepter de juger ce travail,
pour sa gentillesse, sa disponibilité,
qu'elle trouve ici l'expression de ma reconnaissance et de mon amitié.

A Madame BOITARD

pour avoir accepter de juger ce travail,
veuillez trouver ici nos sincères remerciements.

à mes Parents,

à Philippe,

à mon frère

SOMMAIRE

INTRODUCTION 16

Première partie : DEFINITION DES PRINCIPALES CONTRE-INDICATIONS 19

L'ADENOME PROSTATIQUE ET LE GLAUCOME 20

1 - L'ADENOME PROSTATIQUE 20

1-1 - Définitions - Epidémiologie 20
1-1-1 - La prostate 20
1-1-2 - L'adénome prostatique 22
1-1-3 - Epidémiologie 22

1-2 - Pathogénie 22
1-2-1 - Le développement de l'HBP 22
1-2-2 - Etiologie de l'HBP 23
1-2-3 - Rôle de la DHT dans la pathogénie 24

1-3 - Les symptômes 24
1-3-1 - Les troubles mictionnels 25
1-3-2 - Les phénomènes rétensifs 25
1-3-3 - Les complications 25

2 - LE GLAUCOME 25

2-1 - Définitions 25
2-1-1 - Le glaucome primitif à angle ouvert 26
2-1-2 - Le glaucome par fermeture de l'angle 26

2-2 - Les manifestations cliniques 27
2-2-1 - Les crises prodromiques intermittentes 27
2-2-2 - La crise aiguë de fermeture de l'angle 27
2-2-3 - Le glaucome chronique par fermeture de l'angle 27

2-3 - Physiopathologie 28
2-3-1 - Formation de l'humeur aqueuse 28
2-3-2 - L'innervation oculaire 28
2-3-2-1 - Le parasympathique 30
2-3-2-2 - Le sympathique 30
2-3-3 - Développement d'un GFA 30
2-3-3-1 - Le blocage pupillaire 30
2-3-3-2 - Le blocage trabéculaire 32
2-3-3-3 - Rôle de la dilatation pupillaire 32

3 - LES MEDICAMENTS CONTRE-INDIQUES 32
Les Anticholinergiques 32

3-1 - Les propriétés générales 33
3-1-1 - Leur structure chimique 33
3-1-2 - Le mécanisme d'action 33

3-2 - Les actions pharmacologiques 34
3-3 - Leur action au niveau oculaire 34
3-4 - Leur action au niveau urinaire 36
3-5 - Classification 36
3-5-1 - Médicaments utilisés pour leurs propriétés anticholinergiques 36
3-5-2 - Médicaments possédant secondairement une action anticholinergique 37

4 - CONCLUSION 38

L'ASTHME 43

1 - DEFINITION 43

2 - LES MANIFESTATIONS CLINIQUES 44

2-1 - Lors de la crise 44
2-2 - Entre les crises 44
2-3 - Les complications 44

3 - PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CRISE D'ASTHME 44

3-1 - La bronchomotricité 45
3-1-1 - Mécanisme général 45
3-1-2 - La régulation 47

3-2 - Les caractéristiques du terrain asthmatique 47
3-2-1 - L'obstruction bronchique 47
3-2-2 - L'hyperréactivité bronchique 49
3-2-2-1 - Altérations du SN régulateur 49
3-2-2-2 - Altérations du muscle lisse 50
3-2-2-3 - Anomalies de la muqueuse épithéliale 50

3-3 - L'état d'atopie 50
3-3-1 - Les réactions immunologiques 50
3-3-2 - Les médiateurs cellulaires 51
3-3-2-1 - Les cellules inflammatoires 51
3-3-2-2 - Les principaux médiateurs 52
3-3-3 - Le mécanisme de la dégranulation 54

4 - LES MEDICAMENTS CONTRE-INDIQUES DANS L'ASTHME 54
Les β bloquants 55

4 1 - Les propriétés pharmacologiques 55
4-1-1 - Le pouvoir β- adrénergique 55
4-1-2 - La sélectivité β1 adrénergique ou cardiosélectivité (c/s) 56
4-1-3 - L'activité sympathomimétique intrinsèque 56
4-1-4 - L'effet stabilisant de membrane 57
4-1-5 - Autres propriétés 57

4-2 - Leur utilisation chez l'asthmatique 57

5 - CONCLUSION 58

DEFICIT EN GLUCOSE - 6 - PHOSPHATE DESHYDROGENASE 62

1 - DEFINITION 62

1-1 - Glucose - 6 - phosphate deshydrogénase 62
1-2 - Déficit en G-6-PD 62
1-2-1 - Le type A (-) 63
1-2-2 - Le type "méditerranéen" 63

2 - PHYSIOPATHOLOGIE 65

2-1 - A l'état normal 65
2-2 - A l'état déficient 65
2-3 - La clinique 68

3 - ROLE DES MEDICAMENTS 68

3-1 - Les sulfamides 68
3-1-1 - Propriétés générales 68
3-1-2 - Action oxydante 68

3-2 - Les autres médicaments 69

4 - CONCLUSION 70

L'HYPERTHYROIDIE 73

1 - DEFINITION 73

1-1 - La thyroïde 73
1-2 - L'hyperthyroïdie 73

2 - PHYSIOPATHOLOGIE 75

2-1 - Généralités 75
2-2 - La maladie de Basedow 75

3 - LES PRINCIPAUX SIGNES 76

3-1 - Cliniques 76
3-2 - Biologiques 78
3-3 - Complications 78

4 - HYPERTHYROIDIE ET MEDICAMENTS 79
L'amiodarone 79

4-1 - Propriétés générales 80
4-2 - Son action sur la thyroïde 80
4-3 - Mécanismes de l'hyperthyroïdie à l'amiodarone 81
4-4 - Chez l'hyperthyroïdien 82

HYPERURICEMIE ET GOUTTE 86

1 - DEFINITION ET RAPPELS 86

1-1 - Hyperuricémie 86
1-2 - Goutte 86
1-3 - Métabolisme purique 87

2 - LES MECANISMES 88

2-1 - Hyperuricémie par excès d'apport 88
2-2 - Hyperuricémie d'origine rénale 89
2-3 - Hyperuricémie par augmentation du catabolisme des acides nucléiques endogènes 89
2-4 - Hyperuricémie par excès de purinosynthèse 89

3 - MANIFESTATIONS DE L'HYPERURICEMIE 89

3-1 - L'accès de goutte 89
3-2 - Les tophi 90
3-3 - Les arthropathies uratiques 90
3-4 - Les manifestations rénales 92
3-5 - Les troubles neurologiques 92

4 - HYPERURICEMIE ET MEDICAMENTS 92

4-1 - Les actions pharmacologiques des diurétiques 92
4-2 - Leurs indications 93
4-3 - Diurétiques et hyperuricémie 93

5 - CONCLUSION 94

L'INSUFFISANCE CARDIAQUE 98

1 - DEFINITION ET RAPPELS 98

1-1 - L'insuffisance cardiaque 98
1-2 - Le débit cardiaque 98
1-2-1 - F.C. 99
1-2-2 - V.E.S. 99

2 - LES MECANISMES 99

2-1 - Les insuffisances cardiaques à débit abaissé 99
2-1-1 - Par surcroît de travail 99
2-1-2 - Par défaut de contractilité 100
2-1-3 - Par obstacle au remplissage ventriculaire 100

2-2 - Les insuffisances cardiaques à débit normal ou élevé 100

3 - LES MECANISMES COMPENSATEURS 101

3-1 - Les mécanismes cardiaques 101
3-2 - Les mécanismes périphériques 101

4 - LES PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES 102

4-1 - L'insuffisance cardiaque gauche 102
4-2 - L'insuffisance cardiaque droite 102
4-3 - L'insuffisance cardiaque globale 102

5 - INSUFFISANCE CARDIAQUE ET MEDICAMENTS 103

5-1 - Les médicaments inotrope⊕ 103
5-2 - Les médicaments modifiant la F.C. 104
5-3 - Influence sur la pharmacocinétique 106
5-4 - Influence sur la toxicité 106

6 - CONCLUSION 107

L'INSUFFISANCE HEPATIQUE 110

1 - DEFINITION 110

1-1 - L'insuffisance hépatique 110
1-2 - Cholestase 110
1-3 - Clairances 110

2 - LES PRINCIPAUX SIGNES 111

2-1 - Biologiques 111
2-2 - Cliniques 111

3 - CONSEQUENCES 112

3-1 - L'insuffisance hépatocellulaire 112
3-2 - La cholestase 112

4 - INSUFFISANCE HEPATIQUE ET MEDICAMENTS 113

4-1 - Rôle du foie dans le métabolisme médicamenteux 113

4-2 - Les modifications pharmacocinétiques 115
4-2-1 - La résorption 115
4-2-2 - La distribution 115
4-2-3 - La métabolisation 115
4-2-4 - L'élimination 117

4-3 - L'hépatotoxicité 117
4-3-1 - Toxicité directe 117
4-3-2 - L'idiosyncrasie 117

5 - CONCLUSION 119

L'INSUFFISANCE RENALE 122

1 - DEFINITION 122

2 - PHYSIOPATHOLOGIE 122

2-1 - Fonctionnement du néphron 122
2-1-1 - Métabolisme protidique 123
2-1-2 - Eau et électrolytes 123
2-1-3 - Equilibre acidobasique 123

2-2 - Les fonctions endocrines rénales 124

3 - LES SIGNES CLINIQUES 124

3-1 - Signes d'appel 124
3-2 - Signes tardifs 125

4 - INSUFFISANCE RENALE ET MEDICAMENTS 125

4-1 - Modifications des médicaments au cours de l'IR 126

4-2 - Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal 127

4-3 - Exemple : les aminosides 127
4-3-1 - Propriétés générales 128
4-3-2 - La toxicité rénale 128

5 - CONCLUSION 130

LA MYASTHENIE 133

1 - DEFINITION 133

2 - LES PRINCIPAUX SIGNES 133

2-1 - Cliniques 133
2-2 - Biologiques 134

3 - PHYSIOPATHOLOGIE 134

3-1 - La transmission neuromusculaire 134
3-2 - Chez le myasthénique 135
3-2-1 - Mécanisme du blocage 135
3-2-2 - Rôle de l'immunité 136
3-2-3 - L'origine des Ac α AChR 136

4 - MYASTHENIE ET MEDICAMENTS 137
D. Pénicillamine

4-1 - Propriétés générales 137
4-1-1 - Actions pharmacologiques 137
4-1-2 - Pharmacocinétique 138

4-2 - Action sur le système immunitaire 138

5 - CONCLUSION 139

PHEOCHROMOCYTOME 142

1 - DEFINITION 142

2 - LES PRINCIPAUX SIGNES 142

2-1 - L'hypertension artérielle paroxystique 142

2-2 - L'hypertension artérielle permanente 143

3 - PHYSIOPATHOLOGIE 143

3-1 - Les catécholamines 143
3-2 - Anomalies lors de phéochromocytomes 144
3-3 - Rôle des différentes CA sécrétées 144
3-3-1 - La noradrénaline 145
3-3-2 - L'adrénaline 145
3-3-3 - La dopamine 145

4 - L'EVOLUTION 145

5 - PHEOCHROMOCYTOMES ET MEDICAMENTS 146
Le glucagon

5-1 - Actions pharmacologiques 146
5-2 - Glucagon et phéochromocytome 147

LES PORPHYRIES 151

1 - DEFINITION ET CLASSIFICATION 151

1-1 - Définition 151
1-1-1 - Porphyrie 151
1-1-2 - Porphyrines 151

1-2 - La classification 152

2 - LES PORPHYRIES HEPATIQUES 154

2-1 - Les symptômes 154
2-2 - La physiopathologie 154
2-2-1 - Expérimentation 154
2-2-2 - Mécanisme 155
2-2-3 - Les crises aiguës 155

3 - PORPHYRIE ET MEDICAMENTS 156

3-1 - Les barbituriques 156
3-1-1 - Les propriétés générales 156
3-1-2 - L'action hépatique 156

3-2 - Porphyrinogénicité 157

4 - CONCLUSION 157

L'ULCERE GASTRIQUE 160

1 - DEFINITION 160

2 - PHYSIOPATHOLOGIE 160

2-1 - Rappels 160

2-2 - Les facteurs déclenchants 161
2-2-1 - Rôle de l'acidité 161
2-2-2 - Rôle de la pepsine 161
2-2-3 - Les systèmes de protection 162
2-2-4 - Déséquilibre entre les facteurs d'agression et de protection 162
2-2-5 - Les causes psychologiques 162

3 - ROLE DES MEDICAMENTS 163

3-1 - Propriétés générales des AINS 163
3-1-1 - L'action anti-inflammatoire 163
3-1-2 - Les actions analgésiques et antipyrétiques 163

3-2 - La toxicité digestive 164
3-2-1 - L'action locale 165
3-2-2 - L'action systémique 165
3-2-2-1 - Les PG 165
3-2-2-2 - L'action des AINS sur les PG 167

3-3 - Classification 167

4 - CONCLUSION 168

Deuxième partie : ETUDES DE CAS 171

Cas N° 1 172
Cas N° 2 176
Cas N° 3 180
Cas N° 4 183
Cas N° 5 187
Cas N° 6 191
Cas N° 7 195
Cas N° 8 199
Cas N° 9 202
Cas N° 10 206
Cas N° 11 212

Troisième partie : DISCUSSION 215

CONCLUSION 221

ABREVIATIONS 223

BIBLIOGRAPHIE 226

INTRODUCTION

Le pharmacien d'officine a pour rôle principal de DISPENSER les médicaments d'une ordonnance établie par un médecin.
La DISPENSATION ne sous-entend pas seulement délivrance, elle doit être l'aboutissement d'un véritable ACTE PHARMACEUTIQUE comprenant différentes étapes, à savoir :

- la détection des interactions médicamenteuses,
- la détection des contre-indications et précautions d'emploi,
- la vérification de la posologie et la détection de surdosage.

Ce n'est qu'après ces différentes phases que le pharmacien peut dispenser les médicaments.
Cette dernière phase doit être accompagnée de conseils au patient concernant l'action, les effets indésirables des médicaments, le moment de la prise...

On sait aujourd'hui que les accidents dûs aux médicaments représentent une forte proportion des admissions aux services d'urgences des hôpitaux.
La prévention des accidents thérapeutiques médicamenteux passe notamment par le respect de ces étapes.
Ces A.T.M. peuvent être dûs :

- aux interactions médicamenteuses,
- aux effets indésirables des médicaments,
- au sevrage médicamenteux,
- à l'abus de certains médicaments,

mais aussi, et c'est le but de notre travail, au non respect des Ci et PE.
Ce respect passe inévitablement par une meilleure connaissance des patients :

- l'âge qui implique certaines altérations : rénales, adénome prostatique...
- les antécédents : ulcères...

L'interrogatoire doit apporter toutes ces connaissances, de même que le pharmacien doit connaître une pathologie chronique : asthme, porphyrie, glaucome, insuffisance rénale, cardiaque...

En effet, les risques à l'emploi de certains médicaments dépendent des conditions d'utilisation et de l'état physiopathologique du sujet.
"*Les médicaments n'agissent pas de la même façon sur le malade que sur le sujet sain*" disait Claude Bernard.

Il est désormais bien connu de tous les professionnels de la santé qu'une atteinte des organes du métabolisme et de l'élimination des médicaments doit inciter à une extrême prudence quant à la prescription de certaines thérapeutiques.
Mais de nombreuses autres pathologies peuvent modifier le comportement des thérapeutiques mises en place :

- aggravation de la toxicité,
- apparition de sensibilités nouvelles à certains médicaments.

De même que certains médicaments peuvent aggraver cette pathologie sous-jacente.

Se basant sur ses connaissances et selon la sévérité de l'état pathologique du malade, le pharmacien doit émettre un AVIS PHARMACEUTIQUE, à savoir, délivrer ou non le médicament selon le degré de la Ci : absolue ou relative.

En cas de non délivrance, le pharmacien doit expliquer au patient pourquoi tel médicament ne peut être utilisé dans son cas. Pour cela, il doit posséder quelques notions de base sur ces pathologies constituant les Ci.

Notre travail a pour but de définir les principales Ci à l'utilisation des médicaments et, par l'intermédiaire d'exemples, d'expliquer les causes de ces Ci.

Quelques études de cas nous ont ensuite permis d'illustrer cette première partie bibliographique de façon concrète, et de bien mettre en évidence le rôle primordial du pharmacien d'officine dans la prévention des accidents thérapeutiques médicamenteux.

Première partie

DEFINITION DES PRINCIPALES CONTRE-INDICATIONS

L'ADENOME PROSTATIQUE ET LE GLAUCOME

1 - L'ADENOME PROSTATIQUE

L'adénome prostatique est une affection fréquente chez l'homme après 50 ans. Elle est couramment dénommée hypertrophie bénigne de la prostate (ou HBP).
Cette tumeur bénigne augmente le volume de la prostate et engendre des troubles mictionnels plus ou moins importants.
Certains médicaments, comme les anticholinergiques, peuvent majorer ces troubles avec un risque de rétention urinaire aiguë.

1.1 - DEFINITIONS - EPIDEMIOLOGIE [15.35.48.65]

1.1.1 - La prostate

La prostate est un organe rétropéritonéal propre au sexe masculin qui entoure le col vésical et l'urètre. Les sécrétions prostatiques contribuent à former le liquide séminal.

C'est un organe endocrinodépendant dont le développement embryonnaire nécessite la présence de dihydrotestostérone ou D.H.T.
Cet organe est divisé en deux glandes :

- caudale ou périphérique riche en tissu glandulaire,
- crâniale ou centrale plus riche en stroma, elle est le siège du développement de l'adénome.

Entre les deux, se trouve la glande intermédiaire ou zone de transition.

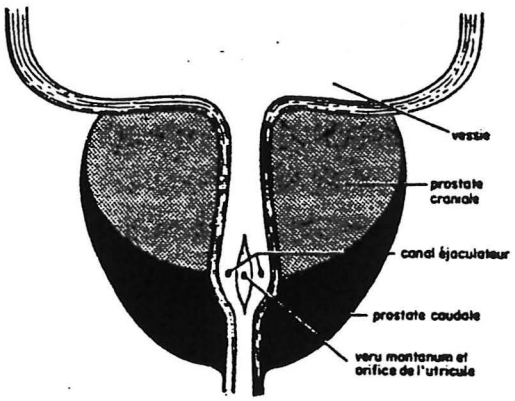


Figure 1 : Coupe frontale de la prostate d'après BOCCON - GIBOD L. [15].

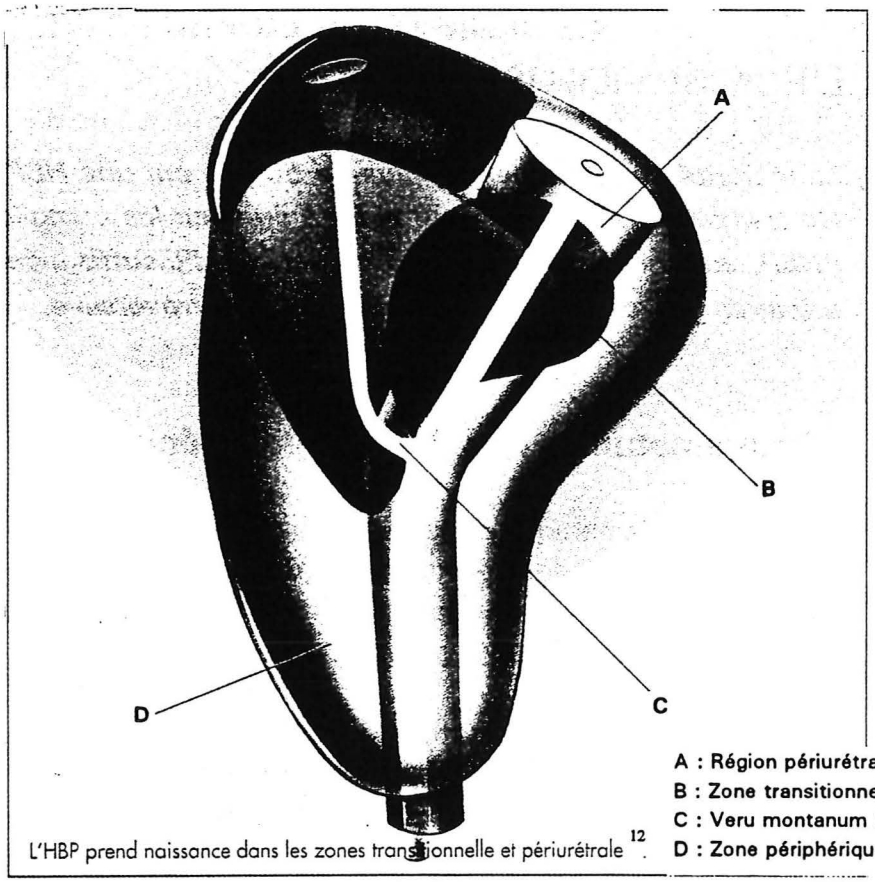


Figure 2 : Origines tissulaires de l'HBP : zone de transmission et zone crâniale In "CIBRO-PROSCAR : Rôle du pharmacien", laboratoire MSD, 1993 [65]

1.1.2 - L'adénome prostatique

C'est une tumeur bénigne régulière de la prostate constituée, le plus souvent de deux lobes latéraux de part et d'autre de l'urètre qu'ils aplatissent transversalement. Parfois il existe un troisième lobe médian qui obstrue le col vésical.
Cette tumeur engendre une augmentation du volume de la prostate plus ou moins génante selon son poids.

1.1.3 - Epidémiologie

Les données épidémiologiques fournissent peu de renseignements sur les causes de l'adénome prostatique ; on sait que son développement est lié à l'âge mais d'autres éléments interviennent comme :

- le système hormonal, et plus particulièrement l'intégrité de la sécrétion androgénique.

On estime, au niveau mondial, qu'environ 50 % des hommes de 60 ans ont une HBP histologique ; la prévalence atteignant 100 % à 80 ans. Il est intéressant de noter que des modifications histologiques peuvent débuter dès 25 - 30 ans.
Par contre, on ne connaît pas le pourcentage d'HBP histologiques devenant pathologiques.

1.2 - PATHOGENIE [15.26.27.65]

1.2.1 - Le développement de l'HBP

On sait aujourd'hui, que le développement de l'HBP procède du stroma. En effet, vers la quarantaine apparaissent les premiers nodules mésenchymateux au niveau caudal, dans une zone bien localisée. Ils seront ensuite colonisés par l'épithélium glandulaire avec parfois disparition des éléments stromiques.

Cette phase de développement porte essentiellement sur le nombre de nodules qui s'accroît progressivement.

Une seconde phase apparaît à un âge plus avancé où la masse, et non plus le nombre des nodules augmente rapidement.

Seule la glande crâniale est atteinte, son hypertrophie comprime la glande caudale transformée alors en coque prostatique.

1.2.2 - Etiologie de l'HBP

Trois théories principales ont été proposées : l'hypothèse de la DHT, l'hypothèse du réveil embryonnaire et l'hypothèse des clones cellulaires.

- ➪ De nombreux arguments montrent le rôle essentiel de la DHT dans le développement de l'HBP, considéré comme un processus androgènes dépendant.

En effet, chez les hommes présentant une forte diminution des taux de DHT, la prostate ne se développe plus. De même que chez l'homme castré on observe une atrophie prostatique.

En outre, chez l'homme normal, on observe une déviation du métabolisme des androgènes prostatiques favorisant l'accumulation de DHT au niveau prostatique.

Une élévation des taux de DHT en cas d'HBP a été mise en évidence plusieurs fois, mais cette question reste malgré tout très controversée.
On peut dire qu'une certaine quantité de DHT prostatique est nécessaire pour l'apparition et/ou la persistance de l'HBP.
C'est à partir de cette hypothèse que certains traitements ont été mis au point (inhibiteurs de la 5-α réductase, antiandrogènes).

- ➪ L'hypothèse du réveil embryonnaire se base sur une modification de l'interaction stroma-épithélium responsable de la croissance prostatique. Cette hypothèse n'a jamais pu être réellement confirmée chez l'homme.

- ➪ La troisième hypothèse se fonde sur l'apparition de nouveaux canaux prostatiques qui coloniseraient les nodules mésenchymateux. Ce phénomène très localisé procéderait de l'apparition de clones cellulaires ayant retrouvé un pouvoir inducteur auparavant perdu.

On ne sait pas, à l'heure actuelle, si l'une de ces possibilités peut être à l'origine de l'HBP ; on considère davantage l'étiologie comme multifactorielle.

1.2.3 - Rôle de la DHT dans la pathogénie

La DHT représente environ 90 % des androgènes prostatiques ; elle est synthétisée à partir de la testostérone sous l'action enzymatique de la 5-α réductase dans les cellules prostatiques (cf figure 2).

On sait aujourd'hui que DHT et 5-α réductase jouent un rôle majeur dans la pathogénie. En effet, les hommes présentant un déficit de l'une ou l'autre ne développe pas d'HBP.

Au niveau des cellules, la DHT présente une plus forte affinité pour les récepteurs androgéniques que la testostérone, formant ainsi des complexes récepteurs - DHT plus stables. Ces complexes, en se fixant sur des sites nucléaires spécifiques de l'ADN, stimulent la synthèse protéique et la croissance cellulaire.

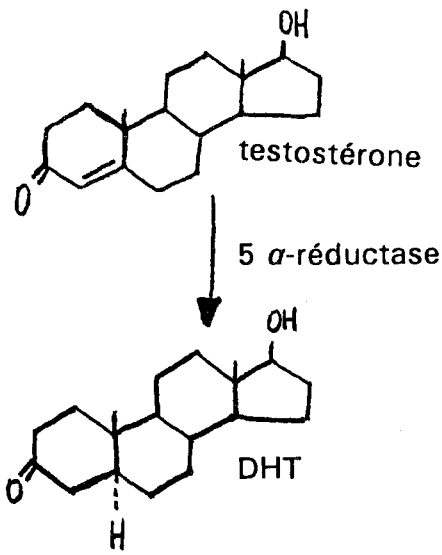


Figure 3 : Conversion de la testostérone en DHT sous l'effet de la 5 α réductase.

[Ces complexes, en se fixant sur des sites nucléaires spécifiques de l'ADN, stimulent la synthèse protéique et la croissance cellulaire].

1.3 - Les symptomes [29-35]

Ils varient énormément d'un individu à l'autre selon l'importance du développement de la prostate.

1.3.1 - Les troubles mictionnels

Ils résultent de la compression urétrale et consistent en une pollakiurie, une nycturie et des mictions impérieuses.

1.3.2 - Les phénomènes rétensifs

Ils se traduisent par une rétention vésicale partielle voire permanente pouvant aboutir à une impossibilité totale d'uriner.

1.3.3 - Les complications

Elles comprennent la rétention urinaire et les conséquences d'une rétention chronique :

- obstruction des voies urinaires,
- infections urinaires,
- dysfonctions vésicales,
- insuffisance rénale parfois irréversible.

2 - LE GLAUCOME

Le glaucome est une affection oculaire touchant environ 1 % de la population (surtout après 40 ans). Le risque majeur de cette pathologie étant la cécité, il est important de la dépister rapidement.

Il existe plusieurs types de glaucome, nous ne traiterons dans ce chapitre que le glaucome par fermeture de l'angle et ses contre-indications.

2 - 1 - DEFINITIONS [48, 50]

Le terme "glaucome" désigne un ensemble d'affections de causes diverses dont le symptôme commun est une altération des fibres nerveuses au niveau du nerf optique responsable de la diminution du champ visuel.

Il est généralement caractérisé par une élévation de la pression oculaire (N = 10 à 20 mm Hg) due à une gêne à l'écoulement de l'humeur aqueuse.

Il existe deux grands types de glaucome :

2.1.1 - Le glaucome primitif à angle ouvert

On observe, dans ce cas, un ralentissement de l'écoulement de l'humeur aqueuse qui aboutit à un rétrécissement du champ visuel et, progressivement, à la cécité sans jamais faire souffrir.

2.1.2 - Le glaucome par fermeture de l'angle

Il apparaît sur un œil prédisposé sous l'influence de facteurs déclenchants.

Ces facteurs sont responsables d'une hypertonie aiguë induisant une altération des fibres nerveuses du nerf optique.

Parmi ces facteurs, des substances médicamenteuses comme les anticholinergiques sont les plus incriminées.

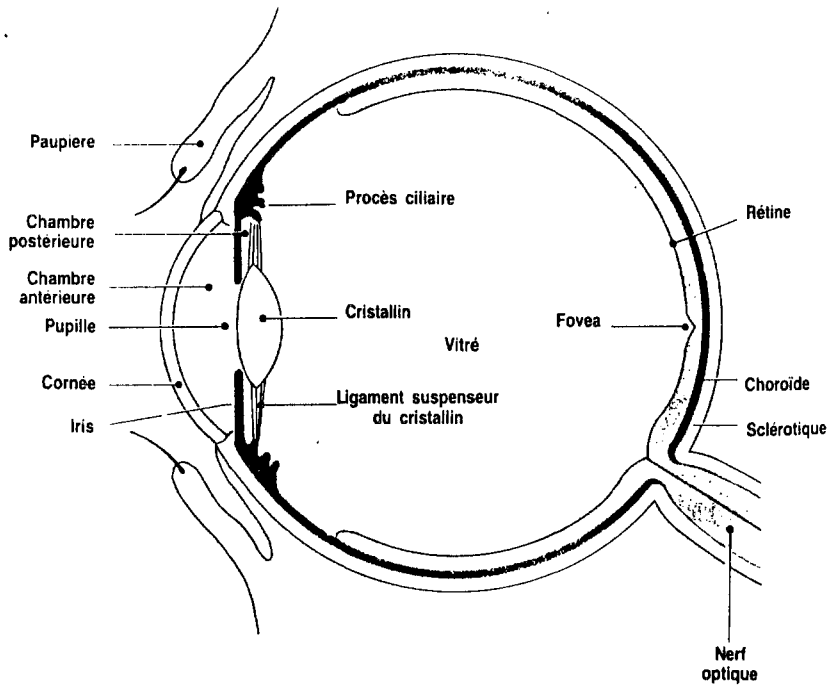


Figure 1 : Schéma de l'œil

2.2 - Les manifestations cliniques [49]

Elles varient selon le stade de la maladie.

2.2.1 - Les crises prodromiques intermittentes

Les principaux signes :

- brouillards visuels,
- halos colorés autour des lumières,
- douleurs.

A l'examen, on observe :

- un œdème cornéen,
- une chambre antérieure de profondeur diminuée,
- une pupille légèrement dilatée,
- une tension oculaire élevée.

2.2.2 - La crise aiguë de fermeture d'angle

Les principaux signes :

- douleur excruriante jusque dans les mâchoires,
- nausées et vomissements,
- chute importante de l'acuité visuelle,
- retentissement général (prostration, pouls irrégulier...).

A l'examen, on retrouve le tableau classique :

- œil rouge en mydriase hyporéflectique,
- angle étroit,
- diminution de la profondeur de la chambre antérieure.

2.2.3 - Le glaucome chronique par fermeture de l'angle

Ses principaux signes :

- céphalées tenaces,
- halos colorés autour des lumières,

- obnubilations visuelles,
- larmoiements et difficultés à la lecture.

2.3 - PHYSIOPATHOLOGIE [24-42-49-50-76-82]

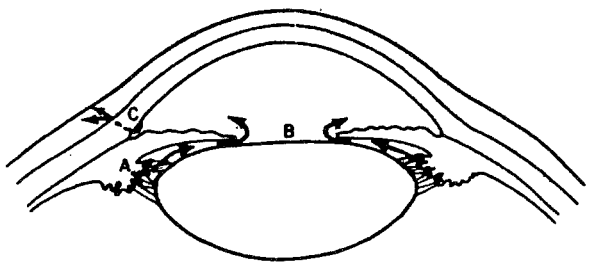
2.3.1 - Formation de l'humeur aqueuse (figures 2 et 3)

L'humeur aqueuse est produite au niveau des corps ciliaires dans la chambre postérieure de l'œil. Ce liquide pénètre dans la chambre antérieure par la pupille et s'élimine ensuite dans l'angle iridocornéen.

Son écoulement se déroule au niveau du trabéculum, du canal de Schlemm et des veines aqueuses jusqu'à la circulation sanguine.

2.3.2 - L'innervation oculaire

L'œil est sous la dépendance du système neurovégétatif sympathique et parasympathique.



Circulation de l'humeur aqueuse. A : Corps ciliaire. B : Orifice pupillaire. C : Angle irido-cornéen.

Figure 2 : Circulation de l'humeur aqueuse [50]

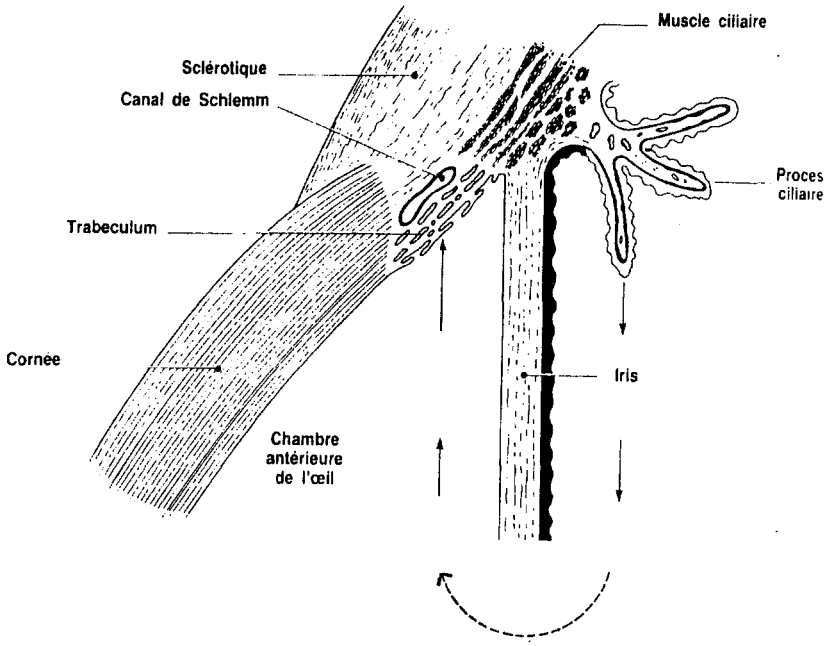


Figure 3 : Circulation de l'humeur aqueuse dans le glaucome aigu à angle fermé [24]

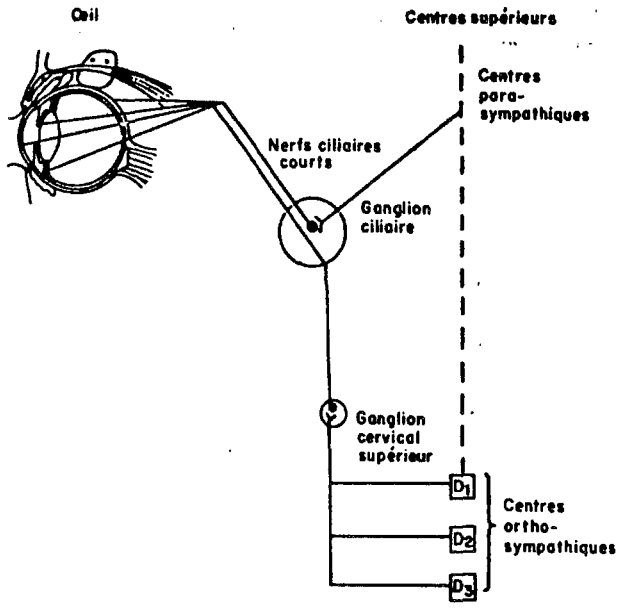


Figure 4 : Innervation végétative oculaire [50]

2.3.2.1 - Le parasympathique

Son médiateur, l'acétylcholine, libéré lors de l'influx nerveux va stimuler les récepteurs muscariniques permettant l'action physiologique : la contraction des muscles lisses. Selon leurs localisations, on observe :

- un myosis,
- une vasodilatation,
- un larmoiement,
- un meilleur écoulement de l'humeur aqueuse.

2.3.2.2 - Le sympathique

Ses effets sont médiés par l'adrénaline et la noradrénaline qui stimulent des récepteurs α et β (surtout α_2 et β_2). Les effets qui en résultent sont :

- une mydriase et une vasoconstriction (effets α),
- une mydriase et une augmentation de la sécrétion de l'humeur aqueuse (effets β).

2.3.3 - Développement d'un GFA

Le GFA ne peut se constituer que sur un œil biométriquement prédisposé (chambre antérieure étroite) suite à l'intervention d'un certain nombre de facteurs physiologiques (figures 3 et 4) :

2.3.3.1 - Le blocage pupillaire

C'est le premier phénomène physiopathologique, il se produit lorsque la chambre antérieure de l'œil est étroite. Pour qu'un GFA apparaisse, ce blocage relatif doit être transformé en blocage absolu. Ceci se réalise sous l'influence de divers facteurs (médicamenteux), par intervention d'un facteur neurogène : modification de l'innervation des muscles iriens et/ou ciliaire.

La contraction pupillaire permet le contact entre l'iris et le cristallin retenant ainsi l'humeur aqueuse dans la chambre postérieure. Au niveau de la chambre antérieure, l'humeur aqueuse s'élimine normalement par les émonctoires trabéculaires libres.

Il se crée ainsi une différence de pression entre les 2 chambres (faible au niveau antérieur et élevée au niveau postérieur).

Ce phénomène est responsable de l'accolement de l'iris sur le trabéculum bloquant ainsi l'écoulement de l'humeur aqueuse.

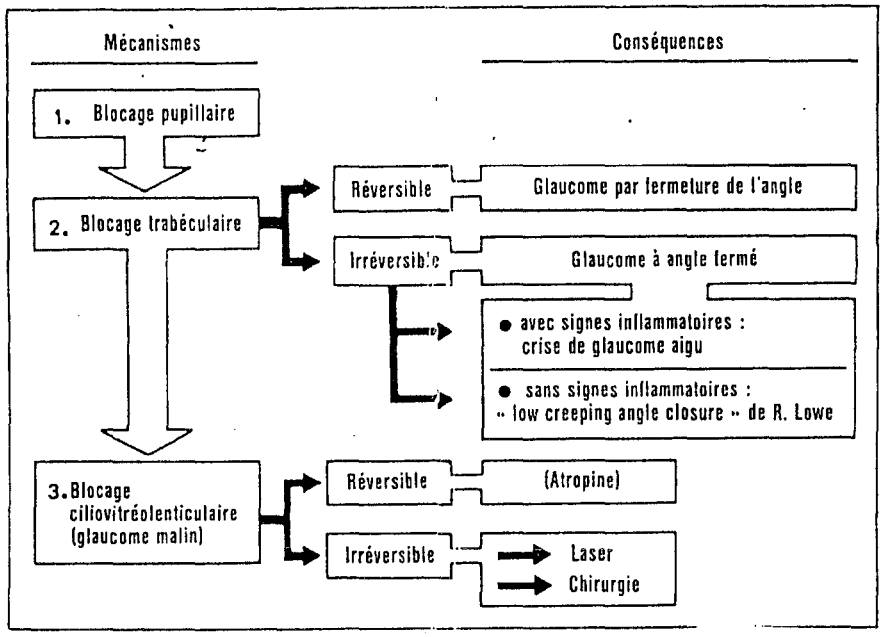


Figure 5 : Physiopathologie du glaucome par fermeture de l'angle

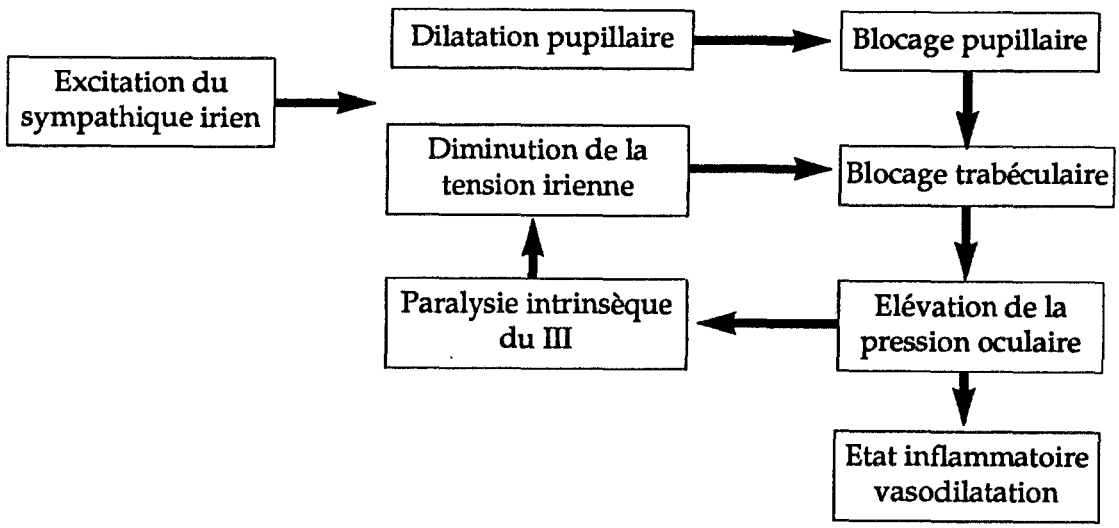


Figure 6 : Physiopathologie de la crise de glaucome aigu

2.3.3.2 - Le blocage trabéculaire

Il constitue le second phénomène physiopathologique du GFA dont la première conséquence sera l'hypertension oculaire.

Cette élévation de pression induit une paralysie du parasympathique qui diminue la tension irienne aggravant ainsi le blocage trabéculaire.

C'est la tension oculaire élevée qui engendre les symptômes tels que vasodilatation, inflammation, et douleurs.

Pour que ce phénomène ait lieu, il est nécessaire que la pupille soit dans un état de dilatation modérée quand le bloc pupillaire n'est pas rompu.

2.3.3.3 - Rôle de la dilatation pupillaire

Lorsque la pupille est totalement dilatée, le cristallin et l'iris n'entrant plus en contact, le bloc pupillaire n'est plus réalisable.

Sur un œil possédant une chambre antérieure étroite, le danger est présent lorsque la pupille a un diamètre de 3 à 4 mm.

Le rôle des mydriatiques (substances sympathomimétiques) dans le déclenchement d'une crise est alors indéniable, de même que le rôle de l'excitation du système sympathique (rôle de l'émotion).

3 - LES MEDICAMENTS CONTRE-INDIQUES [19-49-50-76-82]

➪ Les anticholinergiques

Ce sont, comme leur nom l'indique, des substances qui s'opposent aux effets de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques. Ces récepteurs sont présents dans de nombreux tissus innervés par le parasympathique (œil, bronches, appareil urinaire...), au niveau du SNC et des ganglions du système nerveux végétatif.

Ils possèdent de nombreuses actions et sont très utilisés en thérapeutique dans des domaines très variés (antiparkinsoniens, antihistaminiques, antidépresseurs, antispasmodiques...).

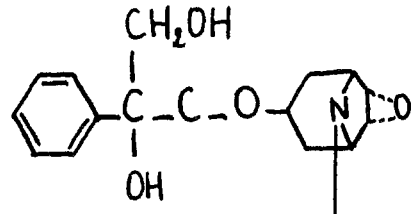
On parle aussi de substances parasympatholytiques ou antimuscariniques.

3.1 - LES PROPRIETES GENERALES

L'atropine, extraite des Solanacées, est le chef de file des anticholinergiques, c'est une substance naturelle ; par la suite, de nombreuses substances ont été soit isolées des solanacées, soit synthétisées sur son modèle.

3.1.1 - Leur structure chimique

Elles possèdent un groupement chargé de type amine tertiaire ou ammonium quaternaire.



Atropine Fonction amine tertiaire

C'est ce site cationique qui leur permet de se fixer sur le récepteur muscarinique.

3.1.2 - Le mécanisme d'action

Ces substances agissent par inhibition compétitive des effets muscariniques de l'acétylcholine, et sont, aux doses habituelles, sans effet sur les récepteurs nicotiniques et sur la plaque motrice. Leur affinité vis à vis de ces récepteurs est supérieure à celle de l'acétylcholine, leur permettant de s'y fixer avant l'acétylcholine.

Le récepteur occupé, l'acétylcholine ne peut plus agir, dépolariser la cellule et provoquer sa contraction ou sa sécrétion.

Par contre, les antimuscariniques fixés ne peuvent pas stimuler le récepteur.

L'acétylcholine et l'atropine ou ses dérivés agissent par compétition ; à savoir que si les deux substances sont présentes, l'effet obtenu est fonction des concentrations.

Le blocage atropinique peut être levé par simple augmentation de la concentration d'acétylcholine. L'atropine n'étant pas responsable d'un blocage irréversible, le récepteur libéré est à nouveau fonctionnel et réceptif à l'acétylcholine.

3.2 - LES ACTIONS PHARMACOLOGIQUES

- ◆ cardiovasculaires :
  modification du rythme cardiaque dépendant de la dose administrée, le plus souvent on observe une bradycardie suivie d'une tachycardie.

- ◆ digestives :
  diminution de la motricité de l'estomac, de l'intestin grêle et du colon
  → effet spasmolytique.

- ◆ exocrines :
  diminution des sécrétions lacrymale, salivaire, gastrique, bronchique, sudorale.

- ◆ urinaires :
  diminution du tonus des contractions de l'urètre,
  dilatation de la vessie et de l'urètre.

- ◆ SNC :
  seules certaines substances anticholinergiques possèdent une action centrale, elle est fonction de la dose administrée :
  → sédation et ralentissement entrecoupés de période d'euphorie.
  → modification de l'EEG.

- ◆ oculaires :
  mydriase passive,
  paralysie de l'accommodation,
  augmentation de la pression intraoculaire.

3.3 - LEUR ACTION AU NIVEAU OCULAIRE

Le muscle constricteur pupillaire ou sphincter irien innervé par le parasympathique est donc sous la dépendance de l'acétylcholine ; de ce fait, l'atropine et les anticholinergiques bloquent la réponse à l'acétylcholine du sphincter irien et du muscle ciliaire du cristallin.

Le muscle dilatateur irien innervé par le sympathique n'est en rien affecté par ces diverses substances.

Le risque des anticholinergiques est d'engendrer un blocage de l'angle iridocornéen. En effet, leur administration par voie locale ou générale engendre une mydriase paralytique et une paralysie de l'accommodation avec photophobie et vision de près floue. Lors de la mydriase, l'iris, en se repliant, vient bloquer l'angle iridocornéen empêchant ainsi l'écoulement de l'humeur aqueuse sécrétée. Cette diminution de l'élimination de l'humeur aqueuse crée, à son tour, une élévation de la pression intra-oculaire, déclenchant ainsi, chez le sujet prédisposé, une crise aiguë de glaucome.

Il semble, à dose habituelle, que leur action mydriatique soit faible et qu'elle ne soit ressentie que chez les sujets à angle iridocornéen étroit.

C'est pourquoi, il est indispensable qu'un dépistage efficace soit réalisé et que ces substances ne soient pas utilisées chez eux, en particulier pour ce qui concerne les formes collyres.

3.4 - Leur action au niveau urinaire

L'atropine et ses dérivés déprime l'activité musculaire du tractus urinaire (uretère et vessie) par un effet musculotrope parfois recherché pour diminuer les spasmes dûs à une irritation locale.

De plus, ils sont responsables d'une dilatation du bassinet, des calices, des uretères et de la vessie, et par conséquent d'un risque élevé de rétention urinaire.

La rétention urinaire étant un des risques majeurs de l'hypertrophie bénigne de la prostate, on comprend alors que ces substances ne fassent que les aggraver et déclencher des complications du type infections urinaires ou rénales voire même une insuffisance rénale.

La contre indication de ces molécules en cas de "rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques (adénome en particulier)" nous apparaît tout à fait justifiée et devant être respectée.

3.5 - Classification

Les médicaments à potentiel anticholinergique constituent un nombre de principes actifs et de spécialités très important et de ce fait assez difficile à maîtriser. C'est pourquoi, nous avons essayé d'en dresser une liste qui se veut la plus complète possible.

3.5.1 - Médicaments utilisés pour leurs propriétés anticholinergiques

Médicaments naturels

- ⇨ Solanacées
  - Belladone,
  - Datura,
  - Jusquiame.
- ⇨ Leurs alcaloïdes naturels
  - Atropine
  - Scopolamine
  - Hyoscyamine

Médicaments de synthèse

➪ antispasmodiques
- Clidinium (LIBRAX)
- Butylhyoscine (BUSCOPAN)
- Difémérine (LUOSTYL)
- Dihexyvérine (SPASMODEX)
- Fenpiverinium (BARALGINE)
- Prifinium (RIABAL)

➪ antiparkinsoniens
- Bipéridène (AKINETON)
- Orphénadrine (DISIPAL)
- Procyclidine (KEMADRINE)
- Trihexyphénidyle (ARTANE, PARKINANE)
- Tropaténine (LEPTICUR).

3.5.2 - Médicaments possédant secondairement une action anticholinergique

➪ antidépresseurs
- IMAO
- Imipraminiques (ANAFRANIL, TOFRANIL ...)
- Medifoxamine (CLEDIAL)

➪ neuroleptiques
- Phénothiazines (LARGATIL, NOZINAN...)
- Butyrophénones (DIPIPERON, HADOL...)

➪ antihistaminiques
- Méquitazine (PRIMALAN)
- Dimenhydrinate (NAUSICALM, MERCALM)
- Diphenhydramine (NAUTAMINE)
- Prométhazine (PHENERGAN, TUSSISEDAL...)

- Bromphéniramine
  (DIMEGAN, DIMETANE.)

➪ Autres

- Disopyramide
  (ISORYTHM, RYTHMODAN)
- Cétiédil (VASOCET)
- Dihydroxydibutyléther
  (DISKINEBYL)
- Néfopam (ACUPAN)
- Péthidine (DOLOSAL)

4 - CONCLUSION

Devant le nombre considérable de spécialités, il convient d'être extrêmement prudent quant à leur utilisation chez le glaucomateux ou le prostatique.

Dans le premier cas, les formes collyres anticholinergiques sont à interdire formellement.

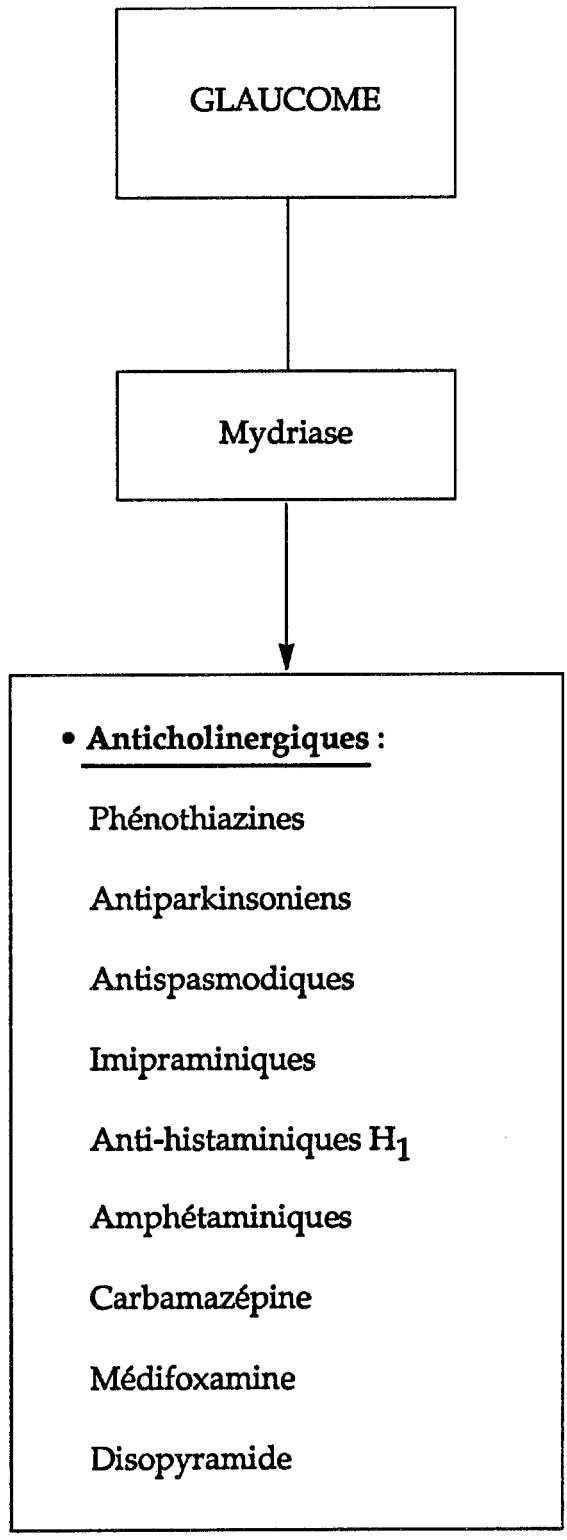
Le praticien, connaissant les risques encourus, doit évaluer, pour chaque patient, le bénéfice de ces thérapeutiques. Il devra dans la mesure du possible, les éviter.

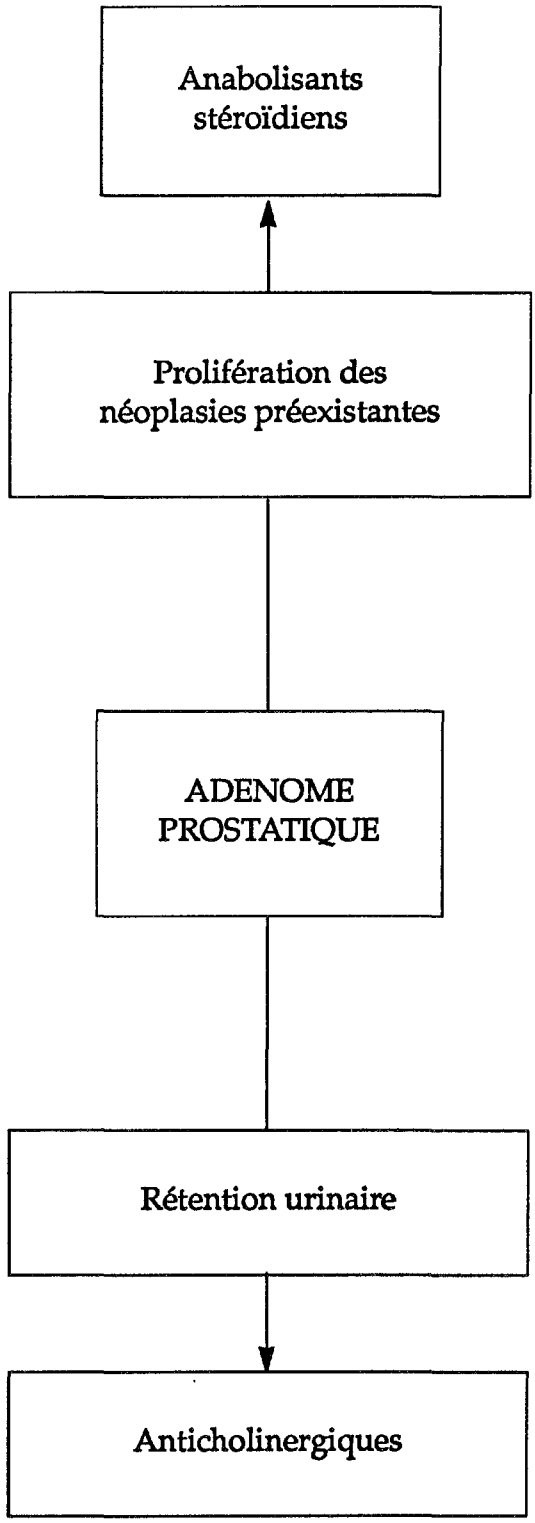
Le pharmacien, en tant que conseiller médical, connaît ces principes actifs et leurs spécialités ainsi que leurs dangers et se doit d'avertir ses patients sur les risques encourus, de leur conseiller une autre thérapeutique efficace.

Il peut aussi jouer un rôle de prévention en incitant ses clients à consulter en vue d'un dépistage notamment, en cas d'antécédents ou d'âge avancé (plus de 60 ans).

ADENOME PROSTATIQUE	
DEFINITION	Pathologie masculine d'après 60 ans
	Augmentation du volume de la glande prostatique
SYMPTÔMES	Troubles mictionnels : Pollakiurie Dysurie
	Rétention vésicale
	Complications : Insuffisance rénale Infections
MECANISME	Etiologie multifactorielle androgène dépendant : Rôle de la D.H.T.
	Développement de nodules
FACTEURS DÉCLENCHANTS	Age
	Hormones : déséquilibre œstrogènes - androgènes.
	MEDICAMENTS

GLAUCOME	
DEFINITION	Affection oculaire
	Elévation de la pression oculaire (> 22 mm Hg)
	Angle fermé ou ouvert
SYMPTÔMES	Douleurs, brouillards
	Diminution du champ visuel
	Cécité
MECANISME	Gêne à l'écoulement de l'humeur aqueuse → Hypertension oculaire
FACTEURS DÉCLENCHANTS	MEDICAMENTS
	Cinéma
	Emotion


GLAUCOME
Mydriase
• Anticholinergiques :
Phénothiazines
Antiparkinsoniens
Antispasmodiques
Imipraminiques
Anti-histaminiques H_1
Amphétaminiques
Carbamazépine
Médifoxamine
Disopyramide


Anabolisants stéroïdiens
Prolifération des néoplasies préexistantes
ADENOME PROSTATIQUE
Rétention urinaire
Anticholinergiques

L'ASTHME

Les asthmatiques sont nombreux, de l'enfance jusqu'à un âge avancé de la vie. Malgré les nombreux progrès thérapeutiques permettant de contrôler les crises, l'espoir d'une guérison définitive n'existe pas pour ces patients. L'asthmatique est un être fragile et sensible à de nombreuses agressions, en particulier à la thérapeutique médicamenteuse.
Après avoir défini l'asthme et ses mécanismes, nous nous intéresserons aux médicaments dont l'utilisation est contre indiquée chez l'asthmatique, et en particulier des β- bloquants.

1 - DEFINITION [24-48]

L'asthme est une maladie caractérisée par une irritabilité anormale de l'arbre respiratoire se manifestant sous forme de crises paroxystiques. Ces crises sont la conséquence d'un bronchospasme aigu lié à une contraction du muscle lisse bronchique, à un œdème de la muqueuse et à une sécrétion de mucus épais et collant.

Une libération de médiateurs (histamine...) est à l'origine de cette constriction.
Il existe plusieurs types d'asthme :

- allergique,
- non réaginique,
- à l'aspirine,
- industriel...

Lorsque ces crises se succèdent de façon ininterrompue, on parle d'état de mal asthmatique. La complication la plus grave est une défaillance cardiaque droite de très mauvais pronostic.

2 - LES MANIFESTATIONS CLINIQUES [33']

2.1 - LORS DE LA CRISE

- dyspnée expiratoire sifflante souvent nocturne,
- expiration pénible, bruyante avec thorax distendu,

- A l'auscultation, on retrouve :
  - un pouls rapide,
  - des râles bronchiques,
  - des sibilants diffus dans les deux champs pulmonaires.

- Une toux, ramenant une expectoration épaisse mais peu abondante, suit la crise.
- Apparition d'une hypoxémie avec hypocapnie.

2.2 - ENTRE LES CRISES

Aucun symptôme sauf le syndrome obstructif.

2.3 - LES COMPLICATIONS

- Etat de mal asthmatique responsable d'un épuisement.
- Risque d'hypoventilation alvéolaire.
- Insuffisance cardiaque droite.

3 - PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CRISE D'ASTHME [24.28.33'.62.77.86]

Une crise d'asthme correspond à l'association :

- d'une diminution du calibre bronchique par bronchospasme et par œdème de la muqueuse bronchique,
- d'une hypersécrétion d'un mucus épais et visqueux, secondaire en

partie à l'œdème de la muqueuse qui favorise la transudation de protéines plasmatiques.

Il en résulte une gêne à l'écoulement du flux aérien, ainsi qu'une distension thoracique très désagréable par piégeage de l'air en périphérie. Ces phénomènes obéissent à des stimulations nerveuses ou biochimiques induites par des stimuli étiologiques extérieurs.

3.1 - LA BRONCHOMOTRICITE

3.1.1 - Mécanisme général

Elle est représentée par les mouvements actifs conditionnés par les muscles des voies aériennes.

La contraction des muscles met en jeu les filaments d'actine et de myosine ; elle est sous la dépendance :

- des ions Ca^{++} : lorsque le Ca est libre → contraction, sa fixation sur le réticulum sarcoplasmique est responsable du relâchement,

- de l'ATP : activateur de l'interaction entre les différents filaments provoquant la contraction,

- de l'adényl cyclase : enzyme qui transforme l'ATP en AMPc (second messager).
  L'AMPc, en fixant le Ca, induit un relâchement. Cette enzyme est freinée par les β-bloquants (voir figure 1).

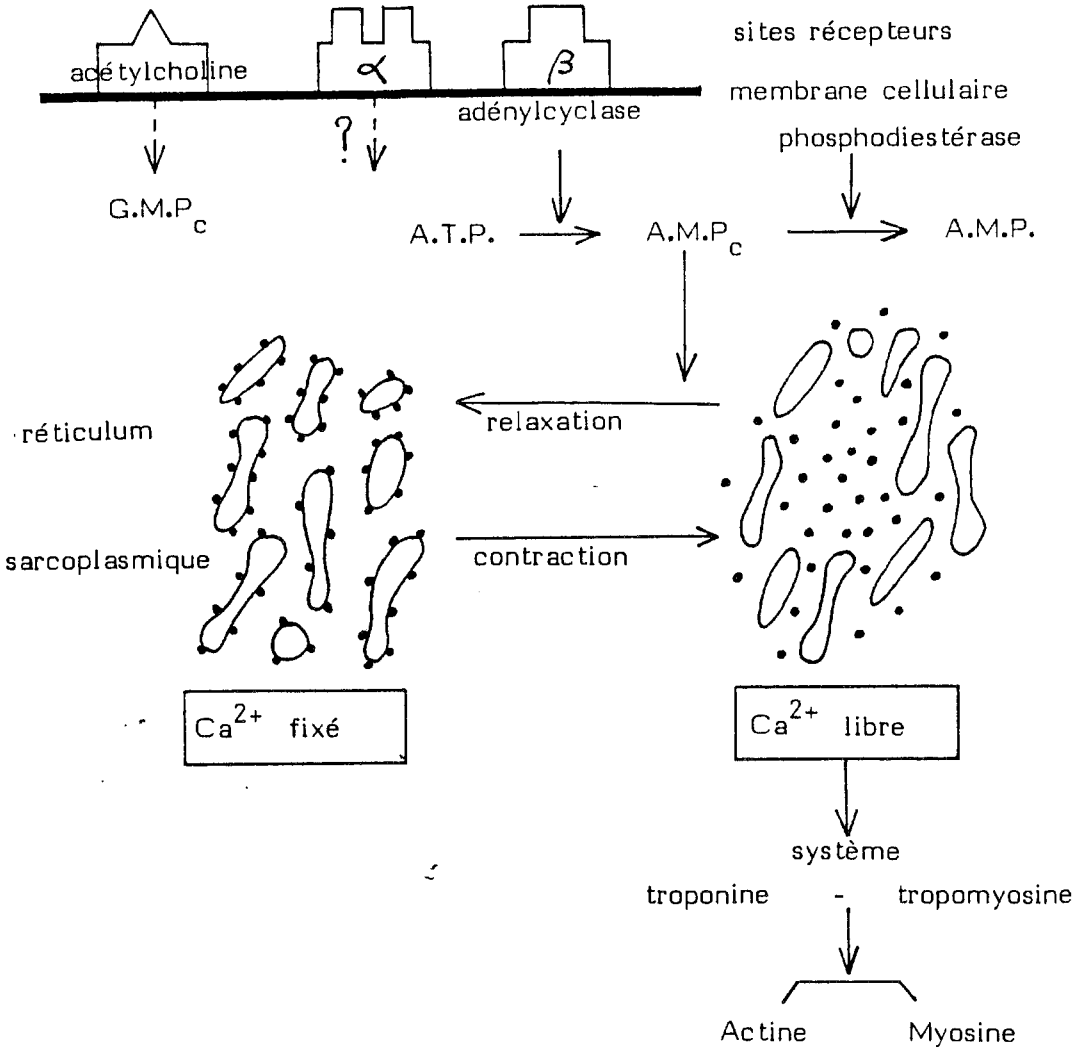


Figure 1 : Mécanisme de la contraction du muscle lisse d'après CHARPIN et coll. [77].

vu dans POUILLOT [77]

3.1.2 - La régulation

Elle est sous la dépendance du SNA divisé en 2 systèmes : le Σ et le pΣ.

➪ le parasympathique (pΣ).

Son médiateur est l'acétylcholine, ses voies afférentes prennent naissance au niveau de récepteurs pulmonaires "irritants" dont la stimulation entraîne une bronchoconstriction.

Inversement, la stimulation de récepteurs sensibles à l'étirement met au repos le pΣ.

Il assure, au repos, un tonus de base bronchoconstricteur.

➪ le sympathique (Σ).

Ses médiateurs sont l'adrénaline et la noradrénaline, son action est globalement bronchodilatatrice même si son activité est divisée en 2 :

- α bronchoconstrictive,
- β bronchodilatatrice prépondérante.

Elle est également influencée par des médiateurs chimiques :

- histamine, SRS-A, bradykinine : rôle direct sur le bronchospasme, interviennent dans l'allergie immédiate.
- prostaglandines : rôle de courte durée.

Dans l'asthme, le bronchospasme n'est jamais isolé mais toujours associé à un œdème de la muqueuse et à une modification des sécrétions.

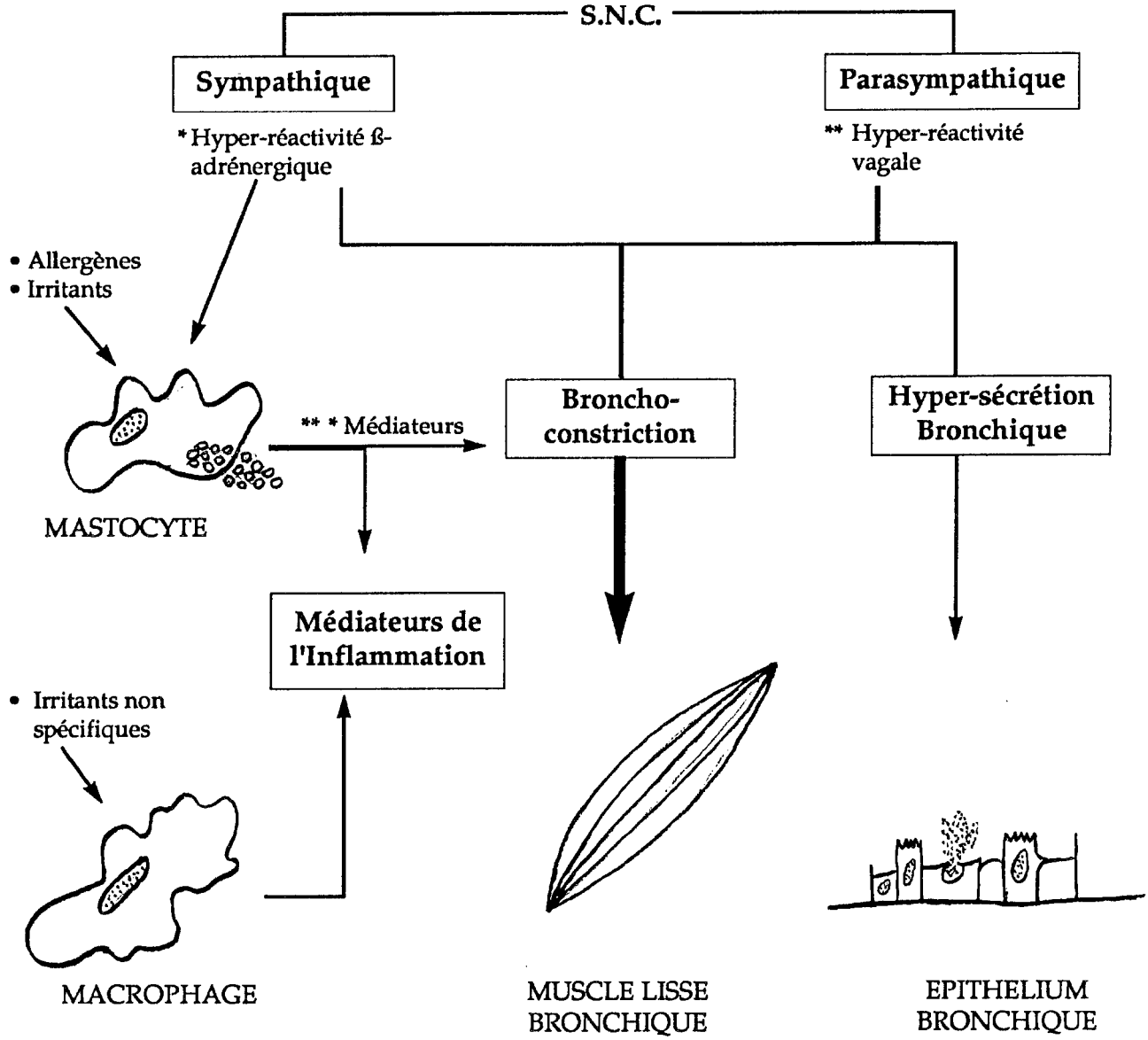
3.2 - Les caractéristiques du terrain asthmatique (figure 3)

3.2.1 - L'obstruction bronchique

Facteur commun à tous les types d'asthme, on observe certaines modifications :

- obstruction des voies aériennes,

- ventilation non homogène,
- spasmes,
- œdèmes bronchiques,
- épaississement de la membrane basale...



* Une réactivation de l'activité β-adrénergique inhibe la dégranulation des mastocytes et la libération de médiateurs.

** Une action vagolytique (atropiniques) peut favoriser la relaxation des muscles bronchiques et inhiber l'hypersécrétion bronchique.

*** Les médiateurs sont bronchoconstricteurs (histamine, leucotriènes, etc...) ou responsables de phénomènes inflammatoires.

Figure 3 : Mécanismes élémentaires de l'Asthme [77].

3.2.2 - L'hyperréactivité bronchique

Anomalie la plus caractéristique de l'asthme se manifestant par un bronchospasme suite à différents stimuli.

Elle serait liée à :

- une altération du SN régulateur,
- une anomalie du muscle lisse,
- un accroissement de la perméabilité de la muqueuse épithéliale.

3.2.2.1 - Altérations du SN régulateur

La bronchomotricité étant sous la dépendance des systèmes Σ et $p\Sigma$, un déséquilibre de l'un d'eux permet d'expliquer, en partie, cette hyperréactivité.

⇨ Le $p\Sigma$

Chez l'asthmatique, il existe une hypertonie vagale de base due à une libération accrue d'acétylcholine au niveau de la synapse neuromusculaire, d'où un tonus musculaire augmenté.

⇨ Le Σ

On ne le retrouve pas sous forme de filets nerveux au niveau bronchique, son médiateur agit sur des récepteurs spécifiques α et surtout β_2 dont la stimulation entraîne une bronchodilatation. Chez l'asthmatique, on a mis en évidence un blocage partiel des β récepteurs dû à :

- une diminution de leur nombre,
- une insensibilité de ces récepteurs à la stimulation.

Inversement, on observe un fonctionnement accru des α récepteurs dont l'effet sera de moindre importance du fait de leur faible densité.

⇨ Le système non-adrénergique, non cholinergique

Identifié récemment, ses récepteurs seraient capables de libérer des substances mucosécrétrices, bronchoconstrictives, inductrices de fuites extravasculaires et chimiotactiques = les tachykinines.

3.2.2.2 - Altérations du muscle lisse

⇨ Hyperplasie musculaire

Elle est parfois associée à une hypertrophie de la couche musculaire lisse.

On émet l'hypothèse d'une augmentation de la contractibilité intrinsèque du muscle lisse.

⇨ Altération des récepteurs membranaires

Le déficit partiel des β récepteurs serait une conséquence de la maladie.

3.2.2.3 - Anomalies de la muqueuse épithéliale

On observe une altération de la perméabilité épithéliale bronchique chez l'asthmatique responsable de l'hyperréactivité.

3.3 - L'ETAT D'ATOPIE

On parle aussi d'allergie respiratoire, état déterminant de l'asthme.

3.3.1 - Les réactions immunologiques [16]

Ce sont surtout des réactions de type I avec synthèse accrue d'Ig E. On observe très souvent des réactions d'hypersensibilité immédiate, avec quelquefois des réactions "semi-retardées" à précipitines (réactions de type III).

3.3.2 - Les médiateurs cellulaires

3.3.2.1 - Les cellules inflammatoires (figure 4)

Ce terme désigne l'ensemble des cellules capables d'être attirées et de se rassembler dans les bronches, ainsi que les cellules capables de libérer des substances broncho - ou vasoactives toxiques pour les bronches.

La cellule la plus étudiée est le mastocyte, mais d'autres interviennent : macrophages, polynucléaires, plaquettes, lymphocytes...

	Basophiles	Endothélium	Eosinophiles	Epithélium	Lymphocytes	Macrophages	Mastocytes	Neutrophiles	Plaquette
HETES			X	X		X		X	X
Histamine	X						X		
LT B_4		X	X	X		X		X	
LTC_4, D_4, E_4	X		X			X	X	X	
Lipoxyns	X		X						
PAF	X		X		X	X	X	X	X
PGD_2							X		X
PGE_2		X	X	X		X			
Protéases	X	X	X			X	X	X	
Protéoglycans	X					X			
Sérotonine									X
Superoxyde	X		X			X	X	X	
Thromboxanes	X				X	X		X	X

Figure 4 : Cellules protectrices de médiateurs

3.3.2.2 - Les principaux médiateurs

L'asthmatique possède une sensibilité particulière à des composants normalement présents dans l'environnement ; ils jouent alors le rôle d'allergènes et induisent une formation accrue d'IgE. Il en résulte un conflit IgE - allergène - mastocyte se terminant par une dégranulation mastocytaire.

Les principaux médiateurs (figure 5) libérés lors de la dégranulation sont :

L'Histamine :

- Bronchoconstrictive,
- Augmente la perméabilité vasculaire.

	Bronchoconstriction	Bronchodilatation	Chemotaxis	Libération de Médiateurs	Hyperproduction de Mucus	Perméabilité vasculaire accrue	Vasoconstriction	Vasodilatation	Hypotension systémique
Bradykinine			X			X		X	X
HETE			X	X					
Histamine	X		X		X	X		X	X
LT B_4	X		X	X					
LT C4					X	X	X		
Lipoxyns	X		X	X		X	X	X	X
PAF	X		X	X		X	X	X	X
PGD_2	X		X					X	
PGE_2		X				X			
PGF_2	X				X				
Sérotonine	X						X	X	
Thromboxanes	X						X	X	

Figure 5 : Effets des Médiateurs de l'inflammation

SRA . A ou Slow-Reactive substance of anaphylaxis composée des leucotriènes C_4, D_4, et E :

- contraction des fibres musculaires lisses,
- hypersécrétion bronchique.

E.C.F. ou Facteur chimiotactique des éosinophiles,

N.C.F. ou Facteur chimiotactique des neutrophiles :

- attirent respectivement les éosinophiles et les neutrophiles intervenant dans la phase inflammatoire.

P.A.F. ou Facteur d'activation des plaquettes :

- Formation d'agrégats plaquettaires libérant des amines vasoac tives.

Leucotriènes B_4

Sérotonine : Vasoperméabilité

Médiateurs secondaires :

Bradykinine : Bronchoconstrictive

Prostaglandines : Rôle imprécis : PG E_2 bronchodilatatrice,
PG F_2 bronchoconstrictive.

On distingue deux phases dans l'action de ces médiateurs :

⇨ La phase pharmacologique

Elle traduit l'action de l'histamine et de la SRS-A sur les cellules musculaires et parenchymateuses.

On observe :

une augmentation des résistances bronchiques,
une diminution de la compliance statique.

⇨ La phase inflammatoire

Le PAF, ECF et NCF interviennent dans cette seconde phase. On observe une accumulation des cellules dans les bronches avec des risques de stase et de surinfection.

De plus, des phénomènes vasculaires se surajoutent et se traduisent par une augmentation de la perméabilité vasculaire aboutissant à l'hypersécrétion bronchique et à un œdème sous muqueux.

3.3.3 - Le mécanisme de la dégranulation

Ces médiateurs, contenus dans les granules de sécrétion mastocyctaires, sont libérés dans le milieu :

- soit de façon spécifique sous l'influence de facteurs immunologiques (réaction d'hypersensibilité immédiate),
- soit de façon non spécifique par des substances histaminolibératrices.

C'est la pénétration du Ca dans la cellule qui, en déclenchant toute une série de réactions enzymatiques, permet cette dégranulation régulée par l'AMPc et le GMPc.

4 - LES MEDICAMENTS CONTRE-INDIQUÉS DANS L'ASTHME

La connaissance des mécanismes physiopathologiques qui conditionnent l'asthme explique que certains médicaments soient dangereux dans cet état. Le terrain de l'asthmatique le sensibilise à de nombreuses thérapeutiques.

Après avoir pris connaissance des caractéristiques du terrain asthmatique et de la physiopathologie, nous nous intéressons aux médicaments dont l'utilisation est contre-indiquée chez l'asthmatique, et en particulier aux β– bloquants.

➪ Les β– bloquants [89]

Les β–bloquants sont des médicaments très utilisés, à l'heure actuelle, dans de nombreuses pathologies : hypertension, migraines, glaucomes, troubles du rythme...

Ce sont des antagonistes compétitifs et spécifiques des effets β–adrénergiques des catécholamines ; en effet, en se fixant sur les récepteurs β ils empêchent leur activation par les stimulants physiologiques.

On sait aujourd'hui qu'il existe 2 grands types de récepteurs β :

- β_1 : essentiellement cardiaques,
- β_2 : bronchiques et vasculaires.

En réalité, on retrouve, au niveau d'un organe, les 2 types de récepteurs, l'un étant dominant.

Certains β-bloquants non sélectifs suppriment tous les effets β-adrénergiques, alors que d'autres sont sélectifs des récepteurs β_1 ou β_2.

Au niveau bronchique, les β-bloquants sont responsables d'une bronchoconstriction par action sur les récepteurs β_2, nombreux à ce niveau, expliquant leur contre-indication dans l'asthme.

4.1 - Les proprietes pharmacologiques [50-51]

4.1.1 - Le pouvoir β adrénergique

Il s'agit de la seule propriété commune à tous les β-bloquants. Les non sélectifs s'opposeront de manière compétitive à tous les effets β-adrénergiques.

Sur le plan clinique, cela se traduit par la suppression de tous les tonus Σ β-adrénergique, par l'abolition des effets β catécholaminergiques, par la réduction des réactions d'adaptation de l'organisme à l'effort, au stress, etc...

Cet effet se manifeste partout où il existe des récepteurs β :

- cœur,
- bronches,
- coronaires,
- œil,
- système rénine-angiotensine - aldostérone,
- tissu nodal...

4.1.2 - La sélectivité β_1-adrénergique ou cardiosélectivité (c/s).

Ceci concerne des substances bloquant sélectivement les seuls effets β_1-adrénergiques (cardiaques et juxtaglomérulaires).

Rappelons que cette sélectivité n'est que relative et ne s'exerce que dans certaines limites de doses.

Les avantages :

- meilleure sécurité chez l'asthmatique,
- meilleure tolérance à l'effort,
- moindres effets vasculaires périphériques.

Il convient d'être prudent car cette sélectivité β_1 ne permet pas de garantir une spécificité d'organe, les 2 récepteurs se retrouvant au niveau d'un organe donné.

4.1.3 - L'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI).

Certains β-bloquants possèdent un certain degré d'activité agoniste partiel-le β-mimétique au niveau des récepteurs bloqués.

Il en résulte un léger effet stimulant assurant un tonus Σ basal modéré.

Les avantages :

- risque bradycardisant diminué,
- action antihypertensive,
- protection partielle des effets bronchoconstricteurs,
- effet "rebond" à l'arrêt du traitement faible.

4.1.4 - L'effet stabilisant de membrane (ESM)

On parle aussi d'effet "quinidine-like" dû à l'activité anesthésique local de ces substances.

Cet effet est très controversé quant à sa traduction clinique.

4.1.5 - Autres propriétés

- Pouvoir α-bloquant,
- effets centraux.

4.2 - Leur utilisation chez l'asthmatique [52]

L'utilisation des β-bloquants chez l'asthmatique constitue une contre-indication formelle ; cependant leur utilisation peut-être discutée en cas d'une association pathologique cardio-vasculaire.

Le choix d'un médicament particulier s'effectue en fonction de sa sélectivité propre.

Ces substances agissent sur les récepteurs β et notamment les β_2 bronchiques, en les bloquant ; en effet, la composante β_2 relaxante est supprimée d'où une activité α broncho-constrictive renforcée.

Ce risque important de bronchospasme chez l'asthmatique a été mis en évidence par MAC NEIL en 1964. Depuis, de nombreuses études ont été réalisées.

Les principales recherches sont orientées vers la découverte de substances cardiosélectives dans le but de réduire, voire d'annuler les effets extracardiaques.

Mais cette sélectivité n'est encore que relative c'est-à-dire dose-dépendante.

- Avec les β-bloquants non sélectifs (propranolol), le spasme bronchique est proportionnel à l'intensité clinique de l'asthme.
- Les β-bloquants cardiosélectifs (aténolol, métoprolol, acébutolol, bétaxolol) possèdent une meilleure tolérance respiratoire mais le risque de bronchospasme existe et est fonction des sensibilités individuelles.
- Les β-bloquants avec ASI ne sont pas plus sûrs que ceux sans ASI.

De plus, l'effet bronchodilatateur des β_2 stimulants semble mieux préservé avec les β-bloquants cardiosélectifs sans ASI.

5 - CONCLUSION

Malgré les progrès réalisés, la réponse d'un asthmatique à un β-bloquant est totalement imprévisible, la notion de sélectivité n'étant encore que relative.

Il semble donc plus prudent de ne pas administrer ces substances chez l'asthmatique.

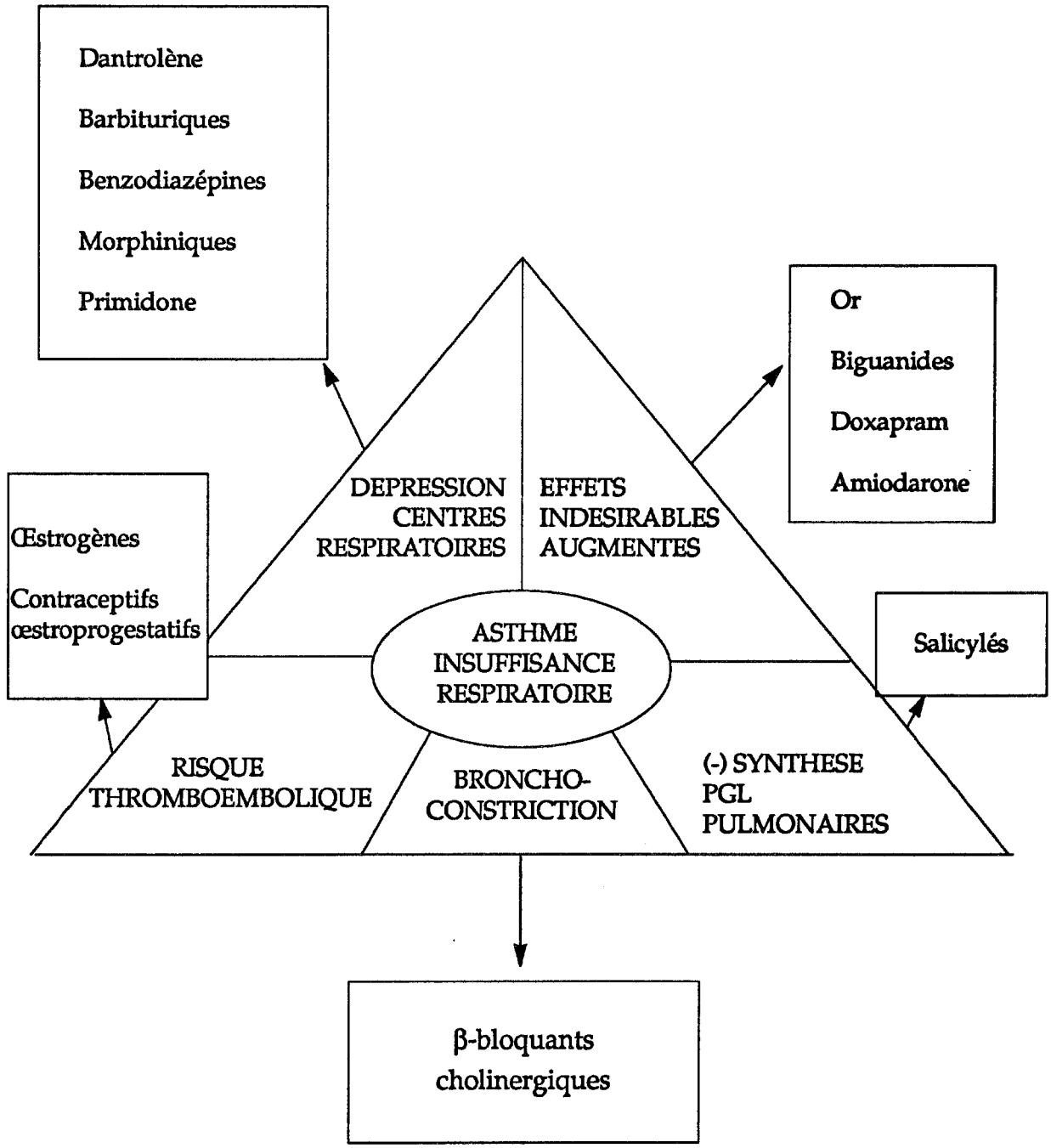
Si l'indication des β-bloquants est réellement justifiée, il est alors indispensable d'effectuer, auparavant, une épreuve spécifique dérivée de l'épreuve au propranolol en milieu hospitalier.

Le choix s'effectuera parmi les β-bloquants sélectifs si possible sans ASI pour ne pas modifier la réponse aux β_2- stimulants utilisés dans la thérapeutique asthmatique.

	D.C.I.	C/S	ASI	SPECIALITES
CI RELATIVES	Acébutolol	+	+	SPECTRAL
	Aténolol	+	0	TENORMINE
	Bétaxolol	+	0	KERLONE
	Métoprolol	+	0	LOPRESSOR, SELOKEN
CI FORMELLES	Alprénolol	0	++	APTINE
	Butofilolol	0	0	CAFIDE
	Nadolol	0	0	CORGARD
	Oxprénolol	0	++	TRASICOR
	Penbutolol	0	+	BETAPRESSINE
	Pindolol	0	+++	VISKEN
	Propranolol	0	0	AVLOCARDYL
	Sotalol	0	0	SOTALEX
	Timolol	0	0	TIMALOR
	Labétolol	0	0	TRANDATE

Liste des β- bloquants

ASTHME	
DEFINITION	Dyspnée paroxystique bruyante
	Crises réversibles spontanément ou sous traitement
	Asthme allergique ou non
	Hypersécrétion bronchique
SYMPTÔMES	Dyspnée sifflante souvent nocturne
	Bradypnée expiratoire
	Toux et expectoration épaisse et collante
MECANISME	Bronchoconstriction aiguë suite à la libération de médiateurs (histamine, PGL, bradykinines...) par les mastocytes bronchiques.
FACTEURS DÉCLENCHANTS	Allergènes
	MÉDICAMENTS : aspirine, β-bloquants...
	Stress, émotions
	Froid
	Substances diverses : métaux, fumée, gaz...


Dantrolène
Barbituriques
Benzodiazépines
Morphiniques
Primidone
Or
Biguanides
Doxapram
Amiodarone
Œstrogènes
Contraceptifs
œstroprogestatifs
Salicylés
DEPRESSION CENTRES RESPIRATOIRES
EFFETS INDESIRABLES AUGMENTES
ASTHME INSUFFISANCE RESPIRATOIRE
RISQUE THROMBOEMBOLIQUE
BRONCHO-CONSTRICTION
(-) SYNTHESE PGL PULMONAIRES
β-bloquants cholinergiques

DEFICIT EN GLUCOSE - 6 - PHOSPHATE DESHYDROGENASE (G6PD)

Le déficit en G6PD est le plus fréquent des déficits enzymatiques érythrocytaires ; il fait partie de toute une famille d'enzymopathies responsables d'anémies hémolytiques.

Il existe plusieurs variétés selon le responsable du déclenchement de la crise.

Nous n'envisagerons ici que les formes cliniques d'anémies hémolytiques induites par les médicaments.

1 - DEFINITIONS [48]

1.1 - GLUCOSE - 6 - PHOSPHATE DESHYDROGENASE

La G_6PD est une enzyme de la voie des pentoses monophosphates qui catalyse la transformation du G_6P en 6 - Phosphogluconate en réduisant le NADP en NADP - H (figure 1).

Elle joue un rôle important pour le globule rouge en lui assurant stabilité et viabilité.

Il existe deux types de G_6PD :

- A : 30 % des africains,
- B : beaucoup plus fréquente.

1.2 - DÉFICIT EN G_6PD [83]

Ce déficit est une anomalie génétique ; cette enzyme est portée par le chromosome X ce qui explique que l'expression du déficit soit essentiellement révélée chez les hommes.

Plusieurs types de déficits ont été décrits, les plus répandus sont :

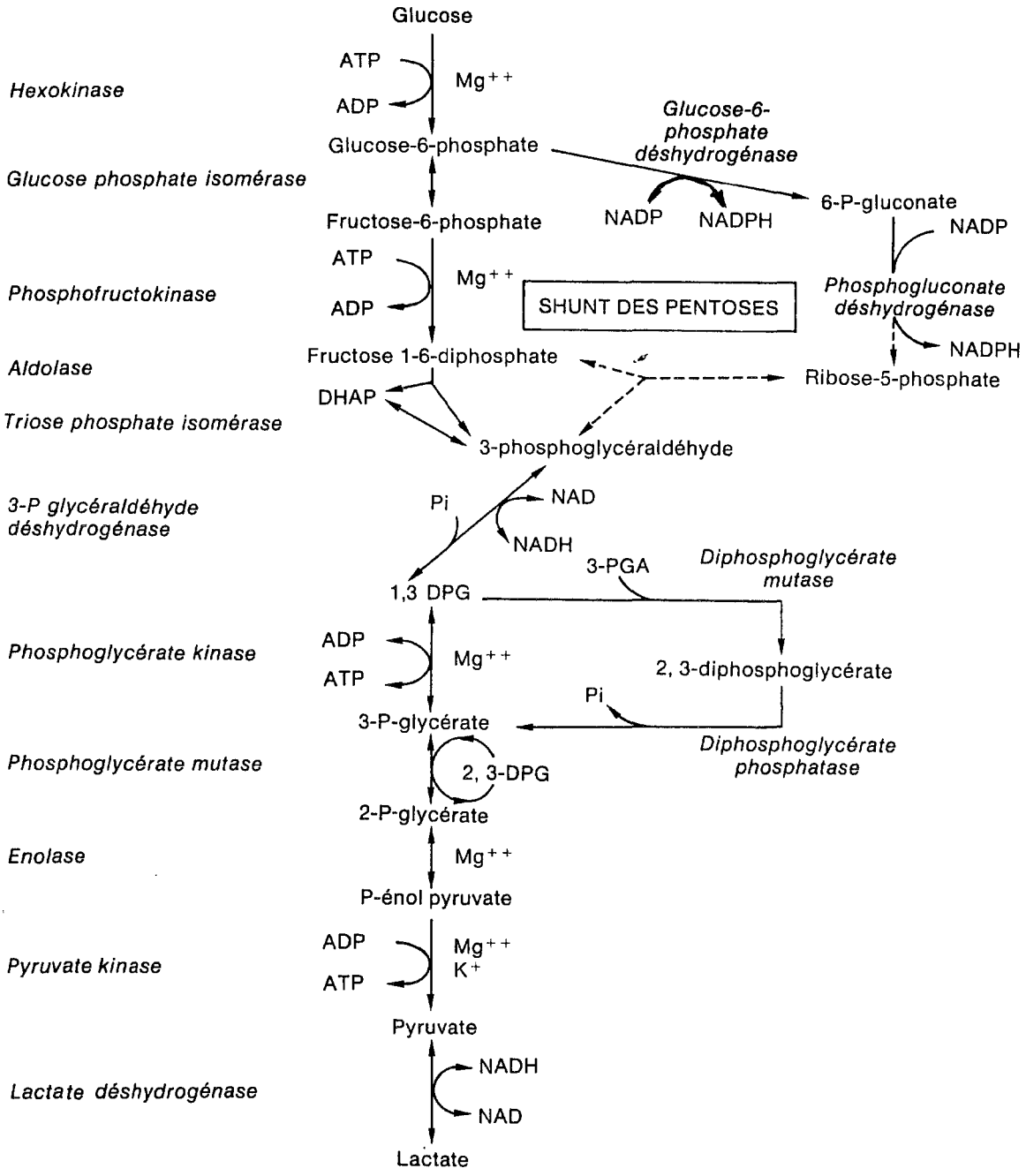
1.2.1 - Le type A (-)

On le retrouve chez les noirs, où la G_6PD a une activité d'environ 5 à 15 % par rapport à la normale mais on la trouve en quantité normale.

La symptomatologie est peu grave et cède spontanément.

1.2.2 - Le type "méditerranéen"

Dans ce cas, l'activité de l'enzyme est réduite à 1%. Le tableau clinique beaucoup plus sévère peut entraîner la mort.



DHAP : dihydroxy acétone phosphate
1,3 - DPG : 1,3 - diphosphoglycérate
GSH : glutathion réduit
GSSG : glutathion oxydé

Figure 1 : Voie de la Glycolyse erythrocytaire

2 - PHYSIOPATHOLOGIE [62. 69. 83]

2.1 - A L'ETAT NORMAL

Le globule rouge protège sa membrane et son hémoglobine de l'oxydation grâce à ses propriétés antioxydantes.

Le glutathion joue un rôle essentiel dans ce système de protection en maintenant à l'état réduit les groupements sulfhydriles des protéines membranaires et de l'hémoglobine.

La G6PD permet la régénération du glutathion en produisant du NADP - H (figures 2 et 3).

2.2 - A L'ETAT DÉFICIENT

Lorsque la G6PD est déficiente, la quantité de NADP - H produite est faible et ne permet donc pas de maintenir le glutathion dans son état réduit. On observe ainsi la disparition du système protecteur du globule rouge.

Le peroxyde d'hydrogène non réduit présent dans l'hématie peut alors réaliser les oxydations.

La seule symptomatologie présente est une anémie hémolytique qui ne survient, en général, que suite à une agression :

- ingestion de fèves,
- état infectieux,
- état d'acidose,
- ingestion de médicaments.

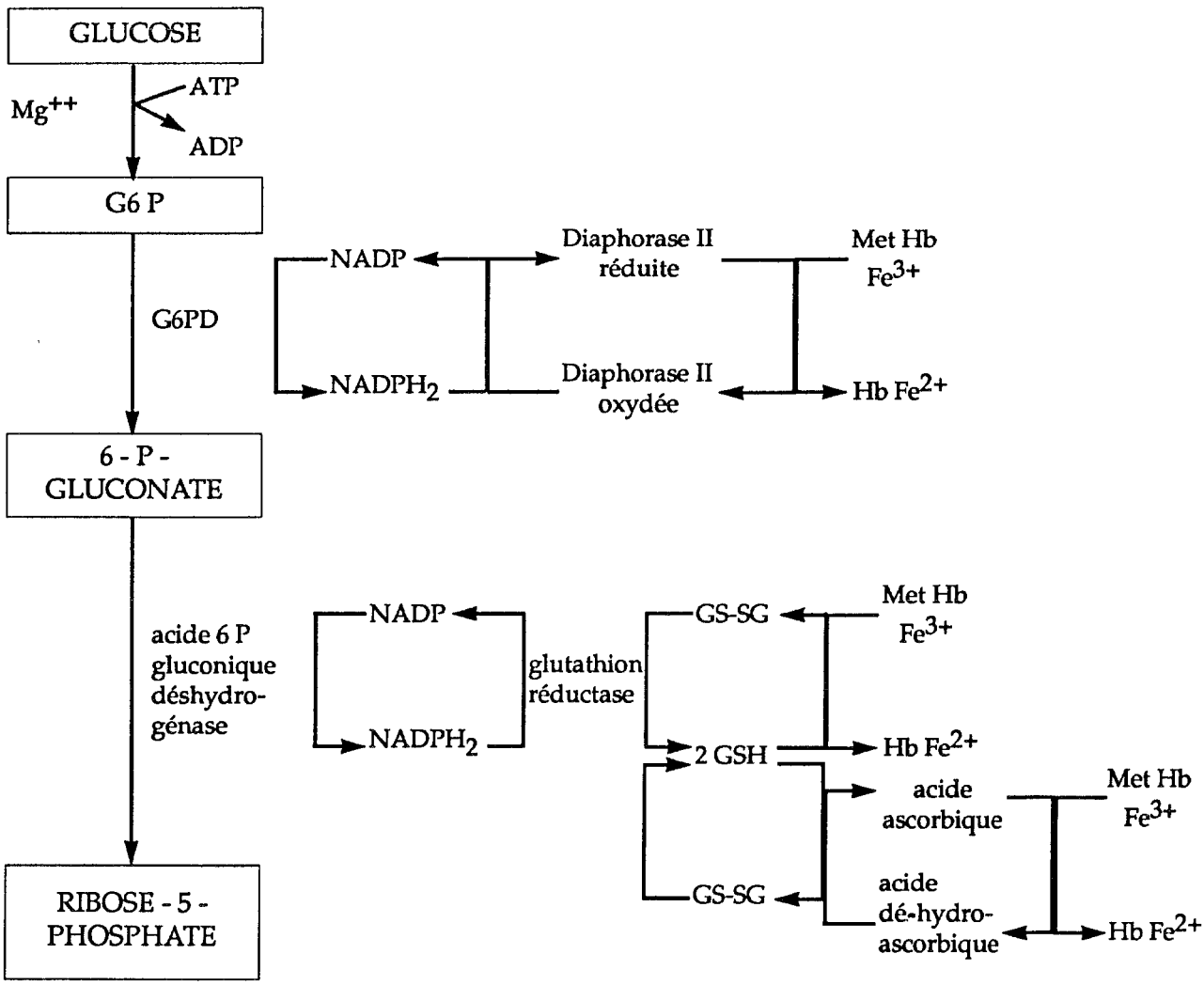


Figure 2 : Voie NAPD dépendante

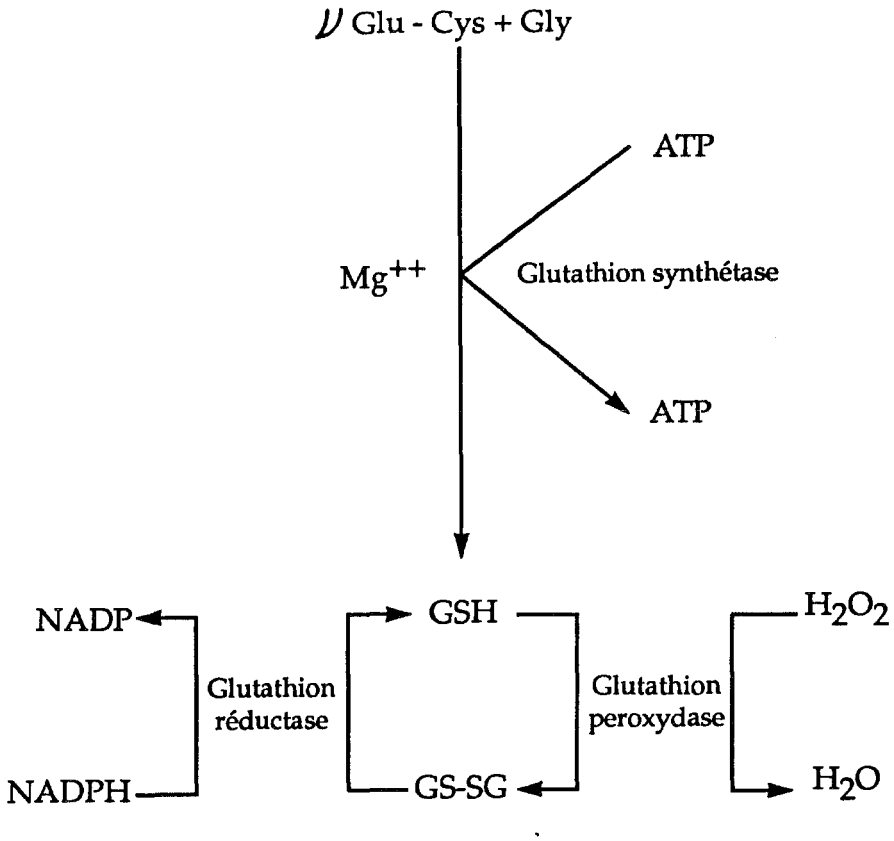


Figure 3 : Métabolisme du glutathion

2.3 - LA CLINIQUE

L'hémolyse apparaît habituellement 1 à 3 jours après le début de la prise médicamenteuse.

On observe le formation de corps de Heinz et la rapide décroissance de la concentration en hémoglobine.

Dans les formes sévères, on note des douleurs abdominales ou dorsales avec des urines foncées. Selon la déficience, la guérison survient spontanément ou des complications apparaissent.

3 - ROLE DES MEDICAMENTS

Les substances médicamenteuses pouvant induire ces hémolyses sont des produits oxydants. Ils sont responsables d'une anémie par diminution de la durée de vie des globules rouges déficients.

Nous prendrons, comme exemple, les sulfamides.

3.1 - LES SULFAMIDES [48-50]

3.1.1 - Propriétés générales

Ce sont des dérivés substitués du sulfanil-amide utilisés pour leurs propriétés :

- antibactérienne,
- diurétiques et,
- hypoglycémiante.

Ce sont des analogues structuraux de l'acide paraaminobenzoïque, ils agissent en se substituant au PAB lors de la synthèse des purines.

3.1.2 - Action oxydante

Sous l'action des sulfamides, on constate une oxydation des groupements sulfhydriles des protéines et de l'hémoglobine. Ces structures dénaturées participent à la formation de corps de Heinz selon la séquence suivante :

1 -Oxydation de l'hémoglobine en methémoglobine et sulfhémoglobine,

2 -Précipitation de l'hémoglobine oxydée par formation de complexes disulfures,

3 -Formation d'inclusions intracellulaires ou corps de Heinz qui s'attachent à la membrane cellulaire modifiant ainsi certaines propriétés des globules rouges :

- baisse de la déformabilité,
- augmentation de la perméabilité membranaire et de la fragilité osmotique.

Ces cellules ne peuvent traverser le sinus splénique et sont rapidement éliminées de la circulation par érythrophagocytose.

L'oxydation des groupements - SH des protéines est due à l'action directe des radicaux libres provenant des médicaments ou par le biais du glutathion réduit qui en s'oxydant perd son pouvoir protecteur.

En effet, le déficit en G_6PD ne permet pas à la glutathion réductase de réduire le glutathion oxydé par manque de NADP-H normalement produit par la réaction de la G_6PD.

3.2 - LES AUTRES MEDICAMENTS

De nombreuses autres substances jouent le rôle d'oxydant des sulfamides.

Etant donné le polymorphisme de l'affection, toutes ne sont pas forcément dangereuses chez tous les sujets déficients en G_6PD.

Certains d'entre eux sont à proscrire chez tous les déficits de part leur responsabilité certaine d'accidents hémolytiques graves.

D'autres par contre n'induisent qu'une légère modification de la durée de vie des hématies et peuvent donc être utilisés en cas de nécessité mais sous surveillance médicale et de façon limitée.

4 - CONCLUSION

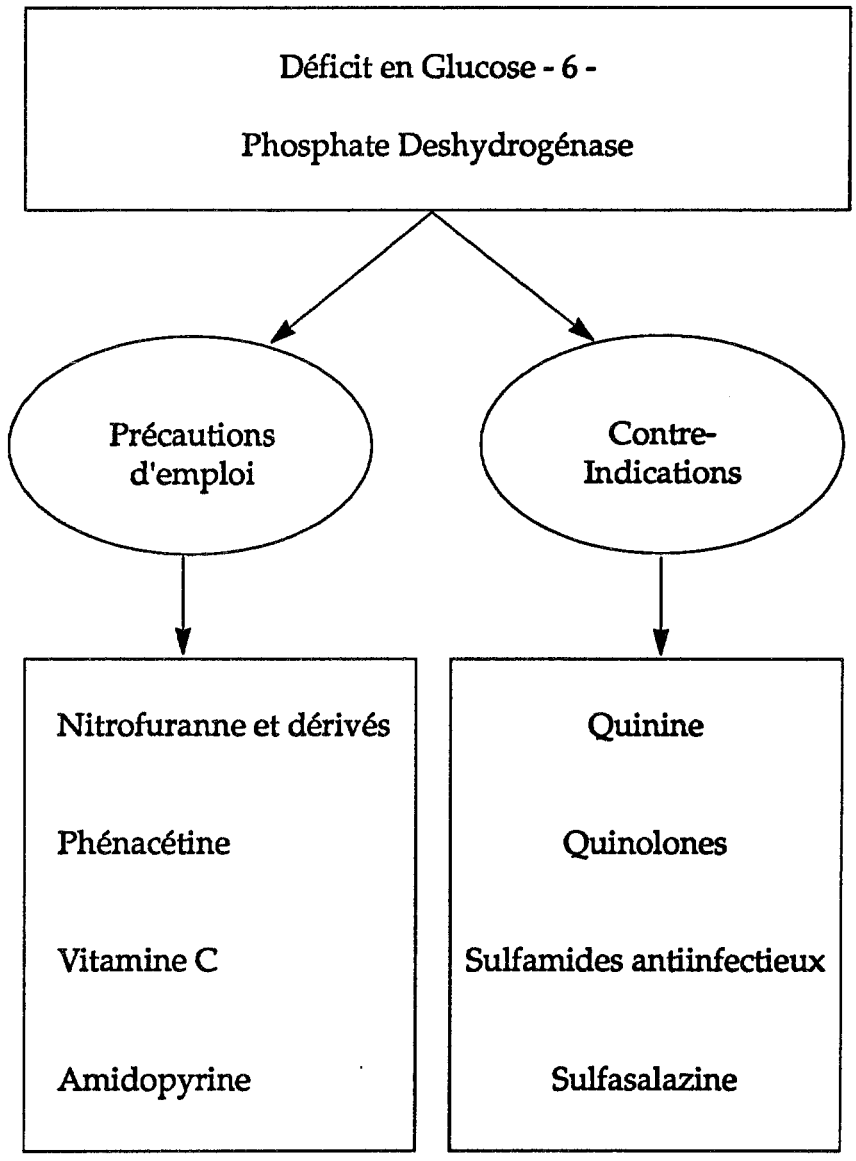
Aucun traitement étiologique n'étant disponible à l'heure actuelle, il est tout à fait souhaitable qu'un dépistage systématique de ce déficit en G6PD soit effectué dans les populations à risque (origine, antécédents familiaux).

En ce qui concerne ces personnes déficientes, il est absolument indispensable de les renseigner sur leur pathologie, sur les médicaments ne devant jamais être utilisés, sur ceux nécessitant des précautions d'emploi.

Une liste de ces médicaments peut leur être fournie.

C'est pourquoi, outre le médecin, le pharmacien, dernier rempart avant la prise médicamenteuse, doit pouvoir fournir ces informations.

DEFICIT EN G-6PD	
DEFINITION	Anomalie génétique (hommes)
	Déficit enzymatique érythrocytaire en G-6PD
	Anémie hémolytique
SYMPTÔMES	Hémolyse
	Douleurs abdominales ou dorsales
	Urines foncées
	Complications : Mort
MECANISME	Déficience du système anti-oxydant protecteur du globule rouge (glutathion)
FACTEURS DÉCLENCHANTS	MEDICAMENTS
	Fèves
	Infections
	Etats d'acidose


Déficit en Glucose - 6 -
Phosphate Deshydrogénase
Précautions d'emploi
Contre-Indications
Nitrofuranne et dérivés
Phénacétine
Vitamine C
Amidopyrine
Quinine
Quinolones
Sulfamides antiinfectieux
Sulfasalazine

L'HYPERTHYROÏDIE

1 - DEFINITIONS [24-48-58]

1.1 - LA THYROIDE

Cette glande endocrine située à la base antérieure du cou a pour rôle la synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes indispensables à la vie. En effet, elles ont une action sur presque tous les tissus de l'organisme. De ce fait, leur apport constant au niveau des tissus cibles est nécessaire.

La glande doit donc synthétiser ces hormones en permanence, or cette synthèse dépend de l'apport exogène d'iode très variable d'un jour à l'autre (cf. figure 1).

La glande est capable, pour maintenir un équilibre, de stocker et de libérer quotidiennement ces hormones selon les besoins de l'organisme.

Ce mécanisme est sous le contrôle d'une part du système hypothalamo-hypophysaire par l'intermédiaire de la TRH et de la TSH, et d'autre part d'un système intrathyroïdien spécifique.

1.2 - L'HYPERTHYROIDIE

Elle se définit par l'hypersécrétion des hormones thyroïdiennes T_3 et T_4. Cette sécrétion thyroïdienne n'obéit plus à sa régulation homéostatique normale et elle n'est plus freinable. Cet excès d'hormones parvenant aux tissus est alors responsable d'un syndrome de thyrotoxicose.

Des signes, indépendant de cette hypersécrétion, accompagnent ce syndrome permettant alors de distinguer différentes formes :

- la maladie de Basedow forme la plus fréquente,
- l'hyperthyroïdie non basedowienne d'origine thyroïdienne par hypersécrétion autonome,
- l'hyperthyroïdie "centrale haute",
- l'hyperthyroïdie aiguë de De Quervain,
- la thyrotoxicose factice.

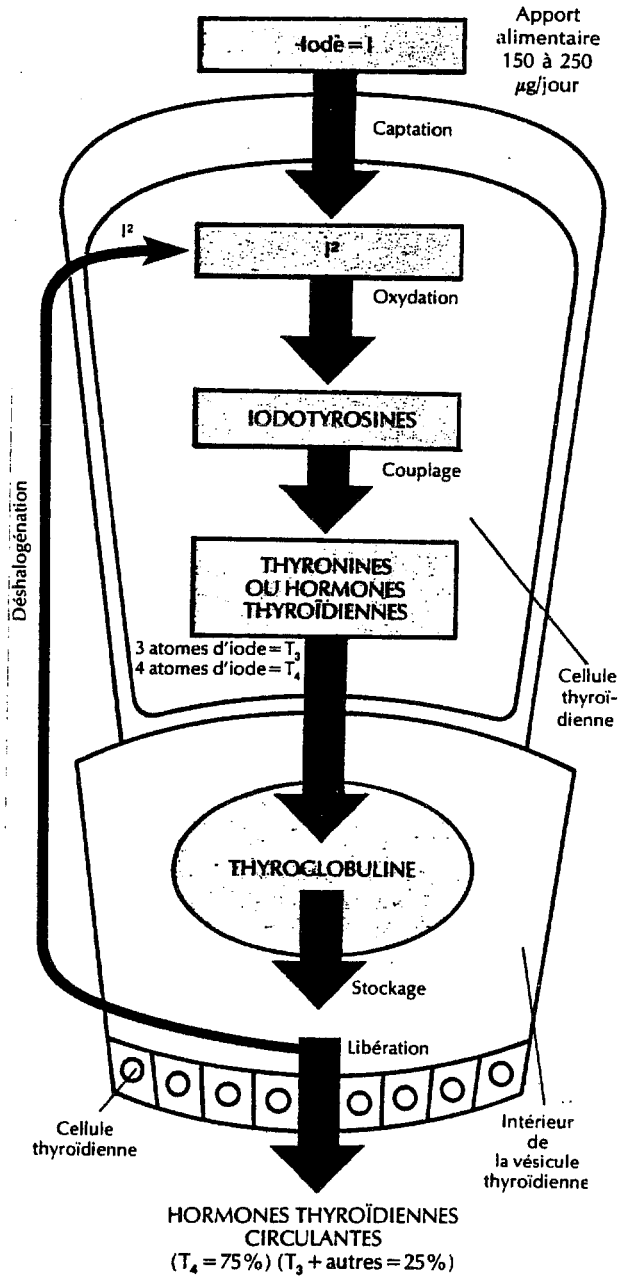


Figure 1 : Biosynthèse et libération des hormones thyroïdiennes d'après J. Hazard et L. Perlemuter [58]

Dans ce chapitre, nous ferons surtout référence à la forme la plus courante à savoir la maladie de Basedow.

2 - PHYSIOPATHOLOGIE [25-58]

2.1 - GENERALITES

L'excès d'hormones thyroïdiennes explique les principaux signes de l'hyperthyroïdie. En effet, cet excès augmente les oxydations dépassant alors les capacités de phosphorylations de l'organisme d'où un gaspillage d'énergie. Cette énergie se retrouve sous forme de production excessive de chaleur combattue par la sudation et l'intensification des échanges vasculaires.

Ce gaspillage accroît la demande des tissus en oxygène d'où :

- amaigrissement avec conservation de l'appétit,
- tachycardie.

Ces hormones ont aussi un effet direct sur le muscle strié mesuré par le raccourcissement du réflexe achiléen.

2.2 - LA MALADIE DE BASEDOW

Il s'agit de la forme la plus typique, elle survient généralement chez la femme jeune. C'est en réalité une affection extrathyroïdienne auto-immune. Ceci a été prouvé par plusieurs observations :

- association fréquente d'autres maladies auto-immunes (myasthénie...),
- présence d'IgG sériques capables de se lier aux récepteurs thyroïdiens de la TSH, ils peuvent être stimulants ou bloquants ;

Il existe également d'autres Ac dans la maladie de Basedow : les Ac anti-thyroglobuline et anti-microsomaux, ils sont non spécifiques et peuvent être retrouvés dans d'autres thyropathies (Hashimoto).

Ces désordres de l'immunité humorale sont en fait la conséquence des troubles de l'immunité à médiation cellulaire.

Ils conjuguent leurs actions et sont responsables de troubles au niveau même de la glande thyroïde, en particulier sous la forme d'infiltrats lympho-plasmocytaires.

Dans la maladie de Basedow, la production d'hormones thyroïdiennes en excès est due à la stimulation des récepteurs de la TSH par des Ig ; on peut donc parler de thyrotoxicose auto-immune.

3 - LES PRINCIPAUX SIGNES [24-58]

3.1 - CLINIQUES (figures 2 et 3)

- Goitre
- Signes oculaires : exophtalmie
  troubles trophiques
- Signes cardiovasculaires : tachycardie
  troubles du rythme
  décompensation cardiaque
  œdèmes
- Signes neuromusculaires : tremblements
  amyotrophie
- Amaigrissement avec conservation de l'appétit
- Troubles de la thermorégulation : thermophobie
  sueurs
  soif
- Troubles psychiques : nervosité
  instabilité
  hyperémotivité
- Troubles digestifs
- Perturbations génitales
- Modifications de la peau et des phanères.

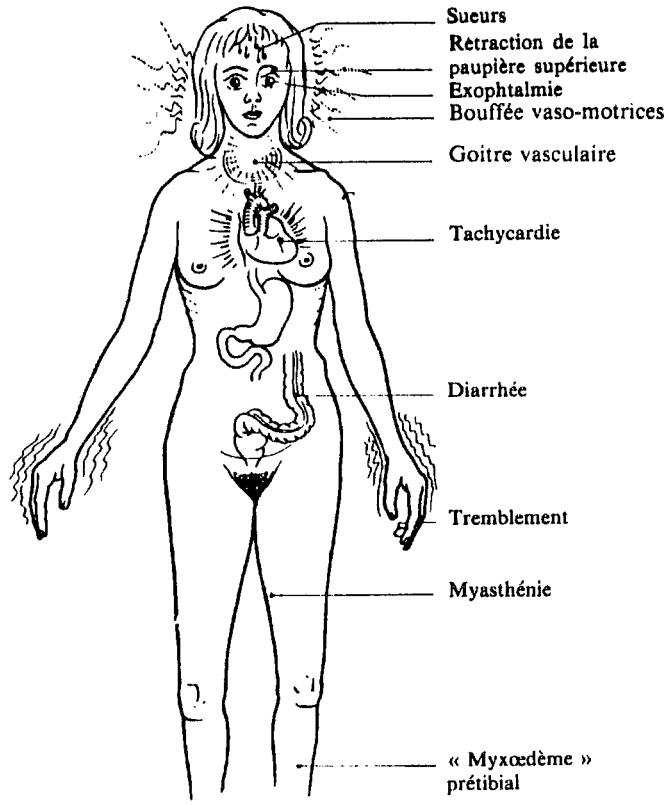


Figure 2 : Syndrome d'hyperthyroïdie
in "Sémiologie Médicale : Initiation à la physiopathologie" : A. CASTAIGNE [24]

Signes d'hypermétabolisme :		Exophtalmie vraie	50 %
Asthénie	> 90 %		
Amaigrissement	85 %		
Thermophobie	90 %	Signes fonctionnels oculaires	
Sueurs	90 %	(larmoiement, sensation	
Soif	80 %	de sable dans les yeux, etc.)	54 %
Polyphagie	65 %		
Prises de poids	2 %	*Signes digestifs :*	
		Accélération du transit	33 %
Signes cardiaques :		Diarrhée	23 %
Tachycardie	98 %		
Palpitations	90 %	*Signes nerveux et musculaires :*	
Dyspnée	75 %	Nervosité	99 %
Fibrillation auriculaire	10 %	Tremblement	90-95 %
		Myasthénie	85 %
Goitre :	90 à 99 %		
Vascularisation	70 %	*Signes divers :*	
(souffle, frémissement)		Vitiligo	7 %
		Myxœdème prétibial	4 %
Signes oculaires :		Gynécomastie	1 %
rétraction paupière supérieure	70 %	Splénomégalie	rare
		Prurit	rare

Figure 3 : Fréquence des signes au cours de la maladie de Basdow
in "Sémiologie Médicale : Initiation à la physiopathologie" : A. CASTAIGNE [24]

3.2 - Biologiques

- Augmentation nette de la thyroxinémie (totale ou fraction libre) ;
- Augmentation franche de la tri-iodothyroninémie ;
- TSH ultrasensible non dosable ;
- Réflexogramme achiléen diminué ;
- Fixation de l'iode radioactif augmentée ;
- Cholestérolémie basse.

3.3 - Complications

- Cardiaques : Arythmie totale
  Insuffisance cardiaque
  Insuffisance coronarienne ;
- Psychiatriques
- Musculaires : Syndrome myasthéniforme
  Accès paralytique ;
- Osseuses : Ostéopénie, hypercalcémie,
  Accélération de la croissance chez les enfants ;
- Hépatiques
- Oculaires
- Crise aiguë thyrotoxique de pronostic très grave.

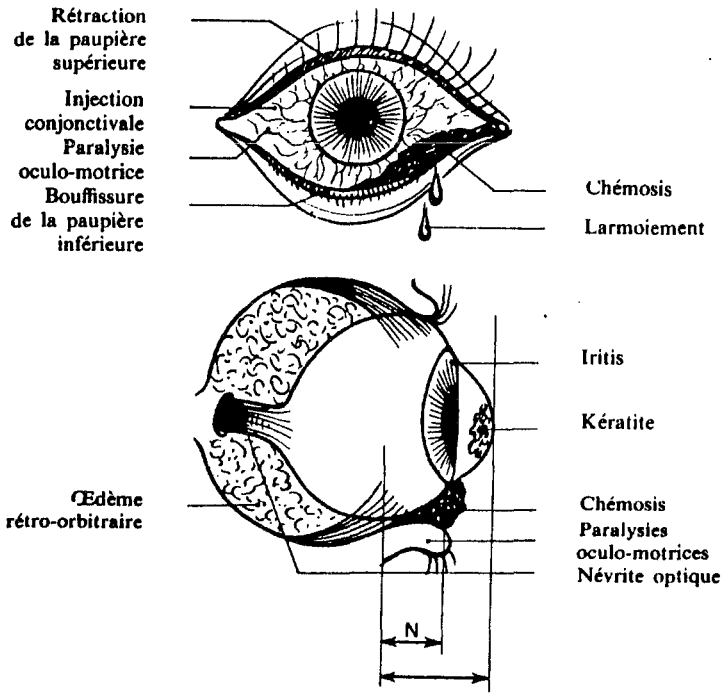


Figure 4 : Schéma des complications oculaires de la maladie de Basedow. in "Endocrinologie" HAZARD J. ; PERLEMUTER L. [58]

4 - HYPERTHYROIDIE ET MEDICAMENTS [30. 40. 50. 58]

De nombreux médicaments sont contre-indiqués ou à utiliser avec précaution chez l'hyperthyroïdien pour diverses raisons :

→ Risque de troubles thyroïdiens (hyperthyroïdie majorée) ;

→ Effet tachycardisant ;

→ Apport d'hormones thyroïdiennes ;

→ Libération de catécholamines ;

→ Augmentation de l'effet du médicament avec un risque toxique.

Pour illustrer ce chapitre, nous avons choisi l'exemple d'un médicament iodé : l'amiodarone.

L'amiodarone [50]

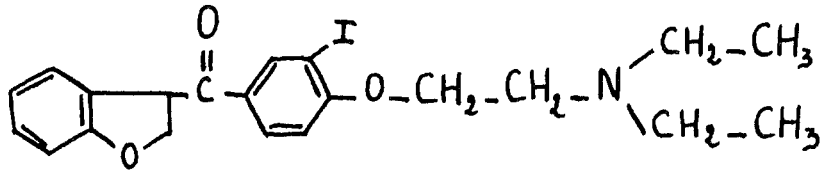
Médicament introduit sur le marché depuis 1968, elle est utilisée dans 2 indications principales :

- prophylaxie de l'angor ;
- anti-arythmique.

Mais, son emploi peut être limité par des effets indésirables variés et graves, en particulier au niveau de la thyroïde.

4.1 - Proprietes generales

L'amiodarone est un produit iodé, dérivé du benzofurane, de formule suivante :



L'amiodarone allonge la durée des potentiels d'action et les périodes réfractaires cardiaques. Elle a aussi une action adrénolytique non compétitive au niveau des récepteurs α et β.

Au niveau de l'ECG, on note : • une bradycardie,
• une modification de la repolarisation.

Elle se révèle particulièrement efficace dans les troubles du rythme rebelles.

Elle possède aussi une activité vasodilatatrice coronarienne expliquant son utilisation dans l'angor.

Sa cinétique est lente avec une très forte fixation tissulaire.

4.2 - Son action sur la thyroide

- Médicament fortement iodé (75 mg d'iode organique pour un comprimé à 200 mg), l'utilisation prolongée et régulière d'amiodarone apporte un excès d'iode susceptible d'induire un dysfonctionnement thyroïdien.
- Lors de sa métabolisation hépatique, elle est partiellement désiodée. Les iodures formés vont être éliminés dans les urines, se fixer dans différents tissus, particulièrement au niveau de la thyroïde créant ainsi une surcharge iodée.

- Lors d'une surcharge iodée, une autorégulation de la glande thyroïdienne permet d'éviter une production excessive d'hormones.

En effet, la surcharge provoque une diminution de la capture d'iodure : la thyroïde ne capte que la quantité nécessaire à la synthèse normale. On observe aussi une dépression de la synthèse hormonale ou effet Wolff Chaikoff.

Mais cet effet est transitoire et on observe rapidement un échappement à cet effet Wolff Chaikoff par réduction de la concentration intrathyroïdienne en iode. Ainsi la synthèse hormonale reprend normalement.

- Lorsque ce mécanisme d'adaptation ne fonctionne pas une dysthyroïdie apparaît :
  - hypothyroïdie si ce mécanisme est absent,
  - hyperthyroïdie si l'iode ne freine pas la synthèse et l'excrétion hormonale.

4.3 - MÉCANISMES DE L'HYPERTHYROIDIE À L'AMIIODARONE [78]

Deux mécanismes semblent impliqués :

- l'inhibition de la 5' désiodase périphérique qui permet la désiodation de T_4 en T_3 active et dégrade la rT_3 inactive. Ceci expliquerait l'élévation des taux sériques de T_4 et rT_3 ainsi que la réduction des taux sériques de T_3.
- Le blocage des récepteurs nucléaires de T3 aboutissant à l'inhibition de l'hormone thyroïdienne.

D'autres hypothèses ont été avancées dont :

- L'augmentation de la production de T_4 conséquence de la réduction de T_3,
- l'inhibition de l'entrée de T_3 par blocage des récepteurs.

4.4 - CHEZ L'HYPERTHYROIDIEN [78]

Cette hyperthyroïdie transitoire induite ne peut qu'aggraver ou révéler une hyperthyroïdie latente.

Le plus souvent, il s'agit d'un goitre que l'excès d'iode a rendu toxique ou d'une maladie de Basedow. Des symptômes beaucoup plus graves sont alors à craindre : troubles du rythme, décompensation cardiaque, signes angoreux.

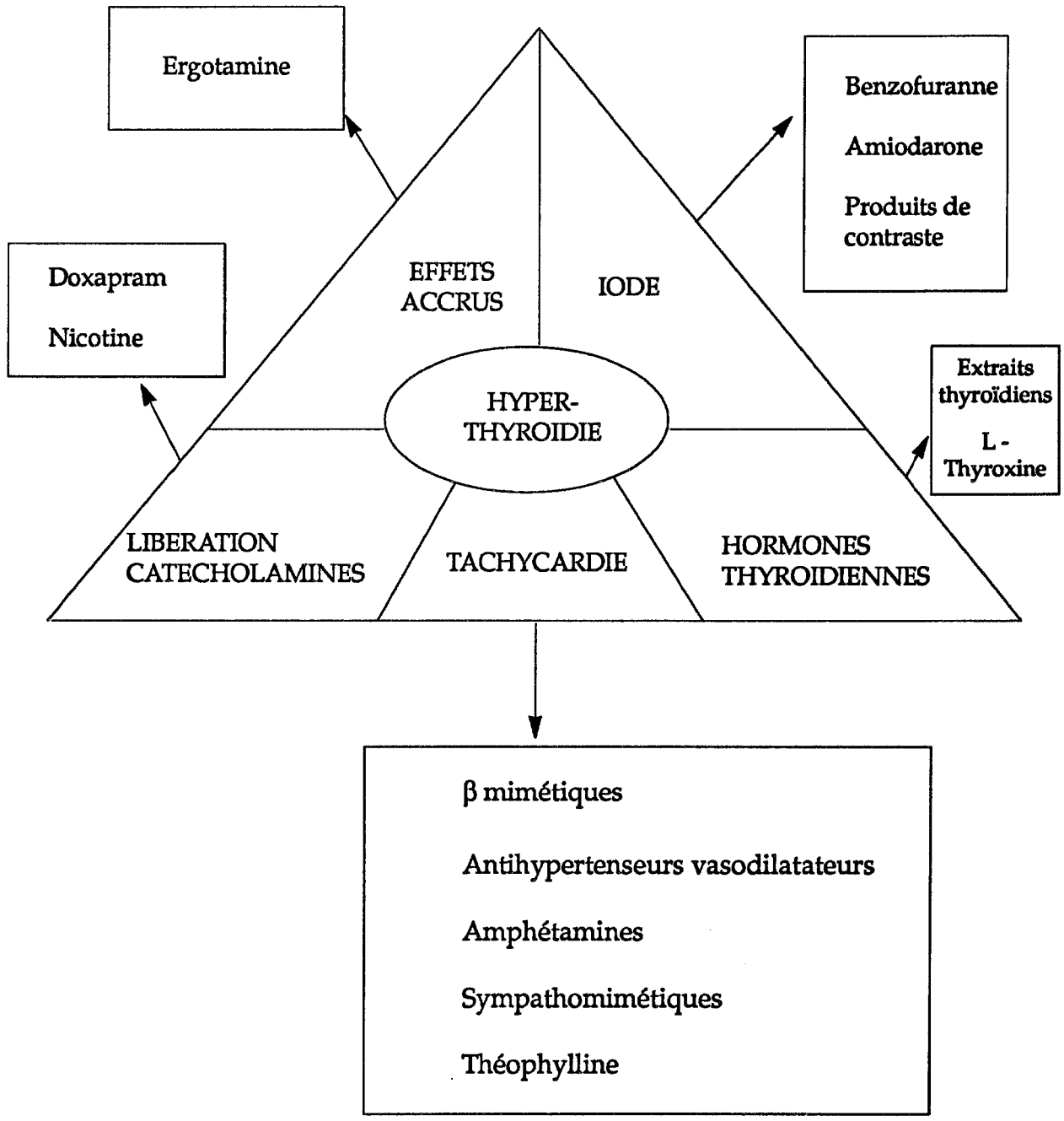
Il nous paraît donc préférable de ne pas utiliser l'amiodarone ainsi que les médicaments iodés (voir liste) chez l'hyperthyroïdien, surtout en traitement prolongé.

De plus, avant de débuter un traitement prolongé par ces substances, une exploration de la thyroïde semble indispensable en cas de facteurs de risque de troubles thyroïdiens.

Cordarone Corbionax Iodo-gluthional vit. B_1 Ioban 2	A éviter
Pneumogéine Asthmasédine Nutrigène Inadrox	Précautions d'emploi
Iodorganine T Angot Iodosorb	Contre-indications
Produits de Contraste iodés	Surveillance étroite
Vivamyne Azedavit Nervoxyl	Non signalé

Médicaments iodés

HYPERTHYROIDIE	
DEFINITION	Hypersécrétion des hormones thyroïdiennes T_3 et T_4
SYMPTÔMES	Goitre
	Exophtalmie
	Sueurs, bouffées vasomotrices
	Amaigrissement
	Diarrhée
	Tachycardie
	Myasthénie
MECANISME (Basedow)	Stimulation des récepteurs de la TSH par des Ig
	Maladie Auto-immune
FACTEURS DÉCLENCHANTS	Prédisposition génétique : • Environnement • MÉDICAMENTS (Iode)


Ergotamine
Benzofuranne
Amiodarone
Produits de contraste
Doxapram
Nicotine
EFFETS ACCRUS
IODE
HYPER-THYROIDIE
Extraits thyroïdiens
L - Thyroxine
LIBERATION CATECHOLAMINES
TACHYCARDIE
HORMONES THYROIDIENNES
β mimétiques
Antihypertenseurs vasodilatateurs
Amphétamines
Sympathomimétiques
Théophylline

HYPERURICÉMIE ET GOUTTE

1 - DÉFINITIONS ET RAPPELS [48]

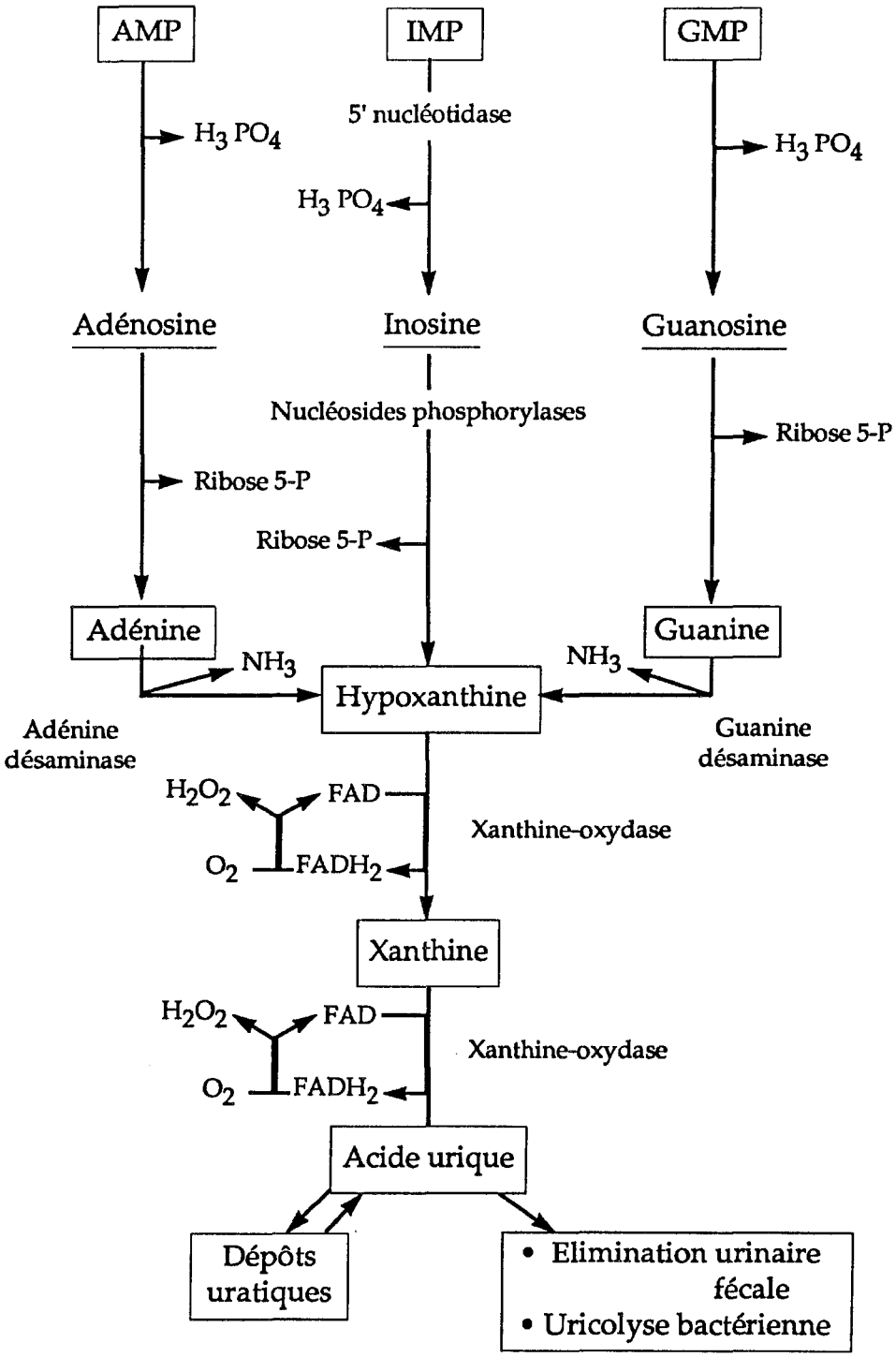
1.1 - HYPERURICÉMIE

C'est une augmentation de la quantité d'acide urique dans le sang. Elle constitue la principale caractéristique biochimique de la goutte, mais elle peut être rencontrée dans d'autres pathologies.

1.2 - GOUTTE

Il s'agit d'une maladie due à une perturbation du métabolisme des purines qui provoque une accumulation d'acide urique dans le sang. En effet, l'homme ne possède pas les systèmes enzymatiques nécessaires au catabolisme du noyau purine. L'acide urique constitue alors un déchet métabolique devant être éliminé.

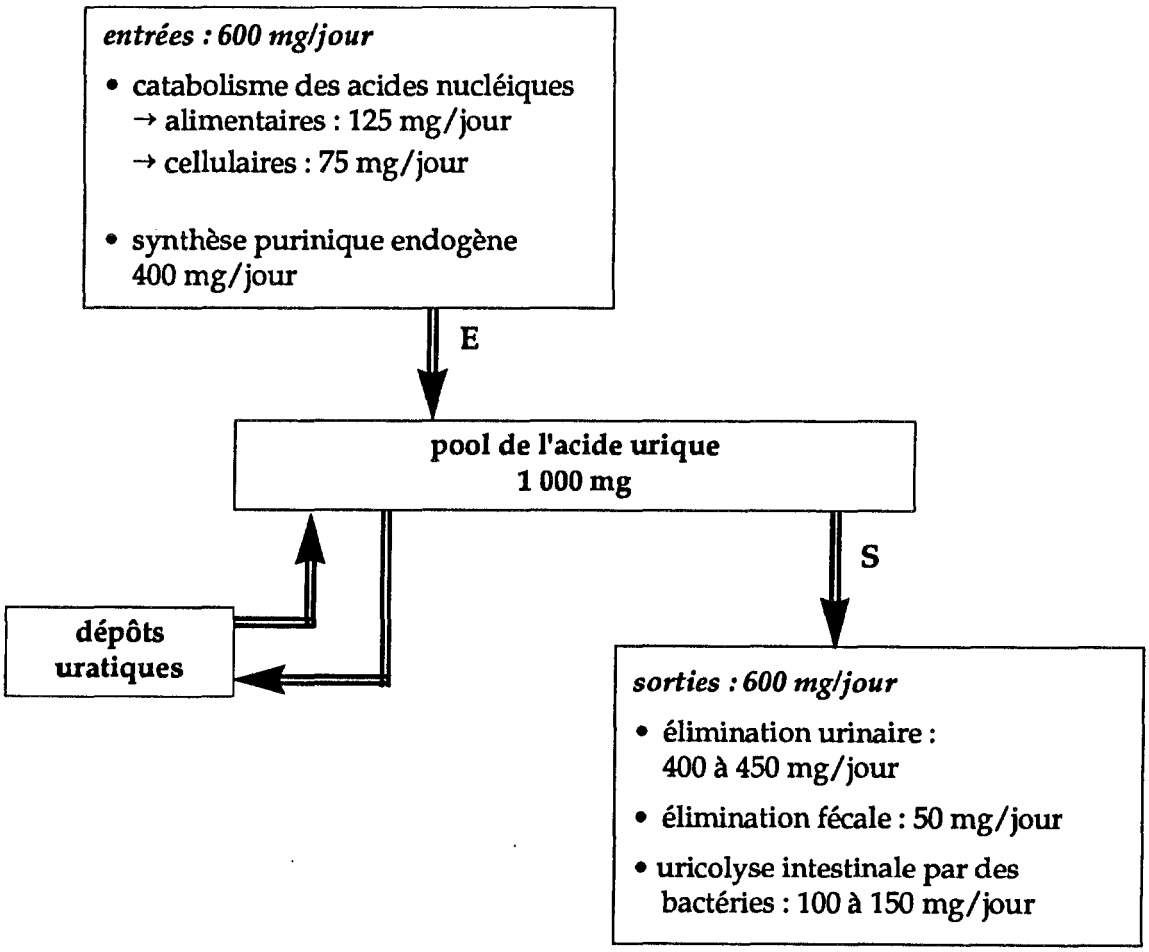
1.3 - MÉTABOLISME PURIQUE



2 - LES MECANISMES [04]

2.1 - HYPERURICÉMIE PAR EXCES D'APPORT

L'apport exogène ne constituant que 20 % de l'acide urique, seule l'ingestion d'aliments très riches en nucléoprotéines peut augmenter l'uricémie.



L'acide urique dans l'organisme

2.2 - HYPERURICÉMIE D'ORIGINE RÉNALE

Toute anomalie de l'élimination rénale peut augmenter le taux d'acide urique par défaut d'excrétion.

Ceci peut être le cas dans :

- les néphropathies,
- l'alcoolisme,
- le diabète,
- le jeûne,
- l'utilisation de médicaments.

2.3 -HYPERURICÉMIE PAR AUGMENTATION DU CATABOLISME DES ACIDES NUCLÉIQUES ENDOGENES

Ce phénomène s'observe dans certaines pathologies (polyglobulie, psoriasis) mais aussi lors de traitements antimitotiques.

2.4 - HYPERURICÉMIE PAR EXCES DE PURINOSYNTHESE

Un déficit enzymatique en phosphoribosyl-transférase ne permet pas la réutilisation des bases puriques qui sont donc dégradées en acide urique. L'uricogénèse ainsi augmentée dépasse les possibilités d'excrétion rénale d'où hyperuricémie dite également "goutte enzymatique".

3 - MANIFESTATIONS DE L'HYPERURICEMIE [48]

3.1 - L'ACCES DE GOUTTE

Cette crise de déclenchement rapide survient le plus souvent la nuit et atteint généralement le gros orteil. Elle peut suivre un excès alimentaire, un jeûne, un effort, une émotion, une intervention chirurgicale ou une prise médicamenteuse.

Cette crise est la conséquence de l'accumulation de l'acide urique.

En effet, l'hyperuricémie favorise la formation de microcristaux d'urate de sodium créant ainsi un afflux de leucocytes responsables de l'inflammation. Ces cristaux sont ensuite phagocytés mais non détruits ; au contraire, ils s'accumulent dans les lysosomes jusqu'à rupture membranaire. Cette libération du contenu lysosomial est responsable de la mort de la cellule et donc de la libération des cristaux d'urate au niveau articulaire. Des enzymes et des substances chimiotactiques et vasoactives sont expulsées simultanément entretenant ainsi la réaction inflammatoire.

Cette crise guérit spontanément en 5 à 10 jours mais les récidives sont fréquentes si un traitement de fond n'est pas mis en place.

3.2 - Les tophi (voir photos)

Les urates peuvent former des amas localisés et devenir visibles sous la peau, on parle alors de "tophis".

Ceci est fréquent au niveau des oreilles, des coudes, des pieds et des mains.

3.3 - Les arthropathies uratiques

Elles siègent au niveau des articulations atteintes, leur importance est fonction du nombre d'années d'évolution de l'hyperuricémie.





3.4 - LES MANIFESTATIONS RENALES

- Lithiase rénale
- Néphropathie goutteuse

3.5 - LES TROUBLES NEUROLOGIQUES

- Maladie de Lesch-Nyhan : retard psychomoteur, automutilation, agressivité.

4 - HYPERURICEMIE ET MEDICAMENTS

Certaines circonstances, en particulier médicamenteuses, sont capables de réduire l'élimination de l'acide urique et donc de favoriser l'élévation de l'uricémie ainsi que la cristallisation des urates.

Pour illustrer ce chapitre, notre choix s'est porté sur une classe médicamenteuse d'utilisation fréquente : **les diurétiques.**

Ce sont des médicaments capables d'augmenter le volume des urines par stimulation de l'ultrafiltration.

4.1 - LES ACTIONS PHARMACOLOGIQUES DES DIURÉTIQUES [50]

♦ Les diurétiques visent à augmenter le volume urinaire. Leur action rénale se situe à différents niveaux du néphron ce qui leur confèrent des caractéristiques variables selon les classes.

♦ Cette augmentation de l'élimination rénale va perturber de nombreux autres métabolismes :

- **les électrolytes :**
  - Na^+ : effet salidiurétique c'est-à-dire augmentation de son élimination.

- K^+ : effet hypo ou hyper-kaliémiant selon les classes,
- Cl^-...

- le Ca^{2+} : effet variable,
- **les lipides et le cholestérol** : thiazidiques,
- **la glycémie** : augmentée (thiazidiques),
- **l'acide urique** : concentration augmentée.

4.2 - Leurs indications [05.89]

- **L'hypertension artérielle** :
  La réduction de la pression artérielle est la conséquence de l'effet salidiurétique mais aussi d'une action hémodynamique.

- **Les rétentions hydrosodées** et notamment les œdèmes liés à l'insuffisance cardiaque.

4.3 - Diuretiques et hyperuricemie [50]

On observe, chez la plupart des patients traités par des diurétiques, une hyperuricémie. Elle fut d'abord attribuée à un effet tubulaire direct de blocage de la sécrétion uratique.

Certaines observations ont montré la fréquence d'une hyperuricémie en cas de restriction sodique et la normalisation du taux de l'uricémie lors de la correction du déficit sodé. Une nouvelle hypothèse quant à l'origine de l'hyperuricémie a été émise ; elle serait donc due à la déplétion des liquides extracellulaires.

Chez le sujet sans antécédent de goutte, ce phénomène est assez rapidement réversible.

Chez le goutteux, où les taux de l'uricémie sont déjà élevés, les diurétiques vont favoriser la précipitation des urates en microcristaux et l'apparition d'une crise de goutte.

V - CONCLUSION

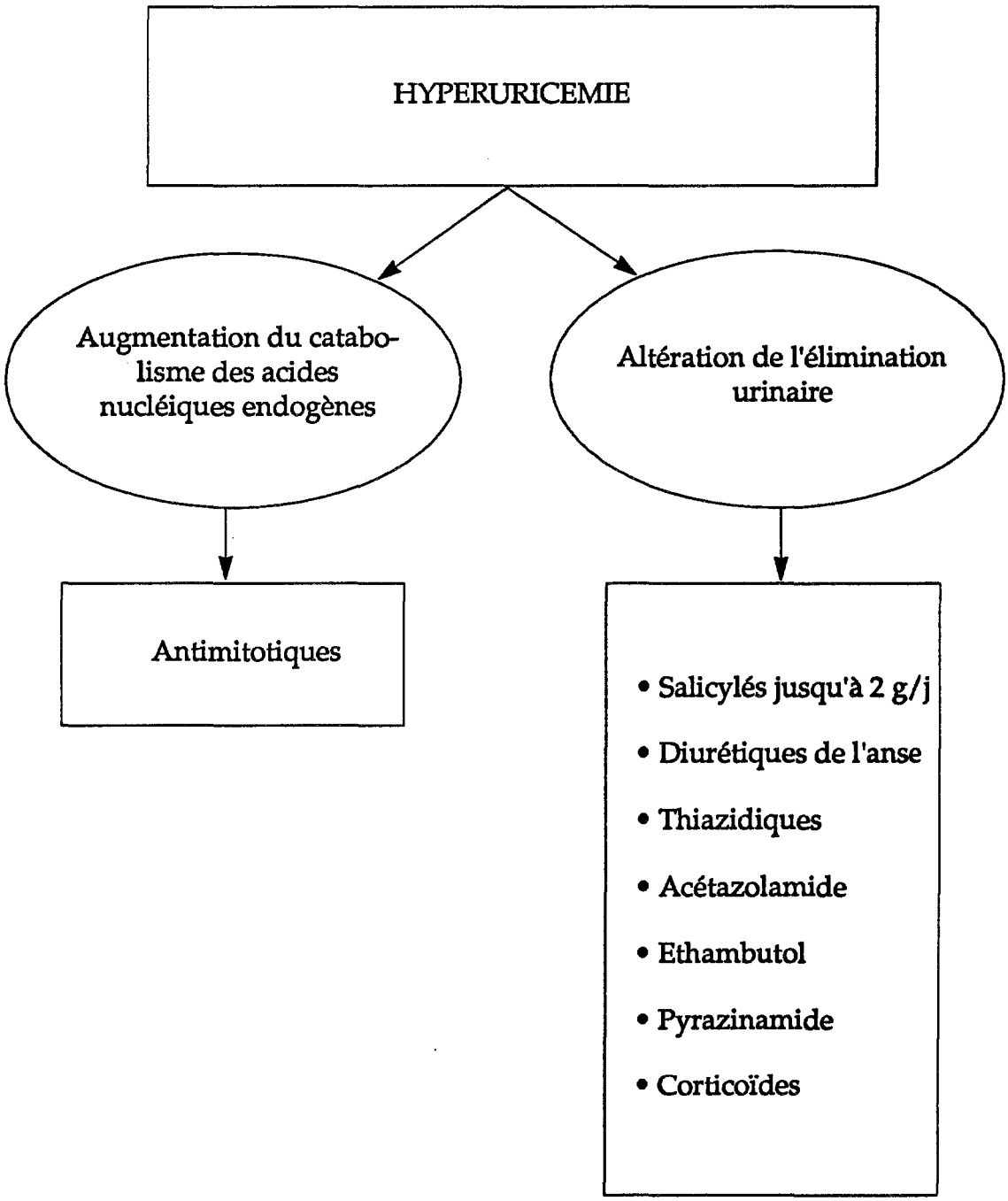
Ces médicaments sont par conséquent à utiliser avec certaines précautions chez le goutteux et sous surveillance de l'uricémie.

Si l'utilisation de diurétiques est nécessaire, le choix pourra se porter sur un diurétique d'épargne potassique non incriminé dans ce processus ou sur l'utilisation, en association, d'un diurétique et d'un inhibiteur de la synthèse uratique.

Diurétiques à utiliser avec précaution chez le goutteux et l'hyperuricémique

Furosémide Bumétamide	LASILIX - FUROSEMIX BURINEX
Indapamide	FLUDEX
Acétazolamide	DIAMOX
Clopamide Xipamide Chlortalidone Altizide Cyclothiazide Méthyclothiazide Bendroflumethiazide Hydrochlorothiazide	BRINALDIX - VISKALDIX CHRONEXAN - LUMITENS HYGROTON QUART LOGROTON - TRASITENSINE ALDACTAZINE PRACTAZIN - PRINACTIZIDE CYCLOTERIAM ISOBAR NATURINE LEO ESIDREX - MODURETIC PRESTOLE - ESIMIL MODUCREN - CAPTEA CO-RENITEC - ECAZIDE PRINZIDE - ZESTORETIC

HYPERURICEMIE - GOUTTE	
DEFINITION	Elévation du taux d'acide urique dans le sang.
	Perturbation du métabolisme des purines.
SYMPTÔMES	Crise aiguë de goutte
	Tophi
	Arthropathies uratiques
	Troubles rénaux
	Troubles neurologiques
MECANISME	Excès d'apport
	Altérations de l'élimination rénale
	Augmentation du catabolisme des acides nucléiques endogènes
	Excès de purinosynthèse
FACTEURS DÉCLENCHANTS	Alimentation (abats, champignons, alcool, cho colat, charcuterie...)
	Médicaments
	Acido - cétose


HYPERURICEMIE
Augmentation du catabolisme des acides nucléiques endogènes
Altération de l'élimination urinaire
Antimitotiques
• Salicylés jusqu'à 2 g/j
• Diurétiques de l'anse
• Thiazidiques
• Acétazolamide
• Ethambutol
• Pyrazinamide
• Corticoïdes

L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'insuffisance cardiaque est une maladie fréquente, c'est encore aujourd'hui une cause essentielle de mortalité. En effet, 50 % des patients meurent dans les 5 ans suivant l'apparition des 1ers troubles. L'un des plus grands risques est la mort subite puisqu'elle concerne un patient sur deux.

Elle peut être la conséquence de nombreuses autres pathologies, à savoir l'HTA, les cardiopathies ischémiques, les myocardiopathies.

Le prescripteur, mais aussi le pharmacien, ont un rôle important à exercer auprès de ces malades en ce qui concerne l'observance du traitement et des règles hygiénodiététiques.

1 - DEFINITIONS ET RAPPELS [33.48.81]

1.1 - L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Elle se définit comme une inaptitude du cœur à assurer un débit couvrant les besoins de l'organisme.

Elle est due à une altération du remplissage et/ou de l'éjection du ventricule.

On dit qu'elle est compensée tant que le débit est maintenu par des mécanismes compensateurs naturels ou thérapeutiques. Lorsque ces mécanismes ne suffisent plus ou s'épuisent, on dit qu'elle est décompensée.

1.2 - LE DÉBIT CARDIAQUE (D.C.)

Il correspond au volume de sang éjecté par le ventricule par unité de temps. Il est fonction de la fréquence cardiaque (F.C.) et du volume d'éjection systolique (V.E.S.).

1.2.1 - F.C.

Les modifications de la F.C., surtout à l'effort (tachycardie), permettent une adaptation du D.C.

1.2.2 - V.E.S.

Il dépend de :

- **La précharge** qui correspond aux capacités de dilatation du ventricule en diastole ; elle est fonction de la compliance ventriculaire et du retour veineux.

- **La postcharge** qui correspond aux forces qui s'opposent à l'éjection ventriculaire systolique : résistances artériolaires, épaisseur de la paroi.

- **La contractilité myocardique** qui représente la qualité que possède le muscle cardiaque de raccourcir ces fibres musculaires en effectuant un travail actif.

2 - LES MECANISMES [24-33-34-55-71]

On observe 2 types d'insuffisance cardiaque :

- à D.C. abaissé,
- à D.C. normal ou élevé (mais insuffisant par rapport aux besoins).

2.1 - Les insuffisances cardiaques à D.C. abaissé

Ce sont de loin les plus fréquentes, on distingue 3 mécanismes :

2.1.1 - Par surcroît de travail imposé au cœur par :

- **surcharge volumétrique** du ventricule : valvulopathies avec régurgitation,
- **surcharge barométrique** : HTA, hypertension artérielle pulmonaire.

BIBLIOTHÈQUE MÉD. GRENOBLE

2.1.2 - Par défaut de contractilité

- **primaire** : myocardiopathies,
- **secondaire** : insuffisance coronarienne, infarctus du myocarde.

2.1.3 - Par obstacle au remplissage ventriculaire

Au niveau des orifices auriculo-ventriculaires, du myocarde.

2.2 - Les insuffisances cardiaques à D.C. normal ou eleve

Elles sont plus rares et leur cause, une fois diagnostiquée, peut être traitée : hyperthyroïdie, anémie...

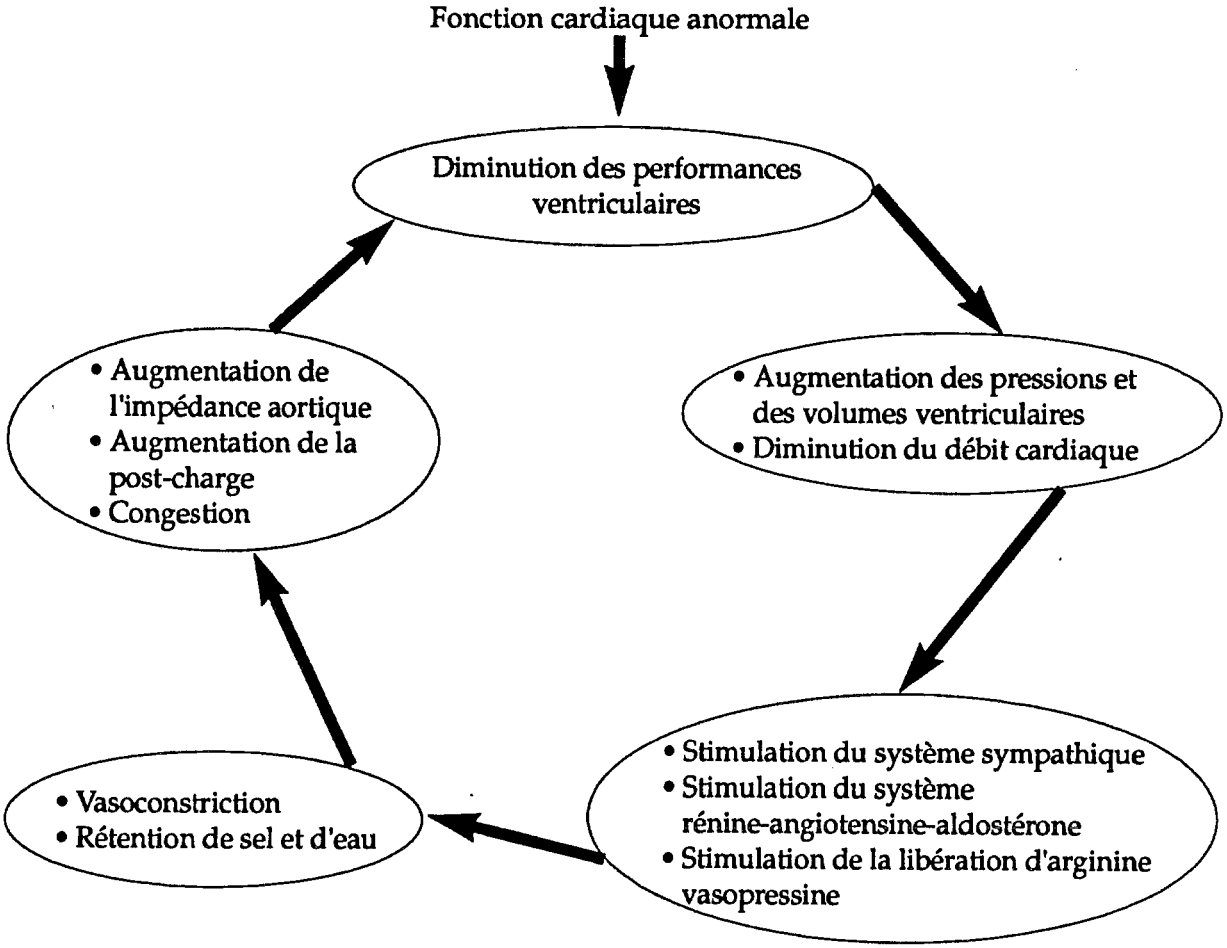


Figure 1 : Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque d'après G. S. FRANCIS [33]

3 - LES MECANISMES COMPENSATEURS [23. 34]

Ils permettent le maintien du D.C. à sa valeur normale au moins un certain temps.

3.1 - LES MECANISMES CARDIAQUES

Ils sont la conséquence d'une hyperactivité sympathique qui est responsable :

- d'une accélération de la F.C. (effet chronotrope ⊕) compensant la baisse du V.E.S.,
- d'une augmentation de la force contractile (effet inotrope ⊕) augmentant le V.E.S.

Mais ces 2 mécanismes augmentent la consommation en oxygène du myocarde.

3.2 - LES MECANISMES PERIPHERIQUES

- L'augmentation des pressions veineuses en amont du ventricule → étirement des fibres myocardiques augmentant ainsi leur force de contraction. Ce phénomène est la conséquence d'un défaut d'éjection du ventricule, il est accru par la rétention hydrosodée et la veinoconstriction.

- La vasoconstriction artériolaire a pour but de redistribuer le débit systémique vers les territoires privilégiés (cœur et cerveau).

- L'extraction d'oxygène au niveau des tissus augmente lorsque le D.C. diminue.

Mais ces différents mécanismes n'ont que des effets limités par l'aggravation de la pathologie, l'insuffisance cardiaque devient alors décompensée et les manifestations cliniques apparaissent.

4 - LES PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES [71. 85]

Les signes cliniques s'expliquent par :

- l'augmentation des pressions en amont du ventricule déficient jusqu'au niveau des capillaires,
- la redistribution des circulations au profit des organes nobles (cœur et cerveau) et aux dépens des viscères (foie et rein).

4.1 - L'INSUFFISANCE CARDIAQUE GAUCHE

- Dyspnée, d'effort puis de décubitus, due à l'élévation de la pression capillaire pulmonaire.
- Hypersudation
- Asthénie
- Tachycardie

4.2 - L'INSUFFISANCE CARDIAQUE DROITE

- Hépatomégalie douloureuse
- Œdème des membres inférieurs
- Turgescence des veines jugulaires
- Oligurie
- Ascite
- Tachycardie
- Anomalies - rénales : rétention hydrosodée
  - hépatiques : augmentation des transaminases et de la bilirubine
  - cérébrales.

4.3 - L'INSUFFISANCE CARDIAQUE GLOBALE

- Dyspnée
- Tachycardie
- Asthénie

- Hépatomégalie
- Turgescence jugulaire
- Œdèmes des membres inférieurs, épanchements pleuraux.

5 - INSUFFISANCE CARDIAQUE ET MEDICAMENTS [14-23-50]

Un certain nombre de médicaments sont contre indiqués chez l'insuffisant cardiaque même compensé par une thérapeutique.

Ainsi, toute thérapeutique susceptible de modifier cet état d'équilibre doit être utilisée avec prudence.

5.1 - LES MEDICAMENTS INOTROPE Θ

Ces médicaments sont capables de diminuer la contractilité des fibres myocardiques. La réduction du D.C. qui en résulte révèle une insuffisance cardiaque jusqu'alors compensée ou aggrave une symptomatologie. [05]

Parmi ces substances, on peut citer :

- certains inhibiteurs calciques comme :

  Vérapamil (ISOPTINE®),
  Bépridil (CORDIUM®).

- certains antiarythmiques notamment ceux de la classe I (Classification Vaughan-Williams) :

  Quinidine
  (LONGADOR®, SERECOR®)
  Disopyramide
  (RYTHMODAN®)
  Lidocaïne (XYLOCARD®)
  Méxilétine (MEXITIL®)
  Phénytoïne (DI-HYDAN®)
  Cibenzoline (CIPRALAN®)
  Propafénone (RYTHMOL®)

- certains antidépresseurs, en particulier les imipraminiques par accumulation importante dans le tissu myocardique.

5.2 - LES MEDICAMENTS MODIFIANT LA F.C.

Ces modifications vont se répercuter sur le D.C. en :

- l'augmentant en cas de tachycardie,
- le diminuant en cas de bradycardie.

➪ Les médicaments bradycardisants

Chez l'insuffisant cardiaque, le D.C. est insuffisant pour couvrir les besoins de l'organisme. Ces médicaments, par réduction de la F.C., diminuent le D.C.. Or toute baisse supplémentaire du D.C. ne ferait qu'accroître la pathologie avec des risques de décompensation cardiaque importants. [05]

On conçoit alors aisément qu'ils soient contre indiqués chez l'insuffisant cardiaque.

On peut citer comme exemple :

- l'amiodarone (CORDARONE®) : antiangoreux
  antiarythmiques de Classe III
- les β bloquants : antihypertenseurs, antiangoreux et antiarythmiques de Classe II.

➪ Les médicaments tachycardisants

La tachycardie (ou élévation de la F.C.) est responsable d'une augmentation du D.C.. Ce mécanisme permet de compenser l'insuffisance cardiaque, et peut donc être utile chez ces patients. Mais ce phénomène limité dans le temps ne fait que camoufler une pathologie.

Lors de la décompensation cardiaque, cette tachycardie iatrogène ne fera qu'aggraver la symptomatologie usuelle de l'insuffisance cardiaque.

Ces médicaments devront donc être maniés avec d'énormes précautions chez les cardiaques par des médecins spécialistes.

Exemples : Les substances sympatomimétiques dont le but est de stimuler les récepteurs β_1 cardiaques. L'augmentation du R.C. et de la consommation en oxygène du cœur qui en résultent font que ces médicaments sont à éviter chez l'insuffisant cardiaque.

C'est le cas de toutes les spécialités à base d'éphédrine. Le risque est d'autant plus grand que parmi ces médicaments un nombre important est utilisé en automédication.
Le pharmacien a donc ici un grand rôle à jouer.

Médicaments à base de :

Ephédrine	Pseudoéphédrine
Asthmalgine	Actifed
Asthmasédine	Polaramine pectoral
Clarix	
Pulmofluide éphédrine	Rhinalair
Rectophédrol	Sudafed
Tédralan	Tussifed
Théralène pectoral	
Transmer	

(toutes les formes nasales ne sont pas citées ici)

- La théophylline

  Ses effets sont complexes ; ils résultent d'une action directe sur le muscle cardiaque et d'une action indirecte par libération de catécholamines.
  Ainsi, on note une légère modification de la F.C. et du D.C. mais un accroissement de l'inotropisme du cœur.

L'insuffisant cardiaque est beaucoup plus sensible aux effets cardiaques de la théophylline ; des effets indésirables risquent de se manifester, notamment une tachycardie.

De plus, sa 1/2 vie étant augmentée chez ces patients, la dose toxique, proche de la dose thérapeutique, risque d'être atteinte et nettement dépassée. Une réduction individuelle de la posologie est largement préconisée pour assurer un état d'équilibre.

L'insuffisance cardiaque peut elle aussi avoir une influence sur certains médicaments qui doivent être utilisés avec prudence.

5.3 - Influence sur la pharmacocinétique

La baisse du D.C. se répercute sur les différents organes irrigués, dont le foie. La diminution du flux sanguin hépatique qui en résulte prolonge la 1/2 vie de certains médicaments à métabolisation hépatique.

Une réduction posologique peut être nécessaire.

Exemples : Théophylline

Anti-arythmiques...

Mais les effets de l'insuffisance cardiaque ne se limitent pas seulement à la métabolisation et affectent aussi :

- la résorption (méxilétine),
- la distribution notamment par modification du volume de dis tribution,

et l'élimination des médicaments.

5.4 - Influence sur la toxicité

L'insuffisance cardiaque, dans certains cas, augmente la toxicité des médicaments utilisés dans des pathologies associées.

Exemple : les médicaments hypokaliémiants

L'insuffisant cardiaque est particulièrement sensible aux modifications électrolytiques et notamment à l'hypokaliémie. Cette hypokaliémie est susceptible d'engendrer des troubles du rythme particulier : les torsades de pointe.

Cet effet se manifeste surtout chez les patients cardiaques. Une précaution supplémentaire doit être prise chez les cardiaques digitalisés ; en effet, l'hypokaliémie augmente les effets indésirables des digitaliques et des manifestations toxiques peuvent se manifester.

Les médicaments hypokaliémiants :

- Glucocorticoïdes
- Amphotéricine B voie injectable

- Furosémide
- Diurétiques
- Laxatifs stimulants.

6 - CONCLUSION

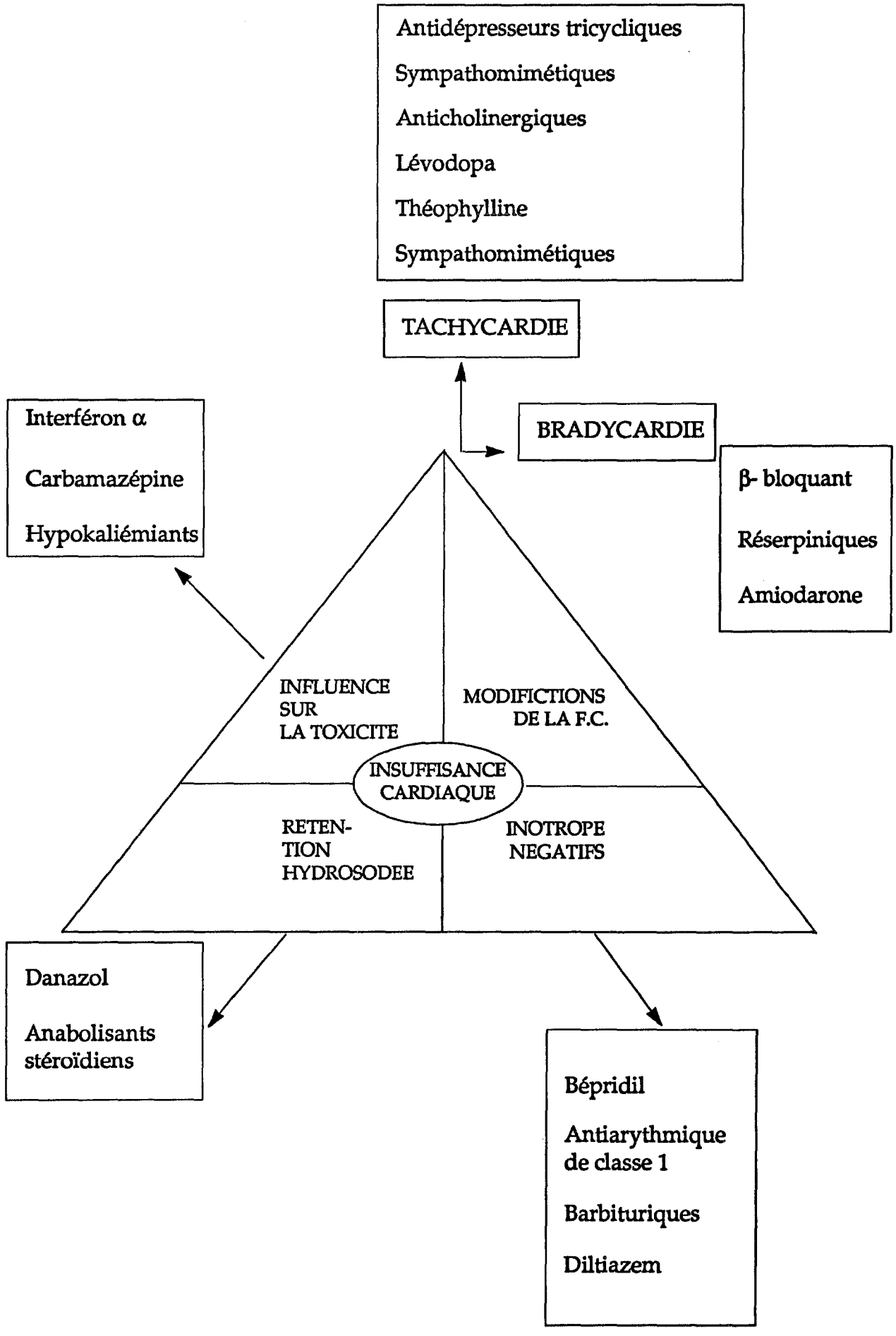
L'insuffisance cardiaque est encore aujourd'hui une cause importante de mortalité. Le patient doit connaître les risques et être incité à suivre parfaitement son traitement. Outre la thérapeutique, le repos et un régime adéquat, constituent ce traitement.

Comme on l'a vu précédemment, un certain nombre de médicaments peuvent modifier cet état d'équilibre et donc être contre indiqués chez le cardiaque.

Il faut donc être très prudent lors de l'utilisation de ces médicaments chez ces patients.

Le rôle du pharmacien est ici primordial, d'autant que certains sont utilisés couramment en automédication.

INSUFFISANCE CARDIAQUE	
DEFINITION	Insuffisance du cœur à assurer un débit nécessaire aux besoins Compensée quand le D.C. est maintenu sinon décompensée
	Insuffisance cardiaque droite, gauche ou globale
MECANISME	Baisse de la F.C. ou défaut d'éjection du ventricule
	Mécanismes compensateurs cardiaques ou périphériques
SYMPTÔMES	Dyspnée
	Tachycardie
	Asthénie
	Hépatomégalie...
CAUSES	Valvulopathies
	HTA
	Myocardiopathies
	Infarctus du myocarde
	Insuffisance coronarienne
	Anémie
	Hyperthyroïdie
	MÉDICAMENTS


Antidépresseurs tricycliques
Sympathomimétiques
Anticholinergiques
Lévodopa
Théophylline
Sympathomimétiques
TACHYCARDIE
BRADYCARDIE
Interféron α
Carbamazépine
Hypokaliémiants
β- bloquant
Réserpiniques
Amiodarone
INFLUENCE SUR LA TOXICITE
MODIFICTIONS DE LA F.C.
INSUFFISANCE CARDIAQUE
RETEN- TION HYDROSODEE
INOTROPE NEGATIFS
Danazol
Anabolisants stéroïdiens
Bépridil
Antiarythmique de classe 1
Barbituriques
Diltiazem

L'INSUFFISANCE HEPATIQUE

Le foie assure un grand nombre de fonctions spécifiques de synthèse, d'épuration et de régulation.

Il est, avec le rein, l'organe principal du métabolisme des médicaments. Il est alors, important de connaître les modifications apportées au métabolisme médicamenteux dans le cas où sa fonction est perturbée.

1 - DEFINITIONS [20-48-52]

1.1 - L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Elle est due à un dysfonctionnement des hépatocytes et se traduit par des signes cliniques et biologiques nombreux et variés. Elle s'observe surtout dans les hépatites, cirrhoses ou cancers du foie. Ces différentes pathologies provoquent une insuffisance hépatocellulaire, une obstruction biliaire, une cytolyse, une modification de la vascularisation. Ces pathologies affectent essentiellement le flux sanguin hépatique et l'activité enzymatique des hépatocytes.

1.2 - CHOLESTASE

Ce terme désigne les manifestations liées à une diminution ou à l'arrêt de la sécrétion biliaire. Elle peut être due à une obstruction des voies biliaires ou à une baisse de la production par atteinte des hépatocytes.

1.3 - CLAIRANCES

- Clairance totale (ou C.T.) : il s'agit du volume sanguin ou plasmatique totalement épuré par unité de temps.

- Clairance hépatique intrinsèque (ou C.H.I.) : il s'agit du volume théorique de sang que pourrait épurer totalement le foie si le débit sanguin hépatique (ou D.S.H.) était infini. Elle mesure la capacité maximale du foie à éliminer un médicament.

- $\text{Clairance hépatique} = \dfrac{\text{C.H.I. x D.S.H.}}{\text{C.H.I. + D.S.H.}}$

2 - LES PRINCIPAUX SIGNES [79]

2.1 - BIOLOGIQUES

- Hypoalbuminémie
- Hyperbilirubinémie mixte
- Hypoglycémie
- Augmentation des transaminases, des phosphatases alcalines
- Augmentation du taux de prothrombine.

2.2 - CLINIQUES

- Ictère
- Ascite et hypertension portale
- Anomalies respiratoires
- Modifications circulatoires
- Amaigrissement
- Signes endocriniens (cirrhose)
- Fœtor hepaticus.

3 - CONSEQUENCES [52]

3.1 - L'INSUFFISANCE HÉPATOCELLULAIRE

On observe une diminution ou un arrêt de toutes les fonctions hépatiques :

- de régulation métabolique :
  - glucidique avec hypoglycémie
  - lipidique
- de synthèse protéinique :
  - d'albumine
  - de facteurs de la coagulation (PPSB...)
  - du fibrinogène
  - d'enzymes
- d'épuration des xénobiotiques par baisse de leur élimination
- biliaires avec cholestase

3.2 - LA CHOLESTASE

Elle se traduit par :

- une malabsorption des graisses et des vitamines liposolubles par absence de sels biliaires intestinaux.

- un reflux des substances à élimination biliaire comme :
  - la bilirubine conjuguée → ictère
  - les acides biliaires → prurit.

- une augmentation de la synthèse de certaines substances dont la concentration sérique s'en trouve augmentée :
  - Phosphatases alcalines
  - σ glutamyltransférases (σ GT)
  - 5' nucléotidase

- l'apparition tardive d'autres lésions hépatiques.

4 - INSUFFISANCE HEPATIQUE ET MEDICAMENTS

Le foie est l'un des organes principaux du métabolisme des médicaments de par sa position et la richesse de son système enzymatique. On le compare souvent à un filtre pour toutes les substances absorbées par voie digestive.

Toute modification des hépatocytes se répercute sur le métabolisme des médicaments de façon très variable selon les individus.

De même que tout médicament administré et transitant par le foie est susceptible de déclencher une pathologie iatrogène hépatique.

4.1 - ROLE DU FOIE DANS LE MÉTABOLISME MÉDICAMENTEUX [90]

La biotransformation des médicaments est avant tout assurée par les hépatocytes par réduction, glucuronoconjugaison et surtout par oxydation voie essentielle où interviennent les cytochromes P 450.

Cette transformation s'effectue en 2 phases :

1 - Cette réaction a pour but d'augmenter l'hydrosolubilité des molécules afin d'accroître leur élimination. Parfois, un métabolite toxique peut apparaître.
Elle a lieu dans le réticulum endoplasmique lisse (R.E.L.).

2 - Il s'agit d'une réaction de conjugaison qui rend le métabolite apte à l'élimination biliaire. Le métabolite se conjugue au glutathion, à un radical glucuronyl, acétyl ou méthyl.

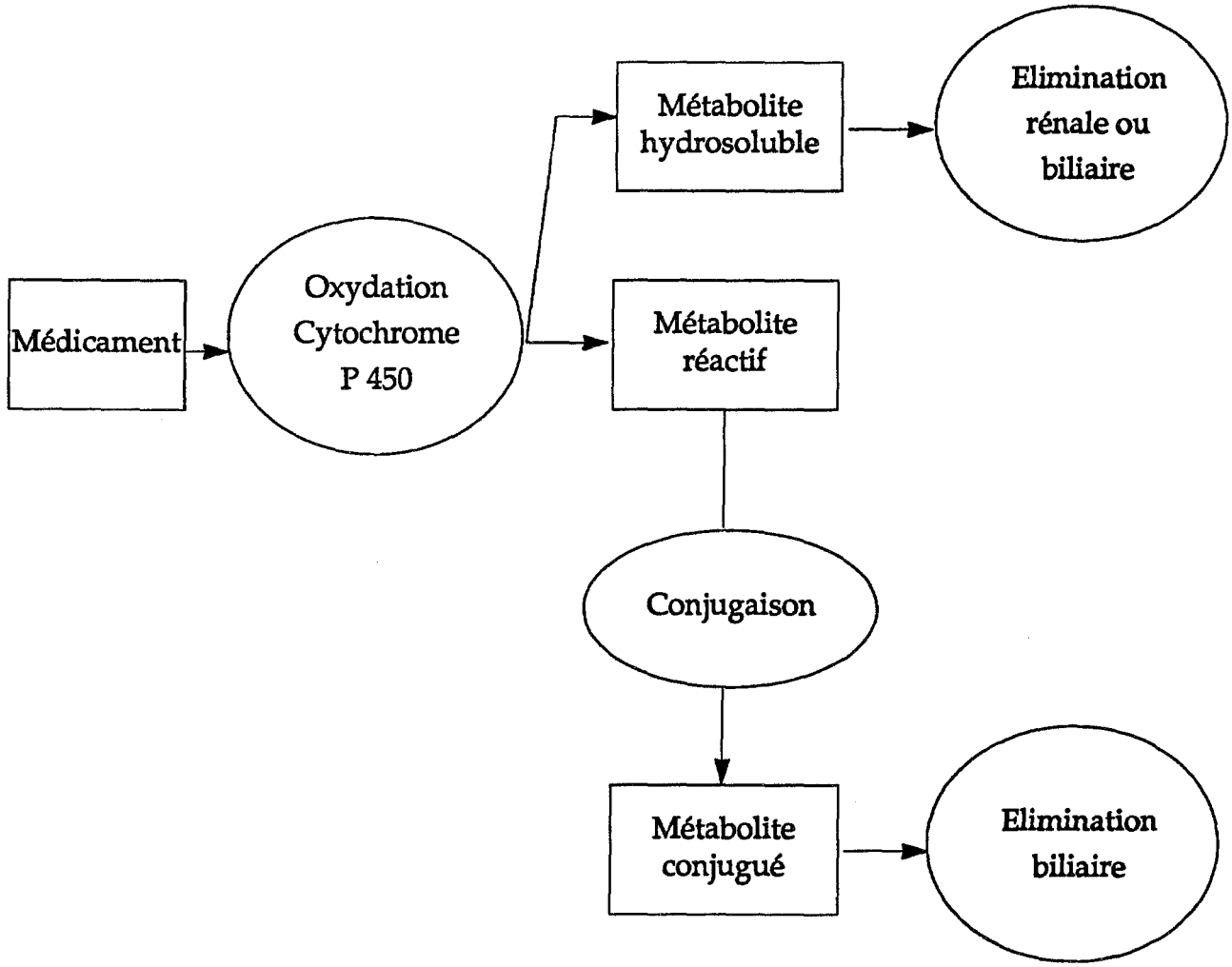


Figure 1 : Métabolisme hépatique

4.2 - LES MODIFICATIONS PHARMACOCINÉTIQUES [02.45.61]

L'insuffisance hépatique affecte non seulement le métabolisme et l'excrétion mais aussi la résorption et la distribution des médicaments.

Certaines atteintes extra-hépatiques, consécutives à l'insuffisance hépatique, peuvent aussi modifier la pharmacocinétique.

4.2.1 - La résorption

Certains médicaments à cœfficient d'extraction hépatique élevé présentent une biodisponibilité accrue par diminution de l'effet de 1er passage hépatique. C'est le cas notamment du propranolol.

En cas de cholestase, la baisse des concentrations intestinales des sels biliaires est responsable d'une diminution de l'absorption des médicaments liposolubles dont le diazépam, les sulfamides, la digoxine, la vitamine A...

4.2.2 - La distribution

On observe :

- une modification du volume de distribution en cas d'ascite notamment,
- une modification de la liaison protéique des médicaments avec augmentation de la fraction libre suite à :
  - l'hypoalbuminémie,
  - la formation d'albumine anormale,
  - la compétition entre substances endogènes et médicaments sur les sites de fixation.

4.2.3 - La métabolisation

Les capacités métaboliques du foie sont perturbées dans l'insuffisance hépatique. Ce sont surtout les réactions de la phase 1 qui sont atteintes. On observe un ralentissement de la vitesse de biotransformation des médicaments par inhibition de l'activité enzymatique du cytochrome P 450 notamment. La 1/2 vie des médicaments est alors augmentée.

Les conséquences thérapeutiques diffèrent selon que l'activité et la toxicité sont dues au médicament non transformé ou au métabolite.

→ Activité et toxicité dues au médicament

Une réduction posologique semble logique, elle doit être individuelle du fait des variabilités importantes observées.

Aucun test d'évaluation n'est directement relié à la clairance des médicaments, de ce fait une grande incertitude demeure quant aux doses à utiliser. C'est pourquoi on utilise le plus souvent les mêmes doses que chez le sujet sain avec un risque de toxicité plus élevé. C'est le cas des médicaments neurodépresseurs.

→ Activité (et toxicité) dues au métabolite

La très grande complexité des facteurs à prendre en compte ne permet pas de recommandations particulières.

La transformation en métabolite actif est plus lente chez l'insuffisant hépatocellulaire mais rien ne dit qu'elle ne soit pas totale. De plus, le métabolite actif peut lui aussi subir une transformation hépatique l'inactivant. Cette seconde métabolisation est elle-même ralentie augmentant ainsi sa durée d'action.

C'est le cas de la prednisone qui, pour être active, doit être métabolisée en prednisolone, elle même métabolisée par le foie en métabolite inactif.

De ce fait, rien ne justifie de la modification des posologies.

→ Activité due au médicament et toxicité due au métabolite

En théorie, un espacement ou une réduction des doses pourrait, en cas d'insuffisance hépatocellulaire, permettre la même activité et une toxicité moindre que chez l'individu sain.

C'est le cas de l'isoniazide actif sur le bacille de la tuberculose et dont l'hépatoxicité est due à un métabolite.

4.2.4 - L'élimination

Elle subit de nombreuses modifications.

Pour les médicaments à élimination biliaire, elle est très souvent ralentie suite à la diminution du flux sanguin hépatique. Pourtant la clairance totale de certains médicaments n'est pas modifiée alors que la clairance hépatique est elle abaissée. La réduction de l'élimination hépatique semble être compensée par une augmentation de l'élimination rénale. Ceci est vérifié pour certains médicaments à élimination rénale et biliaire.

Ce phénomène serait lié à l'augmentation de la fraction libre du médicament suite à la diminution de la synthèse protéinique (albumine).

Chez l'insuffisant hépatique, les modifications pharmacocinétiques sont fonction de l'atteinte hépatique et du médicament lui même.

Il semble que, pour un certain nombre de médicaments, le temps nécessaire pour atteindre une concentration thérapeutique efficace soit augmenté et qu'ensuite, à l'état d'équilibre, les concentrations sont plus élevées.

4.3 - L'HÉPATOTOXICITÉ [03.12.18.45.90]

De nombreux médicaments sont susceptibles d'induire chez certains patients des hépatites. Plusieurs mécanismes sont incriminés.

4.3.1 - Toxicité directe

- réaction reproductible
- due au médicament (tétracycline à forte dose) ou au métabolite (isoniazide, paracétamol)
- liée à la dose et à la durée du traitement.

4.3.2 - L'idiosyncrasie

- réaction non reproductible,
- mécanisme immuno allergique ou métabolique,
- fonction de la susceptibilité individuelle.

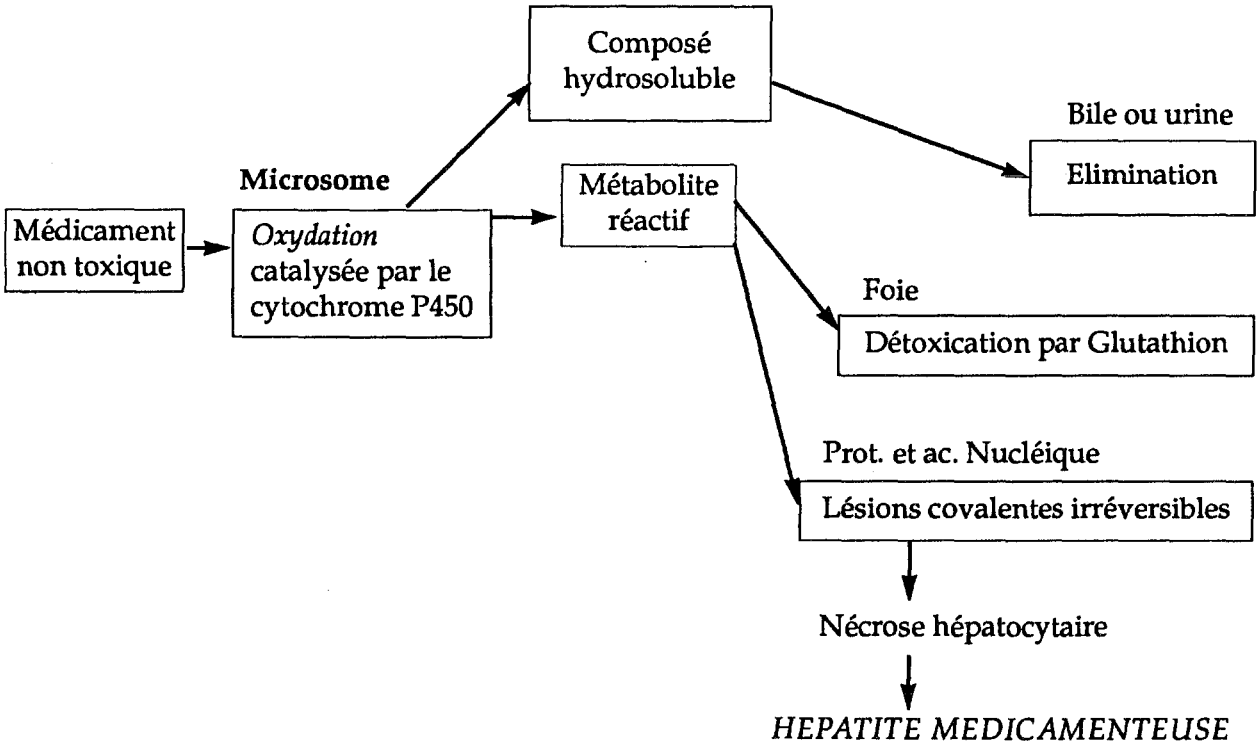


Figure 2 : Mécanisme de l'hépatotoxicité iatrogène par actions de métabolites réactifs.

La meilleure prévention serait de déceler ces sujets à risque.

C'est dans un but préventif que l'on recommande de ne pas administrer ces substances chez l'insuffisant hépatique.

Figure 2 : Précautions à observer en cas d'hépatopathies

GROUPE 1	GROUPE 2	GROUPE 3
• **Analgésiques** Pentazocine FORTAL® Phénacétine CEQUINYL®	• **Analgésiques** Paracétamol DOLIPRANE® Antipyrine MIGRALGINE® Aminopyrine SUPADOL®	• **Antirhumatismaux** Colchicine COLCHIMAX® Naproxene NAPROSYNE®
• **β bloqueurs** Propranolol AVLOCARDYL® Métoprolol LOPRESSOR®	• **Barbituriques** Phénobarbital GARDENAL®	• **Antibiotiques** Ampicilline TOTAPEN® Carbénicilline PYOPEN®
• **Antiarythmiques** Lidocaïne XYLOCARD® Vérapamil ISOPTINE®	• **Benzodiazépines** Diazepam VALIUM® Chlordiazépoxide LIBRIUM®	• **Benzodiazépines** Oxazepam SERESTA® Lorazepam TEMESTA®
• **Divers** Ergotamine MIGWELL® Niridazole	• **Divers** Théophylline EUPHYLLINE® Rifampicine RIFADINE® Acénocoumarol SINTROM® Isoniazide RIMIFON®	• **Divers** Digoxine DIGOXINE® Furosémide LASILIX® SpironolactoneALDACTONE® Cimétidine TAGAMET®

GROUPE 1 : **Risque élevé** : réduction des posologies initiales et d'entretien
GROUPE 2 : **Risque limité** : réduction des posologies initiales
GROUPE 3 : **Risque faible** : prescription inchangée

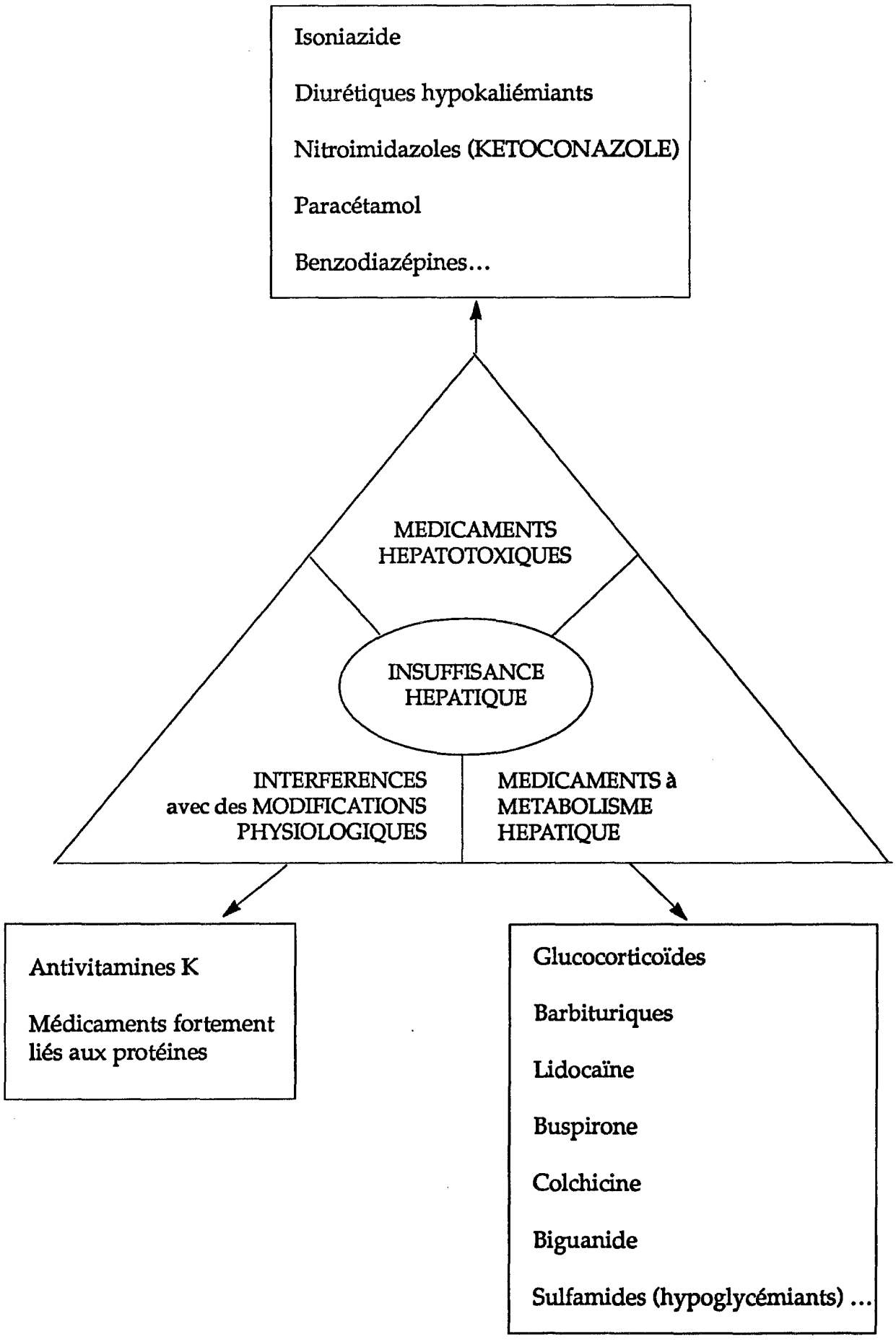
5 - CONCLUSION

Il est aujourd'hui admis que l'hépatotoxicité n'est pas due au produit lui même mais à un métabolite produit au niveau du foie.

L'insuffisant hépatique présente un retard dans la métabolisation hépatique, certains métabolites ne sont pas formés ou beaucoup plus lentement. Mais l'accumulation étant moins importante, la toxicité peut ne pas se manifester ou dans des proportions moindres.

Quoi qu'il en soit, il est actuellement recommandé d'en éviter la prescription chez les insuffisants hépatiques.

INSUFFISANCE HEPATIQUE	
DEFINITION	Dysfonctionnement des hépatocytes
	Réduction de toutes les fonctions hépatiques
CONSEQUENCES	Insuffisance hépatocellulaire
	Cholestase
	Réduction du flux sanguin hépatique
SYMPTÔMES	Ascite
	Hypertension portale
	Amaigrissement
	Ictère
	Elévation des enzymes
CAUSES	Cirrhose
	Hépatites virales
	Cancers du foie
	MÉDICAMENTS


Isoniazide
Diurétiques hypokaliémiants
Nitroimidazoles (KETOCONAZOLE)
Paracétamol
Benzodiazépines...
MEDICAMENTS HEPATOTOXIQUES
INSUFFISANCE HEPATIQUE
INTERFERENCES avec des MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES
MEDICAMENTS à METABOLISME HEPATIQUE
Antivitamines K
Médicaments fortement liés aux protéines
Glucocorticoïdes
Barbituriques
Lidocaïne
Buspirone
Colchicine
Biguanide
Sulfamides (hypoglycémiants) ...

L'INSUFFISANCE RENALE

L'insuffisance rénale constitue une pathologie très fréquente. Son évolution lente et insidieuse peut conduire, à plus ou moins long terme, à recourir aux techniques de dialyse. Elle peut être l'aboutissement de nombreuses maladies rénales.

L'insuffisance rénale entraîne une altération de la pharmacocinétique de nombreux médicaments, et il est nécessaire, pour réduire leurs effets secondaires, de respecter des règles simples de prescription et de surveillance.

1 - DEFINITION [48]

L'insuffisance rénale (IR) résulte de la perte progressive de la fonction rénale avec baisse du débit de la filtration glomérulaire (FG) par diminution du nombre de néphrons fonctionnels.

2 - PHYSIOPATHOLOGIE

2.1 - FONCTIONNEMENT DU NÉPHRON [24-79-81-87]

Lors du développement de l'IR, les néphrons, ou unités fonctionnelles du rein, cessent de fonctionner les uns après les autres. On admet qu'à un stade avancé, la plupart sont détruits. Ceux restants, parfois hypertrophiés, assurent un fonctionnement supérieur pour maintenir l'homéostasie même lorsque la part fonctionnelle est inférieure à 10 % de la normale.

On observe alors :

- une baisse de la filtration glomérulaire
- une baisse du flux sanguin rénal.

A apports identiques, insuffisant rénal chronique et sujet normal excrètent des quantités identiques des principaux métabolites éliminés par le rein grâce à des possibilités d'adaptation du rein assez remarquables.

2.1.1 - Métabolime protidique

- Augmentation de la créatinine (> 110 mg/l ; normale = 6 à 12 mg/l) et de l'urée (> 2g/l ; normale : 0,30 à 0,50 g/l) plasmatiques inversement à la diminution de la FG.

- Augmentation de l'acide urique entre 70 et 110 mg/l (normale : 40 à 70 mg/l) non proportionnelle avec la FG.

2.1.2 - Eau et électrolytes

On ne démontre aucune modification plasmatique, ceci n'est possible que par une adaptation des transferts tubulaires pour pallier la réduction de la FG :

- réabsorption d'eau et de Na diminuée ;
- sécrétion de K et d'ions H^+ stimulée.

Ce mécanisme d'adaptation est imparfaitement connu, plusieurs phénomènes interviennent :

- la diminution et l'altération cellulaire de la masse tubulaire active,
- l'élévation de la charge osmotique,
- l'augmentation des taux plasmatiques de certaines hormones :
  - Hormone parathyroïdienne → hyperphosphorémie,
  - Aldostérone → excrétion de K et sécrétion de Na et donc d'eau d'où rétention hydrosodée.

2.1.3 - Equilibre acido-basique

Une acidose métabolique est fréquente.

2.2 - Les fonctions endocrines renales

L'accroissement progressif du déficit rénal aboutit à des anomalies au niveau des sécrétions internes du rein qui sont diminuées ou augmentées pour certaines :

- Erythropoiétine diminuée → anémie
- Rénine augmentée → rétention sodée et HTA
- 1,25 dihydroxycholécalciférol (métabolite actif de la vitamine D) diminué → absorption intestinale de Ca abaissée.

Ces modifications hormonales vont avoir des retentissements extra-rénaux au niveau de leurs organes-cibles aboutissant à des modifications fonctionnelles voire même à des lésions.

Exemple : hyperparathyroïdie, secondaire à l'hypocalcémie, responsable d'ostéodystrophie rénale.

Le retentissement extra-rénal de l'urémie dépend de la durée du développement de l'IR.

3 - LES SIGNES CLINIQUES [09.24.79]

L'apparition des différents signes cliniques suit l'évolution de l'IR, l'atteinte des fonctions endocrines précédant celle des fonctions exocrines.

La plupart du temps, l'IR évolue pendant des années sans qu'aucun symptôme n'attire l'attention.

3.1 - Signes d'appel

- Asthénie et pâleur dues à l'anémie ;
- Troubles digestifs : anorexie, vomissements ;
- Douleurs osseuses (plus rares) dues à l'ostéomalacie.

Des symptômes plus importants apparaissent ensuite :

- HTA ;

- Polyurie ;
- Œdèmes si une insuffisance cardiaque est associée ;
- Hypocalcémie.

De plus, toute réaction inhabituelle à un médicament normalement éliminé par le rein doit évoquer la possibilité d'une IR.

3.2 - SIGNES TARDIFS

- Hémorragies ;
- Troubles neurologiques ;
- Péricardite (principale complication) ;
- Ostéodystrophie.

Chez l'insuffisant rénal, les reins peuvent jouer leur rôle et éliminer des quantités habituelles de métabolites mais leur fragilité ne leur permet pas de faire face à une agression métabolique qui aura alors pour conséquence :

- une accumulation de déchets protidiques,
- une surcharge volémique avec HTA,
- une accumulation de médicaments.

A un stade ultime, les complications sont inévitables et seule l'épuration extra-rénale (ou hémodialyse = épuration sanguine à travers un dialyseur ou "rein artificiel") peut les éviter et prolonger la vie.

4 - INSUFFISANCE RENALE ET MEDICAMENTS [01.07.43.67]

Les malades insuffisants rénaux, par leur symptomatologie variée, sont destinés à recevoir quantité de médicaments ; or l'expérience montre qu'ils présentent une sensibilité exagérée aux effets de la thérapeutique.

Des posologies habituelles risquent d'entraîner chez eux des manifestations toxiques d'autant plus dangereuses qu'elles risquent de passer inaperçues au milieu d'une symptomatologie riche.

Le facteur principal de ces désordres est la diminution de la vitesse d'élimination urinaire du principe actif parallèlement à la FG.

Il en résulte qu'une adaptation posologique, fonction de la capacité d'épuration, est nécessaire pour éviter bon nombre de troubles.

Mais les effets d'une atteinte rénale ne se limitent pas à une réduction de l'excrétion, de nombreux autres mécanismes sont atteints.

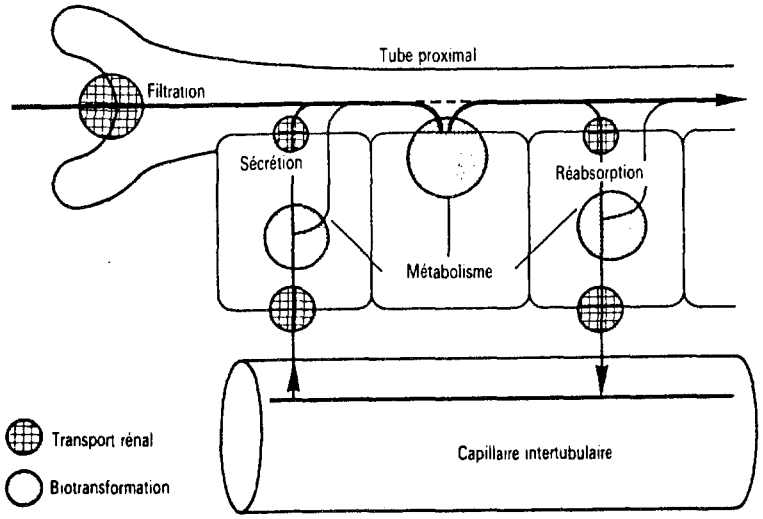


Figure 1 : Transferts rénaux des médicaments d'après M. LAVILLE [62]

4.1 - MODIFICATIONS DES MÉDICAMENTS AU COURS DE L'IR [08-63]

- Diminution de la FG (modification la plus importante) avec accumulation du médicament (augmentation de la 1/2 vie plasmatique) ;
- Diminution de la liaison aux protéines (albumine), conséquence le plus souvent d'une hypoprotidémie → Augmentation de la fraction libre active ;
- Modification des espaces de diffusion → Modifications de concentration ;
- Modification de la pharmacocinétique tissulaire : élimination rapide du sang mais accumulation tissulaire ;
- Modification du métabolisme des médicaments, (accéléré ou retardé) → Action renforcée ou réduite ;
- Augmentation de la sensibilité à certains récepteurs ;
- Diminution de l'absorption digestive.

Une grande prudence s'impose avec la plupart des médicaments mais tout particulièrement avec les médicaments à marge thérapeutique étroite. En effet, dans ces cas là, la concentration toxique étant proche de celle active, elle sera atteinte très rapidement en cas de ralentissement de l'élimination.

4.2 - Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal [61]

Dans la mesure du possible, le praticien devra effectuer son choix parmi les principes actifs dont le comportement n'est pas modifié par l'IR.

Ceci n'étant pas toujours possible, il convient alors de respecter certaines règles de prescription ; en particulier l'adaptation posologique.

Il convient de rappeler que cette adaptation doit être individuelle et fonction des pathologies et des thérapeutiques associées.

Dans tous les cas, l'utilisation d'une dose de charge, égale à la dose usuelle utilisée chez le malade non insuffisant rénal, est nécessaire pour atteindre des concentrations efficaces.

Plusieurs méthodes sont utilisées pour cette adaptation posologique :

- Augmentation de l'intervalle de temps entre 2 prises (médicaments à 1/2 vie longue) ;

- Diminution de la dose unitaire.

La valeur de la clairance de la créatinine endogène se révèle être la mesure la plus fiable pour cela.

4.3 - Exemple : les Aminosides [14, 50]

Les aminosides constituent un groupe médicamenteux de plusieurs substances possédant les mêmes caractéristiques. Parmi les plus utilisés, on trouve la streptomycine et l'amikacine.

Les plus toxiques sont réservés aujourd'hui à l'usage local : néomycine. Ils sont tous plus ou moins oto- et néphrotoxiques ce qui impose des règles strictes de prescription, en particulier chez l'insuffisant rénal.

DCI	SPECIALITES
AMIKACINE	Amiklin inj.
DIBEKACINE	Debekacyl inj. Icacine inj.
GENTAMICINE	Gentalline inj. Gentogram inj.
NETILMICINE	Nétromycine inj.
SISOMICINE	Sisolline inj.
STREPTOMYCINE	Streptomycine Diamant inj.
TOBRAMYCINE	Nebcine inj.

Les aminosides utilisés par voie générale

4.3.1 - Propriétés générales

Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides par inhibition irréversible de la synthèse protéique des bactéries.

Ils agissent au niveau de la sous-unité 30S des ribosomes microbiens où ils inhibent toutes les étapes de la synthèse protéique.

Ils sont également responsables d'erreurs de lecture du code génétique.

Les aminosides ne sont résorbés qu'après une administration parentale (voie im ou iv) et diffusent bien dans les tissus.

La liaison protéique est faible et leur élimination est essentiellement urinaire par FG.

Leur 1/2 vie plasmatique est d'environ 2 à 3 heures.

4.3.2 - La toxicité rénale

Chez l'individu sain, les aminosides diffusent très facilement au niveau du tissu rénal où ils vont s'accumuler, en particulier dans le cortex où l'on retrouve des concentrations 2 à 3 fois supérieures aux concentrations sériques maximum. Ils sont ensuite relargués très lentement à partir du tissu rénal.

Ceci explique la persistance de concentrations sériques non négligeables plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

L'atteinte rénale des aminosides se traduit de façon très diverse : protéinurie, leucocyturie, diminution de la capacité de concentration des urines, glycosurie... La réduction de la FG survient plus tardivement en cas de traitement prolongé.

Ces manifestations sont réversibles après l'arrêt du traitement plus ou moins rapidement.

Les lésions les plus sévères sont observées en cas de facteurs prédisposants : âge avancé, doses élevées, traitement prolongé, association avec d'autres médicaments néphrotoxiques, déshydratation, lésions hépatiques, acidose métabolique.

→ Mécanisme de la néphrotoxicité

Après accumulation dans le cortex rénal, ces antibiotiques pénètrent dans les cellules et s'accumulent dans les lysosomes, provoquant ainsi :

- une inhibition des activités des enzymes lysosomiales,
- une phospholipidose,
- l'apparition de corps myéloïdes.

Des études ont également prouvé l'existence d'autres altérations cellulaires :

- mitochondriales (inhibition des phosphorylations oxydatives),
- au niveau de la bordure en brosse de l'épithélium tubulaire.

Tout ceci pouvant conduire à une insuffisance rénale aiguë.

Les aminosides réduiraient également la FG. Il semblerait que des cations divalents, Ca^{++} et Mg^{++}, jouent un rôle important dans la liaison des aminosides avec les membranes cellulaires :

la présence de la Ca^{++} inhibe de façon compétitive cette liaison.

→ Chez l'insuffisant rénal

La fonction rénale, déjà diminuée, ne permet pas l'élimination des aminosides qui s'accumulent donc au niveau rénal. Ce phénomène se surajoute à l'accumulation rénale normale de ces antibiotiques avec le risque d'atteindre rapidement des taux toxiques.

Les manifestations néphrotoxiques qui en résultent vont affaiblir d'autant plus des reins déjà déficients. De ce fait, des lésions beaucoup plus graves peuvent apparaître ; pour les éviter une adaptation posologique est absolument nécessaire.

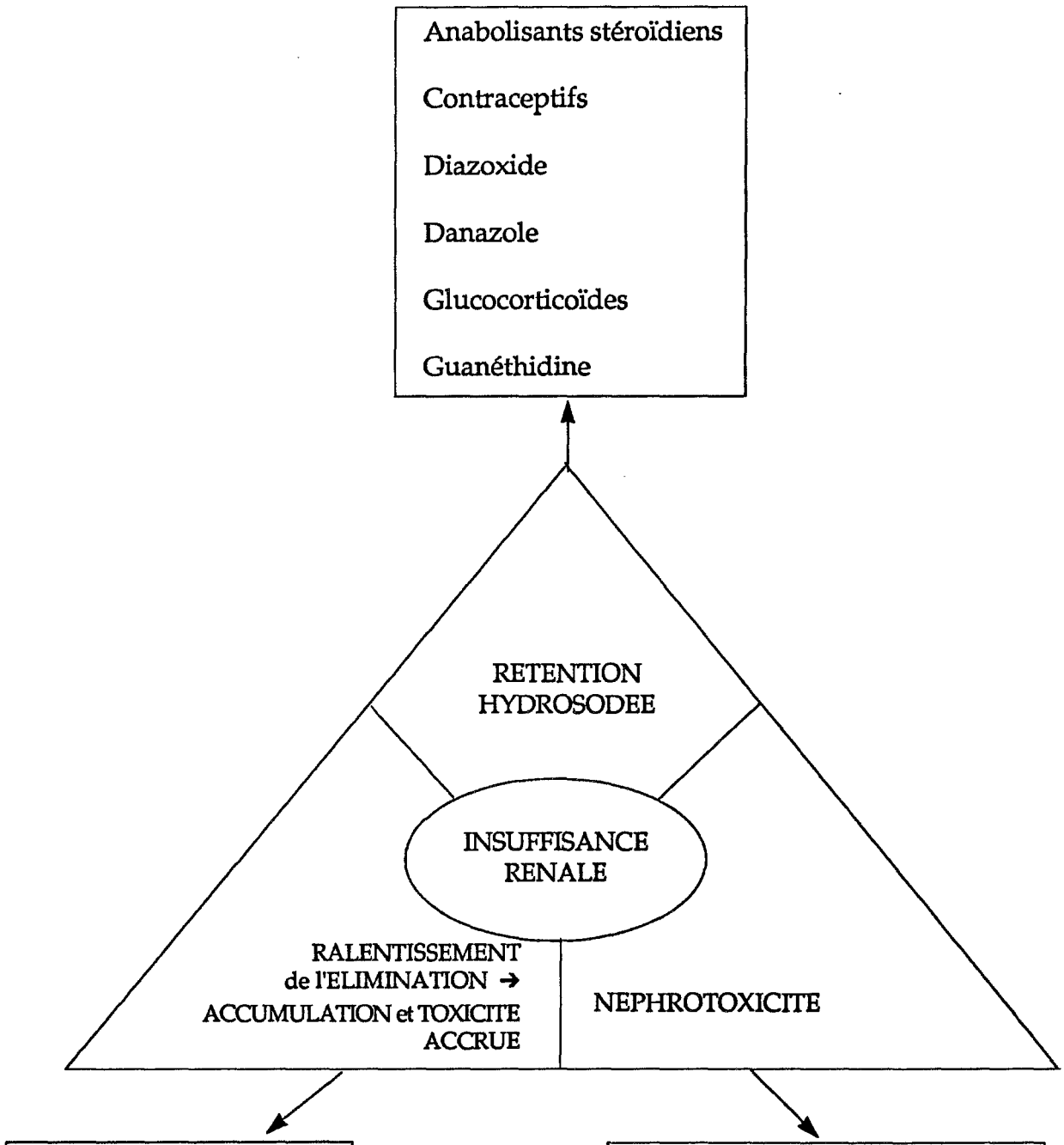
On observe, pour des patients ayant des clairances à la créatinine identiques, de très grandes variations et il est donc vivement conseillé, si leur utilisation est indispensable, d'effectuer une surveillance des concentrations sériques.

5 - CONCLUSION

Les effets de l'IR sur les médicaments sont nombreux et ne se limitent pas à une réduction de l'élimination, tous les effets ne peuvent d'ailleurs pas être prévus avec certitude.

Dans ce cas, seule une information solide des praticiens, sur la toxicité et les modifications médicamenteuses en cas d'IR, permettra de traiter ces patients néphropathes avec un maximum de sécurité ; une surveillance clinique et biologique du malade restant indispensable.

INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	
DEFINITION	Perte progressive de la fonction rénale
	Diminution du nombre de néphrons fonctionnels
	Maintien d'un bilan nul par adaptation tubulaire
DIAGNOSTIC	Exploration fonctionnelle : Cl créatinine endogène ↓ Créatinine plasmatique ↗ Urée plasmatique ↗
	Radiologie : Reins atrophiques
ETIOLOGIES	Infections
	Anomalies héréditaires
	Néphropathies glomérulaires
	HTA
	MEDICAMENTS


Anabolisants stéroïdiens
Contraceptifs
Diazoxide
Danazole
Glucocorticoïdes
Guanéthidine
RETENTION HYDROSODEE
INSUFFISANCE RENALE
RALENTISSEMENT de l'ELIMINATION → ACCUMULATION et TOXICITE ACCRUE
NEPHROTOXICITE
Médicaments à élimination rénale dont :
AVK
Barbituriques
Biguanides
Colchicine
Digoxine
Héparine
Rifampicine
Théophylline
Valproate...
Aminosides
Amphotéricine B inj.
AINS (Pyrrazolés)
Céphalosporines 1ère génération
Or
Pénicillamine
Sulfamides

LA MYASTHENIE

La myasthénie est une maladie chronique évoluant par poussées qui peut se révéler à tout âge de la vie.

C'est une maladie aujourd'hui de longue durée de part l'existence d'un traitement qui maintient les patients dans un état d'équilibre.

Certains médicaments risquent de modifier cet équilibre précaire d'où l'existence de certaines contre indications importantes à connaître.

1 - DEFINITION [48-79]

La myasthénie est une affection neuromusculaire caractérisée par une faiblesse et une fatigabilité anormales des muscles volontaires, en particulier ceux mis en jeu lors du mouvement oculaire, de la déglutition, de la mastication et de la mimique voire même parfois des muscles respiratoires.

Cette atteinte musculaire peut se généraliser plus ou moins rapidement avec paralysie ou évolution fatale.

Elle serait due à un blocage progressif de la jonction neuromusculaire, réversible sous anticholinestérasiques.

La myasthénie est une maladie auto-immune par auto-anticorps dirigés contre les récepteurs cholinergiques.

Ces patients présentent un faciès particulier, dit "faciès myasthénique", caractéristique et dû à l'atteinte préférentielle des muscles de la face.

2 - LES PRINCIPAUX SIGNES [41]

2.1 - CLINIQUES

- Atteinte oculaire : ptosis, paralysie.

- Troubles de la phonation, mastication et déglutition.
- Atteinte de la musculature faciale → "Faciès myasthénique".
- Atteinte des muscles cervicaux, respiratoires.
- Atteinte du thymus.

2.2 - BIOLOGIQUES

Ils consistent à rechercher des marqueurs immunologiques de la maladie :

- Ac anti-récepteurs à l'acétylcholine ou Ac α R ACh,
- Ac anti-thymus.

3 - PHYSIOPATHOLOGIE

3.1 - LA TRANSMISSION NEUROMUSCULAIRE [41-54]

Spontanément, en dehors de toute excitation, de petites quantités d'acétylcholine (ACh) sont libérées au niveau de la plaque motrice ; ces quantités unitaires vont se fixer sur les récepteurs post synaptiques créant les m.e.p.p. (Miniature End - Plate Potential) responsables d'une augmentation brève et localisée de la perméabilité sans conséquence. La libération de l'ACh sera effective seulement si elle est consécutive à l'arrivée de l'influx nerveux au niveau de la terminaison axonale. Le potentiel d'action (PA), résultant de la stimulation d'un nerf moteur, se propage le long de l'axone en créant des dépolarisations membranaires successives pendant lesquelles se produisent des échanges ioniques de Na^+, K^+ et Ca^{++}.

Ce P.A., au niveau de la terminaison axonale, induit une entrée massive de Ca^{++} ionisé provoquant la libération d'ACh par exocytose.

L'ACh libérée va se fixer sur les récepteurs nicotiniques post-synaptiques entraînant un changement de conformation qui permet l'ouverture de canaux ioniques sodiques et potassiques. Il en résulte une entrée de Na^+ et une sortie de K^+ entraînant une diminution rapide du potentiel de membrane au niveau de la plaque motrice (p.p.m.).

Si le nombre d'interactions entre l'ACh et les récepteurs est suffisant c'est-à-dire si l'amplitude du p.p.m. est suffisante, un PA est déclenché. Cette augmentation de perméabilité de la cellule musculaire gagne le réticulum sarcoplasmique véritable réservoir de Ca libéré dans le cytoplasme. Cet afflux de calcium ionisé conduit ainsi à la contraction musculaire.

L'ACh est alors rapidement dégradée, par les cholinestérases, en acide acétique et choline recaptée par le neurone présynaptique.

La libération d'ACh dépend du degré de dépolarisation de la cellule ; elle peut être également modulée par des récepteurs présynaptiques.

Le taux d'ACh présynaptique est maintenu constant dans la cellule par un processus d'autorégulation.

3.2 - CHEZ LE MYASTHÉNIQUE [54.79]

3.2.1 - Mécanisme du blocage

Suite à de nombreuses études et expérimentations, on a pu déceler un certain nombre d'anomalies :

- morphologiques,
- structurales :
    - mise en évidence d'IgG au niveau de la membrane post-synaptique de la plaque motrice,
- électrophysiologiques :
    - amplitude m.e.p.p. abaissée,
    - amplitude p.p.m. diminuée.

Ces baisses des potentiels résulteraient d'un nombre d'interactions entre l'ACh et les récepteurs à l'ACh (AChR) nettement diminué ; un certain pourcentage de AChR étant incapables de fixer le médiateur malgré sa libération.

L'intensité du p.p.m. étant trop faible, elle ne peut, de ce fait, induire un potentiel d'action. Ceci explique le blocage neuromusculaire et la fatigue musculaire anormale.

3.2.2 - Rôle de l'immunité

On constate une diminution importante du nombre d'AChR fonctionnels de l'ordre de 70 à 90 % chez le myasthénique par rapport au sujet sain.

De nombreuses observations mettent en cause une agression auto-immune :

- autres atteintes auto-immunes,
- thymomes fréquents,
- présence d'Ac α AChR au niveau du sérum et du thymus,
- présence d'IgG et de facteur C_3 du complément au niveau post-synaptique.

L'ypothèse retenue considère que la liaison des Ac aux récepteurs serait responsable soit du blocage, soit de la dégradation de ces récepteurs avec dépassement de leur capacité de renouvellement.

Les Ac α AChR sont responsables de la création du bloc neuromusculaire qui caractérise la myasthénie ; ce blocage ne prenant de l'importance que si le nombre de récepteurs est diminué.

On ne peut pas non plus ignorer complètement le rôle de l'immunité cellulaire même si la réponse humorale reste l'élément pathogène essentiel.

3.2.3 - L'origine des Ac α AChR

De nombreux myasthéniques présentent des anomalies thymiques, on a donc recherché la relation existant entre elles et le bloc musculaire. S'il paraît peu vraisemblable aujourd'hui que le thymus soit le producteur de ces Ac, il pourrait intervenir comme site privilégié d'auto-sensibilisation des lymphocytes B contre les récepteurs.

Les nombreux progrès réalisés sur la connaissance de cette pathologie apportent de nouvelles questions encore sans réponse notamment quant à l'origine des Ac α AChR.

Après avoir tenté de comprendre les mécanismes de cette pathologie, nous essayerons de déterminer pourquoi certaines classes médicamenteuses y sont contre-indiquées.

4 - MYASTHENIE ET MEDICAMENTS [17.50.64.68]

Un grand nombre de médicaments sont susceptibles d'aggraver ou d'induire une myasthénie. Les mécanismes impliqués sont d'ordre pharmacologiques ou immunitaires. Du fait de la faible incidence de cette pathologie, les données sont encore imprécises.

Pour illustrer ce chapitre, nous prendrons l'exemple de la D- pénicillamine.

→ D- Pénicillamine

4.1 - PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES

Cette molécule a été synthétisée à partir de la pénicilline G. Elle était utilisée à ses débuts, grâce à son action chélatrice, dans les intoxications par des métaux (cuivre...). Elle est aujourd'hui utilisée dans la thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde (P.R.).

4.1.1 - Actions pharmacologiques

- Chélateur du Cu dont le taux sérique est élevé, chez les patients atteints de P.R. ;
- Action sur les métallo-enzymes ;
- Action sur la clairance des radicaux libres par normalisation du taux de glutathion ;
- Action sur le collagène par inhibition de sa synthèse ;
- Action immunitaire (développée par la suite) ;
- Action antirhumatismale spécifique de la P.R. sans action anti-inflammatoire vraie.

Son efficacité dans la P.R., limitée dans le temps, est démontrée par :

- une douleur atténuée ;
- une destruction articulaire réduite.

4.1.2 - Pharmacocinétique

- Résorption moyenne per os, maximale après les repas,
- Métabolisme hépatique,
- Elimination essentiellement rénale.

4.2 - Action sur le systeme immunitaire

La D- Pénicillamine possède un effet immunomodulateur ; on observe :

- une diminution, inconstante, de la synthèse des immunoglobulines,
- une inhibition de l'activité des lymphocytes T Helper chargés du contrôle des cellules B sécrétrices d'anticorps,
- une inhibition de la migration des monocytes,

chez les patients traités par la D- Pénicillamine.

De plus, elle est capable par elle même d'induire différents phénomènes dysimmunitaires (maladies auto-immunes) et l'apparition de facteurs antinucléaires.

Le mécanisme impliqué dans le développement de ces maladies auto-immunes, dont la myasthénie, semble être d'origine immuno-allergique avec présence d'anticorps anti-acétylcholine.

Ces incidents dysimmunitaires sont également liés à la dose (à partir de 1 g/jour) et à la durée du traitement (apparition tardive). Leur fréquence est également fonction de la maladie traitée : ils sont beaucoup plus importants dans la P.R.

Or, dans cette affection, des troubles immunitaires existent → est-ce la pénicillamine ou la préexistence de troubles immunitaires responsable de la myasthénie ?

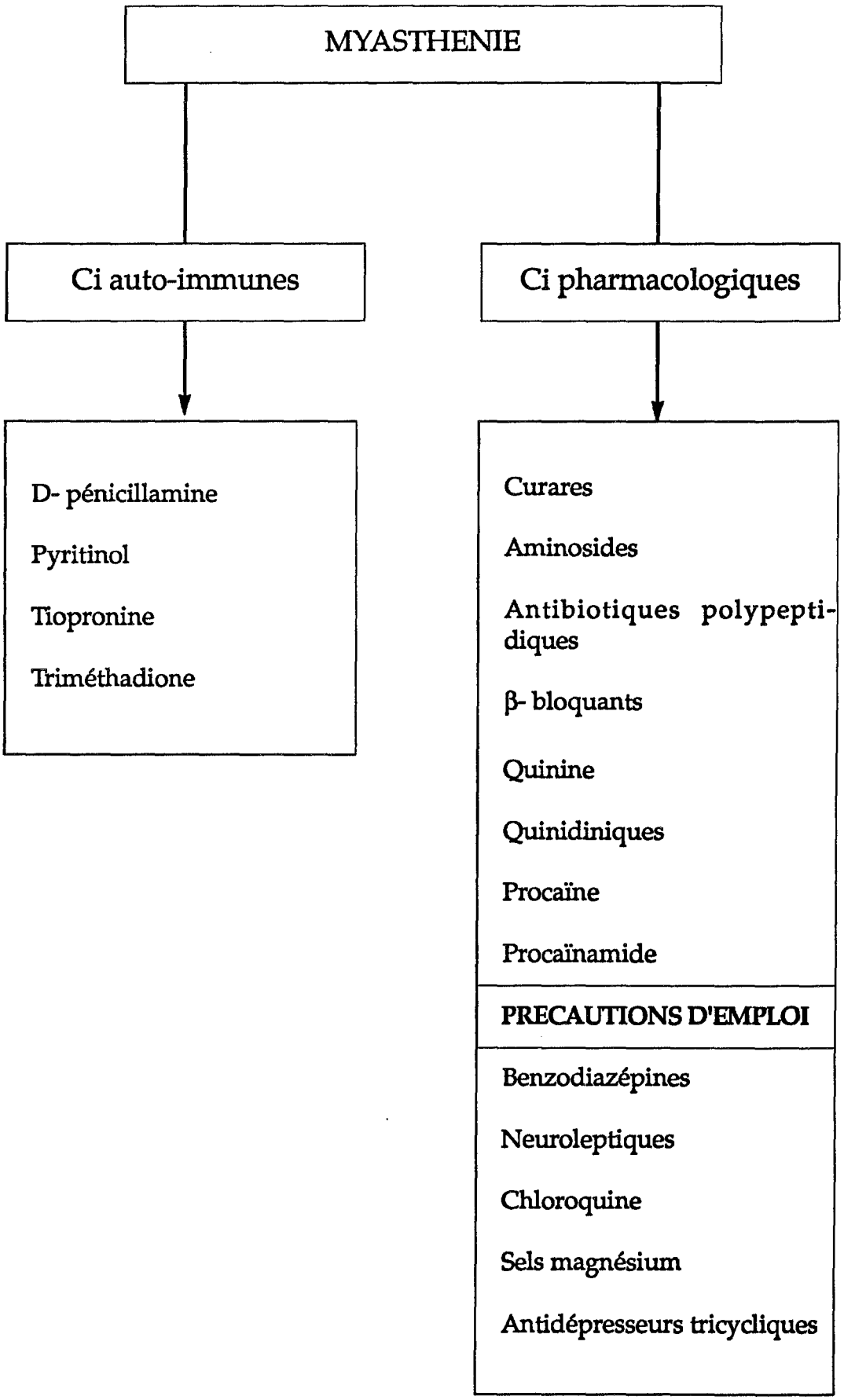
Il semblerait, malgré tout, que la pénicillamine joue un rôle déterminant dans son apparition ; c'est pourquoi, il nous semble important de la contre-indiquer dans ces maladies auto-immunes comme la myasthénie.

5 - CONCLUSION

Du fait de la faible incidence de cette pathologie, les données de la littérature ne permettent pas d'établir des listes précises des médicaments contre-indiqués.

Si certains sont formellement contre-indiqués (curares, D- pénécillamine...), d'autres ne le sont que de façon relative et leur utilisation ne pourra se faire que sous surveillance clinique et biologique selon l'état neurologique du patient et les pathologies associées.

MYASTHENIE	
DEFINITION	• Affection neuromusculaire
	• Maladie auto-immune par Ac dirigés contre les récepteurs cholinergiques
	• Généralisation possible avec paralysie
SYMPTÔMES	• Grande fatigue musculaire
	• Faciès myasthénique
	• Atteinte des muscles respiratoires
MECANISME	Blocage progressif et réversible de la jonction neuromusculaire
FACTEURS DECLENCHANTS	MEDICAMENTS


MYASTHENIE
Ci auto-immunes
Ci pharmacologiques
D- pénicillamine
Pyritinol
Tiopronine
Triméthadione
Curares
Aminosides
Antibiotiques polypeptidiques
β- bloquants
Quinine
Quinidiniques
Procaïne
Procaïnamide
PRECAUTIONS D'EMPLOI
Benzodiazépines
Neuroleptiques
Chloroquine
Sels magnésium
Antidépresseurs tricycliques

PHÉOCHROMOCYTOME

Le phéochromocytome est une maladie rare et souvent bénigne mais dont le diagnostic est de toute première importance. En effet, cette atteinte est responsable de différentes formes d'hypertension pouvant se révéler mortelles mais dont les effets cessent dès l'ablation du tissu malade.

1 - DEFINITION [48.58]

Le phéochromocytome est une une tumeur médullosurrénalienne développée au sein du tissu chromaffine. Ce tissu regroupe les cellules de l'organisme, à quelques exceptions près, qui synthétisent les catécholamines (CA). La tumeur provoque un excès de CA, lequel entraîne de nombreux signes et symptômes dont le plus fréquent est l'hypertension artérielle (HTA).

Le phéochromocytome peut se localiser dans toutes les parties du corps mais la plupart sont sous-diaphragmatiques et médullosurrénaliens.

2 - LES PRINCIPAUX SIGNES [58.73.88]

Le seul signe clinique constant est l'élévation très importante des chiffres tensionnels.

2.1 - L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PAROXYSTIQUE

On la retrouve chez des patients souffrant de crises qui débutent à la suite d'une cause déclenchante :

- émotion,
- médicaments,
- phénomènes mécaniques.

Elle s'accompagne de manifestations paroxystiques dont les 3 signes essentiels sont :

- des céphalées pulsatiles
- des palpitations avec ou sans tachycardie,
- une hypersudation.

Ces crises sont de durée et de fréquence variables.

2.2 - L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PERMANENTE

On retrouve dans ce cas tous les aspects de l'HTA depuis des élévations modérées jusqu'à des formes malignes.

Quatre signes majeurs d'accompagnement de l'HTA permettent d'orienter le diagnostic :

- sujets maigres,
- grande anxiété,
- hypersudation,
- hypotension orthostatique.

Elle apparaît le plus souvent chez un sujet jeune sans antécédents familiaux.

3 - PHYSIOPATHOLOGIE [13.88]

3.1 - LES CATÉCHOLAMINES (CA) [44-57-74]

On distingue sous ce terme, l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine. Elles sont synthétisées par les cellules chromaffines, les cellules des ganglions sympathiques (Σ) et les neurones catécholaminergiques du SNC, à partir de la phénylalanine. L'adrénaline est sécrétée directement dans le sang, alors que les deux autres sont des médiateurs chimiques libérés au niveau des synapses.

Ces CA sont sécrétées dans la circulation où elles vont exercer leurs effets biologiques après liaison aux récepteurs spécifiques qui sont de plusieurs types :

- α :

  α_1 post-synaptiques excitateurs,

  α_2 présynaptiques inhibiteurs de la libération de noradrénaline,

- β :

  β_1 cardiaques excitateurs,

  β_1 extracardiaques, β_2 } inhibiteurs,

- dopaminergiques responsables d'une inhibition post-synaptique.

Ces hormones sont inactivées par différents mécanismes :

- recapture par les terminaisons nerveuses Σ ou par les tissus périphériques,
- action de la COMT et de la MAO qui transforment les CA en acide vanylmandélique (AVM) et homovanillique (AHV),
- élimination urinaire des CA et de leurs métabolites.

3.2 - Anomalies lors de phéochromocytomes [36]

Ces tumeurs développées au sein des tissus chromaffines sécrètent des CA en excès. Cette sécrétion tumorale est autonome et anarchique. Les manifestations des phéochromocytomes reflètent les effets hémodynamiques et métaboliques des CA circulantes. Il existe une anomalie dans le processus enzymatique de biosynthèse qui induit la prédominance voire la sécrétion exclusive d'un seul type de CA.

Une importance considérable doit désormais être accordée à la nature de l'hypersécrétion des phéochromocytomes.

3.3 - Role des différentes CA sécrétées [36]

C'est en fonction du type de CA synthétisé que l'on peut déterminer le type de phéochromocytome et les symptômes.

3.3.1 - La noradrénaline

Elle possède principalement des effets α excitateurs avec une vasoconstriction accompagnée d'une augmentation des résistances périphériques responsable de l'augmentation tensionnelle. Par contre, elle possède peu d'effets cardiaques.

3.3.2 - L'adrénaline

Elle possède à la fois des effets α et β excitateurs et entraîne donc une vasoconstriction avec augmentation des résistances périphériques capable d'induire des poussées hypertensives ; mais de par son activité β, elle peut être responsable de manifestations cardiaques (tachycardie...) et des troubles du métabolisme.

De plus, l'excès d'adrénaline possède une action au niveau des récepteurs α_2 présynaptiques qui inhibent la sécrétion de noradrénaline ; ceci permet d'expliquer l'hypotension artérielle paroxystique constatée lors de certains phéochromocytomes.

3.3.3 - La dopamine

Elle possède avant tout une activité hypotensive sans action centrale car elle ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Ces actions périphériques concourrent toutes à une diminution de la pression artérielle.

Pendant longtemps, seules les concentrations sanguines des 3 CA étaient déterminées et prises en compte ; il semble aujourd'hui primordial de déterminer l'élévation relative de chaque CA par rapport aux autres (notamment le rapport dopamine/noradrénaline).

4 - L'EVOLUTION

L'évolution d'un phéochromocytome non traité est grave et souvent mortelle. Le risque est celui d'un retentissement viscéral, à long terme, d'une HTA non contrôlée.

Le traitement est essentiellement chirurgical après une préparation minutieuse afin de minimiser les risques.

Une surveillance post opératoire est nécessaire pour dépister d'éventuelles récidives ou métastases.

5 - PHÉOCHROMOCYTOMES ET MEDICAMENTS

Certains médicaments vont être capables de déclencher des crises hypertensives chez les porteurs de phéochromocytomes.

La plupart d'entre eux sont par ailleurs utilisés comme tests de stimulation pour le diagnostic des phéochromocytomes. Ils doivent être utilisés avec une extrême prudence dans ces cas là.

→ **Le glucagon** [50]

Le glucagon est une hormone hyperglycémiante utilisée dans les hypoglycémies dues à l'insuline.

Très sensible aux protéases digestives, elle ne peut être administrée que par voie parentérale.

5.1 - ACTIONS PHARMACOLOGIQUES

Le glucagon exogène possède des actions hépatiques et, contrairement au glucagon endogène, extra-hépatique.

→ Au niveau du foie, le glucagon se fixe sur des récepteurs hépatocytaires.

Cette liaison entraîne une activation de l'adénylcyclase qui transforme l'ATP en AMP cyclique intracellulaire. Cette AMPc active une proléine kinase. Cette kinase activée est responsable de la majorité des actions métaboliques du glucagon :

- stimulation de la glycogénolyse et de la gluconéogénèse,
- inhibition de la synthèse du glucogène.
  L'hyperglycémie ainsi obtenue est maximum au bout de 10 à 15 minutes.
- stimulation de l'uréogénèse,
- augmentation de la cétogénèse hépatique,
- augmentation du débit sanguin hépatique.

→ Les effets extra-hépatiques du glucagon :

Effets endocriniens	Stimulation de l'insulino-sécrétion
	Stimulation des sécrétions thyroïdiennes
	Stimulation cortico-surrénalienne
	Stimulation de thyrocalcitonine
	Stimulation médulo-surrénalienne
	Stimulation d'hormone somatotrope
Effets métaboliques	Lipolyse périphérique accrue
	Kaliurie augmentée
	Phosphorémie diminuée
	Calcémie diminuée
	Inhibition de la sécrétion gastrique
	Inhibition de la sécrétion pancréatique exocrine
	Glycogénolyse myocardique
Effets hémodynamiques	Effet inotrope positif
	Effet chronotrope positif
	Augmentation du débit cardiaque et de la consommation d'oxygène par le myocarde
	Augmentation de la diurèse
Effets tissulaires	Effet anti-inflammatoire modeste
	Stimulation de la thermogénèse

5.2 - GLUCAGON ET PHÉOCHROMOCYTOME [50. 58. 74]

Comme on l'a vu précédemment, le glucagon augmente la libération de catécholamines.

Cette libération supplémentaire de catécholamines n'aura aucune conséquence chez le sujet sain ou hypertendu sans phéochromocytome.

Par contre, en cas de phéochromocytome, l'augmentation du taux de catécholamines risque de déclencher une grave crise hypertensive avec tous les risques qui en découlent.

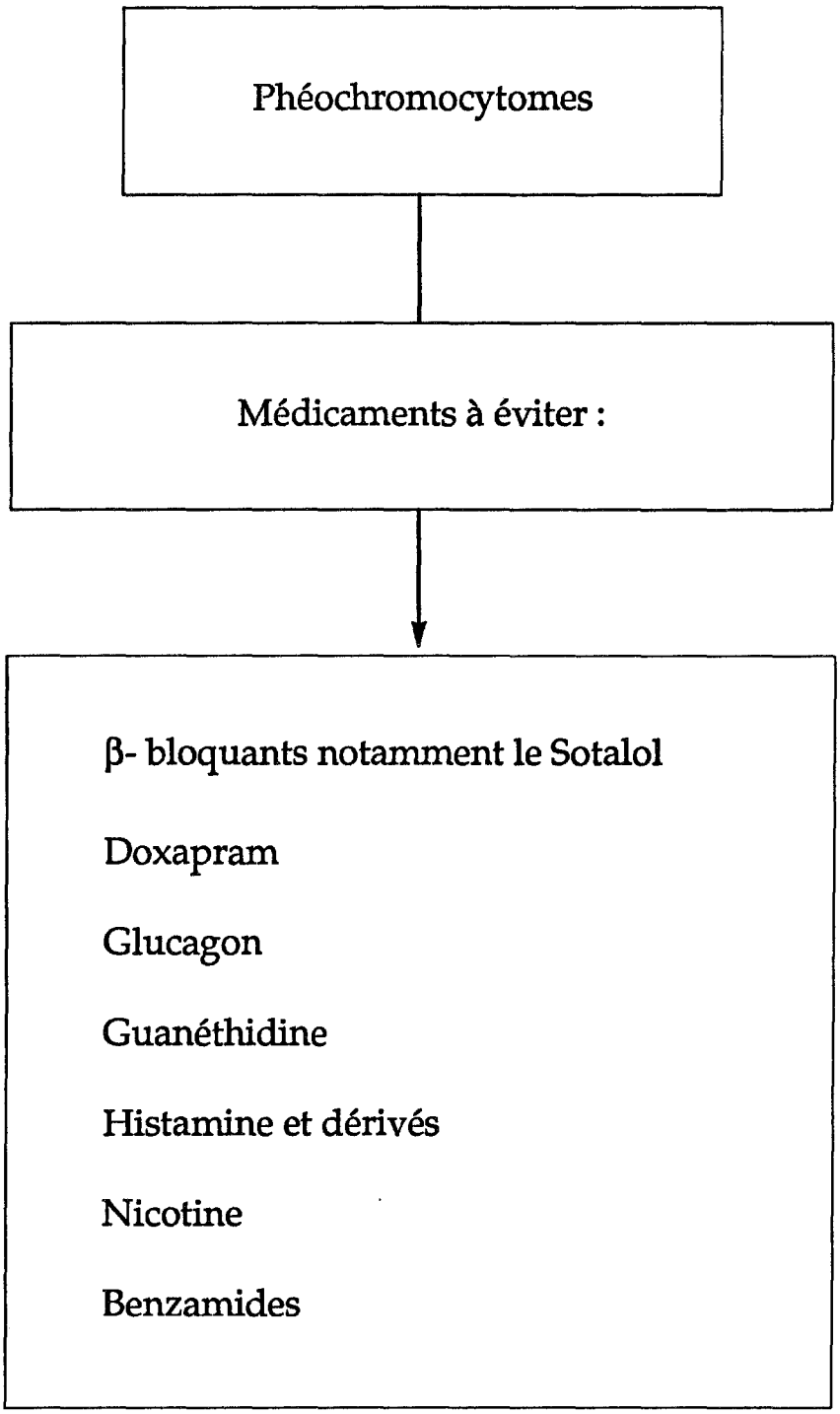
→ Test de stimulation au glucagon

Non utilisé en première intention, il peut être utile au diagnostic dans les cas où ce diagnostic n'a pu être affirmé par aucune autre méthode beaucoup plus anodine.

L'injection i.v. de 1 mg de glucagon déclenche en quelques minutes une poussée hypertensive supérieure à 4 cm de Hg.

Tous ces tests de stimulation (clonidine, sulpiride) ne devront pas être pratiqués en dehors du milieu hospitalier.

PHÉOCHROMOCYTOMES	
DEFINITION	• Tumeur du tissu chromaffine (médullo-surrénalienne)
	• Souvent bénigne, traitement chirurgical
	• Excès de catécholamines
SYMPTÔMES	• HYPERTENSION ARTERIELLE
	• Céphalées pulsatiles
	• Hypersudation
	• Palpitations +/- tachycardie
	• +/- hypotension orthostatique
MECANISME	• Anomalie enzymatique de la biosynthèse des catécholamines
	• Au niveau de la synapse : CA augmentées
FACTEURS DECLENCHANTS	• Emotion
	• MEDICAMENTS
	• Phénomènes mécaniques


Phéochromocytomes
Médicaments à éviter :
β- bloquants notamment le Sotalol
Doxapram
Glucagon
Guanéthidine
Histamine et dérivés
Nicotine
Benzamides

LES PORPHYRIES

Ces atteintes biochimiques héréditaires désignent un ensemble de pathologies le plus souvent bénignes et dont les mécanismes semblent, aujourd'hui, en grande partie élucidés.

Le danger de ces pathologies réside dans la sensibilité exagérée, des patients porteurs, à l'égard de certains médicaments déclenchant alors une crise aiguë.

1 - DEFINITIONS ET CLASSIFICATION

1.1 - DEFINITIONS [48]

1.1.1 - Pophyrie

Ce terme désigne un ensemble de manifestations pathologiques dues à une perturbation enzymatique du métabolisme des porphyrines, se traduisant par la surproduction de porphyrines libres ainsi que de leurs précurseurs : porphobilinogène (P.B.G.) et acide δ amino lévulinique (ALA).

1.1.2 - Porphyrines

Les porphyrines sont des macromolécules, indispensables aux phénomènes d'oxydoréduction de l'organisme, qui existent à l'état libre ou lié à un métal (le fer) ou à une protéine.

C'est le cas de la protoporphyrine qui, en se liant avec le fer, forme l'hème retrouvé au niveau de l'hémoglobine, des cytochromes et des catalases (voir figure 1).

1.2 - La classification [10]

On connaît actuellement 6 variétés de porphyries classées en fonction de l'organe qui est le siège principal de la synthèse accrue et de l'accumulation des porphyrines, c'est-à-dire :

- le foie,
- le système érythropoiétique

On distingue donc les porphyries érythropoiétiques :

- porphyrie érythropoiétique congénitale (P.E.C.)
- protoporphyrie (P.P.),

et les porphyries hépatiques :

- porphyrie aiguë intermittente (P.A.I.)
- porphyrie variegata (P.V.)
- coproporphyrie héréditaire (C.P.H.)
- porphyrie cutanée (P.C.).

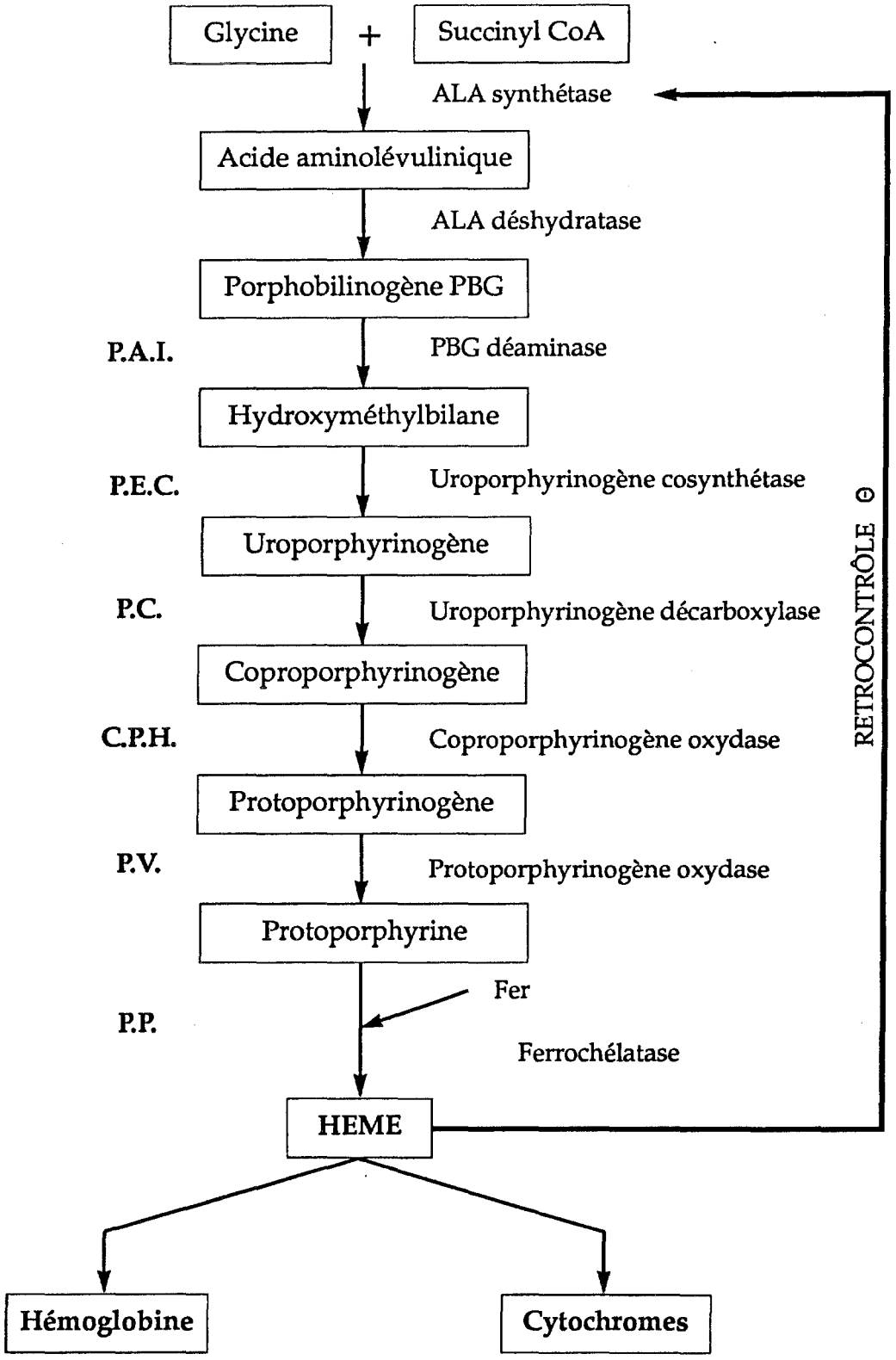


Figure 1 : Chaîne de biosynthèse de l'hème

Nous envisagerons, par la suite, uniquement les porphyries hépatiques dans leurs relations avec les médicaments.

2 - LES PORPHYRIES HEPATIQUES [10]

2.1 - LES SYMPTOMES

Les trois premières variétés évoluent par crise de gravité variable et présentent des manifestations cliniques voisines dominées par trois grands symptômes :

- **abdominal** avec douleurs, vomissements et constipation. L'évolution spontanée est souvent favorable à ce stade là,

- **psychoaffectif** : anxiété, dépression, confusions voire même hallucinations,

- **neurologique** qui fait toute la gravité de ces porphyries. Ces complications sont souvent le fait de thérapeutiques non adaptées.

La porphyrie cutanée évolue également par poussées mais elle ne présente pas les mêmes signes de gravité, on constate seulement des signes cutanés.

2.2 - LA PHYSIOPATHOLOGIE

2.2.1 - Expérimentation

Les nombreuses expérimentations visant à recréer chez l'animal les porphyries humaines, ont permis de constater certains signes communs aux différentes variétés :

- augmentation de l'activité de l'ALA synthétase,
- augmentation des taux de porphyrines et de leurs précurseurs,
- diminution des taux d'hémoprotéines et d'hème.

De ces observations est née la théorie suivante : la cause de ces affections serait une élévation de l'activité de l'ALA synthétase, elle même induite par une baisse du rétrocontrôle négatif de l'hème sur cette enzyme. La concentration hépatique en hème est alors diminuée.

2.2.2 - Mécanisme

Ce n'est que beaucoup plus tard que l'on a compris réellement le mécanisme de ces affections. Elles sont en réalité provoquées par la déficience d'enzymes intervenant lors des différentes étapes de la biosynthèse des porphyrines.

A chaque type de porphyries correspond une déficience enzymatique particulière.

Cette pathologie évolue sous forme de crises aiguës séparées par des phases de latence de durée variable.

Pendant ces phases, on observe une faible augmentation de l'activité de l'ALA synthétase hépatique. Elle est due à la baisse de la concentration d'hème libre suite à la déficience enzymatique. L'hème ne peut donc plus exercer son rétrocontrôle négatif.

En effet, le pool d'hème régulateur (c'est-à-dire les sites utilisateurs de l'hème ou hémoprotéines dont la principale est le cytochrome P 450 situé dans le foie) n'est pas diminué et prend alors le relais de l'hème libre.

Ce déficit congénital ne peut donc pas à lui tout seul déclencher une crise aigüe de porphyrie, on observe seulement une légère augmentation du taux des porphyrines et des précurseurs.

2.2.3 - Les crises aiguës

Chez l'homme porteur de cette tare génétique, une crise aiguë ne se déclenchera que si un second mécanisme responsable d'une baisse de la concentration en hème se surajoute au premier.

Les causes :

De nombreuses substances peuvent être responsables de ces crises aiguës, et notamment des médicaments (barbituriques). Mais aussi l'alcool, le soleil...

Les risques :

Le principal est l'existence de porteurs asymptomatiques chez qui ces substances peuvent être prescrites. C'est pourquoi, il nous semble primordial de réaliser des diagnostics dans les familles à risque.

Le mécanisme :

On constate une carence en hème et donc une incapacité à synthétiser les hémoprotéines. L'hème n'exerçant plus son rétrocontrôle Θ, l'ALA synthétase est stimulée mais le déficit enzymatique bloque la biosynthèse et la concentration en hème n'est pas augmentée. On note alors une élévation des métabolites en amont du blocage.

Dans ce cas, du fait de la baisse importante d'hème, le pool régulateur ne peut être reconstitué et ne peut donc pas médier l'effet de l'hème libre. On observe alors une rupture de l'équilibre de ce système, et toutes les conditions sont réunies pour créer une poussée aiguë de porphyrie.

3 - PORPHYRIE ET MEDICAMENTS [37-46-50-89]

L'action de certaines drogues est donc indispensable au déclenchement des crises. Pour tenter d'expliquer le rôle de ces produits nous prendrons l'exemple des barbituriques.

3.1 - LES BARBITURIQUES

3.1.1 - Les propriétés générales

Les barbituriques sont des dérivés de la malonylurée, plus ou moins liposolubles, ayant une action au niveau du S.N.C. mais aussi au niveau du métabolisme par induction de l'activité enzymatique hépatique.

Ils possèdent des propriétés sédatives et hypnotiques mises à profit dans le traitement des insomnies, et dans l'anesthésie générale. Leurs propriétés anticonvulsivantes sont utilisées dans l'épilepsie.

3.1.2 - L'action hépatique

Les barbituriques sont des inducteurs enzymatiques.

Ils possèdent une certaine influence sur les systèmes enzymatiques ; en particulier sur le cytochrome P 450 qu'ils stimulent. De ce fait, le métabolisme de nom-

breuses substances est activé, de même que l'utilisation de l'hème pour le renouvellement des cytochromes P 450. Il en résulte :

- une baisse de la concentration hépatique de l'hème,
- une déficience du rétrocontrôle Θ,

et par conséquent, une stimulation de l'activité de l'ALA synthétase qui augmente la biosynthèse.

Mais du fait du déficit enzymatique, cette chaîne est bloquée à un niveau spécifique du type de porphyrie ; d'où l'élévation importante du taux des précurseurs et des porphyrines en amont du blocage, et l'apparition d'une crise aiguë de porphyrie.

3.2 - PORPHYRINOGÉNICITÉ

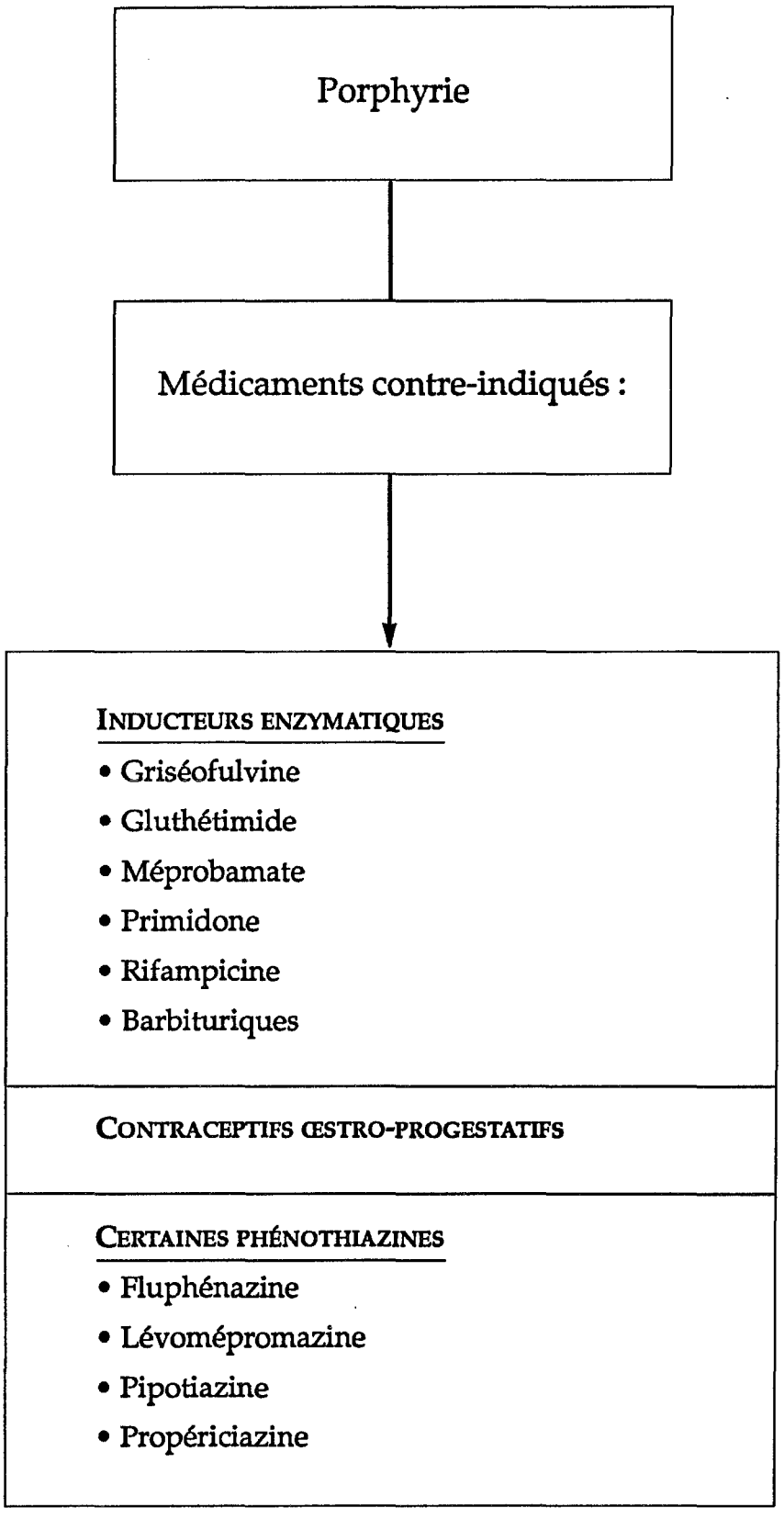
Les barbituriques ne sont pas les seules substances incriminées ; de nombreuses autres, par des mécanismes similaires ou non, peuvent déclencher une crise chez le porphyrique (voir liste en fin de chapitre).

4 - CONCLUSION

Ces pathologies bénignes peuvent, sous l'influence de certaines drogues, devenir très dangereuses du fait de la sensibilité exagérée de ces patients à ces drogues.

Il est donc important de connaître les patients porteurs de cette tare génétique. Ceci est désormais possible par des tests simples, notamment dans les familles à risque. Cette connaissance permettrait d'éviter la prescription de ces substances chez les porteurs.

PORPHYRIE	
DEFINITION	Atteinte biochimique héréditaire Perturbation du métabolisme des Porphyrines Surproduction de porphyrines libres et de leurs précurseurs.
SYMPTÔMES	Abdominal : douleurs, nausées Psychiques : anxiété, confusion Neurologiques Cutanés
MECANISME	Déficience d'une enzyme de la biosynthèse des Porphyrines
FACTEURS DECLENCHANTS	MEDICAMENTS Alcool Soleil Plomb


Porphyrie
Médicaments contre-indiqués :
INDUCTEURS ENZYMATIQUES
• Griséofulvine
• Gluthétimide
• Méprobamate
• Primidone
• Rifampicine
• Barbituriques
CONTRACEPTIFS ŒSTRO-PROGESTATIFS
CERTAINES PHÉNOTHIAZINES
• Fluphénazine
• Lévomépromazine
• Pipotiazine
• Propériciazine

L'ULCERE GASTRIQUE

L'ulcère gastrique est une pathologie très fréquente à l'heure actuelle, surtout chez les hommes.

La contre indication des AINS dans l'ulcère gastroduodénal est connue par tous les professionnels de la santé dont le pharmacien. Celui-ci doit impérativement la respecter et expliquer les risques à ses clients afin de ne pas en banaliser leur utilisation.

1 - DEFINITION [48]

L'ulcère gastrique est défini comme une perte de substance, le plus souvent localisée, atteignant la totalité de la muqueuse voire plus. Le danger réside en une perforation de cet ulcère avec un risque hémorragique important.

2 - PHYSIOPATHOLOGIE [47. 62 . 66 . 72 . 75 . 79]

2.1 - RAPPELS

L'estomac est une portion dilatée du tube digestif situé entre l'œsophage et le duodénum. Ses principales fonctions sont :

- la digestion et l'évacuation du lot alimentaire,
- la sécrétion du suc gastrique.

La muqueuse gastrique, épaisse et richement vascularisée, est formée de nombreux plis et cryptes.

Les cellules prismatiques de l'épithélium sont responsables de la sécrétion d'un mucus protecteur.

Au niveau des cryptes, aboutissent des glandes formées de plusieurs types de cellules :

- accessoires,
- principales sécrétant le pepsinogène, précurseur de la pepsine (enzyme protéolytique),
- pariétales ou bordantes sécrétant l'acide chlorhydrique,
- endocrines.

Le suc gastrique est constitué de l'ensemble de ces sécrétions auquel se rajoutent le facteur intrinsèque et la gastroferrine.

2.2 - Les facteurs déclenchants [66-75]

Depuis la formule de Schwartz "Pas d'acide, pas d'ulcère", l'approche de cette pathologie a beaucoup évolué.

Si le rôle de l'acidité n'est pas remis en cause, de nombreux autres facteurs interviennent dans la génèse de l'ulcère.

2.2.1 - Rôle de l'acidité

L'hyperacidité gastrique est toujours considéré comme le principal facteur d'agression de la muqueuse stomacale. Elle peut être :

- d'origine génétique,
- due à une augmentation du tonus vagal,
- due à une accélération de la vidange gastrique.

Mais, certaines études ont prouvé l'existence d'ulcères, gastriques notamment, en l'absence d'hyperacidité voire même en hypochlorhydrie.

2.2.2 - Rôle de la pepsine

La pepsine, obtenue par métabolisation du pepsinogène, secrétée par les cellules principales, est une enzyme protéolytique dont le rôle est de digérer les protéines alimentaires.

Certains auteurs en ont conclu que cette action protéolytique pouvait également s'exercer sur la muqueuse gastrique. Cette attaque peptique créerait une perte de substance et donc un ulcère.

Une sécrétion importante de pepsine constitue donc le second facteur, avec l'yperacidité, d'agression de la muqueuse gastrique.

Mais, les sécrétions de pepsine et d'acide chlorhydrique sont retrouvées chez tous les individus, or seulement un pourcentage restreint développe un ulcère.

On en conclue donc que ces facteurs agressifs ne sont pas les seules causes de l'ulcère.

2.2.3 - Les systèmes de protection

Une défaillance de ces systèmes protecteurs peut également être responsable d'un ulcère. La muqueuse gastrique se défend de l'attaque acido-peptique par la sécrétion d'un mucus qui, en la recouvrant, la protège de l'ulcération.

La sécrétion de bicarbonates, la diminution de la perméabilité de la muqueuse aux ions H^+ et l'accroissement du renouvellement cellulaire épithélial participent également à la protection gastrique.

Cette cytoprotection dépend essentiellement des prostaglandines.

Une rupture de cette barrière protectrice rend la muqueuse gastrique sensible à toute agression.

2.2.4 - Déséquilibre entre les facteurs d'agression et de protection

Il semblerait, en fait, que l'ulcère soit la conséquence d'un déséquilibre entre les facteurs agressifs et protecteurs.

En effet, un affaiblissement du système protecteur est observé dans l'ulcère gastrique.

On constate une interruption de la barrière protectrice de mucus due notamment à un reflux duodénal d'acides biliaires et de lécithines.

De plus, cet affaiblissement renforce l'action agressive de l'acide chlorhydrique et de la pepsine. Toutes les conditions d'attaque étant réunies, l'ulcère peut donc se développer.

2.2.5 - Les causes psychologiques

Le rôle de l'état psychique dans la survenue d'ulcère n'est pas à négliger. Une tension nerveuse excessive modifie la sécrétion gastrique par le biais du pneumogas-

trique. De même que des chocs psychiques retentissent sur la vascularisation de la paroi gastrique.

On considère, aujourd'hui, cet état comme intervenant secondairement et plus particulièrement dans la fréquence des rechutes.

3 - ROLE DES MÉDICAMENTS [50]

Nous n'envisageons ici que le rôle ulcérigène des AINS (Anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Les AINS ainsi que l'aspirine sont les médicaments les plus connus pour leur toxicité gastrique ; pourtant ils sont encore aujourd'hui responsables de nombreux troubles gastriques. Nous allons tenter d'expliquer leur rôle dans l'ulcère et de dresser une liste des substances contre-indiquées.

3.1 - Propriétés générales des AINS

Les AINS font partie d'une classe médicamenteuse couramment prescrite en pratique clinique, d'indications croissantes et variées dans la pathologie : rhumatismes, douleurs, arthrose...

3.1.1 - L'action anti inflammatoire

Cette activité anti-inflammatoire constitue leur action pharmacologique essentielle. Ces substances peuvent agir sur les deux phases de l'inflammation :

- par réduction de la perméabilité capillaire et de la vasodilatation,
- par action sur la phase cellulaire tardive.

3.1.2 - Les actions analgésiques et antipyrétiques

Ces deux actions résultent de l'effet anti inflammatoire ainsi que de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines qui constitue le mécanisme principal de leur activité.

3.2 - LA TOXICITÉ DIGESTIVE

Elle est extrêmement fréquente et peut se manifester par de simples signes fonctionnels (brûlures, douleurs...) ou par des atteintes plus graves (érosion, ulcère).

Les mécanismes par lesquels les AINS lèsent la muqueuse gastrique sont encore imparfaitement connus. Il semblerait qu'ils agissent à la fois par une action locale irritante et par une action systémique.

L'inhibition de la synthèse des PG (Protaglandines) (PG E_2 en particulier) apparaît comme l'un des principaux facteurs du développement de cette toxicité (voir schéma 1).

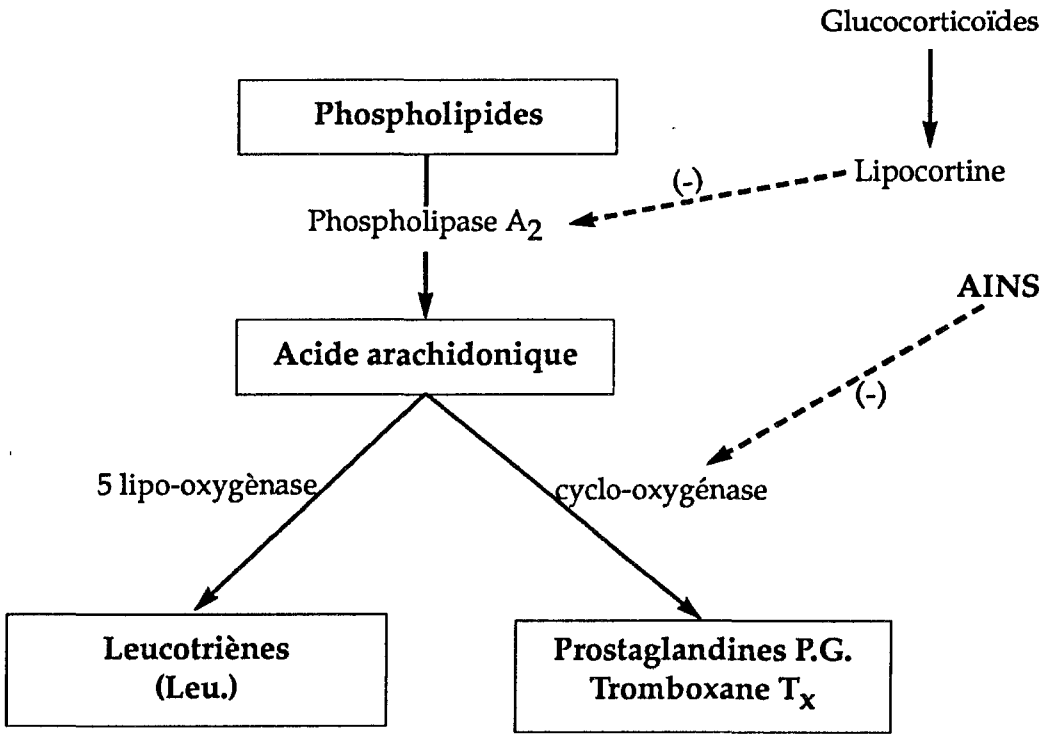


Schéma 1 : Sites d'action des anti inflammatoires

3.2.1 - L'action locale

Cet effet local direct sur la muqueuse gastrique est unanimement reconnu. En effet, les AINS, molécules acides, sont capables d'altérer la muqueuse d'autant plus facilement que les systèmes de défense sont affaiblis.

Les AINS ont un effet direct sur la perméabilité membranaire, permettant ainsi une rétrodiffusion des ions H^+ et une altération par la pepsine. L'effet d'irritation locale peut être masqué par divers artéfacts galéniques :

- formes tamponnées (pour l'aspirine surtout),
- formes gastro résistantes.

De même qu'il peut être réduit par l'utilisation de formes injectables.

Mais de multiples études montrent une toxicité gastrique quelles que soient les voies d'administration. On en conclue donc que cet effet local n'est pas à lui seul responsable de cette toxicité.

3.2.2 - L'action systémique

Cette action systémique est, quant à elle, indépendante de la voie d'administration et de la forme utilisée. Cet effet peut se rajouter à l'effet local.

Elle serait la conséquence de l'inhibition de la synthèse des P.G.

3.2.2.1 - Les PG [%]

Ces substances sont libérées lors de tout phénomène inflammatoire où elles agissent surtout comme modulateur. Elles sont responsables de l'œdème rouge et chaud mais aussi du phénomène hyperalgique qui lui est associé.

Elles ont un rôle à différents niveaux mais nous ne nous intéresserons ici qu'à leurs actions au niveau gastro-intestinal :

- Stimulation de la motilité intestinale : phénomène responsable de nausées, diarrhées...,
- Inhibition des sécrétions d'HCl et de pepsine (voir schéma 2) et stimulation des sécrétions de bicarbonates et de mucus,
- Cytoprotection de la muqueuse gastrique vis à vis de substances irritantes.

Ces substances sont synthétisées à partir de l'acide arachidonique par action de la PG synthétase (voir schéma 3).

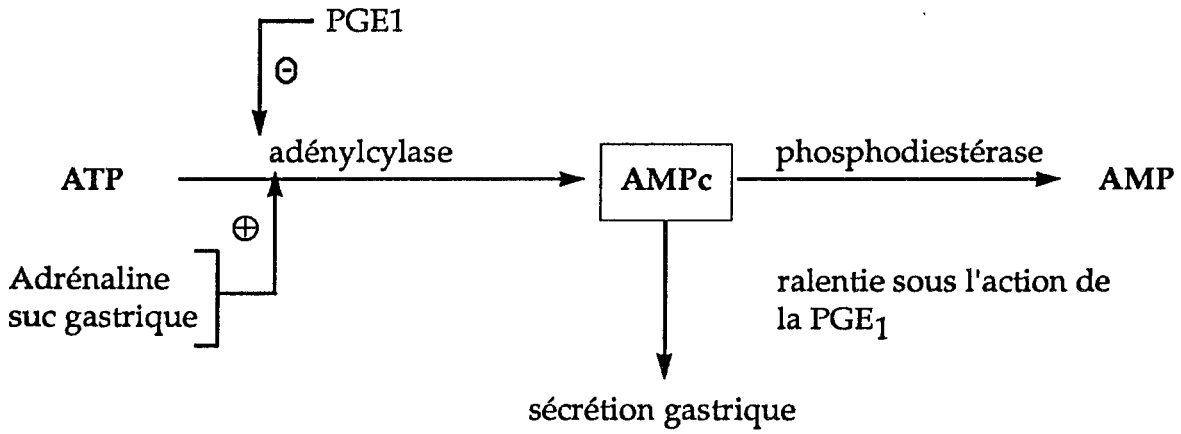


Schéma 2 : Inhibition de la sécrétion gastrique

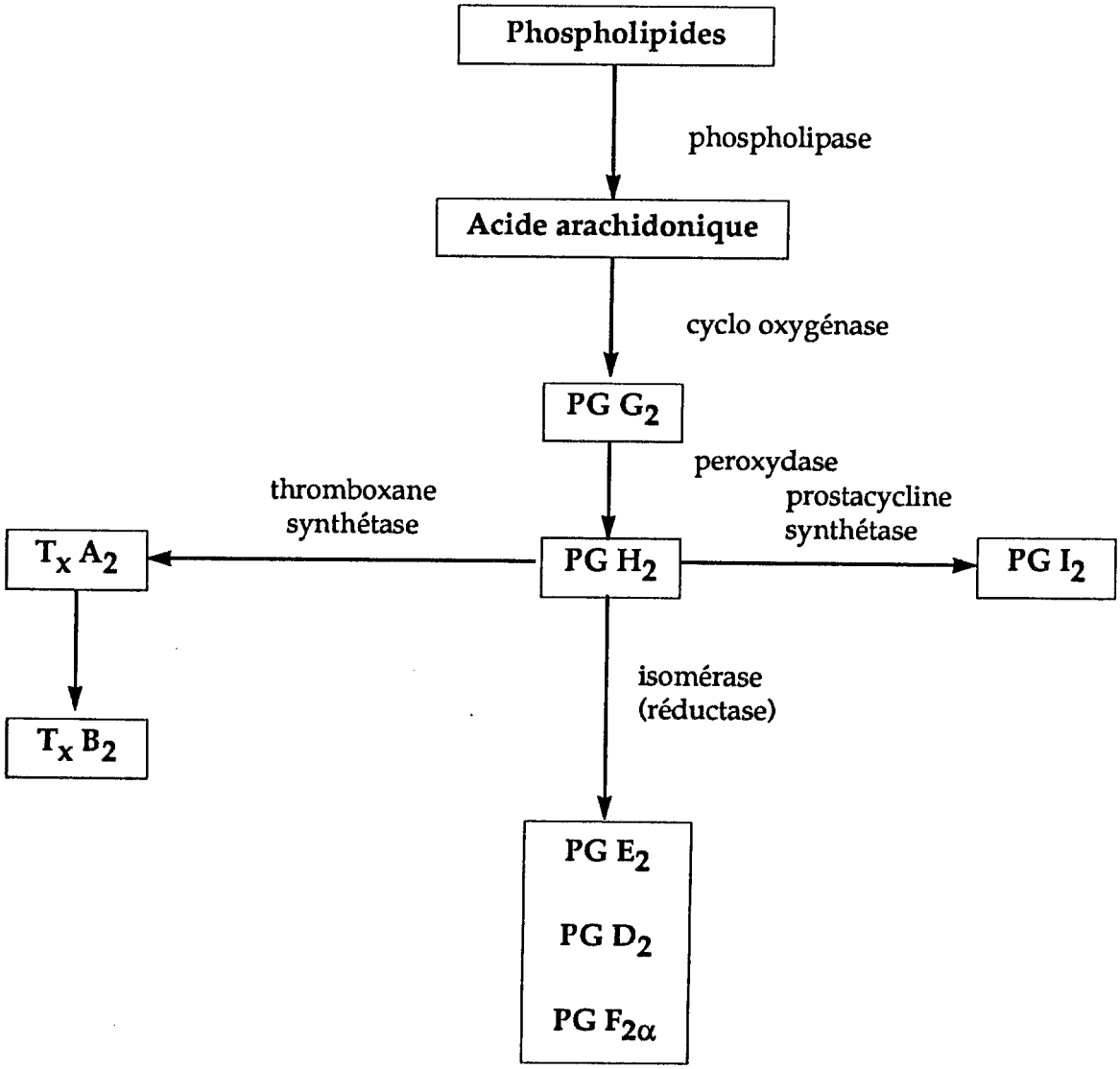


Schéma 3 : Biosynthèse des PG

3.2.2.2 - L'action des AINS sur les PG

Les AINS en inhibant la cyclo-oxygénase de la PG synthétase, enzyme responsable de la formation des PG, bloque leur synthèse.

Les PG, la PG E_2 en particulier, ainsi diminuées ne peuvent plus jouer leur rôle cytoprotecteur de la muqueuse gastrique.

On observe alors une diminution des bicarbonates et du mucus protecteur alors que les facteurs d'agression sont surmultipliés :

- augmentation de la sécréton d'HCl et de pepsine,
- présence de substances acides, les AINS, au niveau de l'estomac.

De part ce fait, tous les facteurs nécessaires à la génèse d'un ulcère sont réunis ; celui-ci se développe petit à petit.

3.3 - CLASSIFICATION

Cette contre-indication dans l'ulcère n'est pas limitée aux AINS mais s'étend également aux anti-inflammatoires stéroïdiens et à l'aspirine.

Toutes ces substances sont par conséquent formellement contre indiquées dans les ulcères gastroduodénaux évolutifs. Un passé ulcéreux ne constitue pas à proprement parlé une contre indication, mais les AINS ne devront être utilisés que sous surveillance médicale étroite (cicatrisation définitive de l'ulcère) et pour une durée limitée après évaluation au mieux du rapport bénéfice /risque.

Devant toute manifestation digestive, le traitement devra alors impérativement être interrompu.

L'établissement d'une échelle de toxicité des AINS n'est pas facile à établir.

En effet, cette toxicité ne peut être dissociée de leur activité anti-inflammatoire. Par contre, à effet anti-inflammatoire égal, l'irritation gastrique est moins importante avec les plus puissants AINS ; c'est-à-dire ceux efficaces aux plus faibles posologies et donc présents en plus petites quantités dans le tube digestif (cf tableau 1).

Tableau 1 : puissance anti-inflammatoire

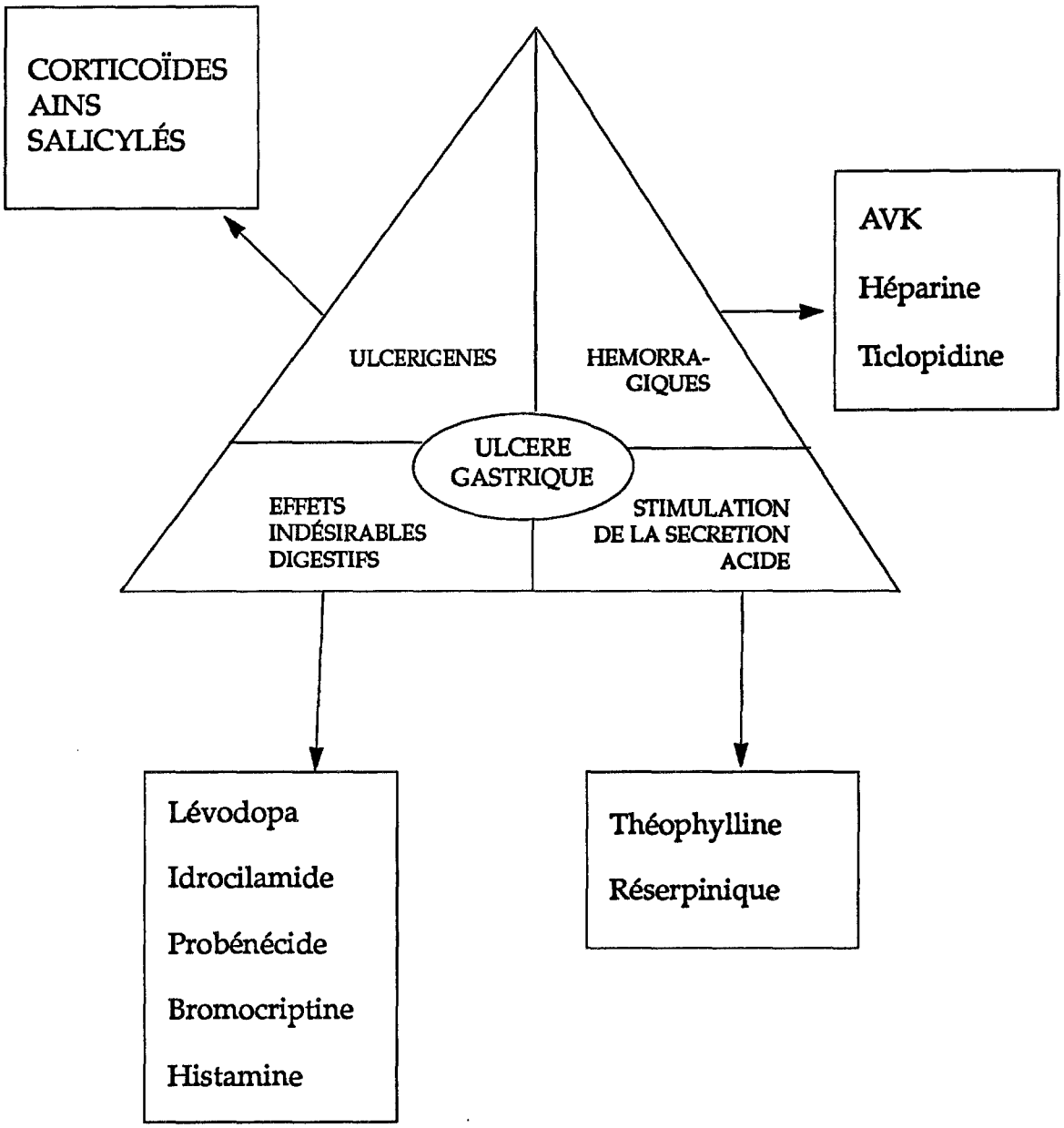
Indométacine
Kétoprofène
Diclofénac
> Sulindac >
Acide niflumique
Naproxène
Acide flufénique
> Phénylbutazone > Aspirine

4 - CONCLUSION

La contre indication des AINS, ainsi que des autres anti-inflammatoires, est aujourd'hui parfaitement connue de tous les professionnels de la santé ainsi que de nombreux patients. Malgré cela, il est impératif de le rappeler aux malades afin de ne pas en banaliser leur utilisation.

Les risques sont d'autant plus importants que certains d'entre eux (ibuprofène) sont désormais en vente libre. C'est à ce niveau que le pharmacien doit exercer pleinement son rôle de conseiller de la santé.

ULCERE GASTRIQUE	
DEFINITION	Pathologie de plus en plus fréquente surtout chez l'homme.
	Perte de substance de la muqueuse gastrique.
	Risque de perforation.
SYMPTÔMES	Douleurs, brûlures épigastriques
	Hématémèse
	Hyperchlorhydrie
	Hémorragies
MECANISME	Déséquilibre entre facteurs protecteurs (mucus, bicarbonates) et agressifs (HCl, pepsine).
FACTEURS DECLENCHANTS	Acidité
	MEDICAMENTS
	Stress


CORTICOÏDES
AINS
SALICYLÉS
AVK
Héparine
Ticlopidine
ULCERIGENES
HEMORRA-
GIQUES
ULCERE
GASTRIQUE
EFFETS
INDÉSIRABLES
DIGESTIFS
STIMULATION
DE LA SECRETION
ACIDE
Lévodopa
Idrocilamide
Probénécide
Bromocriptine
Histamine
Théophylline
Réserpinique

Deuxième partie

ETUDES DE CAS

Cas N° 1

Docteur M.
Médecin généraliste

Madame B.S.
39 ans

DICETEL	4 comprimés par jour
VISCERALGINE FORTE	1 à 2 comprimés et jusqu'à 6 par jour
SURVECTOR	1 comprimé matin et soir

Traitement pour 1 mois à renouveler.

1ERE ÉTAPE : RECHERCHE DES CI :

➪ La patiente se confie spontanément à propos de :

- ses douleurs abdominales sans étiologie définie, les résultats des examens pratiqués sont normaux. Rôle du stress ?
- son glaucome qui l'inquiète beaucoup (peur de devenir aveugle). Des douleurs oculaires ainsi qu'une baisse de la vision l'ont conduit chez l'ophtalmologiste qui a diagnostiqué un glaucome.

- Savez-vous de quelle forme de glaucome il s'agit ?

Non, pas du tout.

- Avez-vous averti votre médecin traitant ?

Oui, bien sur.

➪ Questions supplémentaires en rapport avec la prescription :

-Vous n'avez jamais eu de problèmes au niveau du foie ?

Non, jamais.

- Avez-vous d'autres traitements actuellement ?

Non.

➪ Profil visuel :

- femme jeune, pressée.
- anxiété importante.

2EME ÉTAPE : DÉMARCHE PHARMACEUTIQUE

➪ GLAUCOME

- Y-a-t'il des médicaments anticholinergiques ?

Oui, VISCÉRALGINE forte®.

Ne pas délivrer et appeler le médecin pour modifier la thérapeutique.

3EME ÉTAPE : CONSEILS AU PATIENT :

- Toujours signaler ce glaucome aux médecins et pharmaciens.
- Ne plus utiliser ce médicament.

COMMENTAIRE :

La prescription d'anticholinergiques chez un glaucomateux présente un risque important de crise aigüe de glaucome dont la répétition peut être responsable de cécité.

On ne peut donc faire courir un tel risque à cette patiente. Et ceci d'autant plus qu'il existe de nombreuses autres spécialités efficaces pour traiter ce type de problème sans cet effet atropinique.

NOM DU MÉDICAMENT	CONTRE-INDICATIONS	PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	MON PATIENT	DÉCISION PRISE AU NIVEAU DE LA PHARMACIE
DICETEL	/	Grossesse Allaitement	/	Avaler les comprimés avec un peu d'eau au milieu des repas.
VISCERALGINE FORTE	- Glaucome par ferleture de l'angle - Troubles prostatiques		Glaucome découvert très récemment Type de glaucome inconnu	- Appelé le médecin ⇨ modification de la thérapeutique : SPASFON comp./jour. - Important de signaler cette pathologie aux médecins et pharmaciens.
SURVECTOR	- Hépatites à l'amineptine - IMAO	- Anesthésie générale	- Pas d'antécédent de troubles hépatiques	- Eviter la prise le soir

Cas N° 2

Docteur B.
Médecin généraliste

Monsieur C.

COLCHIMAX	3 comprimés par jour le 1er jour 2 comprimés par jour le 2ème jour 1 comprimé par jour les jours suivants
ZYLORIC 300	1 comprimé par jour à partir du 3ème jour.
INDOCID 25	1 comprimé matin et soir

1ERE ÉTAPE : RECHERCHE DES CI :

➪ Aucun élément spontanément fourni par la cliente.

➪ Questionnaire :

- *A qui est destiné cette ordonnance ?*

A mon père.

- *Quel âge a-t-il ?*

83 ans.

- *A-t-il d'autres traitements ?*

Oui.

Traitement habituellement suivi par le patient :

DIGOXINE
LASILIX 40
RENITEC 20
DAONIL
RISORDAN 20 L.P.
CLERIDIUM 150.

- *Est-il suivi régulièrement ?*

Environ tous les 3 mois par le généraliste, et une visite annuel le chez le cardiologue.

- *Et au niveau des analyses ?*

Prise de sang à chaque visite ou presque (glycémie).

- *Est-ce la première crise de goutte ?*

Oh, non, 2 à 3 fois par an.

- *Est-il assidu à son régime ?*

Non, c'est très difficile pour lui.

- *Connaissez-vous l'existence de troubles prostatiques ?*

Non.

2EME ÉTAPE : DÉMARCHE PHARMACEUTIQUE:

➪ PATIENT AGÉ donc :

- insuffisant rénal →
  Présence de médicaments contre-indiqués ? Oui, Colchimax et Indocid dans les insuffisances rénales sévères. Ici, seulement des précautions d'emploi.
- prostatiques →
  Présence de médicaments anticholinergiques ? Oui, Colchimax → Appeler le médecin.

➪ INSUFFISANT CARDIAQUE → *Y-a-t-il un risque de décompensation ?*
Non, mais Indocid impose des précautions d'emploi.

Le médecin maintient sa prescription :

- aucun troubles prostatiques décelés (étonnant vu l'âge).
- limite l'utilisation de l'AINS à 2-3 jours.

3EME ÉTAPE : CONSEILS AU PATIENT :

- INDOCID à prendre au cours du repas du soir le moins longtemps possible.
- COLCHIMAX : bien respecter les posologies dégressives.
- Boire 2 à 3 litres d'eau par jour.
- Respect du régime hypoglucidique.
- Eviter les aliments riches en acide urique (gibier).

COMMENTAIRE :

La délivrance de cette ordonnance comporte certains risques que l'on aurait pu éviter par des modifications simples.
Risques jugés minimes par le médecin qui connaît mieux l'état de son patient.
En alertant le médecin et en délivrant certains conseils, le pharmacien a pleinement rempli son rôle.

NOM DU MÉDICAMENT	CONTRE-INDICATIONS	PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	MON PATIENT	DÉCISION PRISE AU NIVEAU DE LA PHARMACIE
COLCHIMAX	- adénome prostatique - glaucome - I.R. et I.H. sévères		- Prostatique et insuffisant rénal (aucune évaluation de la fonction rénale connue).	- Appeler le médecin → maintien du traitement, le patient n'ayant aucun signe de troubles prostatiques. - Boire 2 à 3 l d'eau par jour.
ZYLORIC	- Hypersensibilité	- IR sévère - IH sévère	- Insuffisant rénal	- Médicament délivré. - Boisson abondante. - Régime adapté.
INDOCID	- Allergie - Ulcère gastroduodénal - IR ou IH sévère	- Infections - Vieillards - Troubles psychiques - Antécédents d'ulcères - Insuffisant Cardiaque - HTA	- Sujet âgé - Insuffisant rénal - Insuffisant cardiaque - HTA (TA : $14/_8$ sous traitement)	- A éviter : maintenu par le médecin tant que les douleurs persistent. - Prendre au milieu des repas. - Traitement de courte durée. - Boisson abondante.
LASILIX	- Allergie aux sulfamides - Obstacle sur les voies urinaires	- I.H. - Hypokaliémie - Hyperuricémie - Diabète	- DNID - Goutteux	- Surveiller l'uricémie et la glycémie régulièrement. - Surveillance de la kalémie. - Eviter la prise le soir

Cas N° 3

Ordonnance N° 1

Docteur B.
Médecin généraliste

Monsieur C.

TADENAN	1 comprimé matin et soir
XATRAL	1 comprimé matin, midi et soir
FELDENE 20	1 gélule le soir - 15 jours
CYCLOTERIAM	1 comprimé le matin

Ordonnance à renouveler 6 mois.

Ordonnance N° 2

Docteur B.
Médecin généraliste

Monsieur C.

JOSACINE 1000	1 sachet matin et soir - 6 jours
MEDROL 16	1 comprimé le matin - 4 jours
DERINOX	3 à 4 pulvérisations nasales par jour
DIMETANE expectorant	1 cuillère à soupe 3 fois par jour - 1 flacon

1ERE ÉTAPE : RECHERCHE DES CI :

- *Cette ordonnance est-elle pour vous ?*

  Oui.

- *Avez-vous un autre traitement actuellement ?*

  Non.

➪ Profil visuel du patient :

- Homme d'environ 55 ans.
- Bon état général.

➪ Questions liées au traitement prescrit :

- *Avez-vous déjà eu des ulcères ou des douleurs à l'estomac ?*

  Non.

- *Vous n'avez pas d'allergie ?*

  Non.

2EME ÉTAPE : DÉMARCHE PHARMACEUTIQUE :

➪ PATIENT PROSTATIQUE → *Y-a-t-il des médicaments anticholinergiques ?*

Oui, Dimétane. Ne pas délivrer et appeler le médecin qui modifie sa prescription :

TROPHIRES sirop adulte - 3 cuillères à soupe par jour.

3EME ÉTAPE : CONSEILS AU PATIENT :

- Boire 2 litres d'eau par jour.
- Demander conseil au pharmacien avant toute utilisation de médicament.
- Prendre l'AINS au cours des repas.
- Respecter les durées de traitement.
- Prendre le corticoïde le matin à 8 h.

COMMENTAIRE :

A la lecture de l'ordonnance et par quelques questions simples, le pharmacien peut cerner rapidement les principales contre-indications et éviter ainsi certains risques à son patient. Dans ce cas, les conséquences auraient pu être infection et insuffisance rénale.

NOM DU MÉDICAMENT	CONTRE-INDICATIONS	PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	MON PATIENT	DÉCISION PRISE AU NIVEAU DE LA PHARMACIE ET CONSEILS AU PATIENT
TADENAN	/	/	- Prostatique avec manifestations urinaires.	- Boire beaucoup.
XATRAL	- Hypersensibilité - Hypotension orthostatique	- Angor	- HTA : TA 13/8 sous traitement, régulier.	- Surveillance de la TA.
FELDENE	- Ulcère évolutif - Hypersensibilité - IR ou IH sévère	- Passé ulcéreux - Age		- Avaler les gellules au cours du repas du soir.
CYCLOTERIAM	- Hypersensibilité - I.R. - Hyperkaliémie	- Diabète - Goutte - Cirrhose	- HTA	- Surveillance : kaliémie et fonction rénale.
JOSACINE	- Allergie	- I.H.		- Respecter la durée du traitement.
MEDROL	- Infection - Mycose - Goutte - Ulcère - Cirrhose	- Diabète - Hypokaliémie	- HTA	- Prendre le comprimé à 8 h le matin. - Ne pas prolonger le traitement. - Eviter de resaler les plats.
DIMETANE	- Glaucome - Troubles prostatiques - Insufisance respiratoire	- Sujet âgé	- Patient prostatique avec troubles urinaires	- Appeler le médecin → Modification de la prescription : TROPHIRES sirop.

Cas N° 4

Docteur A.
Médecin généraliste

Monsieur R.B.

GLUCOPHAGE RETARD	1 comprimé matin et soir
ICAZ L.P. 5 mg	1 comprimé le matin
AZANTAC 150 effervescent	1 comprimé le soir
RELVENE 1000	1 sachet 2 fois par jour
ATRIUM 300	3 comprimés par jour
EQUANIL 250	2 comprimés par jour
APRANAX 550 à renouveler 3 fois	1 comprimé le soir/15 jours.

1ERE ÉTAPE : RECHERCHE DES CI :

➪ Patient ne se confie pas spontanément, plutôt pressé.

➪ Profil visuel :

- Homme d'environ 55 ans
- Obèse
- Fumeur
- Alcoolique (arrêt alcool à la suite d'une hospitalisation)
- Claudication (problème au niveau de la hanche)

- Vous avez un ulcère ?

Non, j'ai simplement des brûlures au niveau de l'estomac.

- Avez-vous déjà eu un examen pour ça ?

Non, ce n'est pas la peine, je n'irai pas.

- Suivez-vous correctement votre régime ?

Hésitations → vraisemblament non respecté.

- Avez-vous régulièrement des prises de sang ?

Environ 2 fois par an.

-Vous n'avez pas de troubles particuliers ?

Non.

2EME ÉTAPE : DÉMARCHE PHARMACEUTIQUE :

➪ ANCIEN ALCOOLIQUE → Probablement présence de troubles hépatiques (insuffisance hépatique liée à la prise chronique d'alcool) → Surveiller attentivement les médicaments.

➪ TROUBLES GASTRIQUES → *Y-a-t'il des anti-inflammatoires ?*

Oui → A éviter.

Appeler le médecin : il ne veut pas supprimer l'AINS estimant que son patient en a réellement besoin.

⇨ FUMEUR → *Problèmes respiratoires ?*

Apparemment non, attention à certains médicaments dont le comportement est modifié.

3EME ÉTAPE : CONSEILS AU PATIENT :

- AINS : Après explication des risques au patient, celui-ci préfère ne pas les utiliser.
- Ne pas arrêter ou modifier le traitement sans avis médical.
- Suivre un régime sans sucres rapides et hypocalorique.
- Ne pas boire d'alcool.

COMMENTAIRE :

Les risques de cette ordonnance existent réellement (aggravation des lésions gastriques préexistantes), bien qu'ils ne soient pas retenus par le médecin.

Le pharmacien, par des explications simples, doit faire comprendre à son patient sa décision.

De même qu'il doit lui faire comprendre l'intérêt de la thérapeutique et du suivi médical, surtout chez ce patient peu enclin à se soigner.

NOM DU MÉDICAMENT	CONTRE-INDICATIONS	PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	MON PATIENT	DÉCISION PRISE AU NIVEAU DE LA PHARMACIE ET CONSEILS AU PATIENT
GLUCOPHAGE RETARD	- Insuffisance rénale - Insuffisance hépatique - Hypoxie tissulaire	- Alcool - Chirurgie	- Ancien alcoolique → perturbations hépatiques évaluation de la fonction hépatique ?	- Médicament délivré avec des conseils : Régime approprié. Surveillance de la glycémie et de la fonction rénale.
ICAZ L.P. 5	/	Dysfonctionnement sinusal	- HTA peu surveillée	- Médicament délivré - Ne pas trop saler les plats.
AZANTAC	- Hypersensibilité	- Insuffisance rénale - Insuffisance hépatique	- Insuffisant hépatique du à la consommation d'alcool → Surveillance - Brûlures gastriques, Ulcère ? pas d'endoscopie.	- Forme non effervescente aurait été préférable mais le patient la préfère (déjà trop de comprimés à avaler) → délivrance de la forme effervescente.
ATRIUM 300	- Myasthénie - Insuffisance rénale - Insuffisance cardiaque - Insuffisance respiratoire - Porphyrie	- Alcool	- Insuffisant hépatique - Passé alcoolique → reprise ? Il semblerait que non.	- Médicament délivré Alcool formellement interdit Risque de somnolence.
EQUANIL 250	- Insuffisance resp.	- Myasténie - Porphyrie - Sujet âgé - Alcool	- Passé alcoolique	- Médicament délivré Alcool interdit Risque de somnolence Pas d'arrêt brutal
APRANAX	- I.R. ou I.H. sévère - Ulcère évolutif - Allergie	- Passé ulcéreux - Sujet âgé - Fonction rénale perturbée.	- Brûlures gastriques - Insuffisant hépatique.	- Appeler le médecin : maintien du traitement mais risque élevé → Non délivré en accord avec le client.

Cas N° 5

Docteur M.
Médecin généraliste

Monsieur G.M.

FLECAÏNE	1 comprimé 2 fois par jour
DIGOXINE	1 comprimé par jour sauf samedi et dimanche
LOGIRENE	1 comprimé le matin
LIPANTHYL 200 M	1 comprimé par jour
TANAKAN	4 pipettes par jour
PHAKAN	1 dose matin et soir - 20 jours par mois

Traitement pour 1 mois AR 3 fois.

1ERE ÉTAPE : RECHERCHE DES CI :

➪ Profil visuel :

Homme âgé (73 ans) →

- troubles de la fonction rénale imposent une surveillance supplémentaire
- prostatique.

Très essouflé et fatigué →

- *Etes-vous toujours essouflé comme cela ?*

Depuis quelques jours, oui.

- *Faites-vous des efforts importants ?*

Non, mais au moindre effort (escaliers,parler, marcher...), je suis essouflé.

- *Avez-vous consulté votre médecin ?*

Non.

- *Votre traitement est-il nouveau ?*

Non, depuis 1991.

➪ Questions en rapport avec le traitement :

- *Votre taux de cholestérol est-il bien équilibré ?*

Oui, je fais très attention à mon régime.

- *Avez-vous une surveillance biologique régulière ?*

Oui, environ tous les 3 mois pour le cholestérol je crois, peut-être d'autre chose, je ne sais pas.

2EME ÉTAPE : DÉMARCHE PHARMACEUTIQUE :

➪ PATIENT PROSTATIQUE (âge) →

– *Y-a-t-il des médicaments anticholinergiques ?*

Non.

➪ PATIENT INSUFFISANT RÉNAL → Surveillance particulière.

- *Y-a-t-il des médicaments néphrotoxiques ?*

Non.

- *Y-a-t-il des médicaments contre-indiqués absolument ?*

Oui, mais dans l'insuffisance rénale sévère.

⇨ PATIENT CARDIAQUE →

– *Y-a-t-il des médicaments pouvant décompenser cette insuffisance cardiaque ?*

Oui, Flécaïne → Appeler le médecin traitant : poursuite du traitement, consulter le cardiologue.

3EME ÉTAPE : CONSEILS AU PATIENT

- Repos absolu.
- Poursuivre le traitement et le régime.
- Consulter le jour même un médecin (cardiologue si possible).

COMMENTAIRE :

Le pharmacien se trouve en face d'un insuffisant cardiaque vraisemblablement décompensé. Les risques sont élevés et une consultation médicale est urgente.

Le rôle du pharmacien est de le faire comprendre au malade sans créer chez celui-ci une angoisse trop importante majorant le risque.

Le médecin, lors de sa consultation, a fait hospitaliser ce patient, un bilan complet a été effectué et le traitement modifié.

NOM DU MÉDICAMENT	CONTRE-INDICATIONS	PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	MON PATIENT	DÉCISION PRISE AU NIVEAU DE LA PHARMACIE ET CONSEILS AU PATIENT
FLECAINE	- Infarctus du myocarde - Insuffisance cardiaque	Insuffisance cardiaque	Insuffisant cardiaque +/- compensé →Essouflement et fatigue. Attention au risque de décompensation cardiaque	- Médicament délivré. Une consultation du cardiologue s'impose. - Repos obligatoire.
DIGOXINE	- Bloc auriculoventriculaire. - Hyperexcitabilité ventriculaire. - Tachycardie - Cardiomyopathie obstructive.	- Hypokaliémie - Sujet âgé - Insuffisance respiratoire - Hypothyroïdie - Insuff.card.évoluée - Insuff. rénale ou hépatique sévère	- Sujet âgé → Insuffisance rénale. - Insuffisant cardiaque mal compensé.	- Médicament délivré : poursuivre le traitement surveillance de l'ECG, la kaliémie, fonction rénale pour adapter la posologie, digoxinémie. Attention automédication (certains laxatifs).
LOGIRENE	- Allergie aux sulfamides - Obstacle sur les voies urinaires - Hyperkaliémie - Insuffisance rénale.	- Troubles hydroélectrolytiques. - Insuffisance hépatocellulaire - Diabète - Goutte.	- Sujet âgé → insuffisant rénal	- Médicament délivré sous surveillance : ionogramme - Evaluation de la fonction rénale ?
LIPANTHYL	- Insuffisance rénale sévère - Insuffisance hépatique sévère.	- Insuffisance hépatique.	- Insuffisant rénal (patient âgé).	- Surveillance de la fonction hépatique (transaminases,...) - Surveillance du taux de lipides (tous les 3 mois). - REGIME.

Cas N° 6

Docteur G.
Médecin généraliste

Mademoiselle C.
22 ans.

CLAMOXIL 500	1 gelule matin et soir - 6 jours
RHINATHIOL sirop	1 cuillère à soupe 3 fois par jour
LYPOSAÏNE ORL	6 comprimés à sucer / jour
LOCABIOTAL	4 pulvérisations 4 fois / jour, dans le nez et la gorge - 6 jours.

1ERE ÉTAPE : RECHERCHE DES CI :

- Cette ordonnance est-elle pour vous ?

Oui.

➪ Profil visuel :

- Jeune fille (22 ans)
- Bon état général.

➪ Questions liées au traitement :

- Etes-vous allergique à la pénicilline ?

Non.

- Vous n'avez pas de troubles gastriques ?

Non.

- Avez-vous d'autres traitements ?

Oui.

ALDOMET 250	4 comprimés/jour
RENITEC 5	2 comprimés/jour
JUVEPIRINE	1 comprimé/jour
DIOSMIL 300	

- Ce traitement est-il récent ?

Non, depuis 5 ou 6 ans, c'est à la suite de mes problèmes rénaux qu'on me l'a prescrit à l'hôpital.

2EME ÉTAPE : DÉMARCHE PHARMACEUTIQUE :

➪ INSUFFISANT RÉNAL →

– Y-a-t-il des médicaments néphrotoxiques ?

Non, il n'y a pas de médicaments formellement contre-indiqués dans l'insuffisance rénale.

Les précautions d'emploi sont bien respectées et les posologies adaptées sauf celle d'ALDOMET un peu élevée mais apparemment nécessaire.

3EME ÉTAPE : CONSEILS AU PATIENT :

- Boire beaucoup d'eau.
- Respecter le traitement antibiotique en espaçant les prises de 12 heures.

COMMENTAIRE :

Il est primordial de tenir compte de cette insuffisance rénale à chaque prescription médicamenteuse. Dans notre exemple, le médecin connaît bien sa patiente et toutes les précautions ont été prises.

Après vérification, le pharmacien délivre les médicaments en accompagnant son geste des conseils adaptés.

NOM DU MÉDICAMENT	CONTRE-INDICATIONS	PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	MON PATIENT	DÉCISION PRISE AU NIVEAU DE LA PHARMACIE ET CONSEILS AU PATIENT
CLAMOXYL	- Allergie - Mononucléose infectieuse	- Insuffisance rénale	- Insuffisant rénal : suivi biologique fréquent (valeurs pas connues).	- Adaptation posologique → Médicament délivré - Ne pas rapprocher les prises (12 h d'intervalle).
RHINATHIOL	- Ulcère	- Diabète	/	- Administration sans risque chez l'insuffisant rénal.
ALDOMET	- Dépression - Troubles hépatiques - Anémie hémolytique - Hypersensibilité.	- Insuffisance rénale - Sujet âgé - Phéochomocytome.	- Insuffisant rénal depuis sa naissance, suivi régulier.	- Posologie élevée mais prescription par un spécialiste (CHU) depuis 6 ans → délivré - 1 comprimé matin, midi et 2 le soir. - Surveillance rénale et hépatique.
RENITEC	- Allergie - Antécédents d'œdème de Quincke.	- Insuff. rénale - Insuff. card. congestive - Sujet âgé - Hyperkaliémie	- Insuffisant rénal - HTA suite à l'insuffisance rénale.	- Adaptation posologique - Suivi régulier → Médicament délivré - Boire abondamment
JUVEPIRINE	- Allergie - Ulcère - Hémorragies	- Enfant - Insuff. rénale. - Passé ulcéreux. - Asthme.	- Insuffisant rénal.	- Posologie faible. - Fonction rénale surveillée → Médicament délivré - Attention à l'automédication (aspirine).

Cas N° 7

Docteur P.
Médecin généraliste

Madame M.

ALDOMET 500	2 comprimés par jour
CATAPRESSAN	1 comprimé par jour
CORDIUM	3 comprimés par jour
HALDOL Fort	8 gouttes par jour
NOCTRAN 10	1 comprimé le soir

1ERE ÉTAPE : RECHERCHE DES CI :

⇨ Patiente bronchitique chronique → Insuffisance respiratoire développée par la suite.

Pertes de mémoire fréquentes → attention aux risques de mauvaise observance thérapeutique.

⇨ Profil visuel :

- Femme âgée (78 ans).
  - → Insuffisance rénale.
  - → Sensibilité accrue à certains médicaments,
- Troubles de la marche.

⇨ Questions liées au traitement :

- *Y-a-t-il de nouveaux médicaments ?*

  Non, je connais tout, les deux derniers médicaments m'ont été prescrit depuis 2 mois seulement.

- *Vous n'avez pas de problème particulier ?*

  Non, tout va bien.

- *Votre tension est-elle bien équilibrée ?*

  Oui, toujours 13/8.

- *Buvez-vous beaucoup ?*

  Non, je n'ai jamais soif.

2EME ÉTAPE : DÉMARCHE PHARMACEUTIQUE :

⇨ PERSONNE AGÉE → Insuffisant rénal

– *Y-a-t-il des médicaments contre-indiqués ?*

Non, mais surveiller les posologies.

⇨ INSUFFISANT RESPIRATOIRE

– *Y-a-t-il des médicaments aggravant cette pathologie ?*

Oui, les benzodiazépines : effet dépresseur des centres respiratoires.

L'âge et l'insuffisance rénale ne peuvent qu'aggraver les risques.

→ Appeler le médecin qui modifie sa prescription après forte hésitation :

STILNOX 1 comprimé le soir.

3EME ÉTAPE : CONSEILS AU PATIENT :

- STILNOX : traitement à suivre le moins longtemps possible.
- Bien respecter le traitement.
- Troubles de la mémoire → noter correctement les posologies et conseils sur les boîtes.
- Boire beaucoup d'eau dans la journée.

COMMENTAIRE :

Plusieurs facteurs de risque étant associés (âge, insuffisant rénale et respiratoire) chez cette patiente, le risque d'hypoxie est important.

La dépendance qui allait s'installer augmentant encore les risques avec des difficultés d'arrêt.

De nombreuses hospitalisations en urgence concernent ces substances surtout chez les personnes âgées.

Le pharmacien, en tant que conseiller de la santé, a un rôle important à jouer dans la prévention des dépendances aux psychotropes (benzodiazépines).

NOM DU MÉDICAMENT	CONTRE-INDICATIONS	PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	MON PATIENT	DÉCISION PRISE AU NIVEAU DE LA PHARMACIE ET CONSEILS AU PATIENT
ALDOMET	- Dépression - Troubles hépatiques - Hypersensibilité - Anémie hémolytique	- Sujet âgé - Insuffisance rénale - Phéochromocytome	- Personne âgée → insuffisant rénal.	- Précautions d'emploi bien respectées → délivré - Boire 2 litres d'eau par jour.
CATAPRESSAN	- Etat dépressif sévère	- Insuffisance rénale - Sujet âgé - Maladie de Raynaud.	- Sujet âgé → Insuffisant rénal. - Troubles psychiques légers.	- Posologie bonne → délivrance 2 antihypertenseurs d'action centrale → thérapeutique antihypertensive peut-être à revoir vu l'état psychique récemment perturbé.
CORDIUM	- Bloc auriculoventriculaire 2e, 3e degré. - Insuff. cardiaque non compensée - Dysfonctionnement sinusal.	- Bloc auriventriculaire 1er degré - Sujet âgé - Hypokaliémie	- Sujet âgé	- Posologie élevée pour l'âge mais délivré tout de même. - Surveillance potassium et ECG.
HALDOL FORT	/	- Alcool - Epilepsie - Sujet âgé - Affections cardiovasculaires - Insuffisance rénale ou hépatique.	- Sujet âgé → sensibilité accrue à ce médicament → insuffisance rénale	- Posologie faible → Médicament délivré
NOCTRAN	- Insuff. respiratoire décompensée - Allergie	- Insuff. rénale ou hépatique - Sujet âgé - Alcool - Myasthénie - Insuff. respiratoire	- Sujet âgé - Insuffisant rénal - Bronchitique chronique ⇨ Insuffisant respiratoire.	- Ne pas délivrer et appeler le médecin. Risque d'accoutumance et décompensation respiratoire. ⇨ STILNOX 1 comprimé le soir - Traitement de courte durée.

Cas N° 8

Docteur M.
Médecin cardiologue

Madame C.
81 ans

LASILIX 40	2 comprimés / jour
KALEORID L.P. 600	2 comprimés / jour
ADALATE 10	3 comprimés / jour
DIGOXINE	1/2 comprimé / jour
CORDARONE	1/2 comprimé par jour - 4 jours / semaine

1ERE ÉTAPE : RECHERCHE DES CI :

- *Cette ordonnance est-elle pour vous ?*

  Non, pour ma mère de 81 ans.

- *Est-elle suivie régulièrement ?*

  Oh oui ; tous les mois. Le médecin vient chez elle car elle se déplace très difficilement mais elle l'appelle très souvent.

- *Elle n'a pas de troubles particuliers ?*

  Non, elle a eu deux infarctus à 3 ans d'intervalle il y a une vingtaine d'années.

- *Elle n'a pas d'allergie ?*

  Oh, non.

2EME ÉTAPE : DÉMARCHE PHARMACEUTIQUE :

⇨ PERSONNE AGÉE → Insuffisance rénale à prendre en compte, surveiller les posologies. Pas de médicaments contre-indiqué

⇨ INSUFFISANCE CARDIAQUE, développée après 2 infarctus, bien équilibrée → précautions d'emploi avec certaines thérapeutiques.

3EME ÉTAPE : CONSEILS AU PATIENT :

- Impérativement, respecter le traitement.
- Ne pas faire d'efforts trop importants.
- Ne pas abuser de certains médicaments comme les laxatifs sans avis médical.

COMMENTAIRE :

L'efficacité thérapeutique induit nécessairement la prise de certains risques ; le tout étant d'évaluer correctement ces risques et d'effectuer une surveillance étroite.

Dans notre exemple, la patiente semble parfaitement équilibrée, de plus elle est bien encadrée par son médecin et sa famille, ce qui limite les risques.

NOM DU MÉDICAMENT	CONTRE-INDICATIONS	PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	MON PATIENT	DÉCISION PRISE AU NIVEAU DE LA PHARMACIE ET CONSEILS AU PATIENT
LASILIX	- Allergie aux sulfamides - Obstacle sur les voies urinaires	- Hypokaliémie - Diabète - hyperuricémie - insuffisance hépatique	- Insuffisant cardiaque digitalisé	- Nécessite une surveillance accrue de la kaliémie
KALEORID	- Hyperkaliémie	- Sujet âgé - Ulcère	- Sujet âgé - Insuffisant rénal	- Une évaluation de la kaliémie et de la fonction rénale permettrait une adaptation des doses.
ADALATE	- Hypersensibilité	- Troubles hémodynamiques		- Avaler les comprimés sans les croquer avec un peu d'eau.
DIGOXINE	- Bloc auriculoventriculaire - Hyperexcitabilité ventriculaire - Tachycardie - Cardiomyopathie obstructive	- Hypokaliémie - Sujet âgé - Hypothyroïdie - Hypoxie - Insuffisant rénal ou hépatique	- Patiente âgée → insuffisant rénal	- Digoxinémie nécessaire pour évaluer l'accumulation. Surveiller la kaliémie.
CORDARONE	- Bradycardie - Dysthyroïdie - Hypersensibilité à l'iode	- Soleil - Antécédents thyroïdiens - Sujet âgé	- Patiente âgée → augmentation de la sensibilité à ce médicament - Insuffisance rénale.	- Bien respecter la fenêtre thérapeutique pour prévenir une accumulation toxique.

Cas N° 9

Docteur N.
Médecin généraliste

Monsieur C.B.

NEBCINE 75	1 injection i.m. toutesles **12** heures pendant 3 jours
CLAMOXYL	2 grammes par jour en 2 injections i.m. pendant 3 jours
FRAXIPARINE 0,3 ml	1 injection s.c. par jour
DOLIPRANE 500 sachets	1 à 2 sachets 3 fois / jour selon la fièvre

1ERE ÉTAPE : RECHERCHE DES C.I. :

➪ Ordonnance délivrée dans le cadre d'une garde d'urgence.

La cliente nous apprend que cette ordonnance est pour son mari (51 ans) pour une angine infectieuse.

Le patient est alité, très affaibli par la fièvre.

- *Votre mari a-t-il un autre traitement actuel ?*

  Oui, pour la tension et le cœur.

- *Connaissez-vous ce traitement ?*

  Non, c'est depuis ses problèmes rénaux qu'il suit ce traitement.

- *A-t-il encore aujourd'hui des problèmes rénaux ?*

  Oui, il est toujours suivi par le spécialiste à l'hôpital.

- *Le médecin a-t-il été averti ?*

  Oui.

- *A-t-il déjà eu des problèmes circulatoires ?*

  Oui, des phlébites à chaque fois qu'il a été hospitalisé.

- *Pas d'allergie ?*

  Non.

2EME ÉTAPE : DÉMARCHE PHARMACEUTIQUE :

➪ PATIENT INSUFFISANT RÉNAL →

- *Y-a-t-il des médicaments contre-indiqués ?*

  Oui, l'aminoside qui est lui même toxique pour les reins.

  La posologie semble adaptée.

  → Appeler le médecin qui confirme sa prescription.

- *Y-a-t-il d'autres médicaments susceptibles de voir leur comportement modifié dans l'insuffisance rénale ?*

  Oui, la pénicilline, mais la posologie est adaptée.

3EME ÉTAPE : CONSEILS AU PATIENT :

- Respecter le traitement, les posologies et surtout l'intervalle entre les doses.
- Boire beaucoup.
- Pour l'infirmière : Ne pas mélanger les 2 antibiotiques dans la même seringue.

NOM DU MÉDICAMENT	CONTRE-INDICATIONS	PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	MON PATIENT	DÉCISION PRISE AU NIVEAU DE LA PHARMACIE ET CONSEILS AU PATIENT
NEBCINE	- Allergie - Myasthénie	- Troubles cochléovestibulaires - Insuffisance rénale - Sujet âgé	- Insuffisant rénal (Clairance créatinine = 40 ml/min.) léger	- Appeler le médecin : connait la pathologie rénale, en a tenu compte pour déterminer la dose - Traitement de courte durée
CLAMOXYL	- Allergie - Mononucléose infectieuse	- Insuffisance rénale	- Insuffisant rénal léger	- Posologie adaptée à l'état rénal du patient
FRAXIPARINE	- Thrombopénie - Hémorragies - Allergie	- Insuffisance rénale sévère - Insuffisance hépatique - HTA - Antécédants d'ulcères	- Insuffisant rénal → HTA contrôlée sous traitement - Antécédents de phlébite	- Traitement préventif car patient alité avec antécédents de phlébite
DOLIPRANE	- Allergie - Insuffisance hépatocellulaire	- Insuffisance rénale sévère	- Insuffisnt rénal léger	- Médicament délivré mais bien respecter un intervalle de 4 heures entre 2 prises

Cas N° 10

Ordonnance N° 1

Docteur M
Médecin généraliste

Madame P.C.

ROCEPHINE 1 g **SOLU-MEDROL 40** }	1 injection i.m. par jour 4 jours, puis :
OROKEN 200	1 comprimé matin et soir - 10 jours
SOLUPRED 20	1 comprimé le matin - 10 jours
SURBRONC	2 flacons à renouveler
DOLIPRANE 500 comprimés	3 boîtes

Traitement pour 3 mois :

EXOMUC	1 sachet 3 fois / jour
BRICANYL L.P.	1 comprimé matin et soir
VENTOLINE aérosol	4 à 6 doubles bouffées / jour selon les besoins
TEMESTA 1 mg	1 comprimé midi et soir
VIVALAN 300 L.P.	1 comprimé le matin

Ordonnance N° 2

Docteur B.
Médecin gynécologue

Madame P.C.

LUTERAN 5	1 comprimé par jour du 16ème au 25ème jour du cycle
CYCLOREL	6 comprimés par jour.
PONSTYL	2 gélules si besoin et jusqu'à 6 par jour.

1ERE ÉTAPE : RECHERCHE DES CI :

➪ Profil visuel :

- Femme de 45 ans environ
- Enormes difficultés respiratoires : patiente essouflée par la parole, le moindre effort.
- Semble très affaiblie et fièvreuse.

➪ Questions supplémentaires liées au traitement :

- *Avez-vous des troubles respiratoires depuis longtemps ?*
  Depuis l'enfance, j'ai des crises d'asthme, des bronchites.
  Le traitement m'aide beaucoup.
- *Vous fumez ?*
  Oui, de 1 à 2 paquets par jour, mais j'ai arrêté depuis 2 jours.
- *Utilisez-vous le Témesta depuis longtemps ?*
  Environ 3 ans, j'ai eu de graves problèmes familiaux et j'en ai besoin.
- *Utilisez-vous régulièrement Ponstyl ?*
  C'est pour les douleurs des règles surtout.

2EME ÉTAPE : DÉMARCHE PHARMACEUTIQUE :

➪ PATIENTE INSUFFISANTE RESPIRATOIRE, dont les symptômes sont aggravés par cette surinfection →

- *Y-a-t-il des médicaments contre-indiqués ?* Oui, TEMESTA, un arrêt progressif est indispensable dans l'état respiratoire de cette femme : 1/4 de comprimé tous les 10 jours (avis du médecin).

  PONSTYL est contre-indiqué dans l'asthme → le médecin le maintient mais, après explication à la patiente, on ne le délivre pas.

3EME ÉTAPE : CONSEILS AU PATIENT :

- Repas absolu au lit
- Arrêter de fumer
- Absolument supprimer le TEMESTA, mais progressivement pour éviter les effets indésirables (rebond).
- Ne pas utiliser le PONSTYL.

COMMENTAIRE :

Il est important que le pharmacien fasse connaître les risques liés aux benzodiazépines, médicaments énormément consommés en France.
Par des explications simples, une aide (phytothérapie...), on peut aider les gens) à arrêter progressivement ces substances.

NOM DU MÉDICAMENT	CONTRE-INDICATIONS	PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	MON PATIENT	DÉCISION PRISE AU NIVEAU DE LA PHARMACIE ET CONSEILS AU PATIENT
ROCEPHINE OROKEN	- Allergie	- Insuffissance rénale. - Insuffisance hépatique.	- Insuffisant respiratoire décompensé par une surinfection bronchique avec toux, essouflement important chez une grande fumeuse.	- Pas de problème → médicament délivré : - Bien respecter le traitement. - Arrêter de fumer.
SOLU-MEDROL SOLUPRED	- Etat infectieux ou mycosique. - Goutte. - Etats psychotiques. - Cirrhose. - Hépatites virales.	- Diabète. - HTA. - Hypokaliémie. - Antécédents d'ulcères.	- Patiente dépressive nettement améliorée par le traitement.	- Un arrêt progressif aurait pu être mis en place pour limiter les effets indésirables.
BRICANYL L.P.	- Allergie.	- Hyperthyroïdie - Troubles coronariens. - Troubles du rythme. - HTA - Diabète.	- Asthmatique depuis l'enfance → insuffisance respiratoire développée par la suite.	- Avaler les comprimés sans les croquer au cours d'un repas.
VENTOLINE	- Allergie.	- Bronchorrhée abondante.	- Patiente très encombrée.	- Encombrement bronchique important risquant de réduire l'efficacité ; un traitement spécifique est instauré. Le médecin lui a signalé de continuer.
EXOMUC	- Ulcère.	/	- Toux grasse. - Encombrement bronchique.	- Traitement à poursuivre.

NOM DU MÉDICAMENT	CONTRE-INDICATIONS	PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	MON PATIENT	DÉCISION PRISE AU NIVEAU DE LA PHARMACIE ET CONSEILS AU PATIENT
TEMESTA	- Allergie - Insuffisance respiratoire sévère.	- Alcool. - Sujet âgé. - Myasthénie. - Insuffisance rénale. - Insuffisance hépatique.	- Insuffisant respiratoire actuellement décompensé.	- Risque important d'hypoxie mais un arrêt brutal est impossible → arrêt progressif à instaurer aussitôt que possible.
VIVALAN	/	- Epilepsie. - Anesthésie générale. - Insuffisance rénale, hépatique, cardiaque.	/	- Poursuivre le traitement correctement car nette amélioration de l'état dépressif.
PONSTYL	- Allergie. - Ulcère. - Asthme. - Insuffisances rénale, hépatique sévères.	- Sujet âgé. - Passé ulcéreux - Insuffisant cardiaque. - Cirrhose. - Insuffisant rénal.	- Asthmatique et insuffisant respiratoire.	- Risque de bronchopasme → appeler le médecin : maintien sa prescription car utilisation peu fréquente, seulement si nécessaire. Non délivré.

Cas N° 11

Docteur G.
Médecin généraliste

Madame J. E.

NEOMERCAZOLE 20	1 comprimé par jour
MODURETIC	1 comprimé par jour
ADENYL 20	
NAPROSYNE 500	
GINKOR FORT	2 comprimés par jour

1ERE ÉTAPE : RECHERCHE DES C.I. :

➪ Profil visuel :

Femme de 55 ans environ.

Bon état général.

➪ Questions liées au traitement :

- *Avez-vous l'habitude du traitement ?*

Oui

- *Avez-vous régulièrement des bilans thyroïdiens ?*

Une fois par an, je crois.

- *Aucun antécédent d'ulcère ?*

Non.

- *Avez-vous d'autres traitements ?*

Non.

- *Aucun trouble particulier ? Pas de palpitations ?*

Non.

2EME ÉTAPE : DÉMARCHE PHARMACEUTIQUE :

➪ HYPERTHYROIDIE →

- *Y-a-t-il des médicaments tachycardisants ?*

Oui, GINKOR fort renferme de l'Heptaminol : analeptique cardiovasculaire tachycardisant.

→ Avertir le médecin pour utiliser ultérieurement un autre traitement.

3EME ÉTAPE : CONSEILS AU PATIENT :

- NAPROSYNE, à prendre au cours d'un repas, le soir de préférence.
- GINKOR Fort : risques de tachycardie pouvant aggraver l'hyperthyroïdie → en parler au médecin.

COMMENTAIRE :

Le médecin considère le risque comme négligeable. Etant donné le nombre important de spécialités utilisées dans le même but thérapeutique, l'utilisation d'un autre médicament semble préférable.

NOM DU MÉDICAMENT	CONTRE-INDICATIONS	PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	MON PATIENT	DÉCISION PRISE AU NIVEAU DE LA PHARMACIE ET CONSEILS AU PATIENT
NEOMERCAZOLE	- Cancer TSH dépendant de la thyroïde. - Affection hématologique grave. - Insuffisance hépatique.	- Fièvre. - Angine. - Etat infectieux.	- Hyperthyroïdie : Bon suivi biologique (T_3, T_4, TSH).	- Aucun risque lié à l'état physio pathologique.
MODURETTIC	- Hyperkaliémie. - Insuffisance rénale aiguë ou chronique.	- Atteinte hépatique. - Diabète. - Acidose resp. ou métabolique. - Goutte.	- HTA bien contrôlée par le traitement (13/8). K = 4,9 mmol/l Na = 139 mmol/l Ca = 2,4 mmol/l.	- Bon suivi biologique, bilan normal.
ADENYL 20	/	/	- Insuffisance veineuse avec légères varices.	- Aucune contre-indication.
NAPROSYNE	- Allergie. - Ulcère évolutif. - Insuffisance rénale sévère. - Insuffisance hépatique sévère.	- Sujet âgé. - Passé ulcéreux. - Etat infectieux.	- Lombalgique chronique.	- Prendre les comprimés au cours des repas.
GINKOR FORT	- Hyperthyroïdie - HTA sévère liées à la présence d'heptaminol.	- Coronariens. - Troubles du rythme cardiaque.	- Hyperthyroïdie. - HTA modérée.	- Risque de tachycardie → traitement de l'insuffisance veineuse à revoir lors de la prochaine visite (dans 3 semaines).

Troisième partie

DISCUSSION

Le médecin, après examen du patient, établit un diagnostic auquel correspond une PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE. C'est cette prescription que le pharmacien est chargé de délivrer en respectant les Bonnes Pratiques de Dispensation (B.P.D.), c'est-à-dire, "le bon médicament, au bon malade, dans de bonnes conditions".

Pour que cette DELIVRANCE ne soit pas un geste banal de distribution, elle doit être l'aboutissement d'un véritable ACTE PHARMACEUTIQUE.

Acte pharmaceutique dont la première étape est l'ANALYSE correcte de l'ordonnance et non une simple lecture. La toute première vérification concerne la régularité technique de l'ordonnance. Par cette analyse, le pharmacien doit vérifier la recevabilité de l'ordonnance, ce qui consiste à contrôler la cohérence du traitement, les posologies, à rechercher d'éventuelles interactions entre les médicaments eux-mêmes ou avec l'alimentation ou avec certains dosages biologiques, à vérifier le respect des contre-indications et précautions d'emploi.

Cette étape est très importante, elle doit être systématique pour toute prescription.

Notre travail s'est porté principalement sur les contre-indications et leurs physiopathologies très peu abordées lors des études pharmaceutiques.

Ces contre-indications peuvent être de deux types : absolues ou relatives. Dans le premier cas, elles devront impérativement être respectées par le prescripteur. Si ce n'est pas le cas, l'ordonnance devra être jugée comme irrecevable par le pharmacien. En ce qui concerne les contre-indications relatives, elles pourront, dans certains cas précis, être transgressées ; toutes les précautions d'usage doivent alors être prises et une surveillance appropriée devient nécessaire.

Une bonne connaissance théorique des médicaments, de leur utilisation, de leur pharmacologie est indispensable. Sans cette formation élémentaire de base, un travail correct est impossible. En effet, pour cette première étape de l'acte pharmaceutique, il est nécessaire de connaître, par l'intermédiaire d'un interrogatoire, le CONTEXTE PHYSIOPATHOLOGIQUE de la prescription.

Cet interrogatoire doit être orienté à la fois par le patient (profil visuel, antécédents connus...) et par les médicaments prescrits. Ce dialogue pharmacien-patient est possible si le pharmacien a su instaurer dans son officine un climat de confiance

et de respect mutuel, mais aussi une structure adaptée, pas trop impersonnelle, à une certaine confidentialité.

Cette analyse de la prescription doit aboutir à un AVIS PHARMACEUTIQUE sans aucun jugement du médecin.

En délivrant les médicaments, le pharmacien engage sa responsabilité au même titre que le prescripteur ; il doit donc veiller à apporter au malade le maximum d'efficacité et de sécurité. Ainsi, lorsqu'un problème est détecté, à lui de prendre une décision : délivrer le médicament ou non.

Lors du non-respect d'une contre-indication par un prescripteur, avant de refuser la délivrance, le pharmacien doit faire appel à ses connaissances, mais aussi à son bon sens.

Dans un premier temps, il convient de déterminer le degré de cette contre-indication (formelle ou absolue, relative). Mais il faut également évaluer le rapport bénéfice/risque.

En effet, si les bénéfices attendus sont énormes, si le traitement contribue à la survie et s'il n'a pas d'équivalent, les risques encourus peuvent être pris. Le patient devra être averti d'éventuels effets indésirables pouvant se manifester ou de certaines précautions particulières à prendre (repos, régime...). Dans le cas contraire, c'est-à-dire lorsque la contre-indication est formelle, lorsque les risques sont élevés et les bénéfices minimes, ou lorsque la substance peut facilement être remplacée sans risque, le pharmacien peut user de son refus de vente. Il est le seul "commerçant" possédant ce droit.

Dans tous les cas, une concertation avec le prescripteur s'impose ; elle permet la plupart du temps de résoudre les problèmes par une modification de la thérapeutique, un ajustement des posologies...

Tout ce cheminement aboutit à la VALIDATION de la prescription et à la DISPENSATION des médicaments au patient.

Cette délivrance doit toujours être accompagnée des CONSEILS jugés nécessaires. Le pharmacien doit expliquer au patient la thérapeutique (le but du traitement, le nombre et les heures de prise, la durée ainsi que les modalités d'arrêt...), l'avertir de certains effets indésirables pouvant survenir au cours du traitement. Il doit savoir adapter son langage à son client pour une compréhension optimale de la thérapeutique.

C'est de la qualité de cette communication entre le pharmacien et son patient que repose l'adhésion du patient à son traitement et l'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE dont dépend l'EFFICACITE.

Le pharmacien a également un grand rôle à jouer dans la SURVEILLANCE thérapeutique. Au sein de son officine, il est l'interlocuteur privilégié du malade qui n'hésitera pas à se confier. Ainsi il sera souvent alerté par ses patients de tel ou tel effet survenu lors du traitement. A lui de rassurer, de renseigner ses patients sur l'attitude à adopter, sur certaines modifications à apporter, voire même parfois de les orienter vers une consultation médicale. Mais son rôle ne doit pas s'arrêter là, une notification du ou des effets apparus, même lorsqu'ils sont déjà répertoriés, doit être envoyée au centre de PHARMACOVIGILANCE.

La place et l'importance de la pharmacovigilance au niveau du suivi thérapeutique ne sont pas encore comprises par tous les professionnels de la santé. Ce n'est qu'en y participant tous activement qu'une meilleure connaissance des effets indésirables et de leurs mécanismes, des précautions d'emploi, des contre-indications, des interactions médicamenteuses, sera possible et permettra une meilleure utilisation des médicaments.

Aujourd'hui le pharmacien ne doit plus être un simple "distributeur", de plus en plus il devra s'impliquer dans la thérapeutique et trouver sa véritable place au sein des professionnels de la santé, en gardant toujours comme objectif : l'OPTIMISATION de la thérapeutique mise en place par le médecin.

Le pharmacien ne doit pas s'imposer somme "surveillant" du médecin, mais comme le complément efficace et indispensable apportant une aide précieuse au malade dans la compréhension et l'utilisation de la thérapeutisque. Ce rôle de collaboration devra être privilégié afin d'apporter aux patients un maximum de sécurité.

Cette optimisation thérapeutique vise à prévenir la pathologie iatrogène et à diminuer le nombre des hospitalisations pour accidents thérapeutiques médicamenteux (A.TM.).

Avec un tel enjeu, son rôle ne peut que s'accroître dans l'avenir. De plus, cette gestion en collaboration de la thérapeutique médicamenteuse s'inscrit parfaitement dans la politique actuelle d'économie de la santé.

Bien sûr, tout ceci demande un investissement personnel important du pharmacien et de toute son équipe qu'il doit savoir choisir pour ses compétences et ses ambitions, à charge du pharmacien de la former et de l'informer.

Pour cela, le pharmacien d'officine doit être COMPETENT, la FORMATION revêt alors toute son importance. La formation initiale du pharmacien, nettement améliorée depuis la mise en place de l'enseignement de la pharmacie clinique et des stages (cinquième année hospitalo-universitaire, sixième année), ne peut plus et ne doit plus suffir à l'heure actuelle.

Les nombreuses découvertes médicales, la rapide évolution des techniques font qu'une formation continue doit impérativement être suivie pour assurer le maintien des compétences. Le pharmacien doit se donner les moyens scientifiques et techniques afin d'optimiser, dans son officine, la délivrance des médicaments.

Le pharmacien doit éalement pouvoir avoir accès à une bibliothèque (VIDAL, GNP, INCOMPATEX, Fiches de transparence, ...), de même qu'il doit savoir utiliser les banques de données concernant les médicaments (THERIAQUE, BIAM,...). La lecture régulière de certaines revues médicales et pharmaceutiques complète cette formation et permet d'acquérir un certain sens critique (Prescrire, Les Actualités Pharmaceutiques, Le Moniteur, ...). Il ne faut pas non plus oublier l'importance croissante de l'informatique qui permet notamment la réalisation et la tenue de "dossiers patients" permettant, entre autres, de connaître l'historique médicamenteux des patients.

Une place plus importante doit être donnée à la COMMUNICATION au sein des officines. Le malade est réceptif et attend du pharmacien une écoute, une compréhension et des conseils.

L'avenir de la pharmacie d'officine ne dépend que du pharmacien, s'il accompagne sa délivrance de CONSEILS, il fournit un SERVICE que lui seul est en mesure de rendre. Si son seul souci concerne son chiffre d'affaire et ses remises, si ses patients ne sont plus que de simples clients, alors le rôle et l'image publique du pharmacien n'en seront que plus ternis et les attaques de plus en plus nombreuses.

Ce n'est qu'en prouvant sa compétence élevée qu'il pourra garantir son avenir face à certains distributeurs désirant accaparer une partie de son monopole uniquement à des fins lucratives.

Le pharmacien a un rôle essentiel à jouer dans la société actuelle : dispensation médicamenteuse, automédication, éducation sanitaire de la population.

A lui de trouver sa place et de la défendre avec pour arme essentielle sa compétence que nul autre ne possède.

CONCLUSION

Le pharmacien d'officine est, par sa formation initiale, peu formé aux physiopathologies ; c'est pourquoi il nous a paru intéressant d'aborder le sujet.

A travers une étude bibliographique des principales contre-indications, choisies parmi les plus fréquentes tel que l'asthme, l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, l'adénome prostatique..., mais aussi parmi d'autres beaucoup plus rares comme les prophyries, les phéochromocytomes, le déficit en G6PD..., nous avons voulu contribuer à une meilleure connaissance des physiopathologies et des principaux signes de ces contre-indications. Ceci pour que le pharmacien d'officine, sans les reconnaître, puisse au moins les rechercher chez ses patients par un simple petit questionnaire, avec toujours pour objectif : l'optimisation thérapeutique.

Dans chaque chapitre, une partie a été consacrée à la pathologie (pathogénie, principaux signes) et une autre aux médicaments contre-indiqués afin de comprendre pourquoi certains médicaments ne doivent pas être prescrits dans ces pathologies.

La seconde partie de notre travail a consisté à mettre en pratique les bases théoriques énoncées précédemment. Les ordonnances citées comme exemple ont été choisi lors de l'exercice officinal. Elles démontrent que par un investissement mineur et une meilleure communication pharmacien-malade, l'exercice officinal peut facilement être rendu plus valorisant et apporter une aide précieuse ainsi qu'une plus grande sécurité au patient.

Le rôle du pharmacien d'officine dans la délivrance des médicaments est primordial, mais il ne doit pas se banaliser. Ce geste demande une compétence que seul le pharmacien possède. En s'impliquant plus dans la thérapeutique et ce de façon complémentaire au médecin, son rôle ne pourra que s'affirmer et sa place au sein des professionnels de la santé reconnue par tous.

Cet aspect de l'officinal paraît peut-être idéaliste et ambitieux, à nous de convaincre du contraire et de mettre en pratique ce rôle de conseiller de la santé. Par un investissement personnel, une meilleure communication avec l'extérieur nous prouverons nos compétences et développerons l'officine.

ABREVIATIONS

A.Ch	:	Acétylcholine
A.L.A.	:	Acide δ Amino-Lévulinique
A.I.N.S.	:	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens
Ca	:	Calcium
C.A.	:	Catécholamines
Ci	:	Contre Indications
C.O.M.T.	:	Catéchol-O-Méthyl-Transférase
D.H.T.	:	Dithydro Testostérone
E.C.G.	:	Electro Cardio Gramme
E.E.G.	:	Electro Encéphalo Gramme
F.G.	:	Filtration Glomérulaire
G.F.A.	:	Glaucome par fermeture de l'Angle
G-6-P-D.	:	Glucose-6-Phosphate Deshydrogénase
H.B.P.	:	Hypertrophie Bénigne de la Prostate
H.T.A.	:	Hypertension Artérielle
IH	:	Insuffisance hépatique
IR	:	Insuffisance rénale
M.A.O.	:	Mono Amine Oxydase
P.A.	:	Potentiel d'Action
P.B.G.	:	PorphoBilinoGène
P.E.	:	Précautions d'emploi
P.G.	:	ProstaGlandines
P.R.	:	Polyarthrite Rhumatoïde
p.Σ.	:	Parasympathique
Σ.	:	Sympathique

S.N.	:	Système Nerveux
S.N.A.	:	Système Nerveux Autonome
S.N.C.	:	Système Nerveux Central
T.R.H.	:	Thyrothropin Releasing Hormone
T.S.H.	:	Thyroïd Stimulating Hormone
Tx	:	Thromboxane

BIBLIOGRAPHIE

01 **ACHOUR A., DERAY G.**
Pharmacocinétique dans l'insuffisance rénale.
Le concours médical 1989 ; **111** [8] : 17 - 27.

02 **ALLEMAND H., BENHAMOU J.P., PESSAYRE D.**
Effets des maladies du foie et des voies biliaires sur le métabolisme des médicaments.
Nouv. Presse Méd. 1977 ; **6** [35] : 3209 - 3219.

03 **ALLEMAND H., BRESSON-HADNI S., MIGUET J.P.**
Les hépatites médicamenteuses : mécanismes, formes cliniques, diagnostic, traitement et prévention.
Rev. Prat. 1987 ; **109** [25] : 2311 - 2314.

04 **ARNAUD-DUCLOS M., BUXERAUD J., TIXIER M.**
Hyperuricémies pharmaceutiques et goutte.
1988 ; [258] : 35 - 51.

05 **AULAGNER G., CALOP J.**
Incompatex 1992
S.E.M.P. éd. ; PARIS ; 1989.

06 **AZIZI M., BRISSET B., DENOLLE T., DUCLOS J.M., PLOUIN P.F.**
Phéochromocytome.
Ed. Techniques, Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Thérapeutique, 25208 C^{20}, 1991, 3p.

07 **BALANT L.**
Insuffisance rénale et métabolisme des médicaments.
Thérapie 1987 ; **42** : 393 - 397.

08 **BALANT L.P., DAYER P., FABRE J.**
La diffusion et le métabolisme des médicaments dans l'insuffisance rénale.
Rev. Prat. 1980 ; **30** [35] : 2325 - 2330.

09 **BEAUFILS M.**
IRC : Critères diagnosti de l'IRC. Rev. Prat. 1980 ; **30** [39] : 2515 - 2525.

10 **BERRADA A.**
Aspect biochimique des porphyries.
Thèses Pharm. 1985 ; Marseille.

11 **BERTHELOT P., MIGUET J.P.**
Lésions hépatiques d'origine médicamenteuse.
Rev. Prat. 1980 ; **30** [35] : 2317 - 2324.

12 **BIOUR M.**
L'hépatotoxicité des médicaments.
La lettre du pharmacologue 1991 ; **5** [8] : 265 - 270.

13 **BLACKEMAN N., YUCHA C.**
Pheochromocytoma : The great mimic.
Cancer Nursing 1991 ; **14** [3] : 136 - 140.

14 **BLACQUE-BELAIR A.**
Dictionnaire médical clinique, pharmacologique et thérapeutique.
Maloine éd. ; 3ème édition ; Paris ; 1981.

15 **BOCCON-GIBOD L.**
Etio-pathogénie de l'HBP : acquisitions récentes.
Ann. Urol. 1988 ; **22** [1] : 3 - 8.

16 **BOITA F., JASNOT J.Y., PATTE F., TETE D., UNDERNER M.**
Rôle des leucotriènes dans l'asthme.
Gazette Méd. 1985 ; **92** [23] : 63 - 66.

17 **BOUCHET F., BUSSIERE J.L., DUBOST J.J., KEMENY J.L., LHOPITAUX R., SAUVEZIE B., SOUBRIER M.**
Complications neuromusculaires de la D-Pénicillamine dans la Polyarthrite Rhumatoïde.
Rev. Neurol. 1992 ; **3** [148] : 207 - 211.

18 **BRUN N.**
Etude des principales symptomatologies provoquées par des interactions médicamenteuses. Rôle des pharmaciens d'officine.
Thèse pharm. 1990 ; Grenoble 1.

19 CALLANQUIN M., GIRAUD C.
Médicaments à potentiel anticholinergique.
Thérapie 1988 ; 43 : 219 - 228.

20 CALMUS Y., POUPON R.
Physiologie hépatique.
Le moniteur internat 1989 ; 14 : 30 - 36.

21 CANONICA J.M., SAVIUC P.
Accidents thérapeutiques médicamenteux dans le recrutement d'un service d'urgence pendant 5 mois : bilan de 4 056 admissions.
Thèse Méd. 1985 ; Grenoble 1.

22 CANTON M.
Asthme et β- bloquants : Etude comparative des effets ventilatoires de 2 β_1- bloquants sélectifs aténolol et bevantolol.
Thèse Méd. 1985 ; Marseille.

23 CARLI A., DHAINAUT J.F., MONSALLIER J.F.
Précis de thérapeutique.
Maloine ; 2ème éd. ; Paris ; 1990.

24 CASTAIGNE A., GODEAU B., LE JONC J.L., SCHAEFFER
Sémiologie médicale : initiation à la physiopathologie.
Sandoz éd. ; 2ème éd. ; Paris ; 1989.

25 CENAC A., PERLEMUTTER L.
Dictionnaire pratique de médecine clinique.
Masson éd. ; Paris ; 1977.

26 CHARTIER-KASTLER E., DESGRANDCHAMPS F., LE CHEVALLIER E., PFEIFER P.
Guide pratique de l'HBP.
Association Française d'Urologie ; laboratoires MSD ; Paris ; 1993.

27 **CHOPIN D.**
Adénome de la prostate.
Rev. Prat. ; 1992 ; **42** [8] : 1021 - 1030.

28 **CHRETIEN J., MARSAC J.**
Pneumologie.
Masson éd. ; 3ème éd. ; Paris ; 1990.

29 **CIBERT J.**
Abrégé d'urologie.
Masson éd. ; Paris ; 1972.

30 **COLLECTIF**
Hythyroïdies induites par l'amiodarone.
Rev. Prescrire 1993 ; **13** [133] : 521 - 522.

31 **COLLECTIF**
Médicaments riches en iode : attention à la thyroïde.
Rev. Prescrire 1985 ; **5** [49] : 19 - 22.

33 **COLLECTIF**
Insuffisance cardiaque : Horizon 90 - Objectif survie.
Abstract Cardio 1987 ; (28 supplément) : 3 - 26.

33' **COLLECTIF**
Asthme.
Les Actualités Pharmaceutiques 1985 ; [220] : 35-62.

34 **CURIEN N.D., GOURGON R., MATTE G., MERILLON J.P.**
Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque dans Physiopathologie cardiovasculaire.
Denolin H.
SIMEP éd. ; Paris ; 1982.

35 **DEBRE B., DUFOUR B., EVRARD P., TEYSSIER P.**
Urologie.
MASSON éd. ; Paris ; 1992.

36 DELAHOUSSE M., PLOUIN P.F.
Phéochromocytomes : Physiopathologie, diagnostic, principes du traitement.
Rev. Prat. 1988 ; **30** [17] : 1129 - 1132.

37 DEYBACH J.C. ; NORDMANN Y.
Porphyries hépatiques : Médicaments autorisés et interdits.
Presse Méd. 1987 ; **16** [7] : 327 - 330.

38 DHUMEAUX D., MAVIER P., ROSENBAUM J.
Interactions cellulaires dans le foie.
Médecine/Sciences 1991 ; **2** [7] : 110 - 117.

39 DUKES M.N.G.
Meyler's Side Effects of Drugs.
Eleventh edition ; Elsevier ed. ; 1988.

40 DUPREY J.
Hyperthyroïdie.
Ed. Techniques ; Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Thérapeutique ; 25204 A^{30} ; 1991 ; 6p.

41 ESTOURNET B., GOULON C., GOULON M., SOBEL A.
Myasthénie : étude physiopathologique et clinique.
Rev. Prat. 1979 ; [29] : 2773 - 2786.

42 ETIENNE R.
Bases physiopathologiques du GFA dans le glaucome primitif à angle fermé.
Comité de lutte contre le glaucome.
Symposium Bordeaux, SIMEP éd. ; 1983.

43 FABRE J., FILLASTRE J.P.
Médicaments et insuffisance rénale.
Rev. Prat. 1980 ; **30** [39] : 2539 - 2543.

44 FONTAINE P., FOSSATI P., RACADOT A., WEMEAU J.L.
Les catécholamines dans l'expression cardiovasculaire des phéochromocytomes.
Ann. Endoc. 1986 ; **47** : 188 - 196.

45 **FREXINOS J.**
Hépato-gastro-entérologie clinique
SIMEP éd. ; 2ème éd. ; Paris ; 1983.

46 **GAJDOS A.**
Porphyries expérimentales. Médicaments à proscrire chez les sujets atteints de porphyrie.
Rev. Méd. 1977 ; **18** [21-22] : 1041 - 1046.

47 **GANON W.F.**
Physiologie médicale.
MASSON éd. ; Paris ; 1977.

48 **GARNIER, DELAMARRE**
Dictionnaire des termes de médecine.
MALOINE éd. ; 22ème éd. ; Paris ; 1989.

49 **GIROT B.**
La tension oculaire : effet du B-HT 920 sur la pression intra-oculaire du lapin. Médicaments déconseillés chez le glaucomateux.
Thèse Pharm. 1983 ; Nancy.

50 **GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G.**
Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique.
Expansion scientifique, 2ème éd., Paris ; 1988 (1 volume).

51 **GIUDICELLI J.F.**
Pharmacologie clinique et pharmacocinétique des β-bloquants.
Rev. Prat. 1984 ; **34** [19] : 909 - 922.

52 **GODEAU P., PIETTE J.C., MERSON S.**
Traité de médecine.
Flammarion médecine-sciences, 2ème éd. ; Paris ; 19 (2 tomes).

53 **GOODMAN., GILMAN'S**
The pharmacological basis of therapeutics.
Pergamon Press. ; 8ème éd. ; 1990.

54 **GOULON M.**
La myasthénie : recueil des conférences faites à l'hôpital R. Poincarré.
Expansion Scientifique Française ; 1989.

55 **GOURGON R.**
Insuffisance cardiaque.
Impact Médecin 1990 ; [74-76] : 3 - 22.

56 **GUENARD H.**
Physiologie humaine.
Pradel éd. ; Paris ; 1991.

57 **HAZART J.**
Métabolisme des hormones médullosurrénales.
Rev. Prat. 1980 ; **30** [43] : 3273 - 3282.

58 **HAZARD J., PERLEMUTTER L.**
Endocrinologie.
MASSON éd., 3ème éd., Paris ; 1990.

59 **HEUSGHEM C., LAGIER G., LECHAT P.**
Risques et maladies liés aux médicaments.
MASSON éd., Paris ; 1978.

60 **HEUSGHEM C., LECHAT P.**
Les effets indésirables des médicaments.
MASSON éd. ; Paris ; 1973.

61 **HOUIN G.**
Modifications de la pharmacocinétique chez les insuffisants hépatiques.
dans Pharmacocinétique.
Marketing éd., Paris ; 1990.

62 **HURST J.W.**
Médecine clinique pour le médecin praticien
MASSON éd., Paris ; 1987.

63 **IMBS J.L., SCHMIDT M., WELSCH H.**
Influence de l'état finctionnel rénal sur le maniement des médicaments.
Sem. Hôp. Paris 1986 ; **64** [29] : 2287 - 2299.

64 **IMBS J.L., WELSCH H.**
Maladies auto-immunes induites par les médicaments.
Rev. Prescrire 1985, **5** [49] : 18 -

65 **Inconnu**
CHIBRO-PROSCAR® (finastéride, MSD).
Dossier technique préparé à l'intention des pharmaciens hospitaliers.
Labo. MSD ; 1993.

66 **Inconnu**
Entretien avec... la pompe à protons.
Labo. Astra France ; 1991.

67 **KORWIN J.D., PAILLE F., ROYER-MORROT M.J.**
Prescription des médicaments chez l'insuffisant rénal.
Le Concours Médical 1989 ; **111** [8] : 17 - 27.

68 **LACOMBLEZ L., WARROT D.**
Myasthénie et Médicaments.
Thérapie 1990 ; **45** : 273 - 275.

69 **LAHARY A., MOORE N., NOBLETC.**
Déficit en G6PD.
La Lettre du Pharmacologue 1991 ; **5** [8] : 283 - 285.

70 **LE REBELLER M.J.**
Glaucome primitif par fermeture de l'angle : symptômes et formes cliniques.
dans le glaucome primitif à angle fermé. Comité de lutte contre le glaucome.
Symposium Bordeaux ; Simep ; 1983.

71 **MATHE G., RICHET G.**
Sémiologie médicale
4ème éd., Flammarion médecine-sciences ; Paris ; 1981.

72 **MIGNON M.**
Gastroentérologie
Ellipses éd., Paris ; 1992.

73 **MORNEX R.**
Aspects cliniques et biologiques des phéochromocytomes.
Rev. Prat. 1979 ; **29** [43] : 3291 - 3300.

74 **MORNEX R., PEYRIN L.**
Les substances adrénergiques, synthèse, sécrétion et métabolisme. Implications dans l'HTA.
Rev. Prat. 1980 ; **30** [43] : 2907 - 2926.

75 **PEQUINOT H.**
Pathologie médicale.
MASSON éd., Paris ; 1975.

76 **PLANE CH.**
Contre-indications médicamenteuses dans le GFA.
dans le glaucome primitif à angle fermé. Comité de lutte contre le glaucome.
Symposium Bordeaux ; Simep ; 1983.

77 **POUILLOT Ch.**
Problèmes thérapeutiques d'ordre médicamenteux posés par le terrain asthmatique.
Thèse Pharm. 1985 ; Tours.

78 **PUPILLO F., REDON A.**
L'hyperthyroïdie à l'amiodarone - Qu'en est-il exactement après 25 ans d'utilisation ?
Thèse Pharm. 1991 ; Grenoble 1.

79 **RAMZI S., COTRAN M.D., STANLEX L., ROBBINS M.D.**
Pathologie : bases morphologiques et physiopathologiques des maladies.
2ème éd. ; Padova (Italie) ; 1988.

80 **REYNOLDS J.E.F.**
Martindale.
The Extra Pharmacopœia 1989.
Pharmaceutical Pressed.

81 **RICHET G.**
IRC : Introduction.
Rev. Prat. 1980 ; **30** [39] : 2513 - 2514.

82 **RIGAL D., ROUHER F.**
Contre-indications médicamenteuses dans les hypertonies oculaires.
Rev. Prat. 1973 ; **23** [35] : 3123-3125.

83 **ROSA E.**
Anémies hémolytiques constitutionnelles par déficits enzymatiques érythrocytaires.
dans Hématologie.
DREYFUS B. FLAMMARION Sciences ; Paris ; 1984.

84 **SADO P.**
Pharmacie clinique générale.
Medsi/Mc Graw-Hill ; Paris ; 1990.

85 **SWINGHE DAUW B.**
Hypertrophie et insuffisance cardiaques
Inserm J. éd., Libbey Paris/London ; 1990.

86 **TILLIER CH. ép. LEMAIRE**
Physiopathologie de l'asthme : thérapeutique actuelle.
Thèse Pharm. 1988 ; Lille.

87 **TRAWALE**
Physiologie rénale.
Le Moniteur Internat 1987 ; **2** : 75 - 80.

88 **VASSEUR D.**
Les phéochromocytomes.
Thèse Pharm. 1986 ; Caen.

89 **VIDAL**
Dictionnaire des Spécialités Pharmaceutiques Françaises.
Ed. 1992

90 **ZARSKI J.P.**
Foie : filtre du médicament.
La Pratique Médicale 1988 ; 5 : 10 - 17.

BIBLIOTHÈQUE INTERUNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE-PHARMACIE

RÉSUMÉ

Le but de ce travail est de :

- définir les principales contre-indications des médicaments :
  - physiopathologie
  - mécanismes
  - symptômes
  - exemple de classes médicamenteuses contre-indiquées

- d'appliquer ces données bibliographiques au travail officinal :
  - commentaires d'ordonnances
  - rôle et attitude du pharmacien

MOTS CLES

- Contre-indication
- Médicament
- Physiopathologie

AUTORISATION D'IMPRESSION

De la Thèse dont l'intitulé est : Définition des principales contre-indications à l'utilisation des médicaments

CANDIDAT : Madame ALLEX-BILLAUD épouse GONON Sophie

VU

GRENOBLE, le 3 janvier 1994

Le Président du Jury

VU

GRENOBLE, le 3 janvier 1994

P/ Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de l'UFR de Pharmacie

J. ROCHAT