

**PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE
DES PSYCHOTROPES**

(177)

- ❑ **Les antidépresseurs**
Laurent SCHMITT, Philippe BIRMES
- ❑ **Anxiolytiques et Hypnotiques**
Laurent SCHMITT
- ❑ **Hypnotiques**
Laurent SCHMITT, Christophe ARBUS
- ❑ **Antipsychotiques et neuroleptiques : 5 questions à se poser**
Laurent SCHMITT, Christophe ARBUS

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES TERMINAUX :

- Reconnaître les indications et les contre-indications, et indiquer les modalités de prescription, de surveillance et d'adaptation thérapeutique, ainsi que les modalités d'arrêt : des hypnotiques, des anxiolytiques, des antidépresseurs, des neuroleptiques.
- Diagnostiquer et traiter un sevrage aux benzodiazépines.
- Adapter la prescription de psychotropes chez les malades à risque majoré.

LES ANTIDEPRESSEURS

(177)

Laurent SCHMITT, Philippe BIRMES

OBJECTIF PEDAGOGIQUE :

- Reconnaître les indications et les contre-indications, et indiquer les modalités de prescription, de surveillance et d'adaptation thérapeutique, ainsi que les modalités d'arrêt des antidépresseurs.
-

PLAN

I - LES REPERES SEMIOLOGIQUES DE LA PRESCRIPTION

- 1) Un diagnostic de dépression s'affirme sur les signes cardinaux suivants :
- 2) La gravité d'une dépression peut provenir de trois éléments
- 3) La définition de symptômes cibles

II - LES CARACTERISTIQUES PHARMACOCHEMISTIQUES DES ANTIDEPRESSEURS

- 1) Il existe quatre famille d'antidépresseurs :
- 2) Les antidépresseurs agissent à 4 niveaux synaptiques (fig. 1)
- 3) Recherche d'une pureté d'action sur la neurotransmission
- 4°) Hypothèses biochimiques de la dépression.

III - LES INDICATIONS DES ANTIDEPRESSEURS

- 1) Les dépressions endogènes et/ou mélancoliques
- 2) Les dépressions anxieuses ou agitées
- 3) Les dépressions inhibées ou ralenties
- 4) Les dépressions sans symptôme cible émergent
- 5) Aspects pratiques de la mise en route du traitement
- 6) La surveillance d'un traitement antidépresseur

IV - LES DIFFICULTES THERAPEUTIQUES

- 1) Les sujets âgés
 - 2) Les insuffisants cardiaques et les troubles du rythme
 - 3) Les dépressions "chimiorésistantes"
 - 4) Les dépressions de la psychose maniaco-dépressive avec idées délirantes
 - 5) L'abondance des produits antidépresseurs
 - 6) La relation médecin-malade
 - 7°) L'arrêt du traitement
-

Comment réduire le paradoxe lié à la prescription des antidépresseurs ? Ces produits se prescrivent trop largement. Les doses administrées paraissent dans l'ensemble insuffisantes. L'excès de prescription naît d'une utilisation extensive du terme de dépression utilisé abusivement pour des états anxieux, psychotiques, ou des crises existentielles. Il existe en France près de 30 molécules vendues comme "antidépresseurs". Ces produits ne sont pas interchangeable. Un malade "résistant" à un antidépresseur peut être "sensible" à un autre. Les critères essentiels du choix d'un produit naissent de l'étude sémiologique du patient et des caractéristiques biochimiques des molécules.

I - LES REPERES SEMIOLOGIQUES DE LA PRESCRIPTION

1) Un diagnostic de dépression s'affirme sur les signes cardinaux suivants :

1) Une tristesse durable, associant pessimisme, ruminations intellectuelles, désintérêt. Le terme de douleur morale traduit la "sévérité" du trouble de l'humeur et l'oppose à des moments de tristesse passagère et liée aux circonstances.

2) Le ralentissement psychologique se traduit par la diminution des pôles d'intérêt, de l'ouverture vers les autres et le monde extérieur, des projets. Au niveau moteur le ralentissement frappe la mimique, le geste, la spontanéité et la réciprocité dans le dialogue, verbal et gestuel. Ce ralentissement peut être masqué dans des formes anxieuses de dépression. Le sujet se tord les mains, tient mal en place, croise ou décroise les jambes.

3) Les signes instinctuels touchent le sommeil, l'appétit et les désirs sexuels. Ces grands instincts sont réduits expliquant la fatigue, la perte de poids et l'espacement des relations sexuelles liées à la dépression.

4) La dévalorisation de soi et les idées de suicide doivent être systématiquement recherchées. Le suicide apparaît comme la 4ème ou 5ème cause de mortalité en France ; la dévalorisation, la perte de l'estime de soi peuvent conduire un sujet à l'idée de disparaître.

Le nombre des suicides s'est stabilisé pour avoisiner les 11000 décès par an.

2) La gravité d'une dépression peut provenir de trois éléments : le caractère mélancolique ; l'importance des symptômes anxieux ; la conjonction des facteurs aggravants.

a) Le caractère mélancolique tient à l'intensité de la dépression, à sa durée, à l'existence d'idées d'auto-dévalorisation, de culpabilité, d'incurabilité, de châtement, de négation d'organes, de ruine financière, de projets et désir de suicide. Les dépressions de gravité mélancolique se caractérisent souvent par des signes instinctuels sévères : anorexie, insomnies rebelles, cauchemars.

b) Si l'anxiété isolée est un diagnostic différentiel de la dépression, les formes anxieuses de dépression associent une angoisse flottante, un faible degré de ralentissement moteur et l'éventualité d'un "raptus suicidaire" ,impulsion vers la mort avec sentiment de délivrance.

c) Les facteurs aggravants les plus habituels sont : les antécédents familiaux ou personnel de dépression ; l'isolement ; l'existence d'évènements traumatiques ; les antécédents de tentatives de suicide ; les difficultés de contact, réticence, pauvreté d'expression ; une pathologie associée contre-indiquant un antidépresseur ; une mauvaise acceptation du traitement ; un traitement antérieur inefficace, un alcoolisme ou une toxicomanie.

3) La définition de symptômes cibles : toutes les études contrôlées indiquent que le pourcentage d'efficacité d'un antidépresseur avoisine 70 %. S'il n'existe aucune supériorité antidépressive d'une molécule à l'autre, certains produits agissent sur certains symptômes avec prédilection. Les dépressions inhibées, ralenties avec désintérêt relèvent de produits stimulants. A l'évidence les formes anxieuses, agitées, avec idées suicidaires imposent des produits sédatifs. Les troubles du sommeil, éveils multiples,

insomnies d'endormissement ou réveils précoces nécessitent aussi des produits sédatifs. Les sujets âgés ou sensibles aux effets secondaires impliquent des antidépresseurs de seconde génération aux effets indésirables réduits.

II - LES CARACTERISTIQUES PHARMACOCHEMISTIQUES DES ANTIDEPRESSEURS

1) Il existe quatre famille d'antidépresseurs :

- A) Le groupe des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine : Deroxat* paroxetine ; Seropram* citalopram ,**Zoloft** sertraline, Prozac*, fluoxetine, Floxyfral*, fluvoxamine. Ce groupe possède trois grandes caractéristiques. 1) Il représente un traitement de première intention de la dépression. 2) Sa tolérance apparait bonne. 3) Les effets secondaire sérotoninergiques rares comportent céphalées, nausées, vomissements
- B) Le groupe des inhibiteurs mixtes de la sérotonine et de la nor –adrenaline représenté par l'Effexor* venlafaxine et l'Ixel* milnacipran .Ce groupe 'auquel on peut adjoindre le Norset* caractérise des produits proche des antidépresseurs tricycliques mais débarrassés de plusieurs de leurs effets secondaires
- C) Les antidépresseurs tricycliques, introduits en 1957 avec l'imipramine (Tofranil*), représentent les produits les plus anciens les plus prescrits, dont les effets secondaires sont nombreux et l'efficacité la plus proche du seuil de 70 % (amitriptyline, Laroxyl* ; clomipramine, Anafranil* ; dosulépine, Prothiaden* ; trimipramine, Surmontil*). Les antidépresseurs cycliques comportent une stucture à 2 cycles (viloxazine, Vivalan*j) ou 4 cycles (maprotiline, Ludiomil* ; miansérine, Athymil*).
- D) Les IMAO de première ou de deuxième génération (iproniazide, Marsilid* : moclobemide : moclamine*.

2) Les antidépresseurs agissent à 4 niveaux synaptiques (fig. 1)

- a- Ils empêchent la recapture d'un neurotransmetteur et augmentent sa concentration dans la fente synaptique.
- b) Ils désensibilisent les récepteurs bêta noradrénergiques post-synaptiques.
- c) Ils se fixent sur les récepteurs alpha 1 et alpha 2 présynaptiques et ainsi régulent la quantité des neurotransmetteurs.
- d) Les IMAO bloquent la dégradation des monoamines cérébrales et agissent surtout sur les deux MAO A et B ; certains produits récents sont plus spécifiques de la MAO A (moclobémide) ou B (deprenyl).

3) Recherche d'une pureté d'action sur la neurotransmission

- a) Les tricycliques de première génération agissent sur les voies noradrénergiques sérotoninergiques, cholinergiques, dopaminergiques et histaminergiques.
- b) Les antidépresseurs plus récents agissent sur une seule voie noradrénergique, sérotoninergique ou dopaminergique. Tableau 2. Tel est le cas des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.
- c) Beaucoup des produits nouveaux n'exercent pas d'action anticholinergique responsable de confusion mentale, gêne d'accommodation, réduction des sécrétions salivaires et digestives, rétention urinaire.
- d) L'action alpha adrénalytique produit la sédation et l'hypotension orthostatique.

4°) Hypothèses biochimiques de la dépression. Elles soulignent un déficit prédominant sur une ou plusieurs monoamines.

- Les dépressions "sérotoninergiques" s'exprimeraient par une douleur morale, de l'anxiété, de l'agitation, des idées suicidaires, une agressivité.
- Les dépressions "noradrénergiques" associeraient inhibition, ralentissement, fatigabilité.
- Les dépressions "dopaminergiques" se caractériseraient par de l'inhibition et une akinésie pseudo-parkinsonienne.

Ces typologies biochimiques relèvent plus de l'hypothèse que de la certitude mais permettent d'argumenter une prescription.

ACTION DES ANTIDEPRESSEURS

	NOR-ADRENALINE	SEROTONINE	A.CHOLINE	ADRENALYT.
ACTION FORTE	<ul style="list-style-type: none"> • Maprotiline • Amoxapine • Imipramine • Miansérine • Viloxazine • Venlafaxine 	<ul style="list-style-type: none"> • Amitriptyline • Clomipramine • Fluvoxamine +++ • Fluoxetine ++++ • Citaloplam • Seropram * • Sertraline 	Tricycliques de première génération	<ul style="list-style-type: none"> • Trimipramine • Miansérine • Trazodone • Amitriptyline
ACTION FAIBLE	Produits sérotoninergiques	Produits noradrénergiques	• Viloxazine	<ul style="list-style-type: none"> • Maprotiline • Métapramine • Miansérine

III - LES INDICATIONS DES ANTIDEPRESSEURS

1) Les dépressions endogènes et/ou mélancoliques

- Ces dépressions associent des symptômes sévères, des idées mélancoliques, des épisodes d'accès maniaques, de suicides, ou de mélancolies antérieures. Les troubles du sommeil et l'amaigrissement peuvent être au premier plan. Elles imposent une hospitalisation, une surveillance et un bilan somatique soigneux.
 - Les nouveaux antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Le Seropram 20 mg, 1 à 2 comprimés par jour, possède peu d'interactions médicamenteuses. Le Déroxat 20 mg a des effets comparables, des symptômes de sevrage peuvent apparaître en cas d'arrêt brutal. Le Zoloft*, sertraline, possède une action sérotoninergique ; il s'avère un antidépresseur efficace. Le Prozac exerce une action discrètement stimulante, sa demi-vie est longue, ses métabolites sont actifs.
 - Les inhibiteurs mixtes comme l'Effexor ou l'Ixel seront proposés à des posologies supérieures à 100 – 150 mg /jour
 - Les antidépresseurs de première génération :
 - Avantages : efficacité reconnue ; présentation orale et injectable ; dosage plasmatique de certains produits, recul de plusieurs années.
 - Inconvénients : effets secondaires anticholinergiques, alpha adrénergiques et histaminergiques rendant la tolérance moins bonne SURTOUT CHEZ LES SUJETS AGES
 - Dose utile de 100 à 175 mg/j + ou - 25 mg/j.
 - Action du traitement en 21 à 42 jours.
 - Durée du traitement 3 à 6 mois ; taux plasmatique efficace 50 à 150 ng/ml (amitriptyline, clomipramine, imipramine).
- Laroxyl* cp à 25 ou 50 mg, forme injectable. Anafranil* cp à 25 ou 75 mg, forme injectable, prescription plutôt nocturne. Surmontil*, cp 25 ou 100 mg ; Prothiaden* 25 ou 75 mg ; Tofranil* 10 à 25 mg, forme injectable.
- La voie injectable n'assure pas une efficacité supérieure. Elle médicalise la prise en charge et implique la certitude de la prise médicamenteuse.

2) Les dépressions anxieuses ou agitées

- Miansérine*, cp à 30 mg 2 à 3 cp/j ou 60mg 1 à 2 cp/j, exerce une sédation, une prise de poids, une demi-vie longue. Le NORSET* paraît avoir un spectre comparable mais avec une meilleure tolérance.
- Surmontil*, cp à 50 ou 100 mg, action sédative, SUSCEPTIBLE d'être utilisé comme hypnotique.
- Laroxyl cp à 25 mg ou 50 mg .

3) Les dépressions inhibées ou ralenties

- Elles peuvent bénéficier d'Effexor ou du Vivalan. Le- Tofranil* 50 à 100 mg, possède une action stimulante mais chez quelques sujets effet inverse de sédation ; 2 à 4 cp/j.
- IMAO (Marsilid*) : dépression chez des sujets psychasthéniques, avec hypersomnie ou crises d'anxiété, nécessité d'un régime pauvre en tyramine et interdiction d'une association aux tricycliques. La Moclamine* 3cp/j à 4 cp/jour représente l' IMAO de 2^e génération ou "réversible". Elle ne possède pas ou peu d'interaction avec la tyramine.

4) Les dépressions sans symptôme cible émergent

- Le traitement en première intention d'un trouble de l'humeur s'effectue par un antidépresseur sérotoninergique type seropram*, zoloft* floxyfral* , deroxat*; prozac*. La posologie varie de 1 à 2 comprimés par jour. Ce traitement exerce des effets contre les attaques de panique et réduit certains symptômes obsessionnels et compulsifs .Cependant dans les troubles obsessionnels et compulsifs des posologies de 2 à 3 comprimés (40 à 60 mg) peuvent être utiles
- Vivalan* 100 mg, dose journalière de 300 à 500 mg/j, forme injectable, 2 à 3 cp/j car sa demi-vie est courte. Peu d'effets secondaires excepté des gastralgies et des nausées. Une forme retard le Vivalan 300 mg LP.
- Les dépressions anxieuses bénéficieront de Deroxat * ou d'Effexor *

5) Aspects pratiques de la mise en route du traitement

- L'examen clinique doit rechercher une comitialité, une instabilité tensionnelle, un glaucome, un adénome prostatique, un trouble du rythme cardiaque.
 - Les examens biologiques et paracliniques doivent vérifier l'état hépatique, rénal, l'E.C.G., la FNS.
 - Le début du traitement nécessite une faible dose, l'augmentation s'effectue par paliers de 3 à 4 jours.
 - L'état d'équilibre est atteint après 10-15 jours de pleine dose thérapeutique.
 - Certains effets secondaires surviennent habituellement ; il est bon d'en prévenir les patients et de leur indiquer des "petits moyens" permettant de ne pas alourdir la prescription de correcteurs plus ou moins utiles. La sécheresse buccale et la constipation nécessitent une hydratation fractionnée, avec des boissons astringentes et peu sucrées. L'exercice physique et les régimes riches en fibres améliorent le transit. L'hypotension orthostatique disparaît spontanément en 10 à 15 jours ; précautions au lever, parfois apporter un supplément en NaCl.
 - L'association d'un anxiolytique peut être utile dans les formes anxieuses et inhibées pour éviter le phénomène de levée de l'inhibition. Mais cette association nécessaire dans la mélancolie , dans les dépressions moins graves facilite une tentative de suicide ,elle est donc moins nécessaire avec les inhibiteurs de la recapture de la serotonine
- 6°) La surveillance d'un traitement antidépresseur
- Les antidépresseurs agissent sur l'humeur au bout de trois semaines. L'amélioration subjective du patient avant ce délai est due à une action périphérique sur l'insomnie, sur l'agitation ou sur l'anxiété provoquant un "mieux- être" rapide. Si aucune efficacité n'intervient au bout de trois semaines, revoir les éléments sémiologiques et augmenter le traitement. En cas d'inefficacité, changer de produit après 1 mois de traitement.

IV - LES DIFFICULTES THERAPEUTIQUES

1) Les sujets âgés

On aura recours en première intention à un antidépresseur sérotoninergique. Le STABLON*, la tianeptine paraît assez utile chez le sujet âgé à des posologies de 2 à 3 comprimés par jour.

2) Les insuffisants cardiaques et les troubles du rythme

Les antidépresseurs peuvent majorer une hyposystolie et provoquer à doses toxiques des troubles de la conduction, flutter, fibrillation, tachycardie. Certains produits exercent peu d'action cardiaque : Vivalan*, Athymil*, Floxyfral*, Prozac*, Deroxat*

3) Les dépressions "chimiorésistantes"

Cette notion de chimiorésistance implique d'avoir éliminé les étapes suivantes.

- a) S'agit-il d'une dépression ?
- b) Le traitement est-il à dose suffisante ?
- c) Est-il pris ?
- d) La durée du traitement est-elle suffisante ?

Certaines schizophrénies dysthymiques ou paranoïa sensibles donnent des tableaux de dépression. Il n'existe aucune corrélation entre la dose ingérée et le taux plasmatique, du fait de variations génétiques dans le métabolisme des antidépresseurs. L'observance médicamenteuse, quand elle paraît aléatoire, doit être discutée avec le patient. Il ne s'agit pas de l'inciter par une invigoration. Il convient d'aborder l'origine de la méfiance par rapport au traitement, d'expliquer et d'annoncer certains effets secondaires sans alarmer, de simplifier le nombre et la prise du traitement, de signaler l'existence d'un délai d'action, de pratiquer si possible un dosage plasmatique de l'antidépresseur.

4) Les dépressions de la psychose maniaco-dépressive avec idées délirantes

Ces dépressions nécessitent une hospitalisation et l'association d'un traitement neuroleptique. Les mélancolies délirantes représentent une indication de sismothérapie.

5) L'abondance des produits antidépresseurs

- Aucune molécule ne possède à ce jour de supériorité antidépressive. Ce sont les effets latéraux ou l'absence d'effets indésirables qui orientent la prescription.
- Le prescripteur doit bien connaître 4 à 5 molécules et les prescrire selon les éléments sémiologiques de son patient.
- Les associations d'antidépresseurs ont le même intérêt que les associations d'antibiotiques ou de digitaliques c'est -à -dire le plus souvent aucun ; l'utilisation d'associations d'antidépresseurs devrait être uniquement hospitalière ; associer deux produits tricycliques n'a aucun intérêt, associer deux produits sérotoninergiques est inutile.

6) La relation médecin-malade

Il ne suffit pas de prescrire un antidépresseur, mais d'instaurer une relation de confiance. Plusieurs patients interrompent leur traitement voire, s'ils se sentent mal soutenus, l'utiliseront à des fins suicidaires. Il convient de revoir et de suivre régulièrement l'effet de la thérapeutique. Une prescription doit être revue avec le patient dans les 4 ou 5 jours qui suivent. Des idées suicidaires, exprimées ou non, doivent être recherchées. Leur importance ou la notion de plan de suicide amèneront à l'hospitalisation.

Il existe une tendance à la surprescription qualitative des antidépresseurs et à la sous prescription quantitative comme prescrire 15 à 20 mg de tricycliques.

7°) L'arrêt du traitement

Il n'existe à ce jour aucun argument clinique ou biologique susceptible d'orienter quant à la durée du traitement après amélioration clinique. Une règle empirique consiste à traiter durant un trimestre et réduire et arrêter durant un autre trimestre pour une dépression peu intense. Pour une dépression sévère 6 mois de traitement seront utiles.

En cas de rechute c'est à dire une décompensation dépressive dans les 6 mois qui suivent un épisode index ou bien de récurrence c'est-à-dire une décompensation plus de 6 mois après l'épisode index, le traitement sera poursuivi 1 à 2 ans.

Référence :

La Déprime, de Jacqueline Michel. Livre de Poche 4096. Editions Stock 1972.

ANXIOLYTIQUES ET HYPNOTIQUES

(177)

Laurent SCHMITT

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES :

- Reconnaître les indications et les contre-indications, et indiquer les modalités de prescription, de surveillance et d'adaptation thérapeutique, ainsi que les modalités d'arrêt des anxiolytiques.
 - Diagnostiquer et traiter un sevrage aux benzodiazépines.
-

PLAN

LES REPERES SEMIOLOGIQUES DE LA PRESCRIPTION

- 1°) Définition de l'anxiété, de l'angoisse, de l'attaque de panique
- 2°) Les frontières de l'anxiété et de l'angoisse
 - a) L'angoisse somatique.
 - b) Angoisse et dépression.
 - c) Les angoisses psychotiques.
- 3°) Le choix d'une prescription

II - CARACTERISTIQUES PHARMACOCHEMISTIQUES DES ANXIOLYTIQUES

- 1°) Famille d'anxiolytiques
- 2°) L'action centrale des benzodiazépines
- 3°) Anxiolytique à vie courte-intermédiaire ou longue

III - LES INDICATIONS DES ANXIOLYTIQUES

- 1°) L'anxiété primitive
- 2°) L'anxiété d'autres affections psychiatriques
- 3°) L'alcoolisme en phase de sevrage aigu ou subaigu (DT et pré-DT)
- 4°) Les indication somatiques
- 5°) Les contre-indications

IV - ASPECTS PRATIQUES ET DIFFICULTES THERAPEUTIQUES

- 1°) Choix d'une benzodiazépine
 - 2°) Association de BZD
 - 3°) Durée et arrêt du traitement
 - 4°) Le syndrome de sevrage aux BZD comprend :
 - 5°) La potentialisation avec l'alcool, les perturbations de la vigilance, les risques en cas de conduite
 - 6°) Effets teratogènes
 - 7°) Intoxication volontaire
 - 8°) La banalisation
-

Un français sur six a consommé des anxiolytiques au cours de l'année précédente. Le terme d'anxiolytique, médicament traitant les manifestations psychiques et somatiques de l'anxiété pathologique doit être préféré à celui plus vague de tranquillisant. Il existe plusieurs molécules chimiques synthétisées dotées d'une action anxiolytique réparties en quatre familles : **les benzodiazépines, les carbamates, les pipérazines et les alcools**. Certains neuroleptiques, antidépresseurs ou bêta bloquants possèdent à faible dose une action d'anxiolyse; La famille des benzodiazépines (BZD) domine par le nombre de ses produits et la relative sécurité dans son emploi. Le groupe de BZD possède quatre actions :

- 1) l'anxiolyse
- 2) l'effet sédatif et hypnotique
- 3) l'action anticonvulsivante
- 4) l'activité myorelaxante.

Cette recherche débouche sur des médicaments agonistes partiels des récepteurs aux benzodiazépines.

LES REPERES SEMIOLOGIQUES DE LA PRESCRIPTION

1°) Définition de l'anxiété, de l'angoisse, de l'attaque de panique

a) L'anxiété se définit comme un sentiment indéfinissable d'insécurité, d'attente d'un danger ou effroi devant "ce qu'il va arriver" elle peut être aigue lors d'un stress , d'une contrariété ou bien chronique .

b) L'angoisse est un trouble physique dont l'expression est variable : sensation d'étouffement, boule pharyngée, hypersudation, flush, paresthésies, faiblesse des membres inférieurs, vertiges.

c) Les attaques de panique ou crises aiguës d'angoisse se traduisent par une période aiguë d'angoisse, limitée à quelques minutes ou heures, où s'associent plusieurs des symptômes de l'angoisse ; elles peuvent se compliquer de phobies. Les attaques de panique s'opposent à l'anxiété généralisée, plus durable.

L'anxiété est un phénomène psychologique normal. Elle devient pathologique par son intensité, par une apparition dans des circonstances anodines, par des comportements d'évitement, de repli. On oppose anxiété momentanée (trait) et anxiété permanente ou état.

2°) Les frontières de l'anxiété et de l'angoisse

a) **L'angoisse somatique**. Certaines affections, infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, crises d'asthme, hypoglycémie, aura épileptique s'accompagnent et s'intriquent avec l'angoisse. Certaines situations de conflit, de stress permanent engendrent des pathologies ulcéreuses ou colitiques soulagées par les anxiolytiques.

b) **Angoisse et dépression**. Les frontières apparaissent peu tranchées entre les états anxieux dont la durée engendre un syndrome dépressif et les états dépressifs associés à de l'anxiété. Il faut rechercher les éléments inauguraux : d'abord l'anxiété ou la tristesse ? Il faut apprécier dans ce tableau la part respective et l'importance de chaque élément.

c) **Les angoisses psychotiques** : sentiment d'angoisse avec idées d'irréalité, d'étrangeté, de dépersonnalisation, hallucinations cenesthésiques surviennent lors des décompensations aiguës, comme les bouffées délirantes ou les réactivations d'une schizophrénie ou de psychoses chroniques. Elles relèvent parfois d'un anxiolytique et plus spécifiquement d'un traitement antipsychotique.

3°) Le choix d'une prescription

Ce choix doit s'évaluer par rapport à l'indication d'une psychothérapie, d'un soutien psychologique, d'une relaxation ou d'une thérapie comportementale de désensibilisation. Il faut reprendre les circonstances de déclenchement, les facteurs événementiels ou de personnalité favorisante, et adapter le choix du traitement à la personnalité et aux souhaits du patient (réflexion sur les origines de l'angoisse ou suppression immédiate du symptôme). L'existence d'une référence médicale opposable en matière d'anxiolytique

implique de ne jamais associer deux benzodiazépines et de limiter à 12 semaines, 4 semaines pour les hypnotiques, leur prescription.

Dans ce contexte la mention "R" indiquée sur l'ordonnance indique que la prescription fait l'objet d'une référence médicale opposable.

II - CARACTERISTIQUES PHARMACOCHEMISTIQUES DES ANXIOLYTIQUES

1°) Famille d'anxiolytiques

Les carbamates sont représentés essentiellement par le méprobamate Equanil* ; les piperazines par l'Atarax*, et les alcools par le Tredum*. Les benzodiazépines constituent la famille la plus importante. Il existe deux classifications des benzodiazépines. L'une chimique distingue les 1-5, 3-4, triazolo ou thienobenzodiazépines. Cette classification s'intéresse au retentissement de la structure moléculaire et des substituants sur l'activité anxiolytique. Une classification plus récente étudie le récepteur aux benzodiazépines du système nerveux central couplé au récepteur au GABA. Les benzodiazépines sont essentiellement des agonistes de ce récepteur ; il existe des agonistes partiels dotés d'une activité anxiolytique sans dépendance physique, des antagonistes représentés par les substances d'éveil utilisées en anesthésiologie : flumazenil Anexate*.

2°) L'action centrale des benzodiazépines

Les benzodiazépines se fixent sur leur récepteur. Ce récepteur est couplé au récepteur au GABA et à un canal au Cl⁻. La fixation d'une BZD active le GABA et la traversée par l'ion Cl⁻ de la membrane cellulaire. La potentialisation par les BZD du GABA entraîne trois effets : l'action anticonvulsivante, myorelaxante et une modulation de la neurotransmission noradrenergique et sérotoninergique impliquée dans les systèmes d'hyper éveil, source d'anxiété. La traversée de la barrière hémato-encéphalique est rapide et la durée d'action est conditionnée par deux paramètres : la demi-vie du produit et la lipophilie qui conditionne l'importance de la fixation sur le SNC.

3°) Anxiolytique à vie courte-intermédiaire ou longue

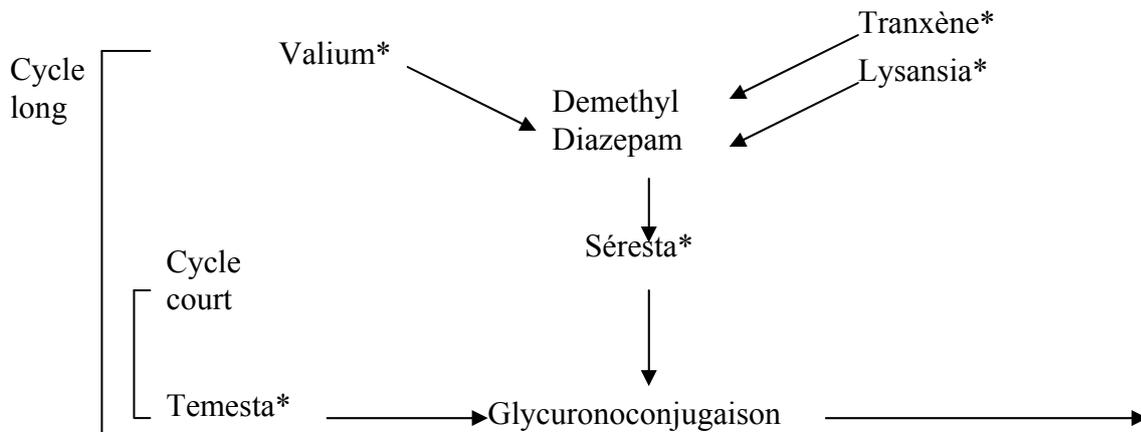
De nouveaux anxiolytiques exercent une action sérotoninergique. Ils sont dépourvus d'effet sédatif ou anticonvulsivant. Il s'agit de la buspirone : Buspar* cp à 10 mg ; 1/2 à 1 comprimé 3 fois par jour.

DEMI-VIE	NOM DU PRODUIT	PRESENTATION	POSOLOGIE
Courte 2 -15 h	CLOTIAZEPAM-Veratan OXAZEPAM - Seresta**	Cp 10 mg Cp 10 - 50 mg	10 - 30 mg/j 30 - 100 mg/j
DEMI-VIE Intermédiaire 15 - 30 h	ALPRAZOLAM -Xanax* LORAZEPAM - Temesta* CLOBAZAM - Urbanyl*	Cp 0,25-0,50 mg Cp 1 - 2,5 mg Cp 5-10 ou 20 mg	1 à 3 g/j 3 à 7,5 mg
DEMI-VIE Longue 30h - 100 h	PRAZEPAM -Lysanxia* DIAZEPAM - Valium* LOFLAZEPATE -Victan * CLORAZEPAM- Tranxène*	Cp 10 mg - 20 mg Cp 2-5 - 10 mg Cp 2 mg Cp 5 -10 - 50 mg	30 mg 4 - 6 mg

- l'administration intramusculaire du Valium* entraîne une résorption irrégulière moins complète que celle réalisée par voie. Ceci du à la fixation sur les protéines musculaires.

Dans les pays anglo-saxons les benzodiazepines font l'objet de vives critiques concernant la dépendance, les troubles de la vigilance, les troubles de l'attention et de la mémoire. Aux doses usuelles les troubles mnésiques concernent plus la mémoire implicite qu'explicite.

- le métabolisme des benzodiazépines au niveau hépatique comprend des oxydations (déméthylation et hydroxylation) donnant des métabolites actifs ; et secondairement une glycuronoconjugaison donnant des composés inactifs éliminés dans les urines.



Chez les insuffisants hépatiques ou rénaux, l'emploi de molécules à cycle court type Temesta* ou Seresta* doit être préféré. Leur métabolisme est bref. Elles sont soumises à glycuronoconjugaison.

III - LES INDICATIONS DES ANXIOLYTIQUES

1°) L'anxiété primitive

Sous la forme d'une anxiété généralisée flottante. Les facteurs de réponse au traitement sont les suivants :

- symptomatologie anxieuse récente
- phénomènes somatiques musculaires ou de tension marqués
- faible nombre et efficacité des traitements antérieurs
- attitude favorable pour une chimiothérapie
- personnalité stable, intelligence verbale.

Dans l'**anxiété généralisée** la durée du traitement ne devrait pas excéder un mois; en cas de persistance d'anxiété ,on discutera un antidépresseur de la famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine comme le deroxat*ou le seropram* une psychothérapie, des séances de relaxation devraient compléter ou remplacer la prescription d'anxiolytique.

Dans les **troubles paniques** ,en dehors de l'attaque de panique isolée, les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine s'avèrent plus efficaces que les anxiolytiques. L'Alprazolam aurait une efficacité antipanique spécifique.

2°) L'anxiété d'autres affections psychiatriques

Dans les **crises existentielles**, avec composante thymique, il apparaît utile dans un premier temps de prescrire un anxiolytique.

Dans les **états mélancoliques**, les anxiolytiques ne sont indiqués pour réduire le risque suicidaire de la "levée de l'inhibition" que si la composante anxieuse est MAJEURE , car à faible posologie les anxiolytiques peuvent engendrer une désinhibition . Cette désinhibition, dangereuse elle-aussi, nécessite une prescription à posologie assez forte et sédative si l'on doit prescrire un anxiolytique.. Les antidépresseurs exercent une action d'abord sur l'inhibition motrice ; ceci donne au patient la capacité de réaliser ses idées suicidaires qui ne disparaîtront qu'ensuite .

Lors des **états psychotiques**, les anxiolytiques peuvent réduire la prescription de neuroleptiques et aider à réduire certains "états d'agitation". Cette indication outre le Témesta* ou le Sereta* on peut utiliser le Rivotril*

3°) L'alcoolisme en phase de sevrage aigu ou subaigu (DT et pré-DT)

4°) Les indication somatiques

- BZD exercent une action anticonvulsivante : état de mal épileptique, petit mal, absences.
- En anesthésiologie, en tant que prémédication.
- Dans les contractures séquellaires d'atteintes neurologiques ou traumatiques.

5°) Les contre-indications

- Absolues : insuffisance respiratoire, myasthénie.
- Relatives : grossesse, insuffisances hépatique, rénale, antécédents de pharmacodépendance.

IV - ASPECTS PRATIQUES ET DIFFICULTES THERAPEUTIQUES

1°) Choix d'une benzodiazépine

Le choix peut être guidé par des considérations pharmacocinétiques, selon la durée d'action du métabolite, selon l'état hépatique ou rénal du sujet. Au long cours toutes les BZD sont équivalentes. Dans les attaques de panique on prescrira un tranxène*50mg ou un valium*10mg ou temesta* 2.5mg Dans les troubles panique beaucoup préfèrent une prescription d'un inhibiteur de la récapture de la sérotonine ISSR, d'Effexor* 37.5 ou 50 mg ou de 75 à 100 mg d'antidépresseurs tricycliques. Certains sujets présentent une sensibilité individuelle pour une BZD donnée ; la plupart du temps ces phénomènes sont subjectifs.

2°) Association de BZD

Mis à part la prescription d'un hypnotique au coucher, il n'existe aucune justification à l'association de deux BZD, comme l'indique la R.M.O.

3°) Durée et arrêt du traitement

Trop souvent la prescription d'un anxiolytique paraît **intemporelle**; Aucune notion de durée de traitement n'intervient. Après 6 à 8 semaines de traitement la posologie doit être réduite par palier et si possible interrompue ; en cas d'arrêt trop rapide peuvent apparaître des phénomènes de sevrage. Il faut dès le début de la prescription avertir le patient d'une durée de quelques semaines et l'informer des actions d'une relaxation, d'une activité physique, d'une psychothérapie

4°) Le syndrome de sevrage aux BZD comprend :

- 1) des manifestations cliniques mineures ; des troubles du sommeil, une dysphorie ; des somatisations, crampes, troubles du transit ; des signes neuro-végétatifs, des sensations vertigineuses, des anomalies de la perception sensorielle.
- 2) les manifestations cliniques majeures peuvent être des attaques de panique, des fasciculations, des contractures musculaires, des crises comitiales, et sur le plan psychologique: état d'agitation avec anxiété, état dépressif. La meilleure attitude concerne la réduction par palier progressif du traitement.

5°) La potentialisation avec l'alcool, les perturbations de la vigilance, les risques en cas de conduite doivent être indiqués au sujet. Les associations avec d'autres sédatifs doivent être prudentes. Certains toxicomanes potentialisent leurs drogues par des benzodiazépines qui les aident à « planer » comme le rohypnol*, le temesta* ou le rivotril*. Les interactions d'antagonisme, notamment avec la caféine, peuvent expliquer certaine inefficacité des BZD, de rares excitations paradoxales ont été décrites associées à l'alcool en général.

6°) Effets teratogènes

L'usage des BZD devrait être évité durant le premier trimestre de la grossesse ; certaines études ont rapporté l'apparition de fentes palatines, de bec de lièvre chez des enfants de mère sous BZD.

7°) Intoxication volontaire

Les BZD représentent la cause la plus fréquente des intoxications volontaires à but suicidaire. Les cas de décès sont rares. Les décès apparaissent liés soit au toxique associé, soit à un état physique précaire. Le flumazénil ,Anexate* ,antagoniste spécifique des BZD apporte un traitement des troubles de la vigilance liées aux intoxications volontaires.

8°) La banalisation

La ritualisation de la prise d'un "petit tranquillisant "est nocive. Tout traitement anxiolytique doit être réévalué au bout d'un mois d'où la règle de ne pas prescrire pour une durée supérieure. Le reconduire sans chercher à le diminuer ou à l'arrêter revient à induire une dépendance.Pour l'éviter on posera régulièrement des questions sur la tension intérieure, les ruminations de pensées ,les somatisations, les peurs et les inquiétudes ;si ces symptômes diminuent on réduira très progressivement les benzodiazépines pour les arrêter

HYPNOTIQUES

(177)

Laurent SCHMITT, Christophe ARBUS

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES :

- Reconnaître les indications et les contre-indications, et indiquer les modalités de prescription, de surveillance et d'adaptation thérapeutique, ainsi que les modalités d'arrêt : des hypnotiques.
-

PLAN

- I - REPERES SEMIOLOGIQUES DEVANT UNE INSOMNIE**
 - II - CARACTERISTIQUES PHARMACOCHEMISTIQUES DES HYPNOTIQUES**
 - III - INDICATION ET PRATIQUE**
-

I - REPERES SEMIOLOGIQUES DEVANT UNE INSOMNIE

- L'insomnie d'endormissement, l'insomnie du milieu de nuit due à des réveils multiples, l'insomnie du matin avec réveil matinal précoce représentent les insomnies les plus fréquentes.

- Les insomnies peuvent être brèves et circonstancielles, épisodiques, souvent liées à une cause psychologique, longues et durables notamment en cas d'horaires alternant 3 x 8 heures.

- Quatre causes majeures d'insomnie doivent être systématiquement recherchées :

- 1) Une mauvaise hygiène du sommeil : hypervigilance ou activité sportive vespérale ;
- 2) Une pathologie mentale dépressive, anxieuse, délirante ou un alcoolisme ;
- 3) **des stress psychosociaux**, des événements traumatiques ;
- 4) une atteinte spécifique du sommeil nécessitant des investigations électroencéphalographiques : apnées du sommeil.

Les principales causes d'insomnies

Il apparaît que les causes les plus courantes d'insomnie sont psychologiques, puis somatiques, puis liées à des mauvaises habitudes de vie ou à un environnement difficile.

Les hypnotiques réduisent l'activité du système d'éveil, provoquent un retard d'apparition du sommeil paradoxal, augmentent le sommeil lent profond. Il s'agit d'une action dose dépendante.

1 Ruminations mentales	18%
2 Tension psychique	15%
3 Hyperstimulation nocturne	10%
4 Douleurs articulaires	6%
5 Miction nocturne	6%
6 Céphalées	4%
7 Digestion difficile	2%
8 Bruit - lumière	15%
9 Ronflement	7%
10 Changement	
11 Repas pléthorique	4%
12 Excès de café	2%
13 Excès d'alcool	2%
14 Rythme modifié	2%

II - CARACTERISTIQUES PHARMACOCHEMISTIQUES DES HYPNOTIQUES

Nous ne citerons ni les barbituriques, actuellement abandonnés dans cette indication, ni les neuroleptiques sédatifs, ou les antidépresseurs parfois utilisés comme hypnotiques. Tout sujet ronfleur et plethorique doit faire l'objet d'une recherche d'apnées du sommeil qui contre-indiquent l'usage de benzodiazepines.

DEMI-VIE courte < 10H	oxazepam-Seresta* loprazolam-Havlane* Zolpidem-Stilnox*	0,15 mg 10-50 mg 10 mg
DEMI-VIE moyenne < 18H	Lormetazepam-Noctamide* Zopiclone-Imovane*	1 mg 7,5 mg
DEMI-VIE longue < 24H	flunitrazepam-Rohypnol* nitrazepam-Mogadon*	1 mg

III - INDICATION ET PRATIQUE

1°) Un hypnotique doit être prescrit sur une courte durée de temps. Parfois il est plus utile d'associer un anxiolytique à dose filée sur quelques jours, ou un antidépresseur d'action sédatif. Dans la pratique pour une insomnie ponctuelle ou circonstancielle on utilisera en première intention du stilnox* ou de l'imovane* 1cp au coucher. . L'association de deux hypnotiques est proscrite par les R.M.O. Cette prescription ne doit pas dépasser un mois à (deux semaines pour l'Halcion*).

2°) Certains auteurs conseillent, au bout d'une semaine, de réduire la posologie de moitié, puis une semaine après de moitié de nouveau, afin d'éliminer les insomnies rebonds et d'éviter une dépendance aux hypnotiques.

3°) Les antidépresseurs sédatifs(Norset*, Athymil*, Laroxyl*, Surmontil*) représentent une bonne solution alternative pour des posologies de 25mg pour le Norset, de 30mg d'athymil et de 25 à 50 mg de laroxyl ou de surmontil* en gouttes éventuellement.

4°) Les tisanes (Santane N9, euphytose passionnal), traitements homeopathiques et la relaxation gardent tout leur intérêt.

**ANTIPSYCHOTIQUES ET NEUROLEPTIQUES :
5 QUESTIONS A SE POSER**

(177)

Laurent SCHMITT, Christophe ARBUS

OBJECTIF PEDAGOGIQUE :

- Adapter la prescription de psychotropes chez les malades à risque majoré.
-

PLAN

I - LE CHOIX DU PRODUIT ET DU DOSAGE

II - LE CHOIX DE L'INDICATION

III - LA TOLERANCE AU TRAITEMENT

IV - LES EFFETS INDESIRABLES : TOXIQUES, LES CONTRE-INDICATIONS

Effets indésirables

Les effets toxiques.

Les contre-indications relatives sont :

Les associations médicamenteuses à éviter

**V - LA CONDUITE PRATIQUE DU TRAITEMENT : CHOIX DU PRODUIT, DUREE,
ASSOCIATIONS**

Le choix du produit

La durée du traitement

Les associations de neuroleptiques

. Les Antipsychotiques récents ou neuroleptiques "Atypiques" agissent sur la voie sérotoninergique au niveau des récepteurs 5 HT 2a et sur la voie dopaminergique ,récepteurs D 2 et D3 . Ces produits respectent mieux les fonctions d'attention,de concentration et de mémoire ;ils entraînent moins d'effets extra pyramidaux,ils gardent une action importante sur les symptômes délirants,hallucinatoires,la désorganisation psychique ,la dissociation ,les troubles du comportement.Ainsi les antipsychotiques agissent sur 5 dimensions cliniques que sont :les symptômes positifs (délire,hallucination ,désorganisation), les symptômes négatifs (retrait,inhibition ,émoussement affectif ,anhédonie,),les symptômes dépressifs,les symptômes cognitifs (attention,concentration et mémoire) et la qualité de vie. Parmi ces produits il faut citer le Risperdal* (risperidone), le Zyprexa*(olanzapine), le Leponex*(clozapine) et le Solian*(amisulpride) .Les antipsychotiques améliorent les symptômes positifs et déficitaires des schizophrénies ,agissent sur les délires structurés des psychoses paranoïaques et sur les éléments délirants des mélancolies.

Les neuroleptiques ,produits plus anciens,n'agissent que sur la voie dopaminergique sur les récepteurs D1,D2 ,D3 de la

dopamine. Le blocage de ces récepteurs entraîne les 3 actions les plus utiles en clinique : action sédatrice face aux états d'agitation : action antidélirante et anti-hallucinoïde ; cette action s'exerce sur les récepteurs situés sur les voies mésocorticales et mésolimbiques des systèmes dopaminergiques. L'action sur le système nigrostriatal explique les syndromes extra-pyramidaux ; celle sur les voies tubéro-infundibulaire rendrait compte des effets d'aménorrhée-galactorrhée des neuroleptiques. Les neuroleptiques d'action immédiate ou standard, peuvent avoir leur action prolongée. On utilise une estérification avec un acide gras qui donne un produit qui va se lyser progressivement après injection intra-musculaire. La libération s'effectue en 15 à 30 jours selon l'acide gras utilisé. Les puissances d'action des neuroleptiques sont inégales. Les moins puissants sont le largactil* ou le melleril*, les plus puissants sont le pimozide orap*, la fluphénazine ou moditen*. Cette puissance s'explique par le degré d'affinité in vitro pour les récepteurs D2 et par l'efficacité clinique lors de la comparaison de plusieurs produits et de plusieurs dosages.

I - LE CHOIX DU PRODUIT ET DU DOSAGE

En première intention on prescrit actuellement un **antipsychotique**.

Le Risperdal* existe en comprimés de 1 ,2 ,et 4 mg.Le Zyprexa se présente en gélules de 5 ,7.5 et 10 mg .Le Leponex possède des présentations à 25 et 100 mg .Enfin le Solian* se présente à 100,200 ,400mg .Au long cours les ANTIPSYCHOTIQUES exercent une action comparable même si pour certains sujets un produit s'avère plus efficace qu'un autre.Lors d'un premier épisode psychotique se manifestant par une bouffée délirante,ou bien un retrait,un repli associé à des éléments hallucinatoires ou délirants ,il faut privilégier un antipsychotique à des posologies d'environ 4à 6 mg pour le Risperdal* , de 7.5 à 12 mg pour le Zyprexa* et de 400 mg pour le Solian*.En cas d'efficacité partielle ou d'inefficacité ,il convient d'augmenter la posologie mais en vérifiant bien l'observance du sujet.

Les neuroleptiques

. Il est souvent utile de choisir une molécule pouvant être ultérieurement prescrite sous une forme retard

<i>Standard</i>	<i>Retard</i>	<i>Durée</i>
1. Fluphénazine Moditen*	Modecate*	21-30jours
2. Flupentixol Fluanxol*	Fluanxol retard	20-28 jours 1ml = 20 mg
3. Pipotiazine Piportil*	Piportil retard L4	1ml = 25 mg 28 jours
4. Halopéridol Haldol*	Haldol decanoas 1 ml = 50 Mg	21-28 jours
5. Clopixon*	Clopixon ASP 1 ml = 50 mg 1 ml = 100 mg Clopixon action prolongée 1 ml = 200 mg	2 à 4 jours 21-28 jours
6. Penfluridol Semap	comprimé 20 mg	1 semaine

Dans les états psychotiques aigus 10 à 40 mg de ces produits sont nécessaires. On sait que 2 à 3 mg de produit incisif équivalent à 100 mg de chlorpromazine (Largactil*) et que le traitement d'un état psychotique nécessite l'équivalent de plus de 400 mg de chlorpromazine.

Dans les états chroniques, en phase de rémission 1 à 2 ml d'un produit retard suffisent. Le passage d'une forme orale à une forme retard nécessite des doses plus élevées de produit retard lors de la transition 3 à 4 ml durant 3 à 4 mois.

Les produits sédatifs : ont en règle générale une action psychotique plus modeste, et suscitent outre la sédation, des hypotensions orthostatiques :

Thioridazine Melleril* ; Lévomépromazine Nozinan*, Cyamémazine, Tercian*. Ces produits se prescrivent le plus souvent en fin de journée, dans un but de sédation dans les états de subagitation.

Les produits intermédiaires ont une puissance d'action et une activité polyvalente : Loxapine, Loxapac*. Le Solian 100 ou 200 mg serait désinhibiteur à faible dose et antipsychotique à forte dose, 400 à 600 mg par jour.

La Clozapine, Leponex* se prescrit dans les schizophrénies résistantes. Le risque d'agranulocytose, 1%, oblige à une vérification hebdomadaire de la FNS. Les posologies oscillent entre 300 et 600 mg par jour.

II - LE CHOIX DE L'INDICATION

Les états aigus regroupent 5 situations fréquentes.: Tels les états inauguraux, les bouffées délirantes, les décompensations initiales d'une schizophrénie, les accès maniaques, les syndromes confusionnels.

Dans l'urgence, le Loxapac* entre 50 et 200 mg éventuellement renouvelable, le Tercian entre 50 et 150 mg ou l'halopéridol Haldol* peuvent être administrés per os ou par voie intramusculaire, 1 à 3 injections quotidiennes sont nécessaires dans les 2 premiers jours chez les sujets refusant d'accepter un traitement per os. En cas d'acceptation du traitement la voie orale sera systématiquement privilégiée. Un anticholinergique, artane*, lepticur* ou parkinane*, évite les dyskinésies aiguës ou les syndromes extrapyramidaux extrêmement pénibles pour les patients.

Le Clopixon* (acetate de Zuclopentixol) possède une forme semi lente dont l'action s'exerce sur 2 à 4 jours. Il permet le contrôle d'états d'agitation ou d'états hallucinatoires 50 à 200 mg (1 à 4 mg) en une seule injection IM.

Les états subaigus : il s'agit de patients connus pour un état psychotique et éprouvant une décompensation. Il faut utiliser des doses un peu plus élevées de Risperdal* près de 8 mg, de Zyprexa 10 à 15 mg ou de Solian de 400 à 600 mg et lutter contre l'angoisse ou l'agitation par des benzodiazépines. Les états schizophréniques, les psychoses paranoïaques, les délires systématisés peuvent se réactiver et donner des tableaux de psychose aiguë.

Les traitements de maintien au long cours : ces traitements poursuivent 2 buts : éviter une rechute sévère ; réduire une majoration de la psychopathologie. Ils assurent une ouverture psychothérapique, une insertion sociale. Ces traitements de maintien sont assurés soit par une dose standard quotidienne d'antipsychotique, la plus faible possible assurant une efficacité pour un sujet donné, soit par une injection mensuelle de neuroleptique retard, avec vérification du taux plasmatique de neuroleptique, si ceci est possible.

Les indications annexes de neuroleptiques : il s'agit des troubles du comportement, de l'agitation et de l'agressivité, ... les troubles du caractère des oligophrènes, des déséquilibrés, des mouvements anormaux choréo-athétosiques, balliques, trémulations, dyskinésies. Des produits à action neuroleptiques sont prescrits : dans les colopathies fonctionnelles, les vomissements, l'alcoolisme, le syndrome de Meige

III - LA TOLERANCE AU TRAITEMENT

Il existe 5 aspects à envisager, liés aux effets secondaires extrapyramidaux des neuroleptiques, ou à leur action neuropsychique.

1) La mise en route du traitement s'accompagne parfois de dyskinésies aiguës ou de dystonies, sensations de crampe, torsion, crises oculogyre, protractile linguale, torticolis. Ces crises cèdent lors d'une injection d'un anticholinergique, Artane, Lepticur. Bien que l'on insiste pour ne pas associer d'emblée un anticholinergique sa prescription améliore la tolérance or les patients sont souvent méfiants lors d'une première prescription et une bonne tolérance améliorera le suivi.

2) Les effets minimes de la neuroleptisation sont souvent méconnus : tremblement, fin des extrémités, micrographie, discrète rigidité. Quand ces signes sont marqués pour de faibles doses d'antipsychotiques ou de neuroleptiques, ils imposent soit un correcteur anticholinergique, soit une réduction de la dose de 10 à 25%. Les signes de Parkinsonisme : responsable du caractère figé. On note une hypertonie axiale et périphérique, une akathisie besoin impérieux de bouger, sentiment d'irritabilité et d'inconfort.

3) Les dyskinésies tardives : buccofaciales, manuelles ou touchant le pied ont une fréquence de 15 à 20 %. Elles apparaissent au-delà des premières années de traitement et ont été attribuées à une hypersensibilité de dénervation. A ce titre l'augmentation de la dose de neuroleptique qui les fait disparaître dans un premier temps, les augmente secondairement. Il est utile de réduire la dose de neuroleptique de 10 % par mois et de s'aider de benzodiazépines peu sédatives.

4) Les effets neuropsychiques comprennent le syndrome d'inertie passivité et les dépressions émergentes sous neuroleptiques dont l'origine exacte est imprécise. Ils justifient parfois la prise d'antidépresseur à dose moyenne.

5) Les antipsychotiques peuvent allonger l'espace QT et être responsables de troubles du rythme cardiaque .Au niveau métabolique, plusieurs induisent des prises de poids, des troubles du métabolisme du glucose ,une majoration des triglycérides et du cholestérol par leur action sur les récepteurs histaminergiques H1 ou sérotoninergiques 5HT2 .

IV - LES EFFETS INDESIRABLES : TOXIQUES, LES CONTRE-INDICATIONS

Effets indésirables : ils sont nombreux, à l'origine de prise de poids, de cholestase, de photo-sensibilisation, de galactorrhée. Les troubles de la crase sanguine peuvent expliquer les phlébothromboses sous neuroleptiques ; les hypotensions orthostatiques se rencontrent plus souvent avec les neuroleptiques sédatifs. Ces effets indésirables expliquent la mauvaise observance du traitement chez certains patients. De rares hépatites ou agranulocytoses incitent à vérifier après quelques semaines la formule sanguine, les transaminases, les phosphatases alcalines.

Les effets toxiques sont dominés par le syndrome malin des neuroleptiques. Le système malin associe : un syndrome extrapyramidal grave. Une hyperthermie des perturbations

tensionnelles respiratoires avec parfois un trouble de la vigilance. Enfin sur le plan biologique une leucocytose, une élévation des CPK et des LDH. Le traitement d'un syndrome malin impose :

- 1) l'arrêt absolu de tout neuroleptique chez un individu fébrile
- 2) le transfert dans un service de réanimation
- 3) la prescription d'un agoniste dopaminergique type dantrolène ou bromocriptine.

Les contre-indications relatives sont :

- 1) la maladie de Parkinson du fait d'une augmentation de la symptomatologie extrapyramidale,
- 2) les glaucomes à angle fermé,
- 3) l'épilepsie dont les crises peuvent être majorés,
- 4) Les insuffisances hépatiques et rénales,
- 5) Les insuffisances respiratoires du fait d'une dépression respiratoire,
- 6) Les sujets âgés dont la sensibilité à l'action pharmacologique est accrue.

Les associations médicamenteuses à éviter sont la thioridazine avec la quinidine ; l'halopéridol avec le lithium responsable d'une toxicité neurologique dans de rares cas ; le café et le thé réduisent l'activité neuroleptique ; l'association de neuroleptique et de métoclopramide peut susciter des dystonies aiguës ; le melleril* et le nozinan* sont des inhibiteurs des cytochromes P2D6 et vont réduire la clairance des médicaments métabolisés par cette voie, ceci est important chez les sujets agés et poly-médiqués..

V - LA CONDUITE PRATIQUE DU TRAITEMENT : CHOIX DU PRODUIT, DUREE, ASSOCIATIONS

Le choix du produit : aucun ANTIPSYCHOTIQUE n'a fait la preuve d'une quelconque supériorité en matière d'efficacité thérapeutique sur les psychoses en général ou un groupe de symptômes définis en particulier. Cependant, pour un individu donné, une molécule peut avoir une efficacité meilleure qu'une autre. Les nouveaux neuroleptiques Zyprexa*, Risperdal*, Solian*, Leponex* exercent moins d'effets extrapyramidaux. Si l'usage du leponex impose une indication hospitalière stricte et un contrôle de la formule hématologique; Le risperdal* 2 ou 4 mg à 1 ou 2 comprimés par jour aurait une bonne tolérance et un effet antidéficitaire net comme le Zyprexa entre 7.5 et 10 mg ou le Solian

La durée du traitement apparaît souvent longue, elle peut se justifier plusieurs années. Elle peut être assurée par un traitement injectable, ceci d'autant plus que l'observance paraît incomplète ou douteuse. Le thérapeute doit résister à la pression du malade de réduire la posologie au-dessous d'une dose seuil variable d'un individu à l'autre, quand le traitement est inférieur à cette dose seuil les rechutes sont usuelles.

Les associations de neuroleptiques : sont inutiles le plus souvent, elles peuvent être dangereuses parfois en augmentant les risques de dyskinésies tardives. Quand de telles associations ont lieu, elles regroupent un neuroleptique sédatif de type Tercian* ou Nozinan* et un antipsychotique. Le neuroleptique sédatif peut être remplacé par une benzodiazépine.

Une RMO incite à ne pas prescrire deux neuroleptiques. L'association de deux doit être réduite et les anticholinergiques interrompus après quelques semaines s'il n'existe pas d'effets extrapyramidaux.

**TRANSFUSION SANGUINE
et PRODUITS DERIVES DU SANG :
INDICATIONS, COMPLICATIONS. HEMOVIGILANCE.**

(178)

*Jacques PRIS, Guy LAURENT, Michel ATTAL, Joël CORBERAND, Bernard BONEU
Bernard CATHALA, Bruno MARCHOU
S.J. ALIE DARAM , M. Françoise ROUDERGUES, Christian RECHER*

Tous ces textes ont été réunis après réflexion commune des enseignants d'hématologie des facultés de Purpan et de Rangueil :
les Professeurs J. PRIS, G. LAURENT, M. ATTAL, J. CORBERAND, B. BONEU

OBJECTIF PEDAGOGIQUE :

- Expliquer les risques transfusionnels, les règles de prévention, les principes de traçabilité et d'hémovigilance.

PLAN

LES GROUPES SANGUINS

Docteur S.J.ALIE DARAM

LE SYSTEME ABO
LES ANTIGENES
LES ANTICORPS

LE SYSTEME RHESUS

LES ANTIGENES
LES ANTICORPS

LES AUTRES SYSTEMES DE GROUPES SANGUINS

LES ACCIDENTS, INCIDENTS ET COMPLICATIONS DE LA TRANSFUSION SANGUINE

1. COMPLICATIONS INFECTIEUSES
 - Les hépatites virales post-transfusionnelles :
 - Le SIDA post-transfusionnel
 - C M V et transfusion sanguine
 - Autres risques infectieux transfusionnels
2. COMPLICATIONS IMMUNOLOGIQUES

MEDICAMENTS DERIVES DU PLASMA HUMAIN

Professeur Bernard CATHALA

L'ALBUMINE
LES FACTEURS DE LA COAGULATION
LES IMMUNOGLOBULINES

INFECTIONS TRANSMISES PAR LA TRANSFUSION DE SANG OU DE SES DERIVES

Professeur Bruno MARCHOU

- Agents infectieux transmissibles
- Infections chez le receveur
- Prévention des infections post-transfusionnelles

LES INDICATIONS DE LA TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES (GR)

Professeur Jacques PRIS

- Produits disponibles : le concentré de GR (CGR)
- Les indications de transfusion de CGR
- Conclusion

TRANSFUSION DE PLAQUETTES

Professeur Guy LAURENT

- 1- Produits disponibles :
- 2 – Compatibilité transfusionnelle :
- 3- Indications :

HEMOVIGILANCE - Grands principes

Docteur M. Françoise ROUDERGUES*

- Organisation Générale
- Missions d'Hémovigilance dans les Etablissements de Soins
- Principaux outils de l'Hémovigilance
- Traçabilité des Produits Sanguins Labiles
- Déclaration d'incident Transfusionnel
- Information des Patients et Suivi transfusionnel
- Conclusion

REALISATION PRATIQUE D'UNE TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES

Docteur Christian RECHER

- 1/ Avant la transfusion
 - 2/ A l'arrivée des CG dans le service
 - 3/ Réalisation de la transfusion
 - 4/ Après la transfusion
-

LES GROUPES SANGUINS (Dr. S.J.ALIE DARAM)

Un système de groupe sanguin est un ensemble *d'antigènes allotypiques, génétiquement déterminés, génétiquement indépendants* et exprimés à la surface des globules rouges (mais non exclusivement).

23 systèmes de groupes sanguins sont actuellement connus. Nous ne parlerons que des principaux.

LE SYSTEME ABO

Il fut le premier découvert (1900 Karl Lansteiner). C'est le plus important du point de vue transfusionnel en raison des risques qu'il fait courir, dès la première transfusion, en cas de transfusion incompatible.

Les substances de groupes constitutives des antigènes se trouvent chez les mammifères mais aussi dans plusieurs espèces animales, chez de nombreuses bactéries (E. Coli) et chez certaines graines ou plantes. Les antigènes du système ABO sont ubiquitaires. En médecine humaine, Le système ABO est le premier système majeur d'histocompatibilité.

Le système ABO est caractérisé par la présence concomitante d'antigènes sur les cellules et la présence d'anticorps naturels dans le sérum. C'est le seul système ayant cette double caractéristique.

LES ANTIGENES

Il existe, 2 **antigènes A et B** produits du locus ABO (prononcer AB zéro) et l'**antigène H**, produit d'un locus H/Se indépendant.

La présence isolée ou simultanée de ces antigènes sur les hématies détermine **4 groupes sanguins principaux : A, B, AB, O**.

Chaque fois qu'un **antigène est absent** sur les GR il existe d'une façon régulière l'**anticorps de spécificité correspondante**.

ANTIGENES	ANTICORPS	GROUPE
A	anti-B	A
B	anti-A	B
AB	/	AB
H	anti-A + anti-B	O

Il existe à l'intérieur des groupes principaux A et B des sous groupes. Les mieux définis sont les **sous groupes de A** :

La série des groupes A faibles : A3, Ax, Aend... se caractérise par leur forte quantité d'antigène H et par la présence chez certains d'un anti-A1.

Biochimie des antigènes ABH :

Ce sont des **glycoprotéines** composés d'une ossature peptidique de 15 à 20 acides aminés sur laquelle sont branchés des chaînes d'oligosaccharides.

L'**ossature peptidique** maintient l'orientation des chaînes sucrées et est indispensable à l'antigénicité. **Les sucres terminaux** des chaînes oligosaccharidiques définissent la spécificité de groupe.

Le substrat sur lequel agissent les transférases A et B est la substance H.

Génétique des groupes ABO

Les produits primaires des gènes sont des **transférases** responsables chacune de l'accrochage d'un sucre sur son substrat. Ex. : La 3 α D N acetyl galactosaminyl transférase est responsable du transfert de la N acetyl galactosamine sur le disaccharide de base.

Le gène ABO produit les transférases A et B ou aucune (O). Il est situé sur le chromosome 9 en q 34. Il comprend 3 allèles A, B, et O. Les allèles A et B sont codominants, ils peuvent s'exprimer simultanément si l'un et l'autre sont présents. Ils sont dominants par rapport à O. Ainsi pour une même phénotype, par exemple A, il y a 2

génotypes possibles A/A ou A/O. Le sujet AB est hétérozygote et le sujet O est homozygote O/O.

Le gène H-Se produit la transférase H. Il est situé sur le chromosome 19 en q 13, 3. La mutation récessive h au locus H détermine le phénotype Bombay où la L Fucosyl transférase étant inactive, il n'y a pas de production de substance H. Seule la substance de base Pneumocoque XIV non convertie est présente sur les hématies dans ce phénotype.

Variations d'antigénicité Il en existe 2 types :

➔ **Les variations physiologiques** : les antigènes ABO ne sont pas complètement matures à la naissance. La maturation s'accélère dans les premières 48 h de vie et est complète vers 18 mois. Ceci explique que la MHN de type ABO ne débute au plus tôt que dans les 48h premières heures de la vie

➔ **Les variations pathologiques** :

- ♦ le B acquis des cancers digestifs dû à l'action d'une de-acetylase bactérienne
- ♦ Les dégradations de substance A ou H des leucoses

LES ANTICORPS

Les anticorps du système ABO sont classés en :

- Anticorps naturels Réguliers
- Anticorps naturels Irréguliers
- Anticorps Immuns (ils sont toujours irréguliers)

Les anticorps naturels existent spontanément sans que l'on puisse trouver leur origine dans une stimulation antigénique..

Les anticorps naturels réguliers sont présents systématiquement en fonction du génome.

Les anticorps naturels irréguliers sont également présents en fonction du génome mais pas chez tous les sujets.

Les anticorps immuns apparaissent après stimulation par l'antigène correspondant.

Nature et spécificité des anticorps du système ABO

Les anticorps naturels sont des IgM, immunoglobulines de grande taille et de haut poids moléculaire, possédant 5 sites anticorps par molécule. On distingue :

- Les anticorps **naturels réguliers** : anti-A et anti-B IgM
- Les anticorps **naturels irréguliers** : anti-H des sujets A1 ou A1B
anti-A1 des sujets A2

Les anticorps immuns sont des IgG, immunoglobulines de petite taille et de faible poids moléculaire, possédant 2 sites anticorps par molécule. Ce sont :

- Les anticorps **immuns** : anti-A et anti-B IgG

Ce sont les **anticorps naturels d'un receveur** qui sont à l'origine des chocs transfusionnels parfois mortel en cas de transfusion incompatible dans le système ABO. Ex. transfusion de globules A chez un receveur O ou B qui possède un anticorps naturel régulier anti-A.

L'anticorps se fixe sur l'antigène de la membrane des globules rouges transfusés ; l'anticorps est de classe IgM, il agglutine les hématies et fixe le complément. Les globules rouges sont détruits immédiatement : c'est une hémolyse intra-vasculaire. La fixation du complément sur le complexe antigène-anticorps libère les anaphylatoxines responsable des signes de choc et de la constriction des artères rénales. La diminution du débit dans les artères rénales peut entraîner une anurie.

Par contre, **les anticorps naturels du donneur** sont dans une certaine limite sans danger pour les hématies du receveur, car ils sont rapidement dilués dans le pool plasmatique du receveur et absorbés sur les antigènes tissulaires ABH de la paroi vasculaire. Mais ce mécanisme est dépassé lors de transfusions massives et dans le cas de donneurs ayant de forts titres d'anticorps (donneurs universels dangereux).

LE SYSTEME RHESUS

C'est le second système de groupe sanguin découvert : Le premier anticorps a été décrit par Philip Levine en 1939 dans une maladie hémolytique du nouveau né mais le système

a été dénommé en 1940 par Landsteiner et Wiener à la suite d'immunisation de cobayes avec des hématies de macaques Rhésus.

Son importance est au premier plan en pathologie par ses implications cliniques : transfusion sanguine, maladie hémolytique néonatale, anémie hémolytique auto-immunes.

Contrairement au système ABO les antigènes du système Rhésus sont **uniquement cellulaires et n'existent que chez l'homme et quelques primates non hominiens**.

Il n'existe pas d'antigène soluble et il n'y a pas d'anticorps naturels.

LES ANTIGENES

Plus de 50 antigènes sont actuellement décrits.

L'antigène principal du système est l'**antigène D ou Rh₀**. Sa présence à la membrane du globule rouge définit le caractère **Rh positif** du sujet sans préjuger de la présence ou de l'absence des autres 4 autres antigènes C, c, E, e.

La détermination des antigènes **D, C, E, c, e** définit le **phénotype rhésus**.

Les anticorps qui les définissent ont des réactions antithétiques: quand un antigène est absent l'antigène produit par son allèle existe en double dose ; Ex. Une hématie C- sera obligatoirement c+.

Génétique du système Rhésus

Les gènes du système sont situés sur le chromosome 1 en p34-p36.

La connaissance de la génétique du système a beaucoup progressé ces dernières années. : Il existe 2 gènes très proches : RHD et RHCE.

Le polymorphisme au locus D consiste en la présence ou l'absence du gène fonctionnel RHD. Chez les sujets Rh négatif le gène RHD est délété ou non fonctionnel. L'allèle de D commodément appelé 'd' n'existe pas. Les sujets qui ne possèdent pas D sont en délétion pour ce locus.

Le gène RHCE code pour une seule protéine portant les antigènes C/c et E/e définissant 4 allèles : CE, Ce cE, et ce.

C, c et E, e sont **codominants** et s'expriment également s'ils sont présents dans le génome.

Du phénotype des hématies, on déduit le génotype du sujet en fonction de la présence ou de l'absence présumées de l'allèle en délétion.

Ex. le phénotype d'un sujet est D+ C+ E- c+ e+ ; le génotype sera DCE sur un chromosome et dce ou Dce sur l'autre. Le sujet DCE/dce est hétérozygote pour D, le sujet DCE/Dce est homozygote.

Le génotype Rhésus est déduit statistiquement en fonction de la prévalence d'un complexe génique donné dans la population à laquelle appartient le sujet. C'est donc toujours un génotype probable, qui ne peut être affirmé comme sûr que par une étude familiale.

Biochimie des antigènes Rhésus

La molécule Rh est une protéine de 417 acides aminés dont l'extrémité NH₂ et COOH sont toutes deux intracytoplasmiques. Elle est caractérisée par la brièveté de ses domaines extramembranaires qui sont le support de l'antigénicité. Elle est très peu glycosylée et possède 12 domaines transmembranaires très hydrophobes. Cette organisation est celle d'un canal ionique. La molécule Rh a un rôle fonctionnel dans les échanges d'ions de part et d'autre de la membrane et dans la régulation de l'organisation des phospholipides membranaires (maintien de la forme biconcave et de la souplesse des hématies).

La protéine D diffère de la protéine CcEe par 35 substitutions en acides aminés.

Les protéines E et e diffèrent par une substitution d'acide aminé et les protéines C et c par six substitutions.

Le nombre de molécules à la membrane est plus élevé chez un homozygote que chez un hétérozygote.

Les variantes antigéniques et les phénotypes en délétion

Variantes de D :

La principale est le **groupe Du**. Les hématies de ces sujets possèdent un nombre réduit de molécules D normales. La différence est seulement quantitative. Ces sujets Du sont des sujets RH positif.

Par contre chez les sujets **D partiel** la différence est qualitative. Les molécules Rh de ces sujets sont en « délétion » pour une partie de la structure. Ils peuvent fabriquer un anticorps contre la partie de la structure RH qui leur manque. Ces D partiels doivent être transfusés en Rh négatif, bien qu'ils soient groupés Rh positif pour éviter qu'ils ne s'immunisent contre la portion de la molécule qu'ils ne possèdent pas.

Chez certains rares sujets, il manque totalement certains antigènes : c'est le cas du **phénotype D--/D--** qui ne possède aucun des éléments des paires C c et E e. Il peut fabriquer un anticorps reconnaissant les antigènes Cc et Ee. Il ne peut être transfusé qu'avec des hématies portant la même délétion.

Maturation antigénique et immunogénicité

Les antigènes du système Rh sont **matures très tôt** pendant la vie intra utérine d'où la possibilité de formes foetales de maladie hémolytique

Ils ont un **grand pouvoir immunogène**.

LES ANTICORPS

Il n'existe aucun anticorps naturel dans le système rhésus . Les anticorps sont dans la grande majorité des cas **des anticorps immuns**. On distingue :

→ les Allo anticorps

L'antigène responsable de leur apparition est exclusivement humain. Le contact ne peut se faire que par **transfusion ou grossesse** .

Ce sont des **IgG thermostables, dont l'optimum thermique est 37°, ne consommant pas le complément et possédant un site de transfert placentaire**.

Si l'on transfuse des globules rouges incompatibles à un receveur possédant un anticorps dans le système Rhésus, les anticorps se fixent sur les hématies transfusées. Il n'a pas d'hémolyse intravasculaire, la classe de l'anticorps (IgG) ne consommant pas le complément. Les hématies revêtues d'anticorps se transforment en sphérocytes et sont détruites secondairement dans la rate par les macrophages armés de FcR γ (récepteurs membranaires du fragment Fc des immunoglobulines γ) . Le tableau clinique sera en principe celui d'une transfusion inefficace.

→ Les auto-anticorps chauds des anémies hémolytique auto-immunes de type IgG de l'adulte ont une spécificité associant des anticorps **anti-c anti-e et anti-nl** dirigés contre toutes les hématies Rh « normales »

LES AUTRES SYSTEMES DE GROUPES SANGUINS

En fonction de leur impact en pratique transfusionnelle on peut classer les systèmes de groupes sanguins autres que ABO et RH en 2 groupes :

Les systèmes dont les antigènes ont un fort pouvoir antigénique et dont les anticorps correspondant sont des IgG					
Systèmes	Antigènes	Génétique	Maturation intra-utérine	Importance des anticorps Transfusion	Importance des anticorps MHNN*
Kell	K k	Codominants	Précoce	++++	++++
Duffy	Fya Fyb	codominants	Précoce	+++	+
Kidd	Jka Jkb	codominants	Précoce	+	+
MNSs	S s	codominants	Précoce	++	-
Les systèmes dont les antigènes ont un faible pouvoir antigénique et dont les anticorps correspondant sont des IgM					
Lewis	Lea Leb	Un seul gène Lea	Non	++	non
MN Ss	M N	codominants	Non	+	non

Dans cette catégorie de systèmes de groupe à faible pouvoir immunogène une transfusion incompatible chez un receveur possédant un anticorps IgM de faible titre peut provoquer une réponse immunitaire de type secondaire et la production d'anticorps de nature IgG de titre plus élevé

LES ACCIDENTS, INCIDENTS ET COMPLICATIONS DE LA TRANSFUSION SANGUINE

En fonction du délai entre l'injection de produit sanguin et leur survenue, on distingue des accidents :

.Immédiats :

- 1.immunologiques
 - .erreur de groupe A B O
 - .anticorps irrégulier anti-GR préexistants - allo-anticorps
- auto-anticorps
- 2.infectieux
 - .choc toxinique - exceptionnel
- gravissime

.Secondaires ou lointains :

- 1.immunologiques
 - .immunisation du receveur - anti-GR
- anti-leucoplaquettes
 - .réaction du greffon contre l'hôte
 - .purpura post-transfusionnel
- 2.infectieux
 - .virus - des hépatites
- rétrovirus
- CMV
- parvovirus B 19
- autres : EBV, ...
 - .parasites : ≠ en régions endémiques
- plasmodium - sujets originaires pays endémiques
- voyageurs
- zones aéro-portuaires
 - .tréponème (intérêt historique)
- 3.divers
 - .hémochromatoses, hémosidéroses
 - .thrombophlébites

1. COMPLICATIONS INFECTIEUSES

■ Les hépatites virales post-transfusionnelles :

Connues depuis longtemps, maîtrisées à peu près depuis peu et par étapes comme nous l'avons vu plus haut, elles restent néanmoins la principale préoccupation (VHC)

Les hépatites nAnB d'autrefois, devenues pour la plupart hépatites C aujourd'hui survenaient dans 6 % des cas. Cette fréquence est passée à 2,4 % après la mise en œuvre des tests indirects (anti HBc et ALAT), puis à 0,60 % avec les tests anti-VHC de 1^{ère} génération et enfin 0,40 % avec les tests de 2^{ème} génération actuels.

Seuls les produits sanguins labiles (concentrés érythrocytaires et concentrés plaquettaires) qui ne peuvent être traités par des procédés inactivant le VHC (solvants-détergents) sont susceptibles de transmettre ce virus. Le risque que leur transfusion fait courir au malade est variable en fonction de la date de la transfusion et du nombre de donneurs impliqués dans leur préparation. Les produits ci-dessous sont incapables de transmettre le VHC depuis :

- . toujours pour l'albumine et les immunoglobulines
- . 1986 pour les concentrés de Facteur VIII (mais 80 à 90 % des hémophiles graves et traités avant cette date sont actuellement a-VHC positif.)
- . 1991/1992 pour le plasma frais congelé.

Le rattachement d'une hépatite C à une transfusion sanguine est difficile à établir car :

- . dans 40 % des cas, il n'y a aucune cause avérée de contamination,
- . dans 25 à 30 % des cas, il s'agit d'usagers de drogues intraveineuses,
- . dans 15 à 25 % des cas seulement, il y a eu transfusion dans les 20 ans précédents,
- . dans le reste des cas, on retrouve : explorations médico-chirurgicales invasives, hospitalisations, contacts sexuels suspects.

Dans 40 à 50 % des cas, il y a guérison sans séquelle.

Dans 50 à 60 % des cas, l'évolution se fait vers une hépatite chronique qui ne se révélera qu'en 10 ou 20 ans. 15 % de ces cas donneront une cirrhose et éventuellement un cancer du foie.

■ **Le SIDA post-transfusionnel** a constitué un drame mondial effroyable dans la première moitié des années 1980.

■ Près de 40 % des hémophiles ont été contaminés en France, Royaume-Uni, Espagne, Allemagne, Italie, presque le double aux Etats-Unis et au Japon. 98 % d'entre eux ont été contaminés avant Avril 1985.

Le risque résiduel chez les hémophiles est nul actuellement et a été évalué initialement pour les receveurs de produits labiles à 20 à 40 par an pour 3 500 000 dons de sang utilisés en France annuellement. Ces chiffres sont révisés à la baisse depuis quelques mois

■ **C M V et transfusion sanguine**

■ La fréquence des « porteurs sains » est très élevée. 50 % des donneurs sont anti-CMV positif

→ impossible donc de les éliminer.

■ Sans danger pour les receveurs « normaux », est un risque grave pour les immuno-déprimés :

- leucémies, greffes, nouveau-nés, SIDA

→ pneumopathies interstitielles.

■ Virus localisé dans les leucocytes

→ prévention - produits cellulaires déleucocytés ou CMV négatifs

■ **Autres risques infectieux transfusionnels**

■ Choc septique : 1 à 2 cas par an : dus à une bactériémie asymptomatique du donneur.

Agent pathogène se multiplie à 4°C

■ Paludisme : 1 à 2 cas par an : prévention par l'élimination des donneurs pendant les 4 mois suivant un séjour « suspect » et par sérologie palustre ensuite

2 COMPLICATIONS IMMUNOLOGIQUES

Elles existent mais sont rares, et d'où la nécessité d'une grande vigilance.

- . Elles peuvent être très graves.
- . Le plus souvent dues à une erreur humaine
- . Elles auraient toujours pu être évitées comme l'indiquent les enquêtes réalisées à posteriori. Elles entraînent une **responsabilité lourde** pour ceux (médecins, infirmiers, secrétaires) qui en sont à l'origine. Surtout s'ils n'ont pas respecté les consignes et les bonnes pratiques en vigueur

Les plus graves sont les accidents hémolytiques :

Accidents immédiats

- . Incompatibilité de groupe A B O
 - erreur d'identification au prélèvement
 - erreur de laboratoire
 - erreur d'établissement du résultat
 - erreur d'attribution des produits délivrés
- . Allo-anticorps chez le malade
 - naturel
 - immun

Accidents retardés

- . Réveil d'une allo-immunisation ancienne
 - . Création d'une nouvelle allo-immunisation
-

MEDICAMENTS DERIVES DU PLASMA HUMAIN

Professeur Bernard CATHALA

Le fractionnement du plasma humain donne 3 groupes de médicaments :

- l'albumine,
- les facteurs de la coagulation,
- les immunoglobines.

Ces facteurs produits dans un premier temps par fractionnement sont purifiés de telle sorte qu'ils ne puissent pas transmettre de maladie infectieuse (dues à des bactéries, virus ou prion).

L'ALBUMINE

Présentation : deux formes sous le nom de VIALEBEX®

- 40 mg/ml,
- 200 mg/ml.

Elle est utilisée dans les hypoalbuminémies et dans les hypovolémies.

Son intérêt est double :

- bonne tolérance vis à vis d'autres solutions colloïdes de synthèse en matière de risque anaphylactique ou anaphylactoïde (à l'exception des solutions d'hydroxyéthylamidon qui donnent moins d'accidents que l'albumine). Elle est la seule solution colloïde qui possède une AMM concernant la femme enceinte.
- effet colloïde qui permet d'exercer au niveau de la circulation capillaire une force de rappel de l'eau du secteur interstitiel vers le secteur vasculaire, évitant l'apparition d'œdème, permettant de corriger durablement une hypovolémie en maintenant la solution colloïde dans le secteur vasculaire.

En pratique, l'expansion volémique correspond au volume perfusé de la solution à 40 mg par ml, elle est 5 fois supérieure à la solution perfusée pour la solution à 200 mg par ml. Théoriquement, la durée de vie de l'albumine perfusée est d'environ 18 jours.

Indications : en réalité, si l'on tient compte du coût élevé de ce médicament, les avantages allégués sont loin d'être évidents. D'une part plusieurs métaanalyses n'ont pu démontrer d'avantage à l'utilisation d'albumine versus des solutions cristalloïdes. Elles ont même montré, pour certaines, une surmortalité des malades traités par albumine. D'autre part, la présence fréquente d'une hyperperméabilité capillaire, en particulier dans les états inflammatoires, favorise le transfert d'albumine dans le secteur interstitiel et provoque de ce fait un risque d'œdème. Enfin, si l'hypoalbuminémie est un élément de mauvais pronostic pour des patients en état critique, il n'a pu être démontré que l'administration d'albumine améliorerait le pronostic de ces patients.

Dans les situations d'hémorragie importante, le remplissage vasculaire fait appel dans un premier temps à des solutés de remplissage artificiels cristalloïdes ou colloïdes, dans un deuxième temps aux produits sanguins (culots globulaires pour maintenir un taux d'hémoglobine au moins supérieur à 7 g % ml de sang, plasma frais congelé et plaquettes ultérieurement en fonction de l'évolution biologique). Il n'y a donc dans la compensation des hémorragies importantes aucune indication d'albumine.

Néanmoins, l'intérêt thérapeutique de l'albumine a été prouvé dans quelques situations cliniques :

- ascite sous tension chez le cirrhotique,
- syndrome hépato-rénal chez le cirrhotique,
- hyperbilirubinémie du nouveau né,
- ascite infectée chez le cirrhotique.

En dehors de ces indications, la prescription d'albumine est coûteuse et inutile, mais elle est malheureusement entretenue par une pression de prescription d'origine commerciale,

et par une conviction qui ne repose sur aucune preuve (recherche d'un taux normal d'albuminémie).

LES FACTEURS DE LA COAGULATION

Ils ont comme alternative la mise sur le marché de facteurs humains recombinants produits par génie génétique.

On distingue, parmi les facteurs isolés du plasma :

- le fibrinogène (Clotagen®),
- le complexe prothrombinique humain (PPSB = KASKADIL®) qui apporte facteurs II, VII, IX et X,
- le facteur VII,
- le facteur VIII,
- les facteurs IX, X, XI, XIII et Von Willebrandt.

Ces facteurs utilisés dans des déficits isolés (hémophilie) ou plus complexes (insuffisance hépatique), peuvent être remplacés par le plasma frais congelé, s'ils ne sont pas disponibles ou s'il existe un déficit global (par hémorragie massive ou par coagulation intravasculaire disséminée). On note l'absence de facteur V dont le déficit doit être compensé par le plasma frais congelé.

L'antithrombine (ACLOTINE®) cofacteur de l'héparine, peut être utilisé dans le traitement de certains états de coagulation intravasculaire disséminés, pour un coût très élevé.

LES IMMUNOGLOBULINES

Elles se présentent soit sous forme d'immunoglobulines polyvalentes, soit sous forme d'immunoglobulines spécifiques (anti hépatite B, anti D, anti-tétanos, antirage)

INFECTIONS TRANSMISES PAR LA TRANSFUSION DE SANG OU DE SES DERIVES

Professeur Bruno MARCHOU

Agents infectieux transmissibles (Tableau 1).

Le sang ou ses produits dérivés peuvent être contaminés par une infection latente du donneur ou par les manipulations liées au prélèvement, au conditionnement, au stockage ou au geste transfusionnel lui-même.

Infections chez le receveur

1. Au cours de la transfusion sanguine ou dans les 24 heures consécutives
Les Incidents Transfusionnels par **Contamination Bactérienne** (ITCB) sont actuellement les incidents infectieux les plus fréquents et les plus préoccupants en Transfusion Sanguine :

- 1/142 000 Transfusions de Produits Sanguins Labiles (PSL)
- 1/22 000 transfusions de Concentrés de Plaquettes d'aphérèse (CPA)
- 1/25 000 transfusions de mélanges de concentrés de plaquettes (MCP)

Installation brutale d'un tableau de sepsis sévère :

- Fièvre ou hypothermie, accompagnée de frissons, malaise, troubles digestifs,
- tachypnée, tachycardie, marbrures, agitation, confusion
- voire choc avec défaillance multi viscérale.

- Ce tableau est à différencier de l'accident hémolytique grave par incompatibilité immuno-hématologique.
- Plus fréquente et bénigne, la simple réaction frissons-hypertermie liée à une réaction de nature immunologique ; mais une cause infectieuse peut se résumer à ce tableau et ne peut donc être exclue.

Conduite pratique recommandée (circulaire DGS/DH/AF n° 85, 10 Octobre 1995) :

- interrompre la transfusion sanguine,
- établir une surveillance médicale,
- pratiquer 2 hémocultures à 1 heure d'intervalle, chez le patient
- envoyer la poche ou les poches présumées infectées au laboratoire référent,
- prévenir l'établissement de transfusion sanguine qui a fourni le sang,
- prévenir le correspondant d'hémovigilance qui établira une fiche d'incident transfusionnel (FIT),
- recherche d'agglutinines irrégulières et d'anticorps antileucoplaquettaires.

2. Fièvre survenant au-delà d'une semaine après la transfusion

Malgré l'exclusion du don du sang de tout sujet ayant séjourné dans les 6 derniers mois dans un pays d'endémie palustre, le paludisme post transfusionnel quoique très rare, reste possible et doit être recherché.

3. Signes cliniques survenant au-delà de trois semaines après la transfusion

Les complications infectieuses post transfusionnelles dans ce cadre sont exceptionnelles. Parmi elles :

- Fièvre + adénopathie : CMV, VIH, parvovirus B19.
- Hépatites : HBV, HCV, CMV, EBV.
- Eruption : parvovirus B19, HHV-6, VIH, syphilis.
- Signes neurologiques : *Borrelia*, *Syphilis*, VIH, HTLV.

4. Découverte d'une infection latente à l'occasion d'examens systématiques

Pour détecter des contaminations rares mais encore possibles par transfusion sanguine, il est d'une part obligatoire d'informer par écrit les patients qui ont été transfusés, et d'autre part, il est recommandé de leur proposer un bilan post-transfusionnel comportant un contrôle de leur statut sérologique vis-à-vis du VIH et de l'HCV 3 mois après l'épisode transfusionnel.

Prévention des infections post-transfusionnelles

La prévention des infections post-transfusionnelles repose sur la sélection des donneurs, l'amélioration des techniques de qualification biologiques du don (techniques sérologiques, dépistage génomique viral), la qualité des prélèvements, de la conservation et du traitement du sang.

1. Sélection des donneurs

- En France, le don du sang est bénévole. Les donneurs de sang sont sélectionnés par l'interrogatoire et les examens clinique et biologiques (**Tableau 2**) imposés par la loi.
- Indications particulières : sérologie paludisme pour les sujets ayant séjourné en pays tropical ; sérologie CMV si l'on souhaite disposer de sang CMV négatif (recommandé pour les transfusions aux sujets immunodéprimés séronégatifs pour le CMV).

2. Traitement des produits

Le sang total est de plus en plus rarement utilisé. Uniquement utilisé par reconstitution de CGR et de plasma congelé pour les exsanguino-transfusions.

Médicaments dérivés du sang (produits stables)

L'albumine, les immunoglobulines, les facteurs antihémophiliques, le PPSB, les colles biologiques sont soumis à des techniques d'inactivations virales efficaces. Ces produits, sont soumis à AMM et sont délivrés actuellement par les pharmacies des hôpitaux.

Produits sanguins labiles (PSL)

- Le plasma frais, les produits cellulaires ne peuvent bénéficier des mêmes techniques même si certains plasmas (« viro atténués ») sont traités par solvant-détergent inactivant les virus enveloppés.
- La « sécurisation » des produits issus d'un même donneur avec mise en quarantaine permettant un deuxième contrôle sérologique permet d'améliorer la sécurité du dépistage vis à vis des agents détectés.
- La séparation des leucocytes (déleucocytation) des culots érythrocytaires, rendue obligatoire depuis 1998, mais aussi des concentrés plaquettaires et du plasma contribue à réduire le risque infectieux viral et bactérien sans toutefois l'exclure totalement.

3. Précautions de manipulations et de conditionnement

- Asepsie et utilisation de matériel à usage unique lors des prélèvements (ponction veineuse, ponction médullaire, prélèvement d'organes).
- Antisepsie de la peau du donneur par 2 badigeons successifs suivant une procédure précise.
- Précautions d'asepsie lors du traitement des produits.
- Respect de la chaîne du froid et des procédures de stockage.
- Respect des délais d'utilisation.
- Les poches doivent être manipulées avec précaution.

- L'installation de la transfusion doit être faite suivant les procédures d'antisepsie et d'asepsie recommandées.

4. Résultats

La sécurité transfusionnelle n'a cessé de progresser au cours de ces dernières années. Le risque de transmission virale lié aux produits sanguins n'est cependant pas nul en l'état actuel des possibilités de dépistage. Le risque résiduel était estimé en 2001 à (par million de dons) :

- 1,4 pour l'hépatite C,
- 2,1 pour l'hépatite B,
- 0,58 pour le VIH,
- 0,18 pour le HTLV.

5. Information des patients

Le code de santé publique (Art. R. 710-2-7-1) précise que tout patient transfusé doit recevoir une information écrite de cette transfusion. La circulaire DGS/DH n° 609 du 1^{er} Octobre 1996, en fixe les modalités d'application.

La circulaire n° 98/231 du 9 Avril 1998, demande que chaque personne transfusée reçoive une information écrite avant la transfusion (information a priori) lui indiquant les risques avérés et théoriques liés à cette thérapeutique.

Un suivi de traçabilité des produits délivrés est désormais en place (fiche transfusionnelle, hémovigilance).

Tableau 1 : AGENTS INFECTIEUX POTENTIELS ET MODALITES DE CONTAMINATION	
Agents infectieux	Modalités de contamination
Bactéries	
Staphylocoques, Streptocoques	Souillure (flore du patient)
Entérobactéries, <i>Pseudomonas</i> , ..	Souillure (environnement)
<i>Yersinia</i> , <i>Salmonella</i> , anaérobies	Bactériémie chez le donneur
<i>Treponema</i> , <i>Borrelia</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>Bartonella</i> ,...	Agents acquis chez le donneur
Protozoaires	
<i>Plasmodium</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Leishmania</i>	Agents acquis chez le donneur
Champignons : levures	Souillure
Virus	
hépatites : HBV, agent delta, HCV Parvo B19 ; CMV, EBV, HHV-6 ; Virus G et GB ; HTLV...	Agents acquis chez le donneur

NB : Chez l'homme, les ATNC n'ont jamais été incriminés dans la transmission par transfusion.

Tableau 2 : NATURE ET DATE D'APPLICATION DES EXAMENS BIOLOGIQUES REGLEMENTAIRES (EN FRANCE)	
Dépistage syphilis	1947
Dépistage ag HBs	1971
Sérologie VIH	1 ^{er} août 1985
Dosages des transaminases (ALAT)	15 avril 1988
Dosage anticorps anti HBc	1 ^{er} octobre 1988
Détection anticorps anti HCV	1 ^{er} mars 1990
Détection anticorps anti HTLV 1/2	15 juillet 1991
PCR VIH et VHC	1^{er} juillet 2001

LES INDICATIONS DE LA TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES (GR) **Professeur Jacques PRIS**

La transfusion de GR est le plus rapide des traitements pour compenser une perte en GR donc en hémoglobine (Hb), pigment chargé de transporter l'oxygène des poumons aux tissus. Les anémies en sont les indications.

Deux situations imposant une transfusion de GR doivent être isolées :

- En cas d'hémorragie aiguë, brutale, il convient de remplacer les GR qui transportent l'oxygène mais également le plasma dont le rôle sur le maintien d'une pression artérielle correcte, est primordial.
- En cas d'hémorragie chronique, et en fait dans toutes les situations d'anémie chronique, la transfusion a pour seul but de corriger l'hypoxie tissulaire entraînée par la des GR (donc de l'Hb), les pertes en plasma étant soit rapidement compensées, soit absentes.

Produits disponibles : le concentré de GR (CGR)

Il est préparé dans les centres de transfusion qui le délivre sur prescription médicale, à partir d'un don de sang total. Le plasma est séparé des globules par centrifugation et récupéré pour transformation en produits dérivés (albumine, cryoprécipités, immunoglobulines,...) ; l'hématocrite de la poche préparée est de 60 à 70%. Une déleucocytation poussée du contenu de la poche est réalisée pour tous les prélèvements; ces GR sont enfin dilués dans une solution de conservation qui permet leur utilisation durant 42 J après le prélèvement..

Le volume distribué peut être réduit, sur demande du médecin prescripteur, jusqu'à 220 ml (pour les enfants).

Les CGR ne sont délivrés qu'après un groupage ABO-antigènes du système rhésus-Kell, recherche d'anticorps immuns et d'agglutinines irrégulières, dépistage de la syphilis, du VIH, des VHC et VHB, du HTLV, dosage des transaminases. La chaîne du froid (2 à 8°) doit être respectée lors du transport ou du stockage, et cela jusqu'avant la transfusion. Ce concentré de GR peut faire l'objet de spécifications particulières en fonction des indications :

- CGR déplasmatisé : peu ou pas d'indication en dehors des hémoglobinuries nocturnes paroxystiques
- CGR cryoconservé : pour des malades ayant des groupes sanguins rares
- CGR irradié : malades ayant eu une greffe de moelle ou atteints d'un déficit immunitaire sévère
- CGR phénotypé : polytransfusés et polyimmunisés
- CGR CMV négatifs : malades ayant eu une greffe de moelle ou atteints d'un déficit immunitaire sévère et ayant une sérologie du CMV négative.

Les indications de transfusion de CGR

- Hémorragies aiguës : La décision de transfuser prend en compte la mauvaise tolérance clinique du saignement (dyspnée, tachycardie, hypotension, syncopes), l'évolution prévisible de celui-ci (va-t-on pouvoir l'arrêter facilement ?), une éventuelle intervention chirurgicale et les chiffres de l'hématocrite et de l'hémoglobine (plus de 7g d'Hb/100ml et hématocrite > 22%). L'utilisation de plasma ou de solutions cristalloïdes est associée afin de corriger les effets sur la volumétrie sanguine.

L'âge du malade (plus de 65 ans), une pathologie sous-jacente (insuffisance cardiaque) font élargir les ces limites.

- Hémorragies chroniques : elles sont cause d'une anémie microcytaire, hypochrome avec hyposidérémie par carence en fer. Cette anémie d'installation progressive va être longtemps bien tolérée, comme toutes les anémies d'évolution chronique. Elle ne sera

corrigée par transfusion de CGR que si les signes cliniques l'imposent ; jusqu'à des chiffres de 7g d'Hb une transfusion est inutile (et peut-être dangereuse malgré les efforts de sécurisation des prélèvements et des contrôles), d'autant plus qu'une thérapeutique martiale donnée par voie buccale corrigera l'anémie à raison de 1g d'augmentation des chiffres de l'Hb par semaine. Cette restriction des indications dans ce type d'anémie est d'autant plus importante que les malades sont jeunes et du sexe féminin.

- Anémies inflammatoires : elles ne sont que rarement suffisantes pour justifier une transfusion. Chez les malades âgés, cette indication peut se discuter, dès lors que les signes d'intolérance se manifestent. L'érythropoïétine est une alternative à la transfusion (AMM accordée) dans le cadre du SIDA et des syndromes inflammatoires liés à un cancer. La correction de l'inflammation par les corticoïdes, si elle est justifiée corrige également la baisse de l'Hb.

- Anémies des hémopathies : Ces transfusions sont bien souvent le seul moyen capable de corriger les troubles engendrés par les perturbations centrales de l'hématopoïèse. La règle de ne transfuser que les personnes ayant moins de 8g/100ml d'Hb est comme toujours liée à la tolérance clinique. Dans certains cas des alternatives à la transfusion existent et méritent discussion : Epo, androgènes, corticoïdes.

- Anémies des insuffisances rénales : l'Epo permet dans la majorité des cas de ne plus avoir à transfuser ces malades.

- Anémies par hémolyse auto-immune : il est souvent difficile au CTS de sélectionner un don compatible en raison des agglutinations multiples provoquées par les auto-anticorps anti-GR. La corticothérapie permet une lente remontée de l'Hb mais chez des malades âgés ou en cas d'anémie extrême, la transfusion devient nécessaire et il convient que le médecin clinicien sache se montrer pressant auprès du responsable transfuseur pour que quelques flacons de donneurs soient sélectionnés, malgré les difficultés de groupage et de compatibilité.

- Anémies des thalassémies homozygotes : apparaissant dès l'enfance, retardant la croissance, ces anémies méritent une correction régulière afin de maintenir l'Hb au dessus de 9g. On préviendra ainsi les troubles sévères accumulés par ces enfants. Malheureusement, les transfusions entraînent et aggravent des surcharges en fer avec hémochromatose. Ces transfusions doivent donc être doublées d'une prescription systématique de chélateurs du fer (DEFERAL®). La greffe de moelle est la seule alternative à la prescription de CGR dans ce cadre .

- Anémies des drépanocytoses : les CGR sont indiqués dès que l'Hb est inférieure à 8g/100ml. En cas de crise douloureuse, on peut être amené à transfuser ces malades sans tenir compte des chiffres de l'Hb, afin de réduire la proportion de l'HbS du sang du malade, ce qui diminuera durée et sévérité de la crise. En cas de crise grave (syndrome thoracique aigu) une érythraphérèse avec remplacement volume à volume doit être envisagée.

Conclusion

Même si la sécurité transfusionnelle a fait d'énormes progrès ces dernières années, la décision d'une transfusion de CGR ne doit être prise qu'après avoir évalué risques et bénéfices. C'est la raison pour laquelle on ne peut décider d'un tel traitement sur les seules données chiffrées de l'hémogramme sans évaluation de la tolérance clinique du malade à l'anémie. Il faut également se demander à propos de chacune de ces prescriptions s'il n'existe pas une alternative à la transfusion de CGR.

TRANSFUSION DE PLAQUETTES

Professeur Guy LAURENT

1- Produits disponibles :

Le concentrés de plaquettes standard (CPS) : le CPS est préparé à partir d'un don de sang total. Il contient un minimum de $0,5 \times 10^{11}$ plaquettes. Le CPS est conservé à une température contrôlée entre $+20$ et $+24^{\circ}\text{C}$, en agitation douce et constante, pendant une durée maximale de 5 jours après le don. Pour la réalisation d'une transfusion chez l'adulte, il est nécessaire d'utiliser plusieurs CPS mélangés en une seule poche. Ce paramètre augmente le risque d'allo-immunisation et le risque de contamination. Pour cette raison, sauf cas particulier, il est préférable d'utiliser des concentrés de plaquettes d'aphérèse (CPA) lorsqu'il apparaît probable que les transfusions devront être répétées.

Le CPA : le CPA est obtenu par prélèvement d'aphérèse grâce à un séparateur de cellules qui prélève sélectivement les plaquettes et restitue au donneur ses globules rouges et son plasma. Le CPA contient au minimum 2×10^{11} plaquettes et peut atteindre jusqu'à 8×10^{11} plaquettes. Les conditions de conservation du CPA sont superposables à celles définies pour les CPS.

2 – Compatibilité transfusionnelle :

Les concentrés de plaquettes ont un contenu de globules rouges très faible mais un volume important de plasma qui peut contenir de grandes quantités d'anticorps anti-A et (ou) anti-B. Enfin, les antigènes du système ABO, mais pas ceux du système Rh, sont exprimés sur la membrane plaquettaire. Il découle de ces considérations les règles suivantes :

* Il est possible de transfuser en situation d'incompatibilité ABO. Toutefois, le rendement risque d'être moindre si le receveur possède des titres élevés d'anti-A ou d'anti-B.

* En cas de transfusion non isogroupe (ex : O dans A), il convient de vérifier le titre des anti-A (ou anti-B) présent dans le CPA issu du donneur.

3- Indications :

Les transfusions de plaquettes sont largement utilisées (200 000 CPS et 150 000 CPA/an en France) pour prévenir ou traiter les manifestations hémorragiques en rapport avec une thrombopénie d'origine centrale. En effet, dans le cadre des thrombopénies périphériques, la transfusion de plaquettes reste une indication tout à fait exceptionnelle. Ainsi, dans le cas du purpura thrombopénique idiopathique (PTI), elle n'est à envisager qu'après échec de toutes les stratégies possibles (corticothérapie, immunoglobuline polyvalente). Dans le cadre des thrombopénies secondaires à un hypersplénisme (ex : cirrhose), elle est inutile, le risque hémorragique étant surtout en rapport avec les varices oesophagienne et la coagulopathie de la maladie hépatique.

3-1- Transfusion de plaquettes dans le cadre des thrombopénies post-chimiothérapie :

Transfusion systématique à visée curative si signes hémorragiques même bénins (purpura, épistaxis, gingivorragies) ; a fortiori si signes menaçants (hémorragies au FO, hémorragies viscérales). La dose habituelle est de 1 CPA par 10 kg de poids.

Transfusion à visée prophylactique si plaquettes $< 10\ 000/\text{mm}^3$ ou si plaquettes comprises entre $10\ 000/\text{mm}^3$ et $20\ 000/\text{mm}^3$ + au moins un facteur risque (fièvre, mucite, anticoagulants, tumeur cérébrale).

Ces règles imposant une surveillance du taux des plaquettes adaptée à l'intensité de la chimiothérapie et au contexte.

Ces règles peuvent être assouplies pour des malades en situation palliative où les transfusions de plaquettes (CPS ou CPA) peuvent être néanmoins utilisées pour améliorer le confort (ex : épistaxis prolongé).

Dans tous les cas, le médecin évaluera le rendement transfusionnel sur la base de la biologie (numération des plaquettes) mais aussi de la clinique (régression des signes hémorragiques). L'échec définit la notion de thrombopénie réfractaire le plus souvent liée à l'allo-immunisation, exposant le malade à un accident hémorragique fatal.

3-2- Acte invasif et thrombopénie :

Ce risque dépend de l'agressivité de l'acte, du taux des plaquettes et du contexte. Cependant, on peut admettre que le risque hémorragique est vraisemblable si plaquettes < 10 000/mm³, variable si plaquettes comprises entre 10 000 et 50 000/mm³, peu vraisemblable si plaquettes > 50 000. Il découle de ces considérations les règles suivantes :

- * Intervention chirurgicale « standard » ou acte invasif à visée médicale (PL, biopsie, lavage broncho-alvéolaire, mise en place de cathéter central) : il convient de maintenir les plaquettes > 50 000/mm³.
- * Intervention chirurgicale comportant un risque vital (ex : neurochirurgie, chirurgie des gros vaisseaux) ou un risque fonctionnel (ORL, ophtalmologie, chirurgie réparatrice) : plaquettes = 100 000/mm³.
- * Obstétrique : pour l'accouchement par voie basse et la réalisation d'une césarienne : plaquettes > 50 000/mm³.
- * Dans la majorité des cas, ces patients n'ont pas développé d'allo-immunisation. Pour cette raison, le rendement est souvent excellent et une seule transfusion suffit.

3-3- Cas particuliers :

*Leucémies aiguës :

- la survenue d'un syndrome hémorragique associé à une thrombopénie au diagnostic doit faire rechercher une CIVD (surtout LAM3) qu'il convient donc de rechercher avant le transfert vers le centre de référence. Dans ce contexte, les transfusions de plaquettes ne résume pas la thérapeutique à mettre en oeuvre (ex : administration de fibrinogène ou de plasma frais congelé).
- Lors de la phase initiale du traitement, avant la détermination de la sérologie CMV, si le patient est un candidat potentiel à une greffe de moelle osseuse allogénique, les CPA seront sélectionnés « CMV négatif ».

*Thrombopathies : dans de rares circonstances (syndrome myéloprolifératif en général et thrombocythémie essentielle en particulier), le sujet peut présenter un syndrome hémorragique grave secondaire à un traumatisme (parfois bénin), en rapport avec un déficit fonctionnel des plaquettes (thrombopathie) alors que le chiffre des plaquettes est normal voire élevé. Les transfusions des plaquettes sont efficaces pour enrayer le processus.

HEMOVIGILANCE
Grands principes
Docteur M. Françoise ROUDERGUES*

* Praticien Hospitalier d'Anesthésie-Réanimation, Correspondant d'Hémovigilance du CHU de TOULOUSE

L' Hémovigilance se définit comme "l'ensemble des procédures de surveillance organisées depuis la collecte du sang et de ses composants jusqu'au suivi des receveurs, en vue de recueillir et d'évaluer les informations sur les effets indésirables résultant de l'utilisation thérapeutique des produits sanguins et d'en prévenir l'apparition".

Ce dispositif s'intègre dans la réforme du système transfusionnel français débutée en 1993, il constitue un véritable réseau s'étendant sur l'ensemble du territoire français et associe étroitement les établissements de Transfusion Sanguine (ETS) et les établissements de Soins (ES).

Organisation Générale

Sur le plan national, l'Hémovigilance est un élément constitutif de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS).

Dans chaque région sanitaire, elle est représentée par un Coordonnateur Régional d'Hémovigilance rattaché à la Direction Régionale de l'Action Sanitaire et Sociale (DRASS).

Chaque établissement de Soins public ou privé doit désigner un Correspondant d'Hémovigilance qui aura pour mission de mettre en œuvre les dispositions réglementairement définies.

Chaque établissement de Transfusion Sanguine doit également désigner un correspondant d'Hémovigilance.

Une étroite collaboration entre les 2 correspondants est indispensable pour garantir la sécurité et la qualité de la thérapeutique transfusionnelle dispensée, en fonction des spécificités locales des pratiques cliniques.

Dans le secteur public, chaque établissement de soins doit se doter d'un Comité de Sécurité Transfusionnelle et d'Hémovigilance (CSTH). Il s'agit d'une instance médico-administrative, associant des représentants de l'Administration Hospitalière et des principaux services de soins consommateurs de Produits Sanguins Labiles (PSL), chargée de définir la politique transfusionnelle de l'établissement et d'établir des procédures conformes à la législation et aux recommandations de bonnes pratiques préconisées par les sociétés savantes et l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES).

Missions d'Hémovigilance dans les Etablissements de Soins

Pour atteindre l'objectif défini, le dispositif d'Hémovigilance doit remplir plusieurs missions.

- Missions prioritaires
 - Traçabilité des produits sanguins labiles
 - Déclaration de tout incident survenant au cours ou au décours d'un acte transfusionnel
 - Information des patients.
- Autres missions
 - Formation continue de tout le personnel soignant médical et paramédical à la pratique transfusionnelle
 - Rédaction, en collaboration avec l'établissement de Transfusion Sanguine, de protocoles thérapeutiques adaptés aux spécificités de chaque spécialité médicale.

Mise en place de mesures pratiques visant à améliorer la sécurité transfusionnelle dans l'établissement de soins (transport des produits, suivi des receveurs, gestion du dossier transfusionnel).

Principaux outils de l'Hémovigilance

- Traçabilité des produits sanguins labiles

Elle permet d'établir le lien entre un donneur de sang et le ou les receveurs de produits issus de chaque don.

- Déclaration d'incident transfusionnel

Elle permet d'analyser les conditions de survenue d'incidents liés ou susceptibles d'être liés à l'administration de produits sanguins labiles, de définir les causes favorisantes de ces incidents et de proposer des mesures préventives.

Traçabilité des Produits Sanguins Labiles

Il s'agit donc d'établir un lien entre donneur de sang et receveur.

Elle implique solidairement l'Etablissement de Transfusion sanguine, fournisseur des produits et l'Etablissement de Soins, prescripteur de l'acte thérapeutique.

Elle doit tenir compte de 2 dogmes fondamentaux : l'anonymat du don de sang et le respect du secret médical.

L'ETS a la charge exclusive des premiers maillons de la chaîne transfusionnelle (de la sélection des donneurs de sang à l'attribution nominative à un receveur des produits dérivés du don). Il est également destinataire des informations concernant le devenir réel du produit après sa distribution.

Le principe de l'anonymat du don est respecté par l'attribution d'un numéro de don unique que seul l'ETS pourra rattacher à l'identité du donneur. L'ETS est tenu de fournir, pour chaque distribution, une Fiche de Distribution Nominative, comportant les éléments d'identification du receveur, reprenant les données de la prescription, faisant état des résultats immuno-hématologiques pré-transfusionnels, indiquant la nature et le numéro d'identification des produits réellement distribués.

L'ES est responsable de la prescription, du choix du produit, de son transport, de ses conditions de conservation et de son administration. Il doit veiller à respecter les bonnes pratiques cliniques en vigueur et respecter le secret médical. La personne réalisant l'acte transfusionnel est tenue de documenter, en temps réel, la fiche de distribution nominative du devenir des produits et de la survenue éventuelle d'incident, et d'assurer le retour d'information vers l'ETS, selon les procédures locales en vigueur dans l'établissement.

L'ES doit également constituer un dossier transfusionnel pour chaque patient. Ce dossier fait partie intégrante du dossier médical ; il doit être unique et disponible à tout moment pour permettre la consultation immédiate des historiques immuno-hématologique et transfusionnel lors de la prise en charge d'un patient.

Par ailleurs la centralisation des données de traçabilité doit être assurée dans la structure d'hémovigilance de l'ES, permettant la réalisation d'enquêtes transfusionnelles et l'analyse des pratiques transfusionnelles.

La circulation des informations entre les 2 structures doit faire l'objet d'une procédure prenant en compte les conditions locales. L'informatisation des échanges de données paraît être le meilleur moyen pour garantir la fiabilité et la rapidité nécessaires à une traçabilité de qualité.

Déclaration d'incident Transfusionnel

Toute manifestation inattendue ou indésirable survenant au cours ou au décours d'un acte transfusionnel, due ou susceptible d'être due à l'utilisation d'un produit sanguin labile, doit être considérée comme un incident transfusionnel. Sa déclaration est obligatoire, dans les 8 heures qui suivent, et doit être faite par le témoin professionnel de santé médical ou paramédical auprès du Correspondant d'Hémovigilance de l'Etablissement de Soins. L'incident doit être également signalé à l'ETS.

Une enquête sera diligentée conjointement par les correspondants d'Hémovigilance de l'ES et de l'ETS pour définir la responsabilité éventuelle de la transfusion dans les manifestations observées.

Toutes les déclarations d'incident transfusionnel sont centralisées et font l'objet d'une étude épidémiologique nationale par l'AFSSaPS.

Information des Patients et Suivi transfusionnel

Le médecin est tenu d'informer le patient sur la nécessité de la transfusion et sur ses risques résiduels. Cette information doit être orale, adaptée au niveau de compréhension du patient et a pour but d'obtenir son consentement éclairé.

Il est recommandé de proposer au patient la réalisation d'un bilan pré-transfusionnel précisant son statut sérologique vis-à-vis des maladies transmissibles par le sang (Hépatite C et VIH 1&2). Cette proposition doit tenir compte du bénéfice que le patient peut retirer de ce bilan (diagnostic d'une affection méconnue, prise en charge précoce, risque évolutif en fonction de l'espérance de vie). Le patient doit donner son consentement à la pratique de ce bilan.

Une information écrite sur la nature et le nombre de produits administrés doit être fournie au patient avant sa sortie de l'établissement. L'information du médecin traitant est également fortement conseillée.

Un bilan post-transfusionnel, associant recherche d'anticorps irréguliers, dosage des transaminases hépatiques et bilan sérologique (Hépatite C et VIH 1&2), peut être proposé au patient. Le patient pourra opter pour le laboratoire d'analyses biologiques de son choix pour ce bilan à réaliser 3 mois après la dernière transfusion.

Le médecin prescripteur est responsable de la transmission des résultats du bilan au patient.

Le correspondant d'Hémovigilance de l'ES transfuseur est également destinataire des résultats du bilan.

Conclusion

L' hémovigilance est un dispositif de veille sanitaire spécifique en permanence activé. Les réformes profondes du système transfusionnel, la rapidité des évolutions en matière de préparation des produits sanguins et de techniques de diagnostic biologique imposent une réactivité immédiate de la part des établissements de Soins pour garantir les qualité et sécurité maximales que les patients sont en droit d'attendre.

L'Hémovigilance doit constituer, au sein de l'établissement, une structure de conseil pour tous les acteurs de la transfusion sanguine, tout en participant à une action de Santé Publique nationale.

REALISATION PRATIQUE D'UNE TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES

Docteur Christian RECHER

Dès la prescription médicale de la transfusion de culot globulaire, plusieurs étapes vont être nécessaires pour sa réalisation selon les bonnes pratiques médicales.

1/ Avant la transfusion :

a. Vérification de l'ordonnance

- Identité du patient (taille, poids)
- Quantité de culots globulaires prescrite
- Groupe sanguin (ABO) et phénotype Rhésus Kell (C, E, c, e, D, K) ou phénotype étendu pour les patients allant être transfusés à plusieurs reprises (hémopathies malignes etc..) (Rhésus Kell ; Duffy, Kidd, MNSs, Lewis etc..)
- Déleucocytation/ Déplasmatisation.
- Irradiation
- Status CMV
- Date, nom et signature du prescripteur.

b. Groupage sanguin et recherche d'agglutinines irrégulières

- Deux déterminations obligatoires réalisées par deux opérateurs différents
- RAI prélevées dans les trois jours (maximum) avant la transfusion.
- Cross

c. Sérologies virales VIH, HTLV-1, hépatites B et C (obligatoires), CMV.

d. Envoyer la demande au centre de transfusion sanguine avec les différents tubes prélevés.

2/ A l'arrivée des CG dans le service :

a. Vérification de la nature du produit sanguin délivré :

- Date de péremption
- Groupe et phénotype
- Numéro du produit sanguin
- Négativité des RAI

b. Conserver le deuxième CG à +4°.

c. Contrôle pré transfusionnel (Beth Vincent)

Il s'agit de la vérification ultime du groupe du patient et du CG. Ce contrôle est obligatoire et doit se faire au lit du malade avant chaque transfusion de chaque CG.

- Vérifier l'identité du receveur (Nom, Prénom et date de naissance).
- Etiqueter les deux cartes Beth-Vincent avec l'étiquette du patient et l'étiquette du CG.
- Réalisation pratique du Beth-Vincent
 - ✓ Piquer le doigt du malade afin d'obtenir une goutte de sang et la déposer sur la carte pré transfusionnelle Beth-Vincent.
 - ✓ Déposer une goutte de sérum physiologique dans chaque sérum test (Anti-A et Anti-B).
 - ✓ Appliquer un tube à prélèvement sur la goutte de sang et la mélanger avec le sérum Anti-A. Essuyer le tube puis appliquer à nouveau sur la goutte de sang et la mélanger avec le sérum anti-B.
 - ✓ Réaliser cette opération avec le CG après purge sur tubulure filtrée.

- ✓ Interprétation du test
 - Il faut obtenir une iso-agglutination :
 - O : pas d'agglutination
 - A : agglutination anti-A
 - B : agglutination anti-B
 - AB : agglutination anti-A et anti-B
 - La transfusion sera réalisée si et seulement si, il y a compatibilité

entre le donneur et le receveur.

- Noter la date et l'heure de la transfusion et le nom du responsable de l'acte transfusionnel.

3/ Réalisation de la transfusion :

- Prendre les constantes (pouls, tension artérielle, température, fréquence respiratoire) avant, ¼ d'heure, ½ heure et 1 heure après la pose du CG (répéter pour chaque CG).
- Poser la perfusion transfusionnelle au niveau du robinet à trois voies, le plus proche du patient.
- Le CG est passé en une heure (minimum) à trois heures (maximum), en sachant qu'un ml de sang équivaut à 15 gouttes de sang par minute.
- A la fin de la transfusion, rincer la voie veineuse avec du sérum physiologique.

4/ Après la transfusion :

Traçabilité et hémovigilance: coller l'étiquette du CG sur les 3 volets du bon de distribution du CTS. Envoyer 2 volets et la prescription médicale au centre d'hémovigilance. Le troisième volet avec le double de la prescription médicale est conservé dans le dossier médical. Noter dans le dossier transfusionnel : le type de produit sanguin, la date, le code UF du service de soins, le nom du médecin prescripteur et coller l'étiquette du CG (correspondant au n° de don).

PRESCRIPTION D'UN REGIME DIETETIQUE

(179)

Béatrice DULY-BOUHANICK

OBJECTIF PEDAGOGIQUE :

- Utiliser les principes, indications, contre-indications et les modalités de prescription et de surveillance des régimes principaux alimentaires (régime restreint en sodium, régime hypocalorique, régime diabétique, régime hypolipidique)
-

PLAN

1 LE REGIME DIABETIQUE

- 1.1 Généralités
- 1.2 les obstacles
- 1.3 L'enquête alimentaire :
- 1.4 Le régime diabétique : les grandes lignes
 - 1.4.1 l'apport énergétique
 - 1.4.2 Répartition glucidique
 - 1.4.3 Répartition lipidique
 - 1.4.4 Répartition protéique
 - 1.4.5 Alcool et diabète
 - 1.4.6 Apport en fibres alimentaires
 - 1.4.7 Apports en vitamines et minéraux
 - 1.4.8 Répartition des prises alimentaires sur 24 h

2 REGIME HYPOCALORIQUE

- 2.1 Généralités
- 2.2 Objectifs
- 2.3 l'enquête alimentaire
- 2.4 la répartition des aliments
- 2.5 la pratique

3 REGIME DESODE

- 3.1 Généralités
- 3.2 Objectifs

4 DIETETIQUE DES DYSLIPIDEMIES

- 4.1 DIETETIQUE ET HYPERCHOLESTEROLEMIE
 - 4.2 DIETETIQUE ET HYPERTRIGLYCERIDEMIE
-

1 LE REGIME DIABETIQUE

1,1 Généralités

On estime à 2 millions le nombre de diabétiques en France. L'incidence des complications spécifiques est directement proportionnelle à la sévérité et à la durée de l'hyperglycémie. Le contrôle de la glycémie reste un des objectifs prioritaires chez ces patients. La première étape de la stratégie thérapeutique est basée sur l'association : régime - activité physique, **qui répond à la physiopathologie de la maladie, en luttant contre l'insulinorésistance**. Or, les données générales concernant les régimes ont évoluées au cours des dix dernières années et méritent d'être précisées en pratique. Cependant, moins de 15% des diabétiques de type 2 sont contrôlés sous régime seul à 10 ans, ce qui témoigne de l'évolutivité de la maladie, ce qui ne veut pas dire qu'il faille renoncer à toute mesure thérapeutique ! Enfin, parallèlement à l'obtention d'une euglycémie, le contrôle des autres facteurs de risque cardiovasculaires comme par exemple le tabagisme reste primordial mais ne sera pas abordé ici.

1,2 les obstacles

Force est de constater la difficulté pour le médecin de modifier des habitudes alimentaires anciennes, avec comme corrolaire direct la mise en évidence flagrante de l'échec, aussi désagréable à vivre pour le médecin comme pour le patient !

Les buts sont :

- d'améliorer le contrôle glycémique ;
- d'éviter ou de traiter une dyslipidémie éventuelle ;
- de fournir un apport calorique suffisant à un maintien pondéral raisonnable de l'adulte, à la croissance de l'enfant et au déroulement d'une grossesse ;
- de prévenir ou de traiter les complications aiguës ou chroniques du diabète ;
- enfin d'améliorer la santé globale de l'individu au moyen d'apports nutritionnels optimaux.

Le "poids raisonnable" est défini comme étant un poids possible à atteindre et à maintenir à court et long termes, objectifs différents de ceux du poids idéal classique.

1,3 L'enquête alimentaire :

Une enquête alimentaire préalable est indispensable pour évaluer la nature des aliments, le rythme de leur prise. Celle-ci pourra être réalisée par une diététicienne (enquête

rétrospective sur 3 ou 7 jours) par un médecin et avec ou sans l'aide d'un logiciel. La durée moyenne de l'enquête est de 15 minutes et, quand elle est réalisée par le médecin, elle s'intègre dans la consultation. La saisie de l'interrogatoire alimentaire ne doit pas être trop compliquée et fastidieuse, mais pas trop simplifiée non plus. Les limites des logiciels sont d'être incapables d'évaluer la présence de troubles du comportement alimentaire, mais aussi d'entraver le dialogue avec le patient. L'intérêt essentiel est de permettre d'établir le détail des composants alimentaires (protides, lipides, glucides...). Par la suite, la prescription du régime devra tenir compte du poids initial, de l'équilibre glycémique, de la présence de complications ou d'une dyslipidémie mais aussi des données personnelles et culturelles, sous peine d'assister à un échappement au régime (hélas souvent constaté).

Plusieurs types de régime sont possibles et peuvent être associés :

- régime diabétique et/ou hypocalorique (80% des diabétiques de type 2 sont obèses)
- et/ou hypocholestérolémiant (environ 35% des diabétiques ont une dyslipidémie)
- et/ou désodé (60% des diabétiques de type 2 sont hypertendus)

1,4 Le régime diabétique : les grandes lignes

Contrairement à ce qui été préconisé il y a une quinzaine d'années, celui-ci repose sur la prise régulière de féculents et non sur leur éviction, et/ou sur la limitation des apports en graisses. **Ainsi, la part des glucides est importante.** Par ailleurs, au lieu d'interdire, il vaut mieux exposer la diversité de l'alimentation autorisée afin de limiter la frustration inhérente à tout régime (quoiqu'on en dise), et la tentative pour les adolescents notamment de « braver l'interdit ». **Plus qu'un régime, des conseils sont à prodiguer afin d'en faciliter l'acceptation .**

La pratique est résumée **tableau 1** puis est par la suite détaillée. Deux exemples sont aussi fournis

Tableau 1 : éducation diététique (adapté des recommandations de l'ANAES 2000)

- faire au moins 3 repas par jour
- arrêter tout grignotage entre les repas
- manger peu de graisses
- diminuer préférentiellement les graisses contenues dans les viandes grasses, la charcuterie, dans les produits laitiers gras comme le fromage, le beurre, la crème fraîche, mais aussi les

aliments riches en gras telles que les fritures, les cacahuètes ou autres fruits oléagineux, chocolat, les pâtisseries et autres viennoiseries, les biscuits apéritifs.

-augmenter la fréquence de consommation des poissons. Préférez la viande maigre (filet de porc, volaille sans la peau), les laitages écrémés ou demi-écrémés.

-choisir pour cuisiner des matières grasses d'origine végétale riches en acides gras monoinsaturés (olive, arachide, colza,) ou polyinsaturés (tournesol, pépin de raisins, maïs) au détriment des acides gras saturés, en privilégiant l'apport en matières grasses riches en acides gras polyinsaturés n-3 (colza).

-favoriser les modes de cuissons sans graisses.

-éviter d'associer plusieurs aliments gras dans un même repas.

-manger suffisamment de glucides.

-privilégier la consommation de féculents (glucides complexes). Manger des fruits (glucides simples).

-Répartir les glucides entre les différents repas

-la quantité est à évaluer en fonction de l'activité physique et de l'âge.

-Ne pas interdire les produits sucrés avec du saccharose (sucre de table), surtout s'ils sont consommés en fin de repas. Néanmoins, ils doivent être considérés en équivalence avec les autres aliments glucidiques du repas (attention, ils sont souvent gras, donc à consommer avec modération).

-les boissons sucrées sont les seules interdites, sauf en cas d'hypoglycémie.

-les édulcorants sont d'un appoint utile

-manger des aliments riches en fibres: un fruit et/ou des légumes verts à chaque repas, introduire des céréales complètes et des légumes secs.

-La consommation d'alcool acceptable est de l'ordre de 2 verres de vin par jour. Elle doit se faire au cours des repas.

-le pain doit faire partie de l'alimentation du diabétique, à condition de le répartir entre les différents repas.

1.4.1 l'apport énergétique

Globalement, si le poids est stable, l'alimentation est dite eucalorique, lorsqu'elle provoque une prise de poids, elle est hypercalorique. En l'absence de surpoids (IMC < 25 kg/m² qs chapitre sur les régimes hypocaloriques), l'apport calorique moyen est identique à celui de la population générale. En cas de surpoids ou d'obésité, et d'autant plus volontiers que la répartition de graisses est androïde, une restriction calorique est souhaitable mais progressive : - 500 Kcal/jour. En effet, une perte de poids modérée permet de diminuer

l'insulinorésistance et de réduire la prescription d'un traitement pharmacologique. L'utilisation des régimes très basses calories chez les diabétiques de type 2 obèses ou en surpoids n'est pas recommandée en dehors de centres très spécialisés, et une réduction calorique plus modérée dans le but d'assurer une perte de poids comprise entre 5 et 15 % du poids initial est un objectif plus réaliste. Dans certains cas, l'absence d'aggravation de l'obésité est le seul objectif raisonnable. La perte pondérale doit être progressive et nécessite plusieurs années consécutives de prise en charge. L'accès à une consultation de diététique peut être proposée en cas d'absence de résultats.

A NOTER :

- Les régimes à basses et très basses valeurs caloriques ne doivent pas faire partie des prescriptions courantes.
- un traitement médicamenteux de l'obésité ne sera envisagé qu'en cas d'échec des mesures diététiques, en sachant bien qu'il y a un manque crucial d'évaluation de leur utilité et de leur sécurité d'emploi à long terme.

1.4.2 Répartition glucidique

Dans les années 1970, l'attitude commune était très restrictive vis-à-vis des glucides, **ce qui n'est plus le cas actuellement**. Ainsi, une quantité minimale de glucides de 180 g par jour est nécessaire soit la moitié de l'apport calorique quotidien. En conséquence, la proportion de lipides est ainsi réduite. La répartition entre apports glucidiques et lipidiques tient compte du profil clinique et métabolique du patient et se situe entre deux extrêmes : régime à 40% de glucides en cas d'obésité androïde, d'hypertriglycémie et de HDL cholestérol bas, avec plus de lipides mais enrichi en acides gras monoinsaturés ; **régime riche en glucides, plus de 55% de la ration calorique** si sujet de poids normal ou gynoïde avec un bilan lipidique normal.

Les tables donnant les quantités de glucides dans les aliments sont utiles : les apports glucidiques privilégient le pain, les pâtes, le riz et autres féculents. **L'index glycémique (IG) peut aussi contribuer au choix des aliments : faible pour les légumes secs (lentilles, pois : IG à 20-40), les pâtes et le riz (IG à 50-60), plus élevé pour les pommes de terre et le pain (IG 70-90) à donc bien répartir au cours de la journée (lorsque le glucose choisi comme référence 100) . A titre indicatif, l'IG du saccharose est de 70, celui du fructose de 20.**

Le saccharose est autorisé et représente 5 à 10% de la ration calorique quotidienne, à substituer gramme par gramme avec les autres glucides.

Les fruits font partie intégrante de l'alimentation du diabétique et peuvent être utiles dans les collations.

En revanche, les boissons sucrées sont à proscrire (sauf pour corriger une hypoglycémie), de même que les pâtisseries, ces dernières essentiellement en raison de l'apport lipidique exagéré qu'elles induisent .

Les édulcorants, de préférence acaloriques, comme l'aspartame, la saccharine, l'acesulfame et plus récemment le sucralose aux doses usuelles recommandées sont autorisés (**ATTENTION !!** les polyols, seconde catégorie d'édulcorants (xylitol, sorbitol, mannitol, maltitol, l'isomalt et lactitol) sont caloriques : entre 2 et 3 Kcal/g ce qui est loin d'être négligeable, et leur pouvoir sucrant est inférieur à celui du saccharose : à part leur effet anticariogène, les polyols n'offrent pas plus d'avantage chez le diabétique que ceux apportés par les autres glucides, et, employés à forte dose, ils peuvent induire des troubles du transit intestinal).

1,4,3 Répartition lipidique

Le pourcentage de lipides communément admis en Europe est de moins de 30 % de la ration calorique quotidienne répartis entre acides gras saturés (1/3), mono-insaturés (1/3) et poly-insaturés (1/3), alors qu'en France, l'apport lipidique quotidien dans la population générale est de 40 à 45 %. Ainsi, il est conseillé de privilégier le poisson, les viandes maigres (filet de porc, volailles sans la peau..), les laitages écrémés ou demi-écrémés, de favoriser les modes de cuisson sans graisse (poêles anti-adhésives), d'éviter d'associer plusieurs aliments gras au cours d'un même repas. **Il vaut mieux choisir pour cuisiner des matières grasses d'origine végétale riches en acides gras monoinsaturés (olive, arachide, colza) ou polyinsaturés (tournesol, maïs, pépins de raisin..) au détriment des acides gras saturés.** Le répertoire général des aliments précise la teneur en lipides des viandes, laitages, fromages et facilite leur prescription.

Il n'est pas prouvé qu'un apport supplémentaire en acides gras omega-3 ait un intérêt, et le consensus européen recommande de manger du poisson mais de ne pas supplémenter l'alimentation en huiles de poisson ou produits dérivés.

1,4,4 Répartition protéique

Il n'y a pas de données suffisantes qui autorisent à conseiller chez le diabétique des apports protéiques différents de ceux de la population générale . Il est conseillé de se conforter aux recommandations habituelles qui définissent l'apport protéique idéal compris entre 0,8 et 1

g/kg/j, seuil au dessous duquel est observée une dénutrition protéique, mais il n'existe pas d'argument pour réduire l'apport habituellement observé (estimé à 1,5-1,7g/kg/j) à 0,8-1g/kg/j. Chez l'insuffisant rénal subsiste une controverse: leur réduction est susceptible de limiter la dégradation de la fonction rénale mais également d'induire une dénutrition protéique si bien qu'il n'est pas non plus recommandé de limiter l'apport protéique chez le diabétique de type 2 dans ce dernier cas.

1,4,5 Alcool et diabète

La consommation d'alcool considérée comme **acceptable** est de l'ordre de 2 verres de vin par jour et doit se faire au moment des repas. Les vins liquoreux sont à éviter car très hyperglycémiant et les vins secs à privilégier. Quant aux prises massives d'alcool, elles restent aussi délétères que chez le sujet non diabétique et favorisent la survenue d'hypoglycémies.

L'alcool est à proscrire dans les situations comme la grossesse, le surpoids, la pancréatite et une hypertriglycéridémie.

La place des bières sans alcool? elle est mal définie car elles sont globalement moins caloriques, mais plus riches en glucides. Ainsi, une bouteille de 25 cc de bière normale alcoolisée contient 10,8 g d'alcool et 8,5 g de glucides, soit 115 calories. Pour un même volume, la quantité d'alcool dans les bières dites sans alcool peut varier de 1,3 à 1,5 g, l'apport glucidique de 12 à 23 g, ce qui représente un apport calorique quotidien variant de 53 à 105 calories.

1,4,6 Apport en fibres alimentaires

Il est conseillé de se contenter des fibres présentes dans une alimentation à base de fruits et de légumes, l'apport souhaitable étant de plus de 30 g/jour: en effet, elles ralentissent la vidange gastrique et la digestion intraluminaire des amidons ainsi que l'absorption intestinale du glucose.

1,4,7 Apports en vitamines et minéraux

Une alimentation équilibrée et variée suffit à couvrir les besoins quotidiens, y compris chez le diabétique, et en dehors de situations particulières comme la grossesse, l'alcoolisme ou l'association du diabète à une malabsorption (maladie coeliaque) ou à une maladie de Biermer (carence en Vit. B12) où il y a lieu d'introduire un apport vitaminique complémentaire.

1,4,7 Répartition des prises alimentaires sur 24 h

Il convient de respecter les rythmes alimentaires de chacun, même si 3 repas quotidiens peuvent être complétés, **chez le diabétique de type 1**, par 2 voire 3 collations vers 10 h, 16 h ou 22 h, afin d'éviter l'hypoglycémie post-prandiale très fréquente avec l'utilisation d'insulines dites rapides. La collation comprend 15 à 20 g de glucides (par exemple 40 g de pain) et doit être acceptée par le patient (pas d'entrave dans sa vie professionnelle) pour être prise.

L'arrêt du tabac et l'activité physique vont de pair avec la diététique

2 REGIME HYPOCALORIQUE

2,1 Généralités

L'obésité voit sa prévalence augmenter de 17% entre 1997 et 2000 en France. En 2000, 9.6% de la population est obèse et 39% a soit un surpoids, soit une obésité. Elle s'observe à tout âge, surtout après 45 ans. La prévalence de l'HTA est multipliée par 3 en cas de surpoids et par 5 en cas d'obésité.

Elle est définie par un excès de masse grasse, estimée par l'Index de Masse Corporelle :

$$\text{IMC} : \text{rapport du poids (en kg)/taille (en m}^2\text{)}$$

chez l'adulte : obésité= $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$

chez l'enfant, on se réfère aux abbaques du carnet de santé : $\text{IMC} > 97^{\text{ème}}$ centile,

chez le sujet âgé, il n'y a pas de définition consensuelle ;

Le surpoids est défini pour un $\text{IMC} > 25 \text{ kg/m}^2$.

L'obésité abdominale, associée à des complications métaboliques et vasculaires est définie par :

- un tour de taille > 88 cm chez la femme
- un tour de taille > 102 cm chez l'homme.

La prévention ne sera pas abordée ici mais doit faire partie intégrante de la prescription d'un régime à un patient, notamment à l'égard de ses enfants. **L'activité physique** ne doit pas être oubliée. Il va de soi (mais est-ce bien certain..) que cette activité doit être adaptée au profil du patient et de son entourage, qu'elle doit correspondre à une envie et être matériellement

possible sous peine d'un manque d'adhésion, qu'il faut privilégier les sports d'endurance (marche, golf) et qu'il convient de prendre en compte les PA, le risque coronarien, l'état des pieds notamment...avant de conseiller.

2,2 Objectifs

Il doivent être réalistes et individualisés, avec des seuils variables d'un individu à l'autre à prendre en compte.

Ils doivent s'inscrire dans la durée : perte de poids initiale sur 6 mois, maintien à long terme. La perte de poids ne doit pas excéder 5 à 15% du poids maximal, une perte de poids de 20% et plus ne devant être envisagée que si les moyens mis en œuvre ne perturbent pas l'équilibre nutritionnel, somatique et psychique de l'individu. Dans certains cas, seule l'absence d'aggravation est un objectif réaliste (exemple : lors de restrictions mal tolérées).

La prescription du régime s'intègre dans l'évaluation du poids, des facteurs de risque vasculaires et de la qualité de la vie.

2,3 l'enquête alimentaire

Il faut aider le patient à évaluer ses apports alimentaires en l'informant du contenu énergétique des aliments par le biais d'enquêtes prospectives sur 3 ou 7 jours, avec ou sans l'aide d'un logiciel. Ce dernier ne permettra pas de déceler des troubles du comportement alimentaire qu'il faut rechercher **sous peine de les aggraver avec la prescription du régime** (compulsions alimentaires, grignotage et sa cause..).

2,4 la répartition des aliments

Les restrictions les moins sévères sont les mieux tolérées : - 15 à 30% des apports par rapport à ceux évalués par l'enquête :

- 1400 à 1700 kcal/jour en cas d'apports estimés à 2100 kcal/jour,
- 2000 à 2500 si les apports étaient de 3000 kcal :jour ;

De toute façon, elles ne doivent pas être inférieures à 1200 kcal/jour, valeur qui correspond en général à la dépense énergétique de repos, car incompatibles avec une activité physique normale, source de dénutrition. Les régimes très basses calories à moins de 800 kcal par jour qualifiés de « diète protéique » relèvent du spécialiste sur une très courte période et ne doivent pas être utilisés en pratique courante.

La répartition classique des aliments comprend :

- 50 à 55% des apports énergétiques totaux sous la forme de glucides (10 à 15% de glucides simples, augmentation de la proportion des glucides complexes),
 - 30 à 35% de lipides,

- le reste sous la forme de protides dont l'apport d'une façon générale ne doit pas être limité.

Les fibres sont utiles pour la santé mais il n'est pas démontré qu'elles favorisent la perte de poids.

L'exclusion alimentaire est à éviter. Outre ses prescriptions, c'est l'éducation du patient qui prend du temps, celui-ci devant pouvoir être capable d'évaluer ses prises alimentaires en terme de composition, de densité alimentaire et de prises interprandiales. Pour toute précision concernant la nature des nutriments, se rapporter au chapitre « régime et diabète ».

3,5 la pratique

- si l'IMC < 25 kg/m² : seulement se méfier d'une prise de poids rapide > 5% et en rechercher les raisons pour apporter des mesures correctives. A titre d'exemple : un régime habituel comprend 1800 calories par jour chez la femme sans activité physique, 2000 calories par jour en cas d'activité physique, et variant de 2500 à 3000 calories par jour chez l'homme.
- 25 ≤ IMC < 30 kg/m² : l'objectif est la stabilité pondérale ; les modifications du comportement sont essentielles (repas régulièrement pris, activité physique régulière, alimentation équilibrée), afin d'améliorer les facteurs de risque vasculaires associés : en l'absence d'amélioration ou en présence d'une obésité abdominale importante, une perte de poids est à entreprendre
- IMC ≥ 30 kg/m² : il faut traiter en priorité les complications existantes, puis prescrire un régime modérément restrictif en première intention, associé à une activité physique. L'approche cognitivo-comportementale n'a lieu qu'en 2^{ème} intention
- IMC ≥ 40 kg/m² : ils relèvent d'une **prise en charge spécialisée et inutile de perdre du temps**, d'abord parce que le régime est difficile à mettre en place, ensuite en raison des complications associées avec parfois un pronostic vital engagé.

3 REGIME DESODE

3,1 Généralités

Chez le normotendu ou l'hypertendu, la prescription d'un régime peu salé s'accompagne, indépendamment du bénéfice médical escompté, d'enjeux économiques de taille. Si, au travers d'un grand nombre d'études transversales est observé un rôle indépendant du sel sur la pression artérielle, plusieurs biais empêchent toutefois d'établir un lien de causalité. Chez le normotendu, l'étude épidémiologique INTERSALT a montré une absence de relation entre

apports sodés et pression artérielle, tandis qu'une relation entre sel ingéré et pression artérielle systolique est retrouvée chez l'hypertendu. Finalement, des essais d'intervention comme l'étude DASH démontrent qu'en diminuant l'apport sodé de 8 à 10 g par jour (soit 2 à 3 cuillères à café de sel) à environ 4 à 6 g/jour, l'effet sur la PA est nette, que le sujet soit hypertendu ou pas (les pressions artérielles systoliques baissent en moyenne de 4 à 6 mmHg). Cependant, une grande variabilité individuelle subsiste, les sujets âgés, obèses ou de race noire étant les plus sensibles aux modifications. Il est intéressant de noter que dans l'étude DASH, un régime peu salé combiné à une réduction des viandes rouges et des sucreries au profit des fruits des légumes de volailles et de poissons se traduit par un impact sur la PA bien supérieur à celui d'un régime désodé prescrit seul....

Une étude de cohorte récente chez des pré-hypertendus (PAD entre 80-89 mmHg) montre qu'une réduction du sel s'accompagne d'une baisse du risque des pathologies cardiovasculaires de 20%..

3,2 OBJECTIFS

Chez l'hypertendu, l'apport quotidien de sodium ne devrait pas excéder 100 mmol par jour (= 5.8 g), ou moins de 6 g par jour de NaCl.

Or, sur les 7 g de sel ingérés quotidiennement :

- 20 % proviennent des aliments,
- 50 % des aliments industriels
- et 30 % des ajouts à la cuisine ou à table.

Ainsi, le sujet doit éviter de rajouter du sel après cuisson, de manger des aliments salés, en particulier les plats tout préparés, certaines conserves, le fromage et la charcuterie, les biscuits apéritifs, le ketchup et la moutarde, les bouillons cubes, la restauration rapide, certaines eaux gazeuses (notion qui échappe souvent à l'interrogatoire...)... et privilégier la cuisine faisant appel à des ingrédients à accommoder soi-même ou l'utilisation de certains surgelés.

La surveillance de la natriurèse peut être un appoint utile de la surveillance des apports.

Enfin, les industriels devraient réduire l'apport sodé des aliments avec pour conséquence directe une diminution de leur palatabilité, de leur poids d'où des pertes de marché...

La baisse des apports sodés doit s'intégrer dans la prise en charge globale de l'hypertendu et comprendre une restriction calorique si besoin est, la réduction voire l'arrêt des prises d'alcool

4 DIETETIQUE DES DYSLIPIDEMIES

Les dyslipidémies exposent à un risque accru de développer une athérosclérose et leur prise en charge thérapeutique s'inclut dans une stratégie globale de prévention individuelle de la maladie coronaire dont le but est de retarder l'apparition (prévention primaire) ou la récurrence (prévention secondaire) des complications cliniques.

Les dyslipidémies secondaires ou iatrogènes doivent faire l'objet d'une correction spécifique par traitement de la cause, ou arrêt du traitement responsable si possible, avant d'envisager une prescription diététique.

Une enquête alimentaire préalable, au mieux prospective sur une semaine (journal alimentaire) est également indispensable (qs supra).

4.2 DIETETIQUE ET HYPERCHOLESTEROLEMIE

C'est à partir du taux sérique du LDL-cholestérol que sont définies les recommandations actuelles de prise en charge (HAS mars 2005). Elles prennent en compte la durée d'évolution du diabète chez le diabétique et sont un peu plus complexes à appliquer.. La diététique sera bien entendu poursuivie à toutes les étapes quelles que soient les modalités de traitement ultérieures.

TABLEAU 2 : Facteurs de risque devant être pris en compte pour estimer le niveau de risque cardiovasculaire global en dehors du LDL-cholesterol

- **Age :**
 Homme de 50 ans ou plus
 Femme de 60 ans ou plus
- **Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce :**
 Infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou un parent du premier degré de sexe masculin
 Infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin
- **Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans**
- **Hypertension artérielle permanente traitée ou non**
- **Diabète de type 2 traité ou non**
- **HDL-Cholestérol < 0.40 g/l (1 mmol/l) quel que soit le sexe**
- **Facteur protecteur**
 HDL-Cholestérol > 0.60g/l (1.6 mmol/l) : soustraire « un risque » au score de niveau de risque.

Modalités

Les principes de la diététique des hypercholestérolémies sont simples et reposent sur une diminution de la consommation en graisses saturées (qu'elles soient cachées ou visibles) et en cholestérol. Ce traitement diététique est proposé à tous les patients, s'accompagne d'une limitation des prises d'alcool, d'un contrôle du poids et d'une augmentation de l'activité physique

La prescription diététique a pour objectif de :

- limiter les graisses saturées d'origine alimentaire au profit des mono et polyinsaturés (c'est l'**OBJECTIF PRINCIPAL** du traitement)
- limiter l'apport quotidien de cholestérol alimentaire autour de 300 mg/j , voire l'utilisation d'aliments enrichis en stérols végétaux
- limiter les calories totales apportées par les lipides à 30 % ;
- augmenter les apports en fibres (20-50 g/j)

En pratique, cela signifie une éviction ou une diminution du beurre, du gras de la viande, de la charcuterie, des fromages gras, de la crème fraîche, du chocolat, des crèmes glacées, des viennoiseries et pâtisseries... Le cholestérol est essentiellement retrouvé dans le jaune d'œuf, le beurre, les abats, et, dans une moindre mesure, dans les viandes, la charcuterie et les laitages non écrémés (tableau 3). Notons cependant que l'influence du cholestérol alimentaire sur la cholestérolémie, bien que très variable d'un sujet à l'autre, reste le plus souvent modeste et nettement inférieur à celle des graisses saturées.

Tableau 3 : teneur en cholestérol et en graisses saturées de quelques aliments (composition pour 100 g)

	Cholesterol (mg)	Saturés (g)
gruyère	100	18.7
Fromage bleu	87	21.9
Lait entier	14	2.2
Porc (cotelettes)	110	10.3
mouton	78	9.4
abats	150 à 2000	1 à 8
Charcuterie (sauf jambon)	100	10 à 25
canard	110	2.8
Sardines à l'huile	120	3

Jaune d'œuf /œuf entier	1480 / 504 par oeuf	10 / 3.4
Lard / saindoux	100 / 100	25.8 / 35.2
beurre	250	51.3
Crème à 20 %	66	13

Les graisses insaturées ont des propriétés inverses de celles des graisses saturées puisqu'elles entraînent une diminution du cholestérol total et LDL. Globalement, un tiers des graisses insaturées vient d'aliments solides (poissons gras, oléagineux, certaines volailles...) et deux tiers des huiles végétales et margarines à tartiner. Les graisses insaturées sont de 2 types : polyinsaturées (huile de tournesol et maïs par exemple) et monoinsaturées (essentiellement huiles d'olive et de colza).

Si après 3 mois le niveau désiré n'est pas obtenu, la diététique est renforcée avec moins de 200 mg de cholestérol/jour et des graisses saturées limitées à 7 %.

Poussées à l'extrême, ces mesures aboutissent au régime méditerranéen (schématisées tableau 4) qui a permis de diminuer les événements cardiovasculaires chez des patients ayant fait un infarctus du myocarde.

L'utilisation des aliments enrichis en stérols végétaux (sous la forme de spécialités laitières ou de margarines) a obtenu l'agrément de l'AFSSA : 2 gr/jour abaissent le LDL-CT de 10%. Les autres approches (utilisation de fibres, de soja) justifient un avis spécialisé et s'utilisent généralement en association avec d'autres mesures comme la diététique plus « classique ». Il faut toutefois retenir qu'aucune étude de morbi-mortalité n'est disponible avec ces approches...

Tableau 4 : recommandations diététiques simples pour diminuer les événements coronariens.

- centrer chacun des repas sur le pain, les céréales et les légumes (frais et secs) ;
- préférer le poisson (1 à 2 fois par semaine) aux viandes ;
- préférer les viandes blanches ;
- consommer exclusivement des huiles d'olive et de colza
- consommer une margarine enrichie en oméga 3 ;
- consommer modérément du vin, de préférence rouge et au moment des repas ;

- limiter le porc, le mouton, l'agneau et le bœuf (sauf exception festive – au maximum une fois par semaine) ;
- éviter les huiles d'arachide , de tournesol... ;
- ne consommer de fromages qu'en quantité modérée ;
- supprimer le beurre et la crème (et tous les aliments dans lesquels ils sont cachés).

DIETETIQUE ET HYPERTRIGLYCERIDEMIE

Les hypertriglycémidémies représentent un type fréquent de dyslipidémie. L'élévation du taux sanguin des triglycérides nécessite avant tout un traitement diététique spécifique pour des valeurs comprises entre 2 et 4 g/l (2,25 et 4,5 mmol/l). Au-delà de 4 g/l, si les mesures diététiques ne permettent pas d'obtenir l'abaissement du taux de triglycérides, le recours à la prescription médicamenteuse peut être justifié dans le but de limiter le risque de pancréatite aiguë, particulièrement à craindre à partir d'un taux de 10 g/l (11,25 mmol/l).

Dans la population diabétique, l'objectif du taux sanguin de triglycérides est à 2 g/l, pour les patients qui n'ont pas de facteur de risque autre que leur diabète, et à 1,5 g/l lorsqu'il existe au moins un autre facteur de risque ou en prévention secondaire.

Modalités

Les hypertriglycémidémies sont classiquement séparées en trois groupes selon leur sensibilité diététique : « alcoolo, plethoro et glucido dépendantes ».

- Ainsi, certains patients ont une hypertriglycémidémie exclusivement liée à la consommation d'**alcool** (10% des hypertriglycémidémies). Sa mise en évidence repose sur un contrôle du taux sanguin de triglycérides quelques semaines après éviction totale d'alcool. La diététique est simple et consiste en suppression de l'alcool . Rappelons que la consommation optimale d'alcool est de 10-30 gr/j chez l'homme et 10-20 gr/j chez la femme (tableau 5).
- D'autres sont modulées par l'apport de **glucides simples** dont la consommation doit être diminuée, surtout ceux à index glycémique élevé. Chez le diabétique, l'hypertriglycémidémie s'améliore avec l'équilibre du diabète. Le pourcentage de glucides conseillé dans la ration calorique totale est alors plus proche de 40 à 45 % que de 50 à 55% . il est classique de suggérer une baisse des sucres dits rapides (encore que la distinction soit peu nette d'avec les lents) comme confiture, bonbons, gateaux, boissons sucrées, parfois les fruits, au profit des sucres dits lents (féculents)

et surtout des fibres pour ne pas augmenter la part des lipides ! Il y a parfois une interaction entre fructose et alcool et il faut agir sur les 2 tableaux

- Enfin, en cas de **surcharge pondérale**, un amaigrissement est très efficace pour réduire l'hypertriglycéridémie : il s'agit le plus souvent d'une hyperlipidémie mixte

Dans les rares cas d'hyperchylomicronémies, le traitement est difficile et associe un apport calorique en graisses inférieur à 20 %, avec parfois utilisation d'acides gras à courtes chaînes (mais la prise en charge s'effectue en milieu spécialisé).

Tableau 5 : Equivalents boissons alcoolisées pour 10 grammes d'alcool

Boissons	Mesure usuelle	Volume
Vin rouge, blanc rosé	1 verre	12.5 cl
Champagne	1 flute	12.5 cl
Apéritif à base de vin à 18°	1 verre	6 cl
Whisky, vodka, gin à 40°	1 dose	2.5 cl
Boisson anisée à 40°	1 dose	2.5 cl
Cidre	1 bolée	20 cl
Digestif (rhum, cognac) à 40°	1 dose	2.5 cl
Bière	1 demi	25 cl

BIBLIOGRAPHIE

Jenkins D.J.A., Wolever T.M.S., Taylor R.H. et al. Glycemic index of foods : a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981 ; 34 : 362-6.

Briet F., Achour L., Flourie B. Les fibres alimentaires. *Cah. Nutr. Diét.* 1995 ; 30 : 132-6.

Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt : an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Br. Med. J.* 1988 ; 297 : 319-28.

Volmer WM et al : Effects of diet and sodium intake on blood pressure : subgroup analysis of the DASH-sodium-trial. *Ann Intern Med* 2001, 135 : 1019-2

Cook NR et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ.* 2007 Apr 28;334(7599):885.

HAS. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (actualisation). www.has.sante.fr

AFERO, ALFEDIAM, SNDLF. Recommandations pour le diagnostic, la prévention et le traitement de l'obésité. Diabetes Metab 1998,24 suppl 2 :1-48

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique : mars 2005 <http://www.afssaps.sante.fr>

Exemple 1 : régime diabétique (ou plutôt : plan alimentaire) à 1800 kcal/jour comportant 230 g de glucides (convient à une femme avec un travail sédentaire)

15 g d'huile sont autorisées par jour (il est conseillé de varier les huiles utilisées)

Petit déjeuner : -café, thé, chicorée sans sucre +/- édulcorant

-Lait demi-écrémé : 20 cl

-100 g de pain

-beurre : 20 g

collation : non

Dejeuner : -hors d'œuvre (crudités) et/ou salade vinaigrette

-Viande ou poisson (120g)

-200g de pommes de terre ou équivalents et 40g de pain

ou légumes verts : 200 g et 100 g de pain

-30 g de fromage

-1 fruit de 150 g

(10 g de margarine autorisées en assaisonnement)

Gouter : non

Diner : -potage (1 bol de 25 cl)

-hors d'œuvre (crudités) et/ou salade vinaigrette

-100 g de Viande ou poisson ou 2 œufs ou 80 g de jambon

-200g de pommes de terre ou équivalents et 20g de pain

ou légumes verts et 80 g de pain

-1 yaourt ou laitage non sucré

-1 fruit de 150 g

(5 g de margarine autorisées en assaisonnement)

Exemple 2: régime diabétique (ou plutôt : plan alimentaire) à 2500 kcal/jour comportant 310 g de glucides (convient à un homme avec un travail sédentaire)

15 g d'huile sont autorisées par jour (il est conseillé de varier les huiles utilisées)

Petit déjeuner : - café, thé, chicorée sans sucre +/- édulcorant

- Lait demi-écrémé 20 cl

- 120 g de pain

- beurre : 30 g

- 1 fruit de 150 g

collation : non

Dejeuner : - hors d'œuvre et/ou salade vinaigrette

- Viande ou poisson (120g)

- 300g de pommes de terre ou équivalents et 60g de pain

ou légumes verts et 160 g de pain

- fromage ou yaourt ou laitage non sucré

- 1 fruit de 150 g

(15 g de margarine autorisées en assaisonnement)

Diner : - potage

- hors d'œuvre (crudités) et/ou salade vinaigrette

- 120 g de Viande ou poisson ou 2 œufs ou 80 g de jambon
- 200g de pommes de terre ou équivalents et 60g de pain
ou légumes verts et 120 g de pain
- 30 g de fromage
- 1 fruit de 150 g
(15 g de margarine autorisées en assaisonnement)

PRESCRIPTION D'UNE CURE THERMALE

(180)

Jean Louis MONTASTRUC

OBJECTIF PEDAGOGIQUE :

- Expliquer les modalités des Cures Thermales et en justifier la Prescription
 - Savoir prescrire une cure thermique
-

PLAN

- LES TRAITEMENTS PAR L'EAU
 - LES EAUX MINERALES
 - LES STATIONS THERMALES
 - LES TECHNIQUES THERMALES
 - LE THERMALISME AUJOURD'HUI : NECESSITE D'EVALUATION
 - QUELLES INDICATIONS POUR LE THERMALISME AUJOURD'HUI ?
 - ANNEXES
 - 1 : LES 18 STATIONS THERMALES DE MIDI-PYRENNES
 - 2 : MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION D'UNE CURE THERMALE ET PRISE EN CHARGE
 - 3 : PETIT LEXIQUE THERMAL
-

Chaque année, environ 600.000 patients suivent une cure thermale dans la *centaine* de stations thermales françaises (*18 en Midi-Pyrénées* : voir annexe 1), le plus souvent sur prescription médicale. Pourtant, le thermalisme reste mal connu des médecins comme des patients chez lesquels il déclenche des réactions souvent passionnelles et contradictoires.

La cure thermale peut se définir comme *l'ensemble des thérapeutiques appliquées à un patient pendant son séjour dans une station thermale*. Ceci inclus la crénothérapie mais aussi le repos, le dépaysement, le climat et éventuellement les soins non thermaux (rééducation fonctionnelle en particulier), parties intégrantes de la thérapeutique thermale.

LES TRAITEMENTS PAR L'EAU

On doit différencier **trois types de traitements par l'eau**:

-d'une part, l'**hydrothérapie**, emploi externe de n'importe quelle eau mettant à profit les seules qualités physiques de celle-ci sans tenir compte de sa composition chimique : ce *n'est pas du thermalisme* ;

-d'autre part, la **thalassothérapie**, est l'emploi de l'eau de mer (froide ou chauffée), avec ou sans adjonction de boues marines (fangothérapie marine), de sables marins (arénothérapie), d'algues, en association avec l'influence bénéfique que l'on attribue au *climat* marin. Les techniques de soins sont assez proches de celles qui sont utilisées dans les stations thermales : massages à sec ou sous l'eau, hydrothérapie, hydrokinésithérapie. *La thalassothérapie n'est pas du thermalisme*. Elle n'est pas reconnue comme telle par la Caisse d'Assurance Maladie. Il n'existe pas de forfait comme pour le thermalisme. Toutefois, il est possible d'obtenir dans certains cas une prise en charge dans un cadre de la rééducation fonctionnelle. La prescription médicale doit alors spécifier le diagnostic et le nombre de séances de rééducation : par exemple, 18 jours de soins en milieu marin, avec massages et rééducation en piscine. Le centre de thalassothérapie est chargé de la demande d'entente préalable et codifie les actes correspondant à la prescription ;

-enfin, la **crénothérapie** : elle correspond au **thermalisme** en France et repose sur *deux grands principes* :

- . d'une part, celui de l'activité *spécifique* des eaux minérales ou thermales liées à leur composition,
- . d'autre part, celui de l'action *particulière* de certaines eaux minérales dans certaines indications, ce qui a débouché sur la spécialisation progressive des stations.

LES EAUX MINÉRALES

Les eaux minérales sont des eaux de source naturelles auxquelles on attribue des propriétés pharmacodynamiques, quel que soit leur caractère physique ou chimique. On distingue ainsi les eaux minérales des autres eaux souterraines en fonction de leur activité thérapeutique supposée (et non en fonction de leur composition chimique). Ainsi, on différencie les eaux minérales selon leurs caractères physiques (thermalité) ou chimiques (minéralisation).

La **thermalité** correspond à la température de l'eau faisant séparer des eaux *froides* (8 à 15° C) (utilisées essentiellement pour les cures de diurèse), des eaux *mésothermales* (25 à 34° C) (pour les bains prolongés) et des eaux *hyperthermales* (utilisées en inhalation, étude, douche, bain).

Les caractères chimiques dépendent de la **minéralisation**, constante pour chaque source mais très variable d'une source à l'autre. On classe ainsi les eaux minérales en

eaux sulfurées, sulfatées, chlorurées sodiques, bicarbonatées gazeuses et eaux faiblement minéralisées. Malgré son intérêt, cette classification ne peut pas guider la prescription puisqu'il n'existe pas, à l'heure actuelle, de relation nette entre la composition de l'eau et l'utilisation dans telle ou telle indication.

Les eaux minérales sont très souvent *instables* perdant leurs caractéristiques après quelques heures, d'où la nécessité, d'une part de prélever l'eau à la source (*griffon*) et d'autre part d'effectuer la cure sur place.

LES STATIONS THERMALES

Il existe en France **une centaine de stations thermales** d'importance très variable puisque 16 seulement reçoivent plus de 10.000 curistes. L'Auvergne, première région thermale française, reçoit 21 % des curistes. La région Midi-Pyrénées est la deuxième région thermale de France avec environ 18 % des curistes (à égalité avec Rhône-Alpes). La région Midi-Pyrénées compte ainsi de très nombreuses stations thermales d'importance et de taille très variables. Bagnères-de-Luchon accueille le plus grand nombre de curistes. Les autres régions thermales sont représentées par le Languedoc-Roussillon et l'Aquitaine avec 9 à 10 % chacune. Les deux stations françaises connaissant la plus grande fréquentation sont Dax et Aix-les-Bains.

L'une des caractéristiques du thermalisme français est la **spécialisation** dans certaines affections (en raison du principe de la spécificité des eaux minérales). Le tableau I présente les 12 orientations thérapeutiques des stations thermales reconnues par la Sécurité Sociale. Les stations peuvent avoir deux (exceptionnellement trois) orientations thérapeutiques. Celles-ci sont attribuées au Ministère de la Santé par le Haut Comité du Thermalisme et du Climatisme et transmis à la Sécurité Sociale pour inscription. Ces attributions tiennent compte de l'existence d'une expérience thermale ancienne de la station dans l'indication revendiquée ainsi que d'une comparaison avec les stations ayant des sources avec des caractères physico-chimiques similaires. La commission du Ministère de la Santé se prononce également sur l'activité de l'agent thermal utilisé et prend également en considération l'importance du corps médical spécialisé, l'existence d'établissements thermaux et les conditions générales de séjour dans la station.

Le **curiste type** est souvent un assuré social généralement âgé (60-69 ans), retraité dans 6 cas sur 10. La catégorie socio-professionnelle la plus souvent représentée est celle des professions libérales. Les femmes sont deux fois plus nombreuses que les hommes. Près d'un curiste sur 10 est un enfant, plus souvent un garçon qu'une fille.

Un curiste sur 2 rejoint les stations thermales pour une **affection rhumatologique**, 1 sur 4 pour une affection des voies respiratoires, 1 sur 10 pour une affection artérielle ou veineuse.

LES TECHNIQUES THERMALES

La durée traditionnelle d'une cure est de **trois semaines**. Il n'existe cependant pas de données scientifiques justifiant une telle durée (qui reste donc fondée sur l'empirisme).

Les techniques thermales sont très nombreuses. Il peut s'agir de cures de boisson, de cures externes, de bains, de douches, d'applications locales thermales, d'utilisation de vapeur ou de gaz thermal, de boues (peloïdes).

On différencie trois grands types de cures :

- **1- les cures de boisson**, surtout réservées aux pathologies digestives, urinaires ou métaboliques,
- **2-les cures dites "de contact"** pour les affections respiratoires, dermatologiques ou gynécologiques
- **3-les cures par hydrothérapie externe** prédominante utilisant les caractères physiques d'agents thermaux. Ces dernières s'utilisent en cas de maladie rhumatologique, neurologique, artérielle, veineuse ou psychosomatique.

LE THERMALISME AUJOURD'HUI : NECESSITE D'EVALUATION

A l'heure des grands progrès des méthodes diagnostiques et thérapeutiques, **le thermalisme est discuté** par beaucoup. Certains pensent que les progrès accomplis rendent désuet l'usage des cures thermales. D'autres argumentent en leur "croyance". On a proposé récemment de limiter la prise en charge en matière de crénothérapie à certaines situations pathologiques définies. Sur le plan médical, l'avenir du thermalisme passe obligatoirement par une évaluation rigoureuse et une réflexion sur sa place au sein des diverses pratiques thérapeutiques modernes.

En matière **d'évaluation**, il reste beaucoup à faire. Pour expliquer le retard accumulé, on peut avancer plusieurs explications parmi lesquelles l'ancienneté du thermalisme (« ça marche ! pourquoi évaluer ? »), la difficulté du double insu, l'absence d'intérêt du corps médical pour le thermalisme ou encore la crainte de résultats défavorables de la part du milieu thermal... Cependant, un certain nombre de travaux de qualité ont été réalisés, avec, par exemple, tirage au sort (randomisation) et comparaison. Ils montrent la faisabilité de ce type de recherche et permettent de mettre en évidence des effets bénéfiques des cures thermales par comparaison avec des pratiques thérapeutiques (médicaments ou autres) de référence.

Il est donc possible d'adapter au thermalisme **les méthodologies validées** de l'évaluation pharmacologique moderne du médicament. Les travaux doivent s'intéresser non seulement au *bénéfice* mais aussi au *risque* des cures thermales. Les quelques études concernant les effets indésirables en pratique thermale soulignent le faible risque de cette pratique thérapeutique. On aboutit ainsi à un rapport bénéfice/risque des cures thermales favorable dans de nombreuses pathologies. Les études modernes doivent également confronter le bénéfice, l'efficacité et l'utilité au *coût* des pratiques. Une véritable évaluation *médicoéconomique* et *pharmacoéconomique* de la cure thermale dans ses différentes indications doit être réalisée afin de préciser le *"service thermal rendu"* tant sur le plan médical que sur le plan économique. Enfin, des enquêtes de type *pharmacoépidémiologique*, prospectives et portant sur un grand nombre de curistes doivent être développées afin d'évaluer l'efficacité en situation pragmatique, le risque véritable et les utilisations réelles des différentes pratiques thermales. Les quelques études réalisées avec ces critères modernes ont démontré l'intérêt du thermalisme pour l'amélioration de la *qualité de vie et la diminution de la consommation médicamenteuse*.

Dans ces conditions, le thermalisme pourra rester une pratique thérapeutique du nouveau siècle. Il faut, comme fait pour les médicaments voici 40 ans, passer de *l'empirisme thérapeutique à la quantification pharmacologique moderne*. Citons à ce sujet le Professeur Pierre Duchene-Marullaz, Professeur de Pharmacologie Médicale et d'Hydrologie à la Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand : « *Aux médecins thermaux de prendre conscience et de porter cette thérapeutique au niveau des exigences légitimes pour le malade et la santé publique. Un grand effort est à faire. Le thermalisme est une occasion manquée à plus d'un titre. Ou mieux que dans les stations, où se rassemblent plus de 600.000 personnes disposant de loisirs et sensibilisées à ces problèmes, peut-on faire de l'éducation de santé ? Y a-t-il des endroits plus privilégiés pour réaliser des enquêtes épidémiologiques, poursuivre en dehors de l'hôpital l'évolution de certaines maladies, notamment chez les sujets âgés ?* »

QUELLES INDICATIONS POUR LE THERMALISME AUJOURD'HUI ?

En matière de thermalisme, les indications ne concernent pas, comme ailleurs une (ou plusieurs) maladie(s), mais, curieusement, une spécialité.

Tableau I : les 12 orientations thérapeutiques des stations thermales reconnues par la Sécurité Sociale

- **RH : Rhumatologie et séquelles de traumatismes ostéo-articulaires**
- **VR : Maladies des voies respiratoires**
- **MCA : Maladies cardio-vasculaires**
- **AU : Maladies de l'appareil urinaire et maladies métaboliques**
- **AD : Maladies de l'appareil digestif et maladies métaboliques**
- **PHL : Phlébologie**
- **GYN : Gynécologie**
- **DER : Dermatologie**
- **AMB : Affections des muqueuses bucco-linguales**
- **NEU : Neurologie**
- **PSY : Thérapeutique des affections psycho-somatiques**
- **TDE : Troubles du développement chez l'enfant**

NB : Le médecin prescripteur doit indiquer sur l'ordonnance les lettres clés ci-dessus correspondant à l'indication de la cure.

Les indications actuelles du thermalisme sont majoritairement fondées sur l'empirisme. L'enseignement discutera les indications actuellement validées (à partir d'essais cliniques bien conduits) et présentera les contre-indications (et non indications) des cures thermales.

Un exemple pratique : quelles indications des cures en Rhumatologie ?

Les affectations rhumatologiques, et principalement l'arthrose, constituent le motif le plus fréquent des demandes de cure thermique. La plupart des stations thermales françaises sont agréées pour la rhumatologie : la moitié ont la rhumatologie comme orientation principale, les autres ont ajouté la rhumatologie à leur orientation principale, pour des raisons évidentes de "marché", quelle que soit la nature de l'agent thermal utilisé. C'est ainsi que des eaux de compositions très différentes ont la même indication à l'encontre des principes traditionnels de spécificité de l'eau et de spécialisation des stations.

Les indications revendiquées par les stations sont les suivantes (*voir pages saumon du Vidal*):

- *arthrose* dans toutes ses localisations : coxarthrose en attendant la chirurgie et en cas de contre-indication chirurgicale, gonarthrose, arthrose vertébrale, arthrose érosive des doigts (nodosités), rhizarthrose du pouce, polyarthrose ;

- *hyperlordoses* douloureuses, syndrome trophostatique ;
- *rhumatismes abarticulaires* (tendinites, ténosynovites) ;
- *rhumatismes inflammatoires chroniques* en dehors des poussées : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique ;
- *algies* psychogéniques fonctionnelles, manifestations encéphaliques d'origine cervicale (du type syndrome de Barré-Liou) ;
- *séquelles de traumatisme* ostéo-articulaire, retard de consolidation des fractures ;
- *algodystrophies*, post-traumatiques ou non ;
- arthropathies chroniques de la *goutte* et de la chondrocalcinose .

Commentaires :

- D'accord, mais :

Il paraît légitime d'envisager une cure pour des patients atteints d'une *affection dégénérative du rachis ou des articulations périphériques*, dans le cas où les traitements habituels se révèlent insuffisants à les soulager. Il en est de même pour les patients atteints d'un *rhumatisme inflammatoire*, en dehors de toute évolution aiguë. La cure thermale peut faciliter la réalisation d'une *rééducation fonctionnelle* dans de bonnes conditions : repos, détente psychique, unité géographique des soins, kinébalnéothérapie, applications locales de chaleur à visée antalgique...Mais, dans ce dernier cas, elle ne présente aucune spécificité.

Néanmoins, il convient de se rappeler que la cure thermale n'est jamais indispensable au traitement d'une arthrose. Son utilité est à apprécier pour chaque patient, en fonction de son degré de satisfaction, mais aussi en essayant d'évaluer l'effet de la cure sur le nombre et l'intensité des poussées douloureuses, sur la consommation d'antalgiques et d'anti-inflammatoires, en dehors de la période de cure.

Il est certainement important de respecter les préférences du patient quant au choix de la station, tant l'aspect dépaysement, détente, "villégiature" est essentiel. Il faut cependant veiller, dans la mesure du possible, à ce que les soins envisagés soient réalisables dans de bonnes conditions : présence de piscines de rééducation (non à l'amateurisme !) ; pas de soins réalisés à la chaîne (non à l'usine !). A chaque prescripteur et à chaque patient de vérifier que ces conditions sont remplies.

- Peut-être... :

Il peut être utile dans certains cas de proposer une cure à des patients atteints de *douleurs* à forte composante psychogénique (rachialgies musculaires rebelles, "dorsalgie bénigne", "fibrosite", algodystrophies, céphalées, etc.) en misant sur l'aspect "médecine douce" et magique de la crénothérapie ; à condition, dans cette indication encore plus que dans les autres, de bien connaître le médecin thermal correspondant et de l'avertir de l'objectif thérapeutique.

Les poussées arthritiques liées à une *chondrocalcinose* font appel à des traitements associant repos et anti-inflammatoires. Une cure thermale ne paraît pas pouvoir apporter quelque chose dans l'évolution générale de la maladie. Tout au plus peut-elle aider à soulager les symptômes fonctionnels intercritiques dont se plaignent certains patients.

Les séquelles de *traumatisme* et les retards de consolidation de *fracture* ne sont pas des indications de traitement thermal : ils relèvent de soins de rééducation fonctionnelle dans des centres spécialisés, dont certains peuvent être situés dans des stations thermale. Ici encore, il n'existe pas de spécificité thermale.

-Pas d'accord !

La *goutte* dispose d'un traitement spécifique efficace. Il n'est pas raisonnable d'utiliser les cures thermale pour traiter cette affection, ni d'orienter l'esprit de l'hyperuricémique vers cette pseudo-solution thérapeutique. Cela est vrai d'ailleurs, d'une façon plus générale, pour toute situation clinique qui requiert des soins spécifiques ou une rééducation fonctionnelle intensive (d'après *La Revue Prescrire*, 1990, 10, 70-75).

ANNEXE 1
LES 18 STATIONS THERMALES DE MIDI-PYRENNES

ARGELES-GAZOST

65400 HAUTES -PYRENEES

- Phlébologie
- Voies respiratoires

AULUS-LES-BAINS

09140 ARIEGE

- Maladies de l'appareil urinaire et maladies métabolique

AX-LES-THERMES

09110 ARIEGE

- Rhumatologie et séquelles de traumatismes ostéo-artic
- Voies respiratoires

BAGNERES-DE-BIGORRE

65200 HAUTES -PYRENEES

- Rhumatologie et séquelles de traumatismes ostéo-articulaires
- Thérapeutique des affections psychosomatiques
- Voies respiratoires

BARBAZAN

31510 HAUTE-GARONNE

- Maladies de l'appareil digestif et maladies métabolique

BARBOTAN-LES-THERMES

32150 GERS

- Rhumatologie et séquelles de traumatismes ostéo-artic
- Phlébologie

BAREGE-SERS (BARZUN)

65120 HAUTES-PYRENEES

- Rhumatologie et séquelles de traumatismes ostéo-artic
- Voies respiratoires

BEAUCENS-LES-BAINS

65400 HAUTES-PYRENEES

- Rhumatologie et séquelles de traumatismes ostéo-artic

CAPVERN-LES-BAINS

65130 HAUTES-PYRENEES

- Maladies de l'appareil urinaire et maladies métaboliques
- Maladies de l'appareil digestif et maladies métaboliques
- Rhumatologie et séquelles de traumatismes ostéo-articulaires

CASTERA-VERDUZAN

32410 GERS

- Maladies de l'appareil digestif et maladies métaboliques
- Affections des muqueuses bucco-linguales

CAUTERETS

65110 HAUTES-PYRENEES

- Voies respiratoires
- Rhumatologie et séquelles de traumatismes ostéo-articulaires

CRANSAC-LES-THERMES

12110 AVEYRON

- Rhumatologie et séquelles de traumatismes ostéo-articulaires

LECTOURE

32700 GERS

- Rhumatologie et séquelles de traumatismes ostéo-articulaires

LUCHON

31110 HAUTE GARONNE

- Voies respiratoires
- Rhumatologie et séquelles de traumatismes ostéo-articulaires

LUZ-SAINT-SAUVEUR-LES-BAINS

65120 HAUTES-PYRENEES

- Phlébologie
- Voies respiratoires

SAINT-LARY-SOULAN

65170 HAUTES-PYRENEES

- Voies respiratoires
- Rhumatologie et séquelles de traumatismes ostéo-articulaires

SALIES-DU-SALAT

31260 HAUTE-GARONNE

- **Gynécologie**
- Rhumatologie et séquelles de traumatismes ostéo-articulaires
- Troubles du développement de l'enfant

USSAT-LES-BAINS

09400 ARIEGE

- Neurologie
- Gynécologie
- Thérapeutique des affections psychosomatiques

ANNEXE 2

MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION D'UNE CURE THERMALE ET PRISE EN CHARGE

La *Cure thermale* consiste en l'application quotidienne des soins thermaux prescrits par le médecin thermal pendant une période de 3 semaines. Une autre « habitude » (encore empirique) est la répétition de la cure thermale 3 *années consécutives*, suivies d'une pause d'un an puis de la reprise d'une quatrième cure, dite de rappel, ou d'un nouveau cycle de 3 ans. Cette pratique est beaucoup moins impérative. Certains patients se contentent d'une ou deux cures thermales alors que d'autres ont recours à une cure annuelle systématique.

DEMARCHES A ACCOMPLIR

Une cure thermale requiert, pour le curiste, le transport dans la station où elle sera effectuée, le logement pendant la durée de la cure, le contact avec le médecin thermal qui prescrira le traitement thermal et surveillera la cure, et la réservation auprès de l'établissement. Il revient donc au curiste d'effectuer les préparatifs nécessaires à son séjour.

Par le Médecin traitant

En cas de pris en charge par l'Assurance Maladie, ce qui est le cas de 95 % des 600.000 cures effectuées chaque année en France, une démarche préliminaire auprès de la Caisse est obligatoire depuis la *convention de mars 1997 qui a supprimé l'accord préalable* pour une durée renouvelable. Cette demande demeure cependant obligatoire en cas d'accident du travail, de maladie professionnelle (AT-MP), ou de cure avec hospitalisation ou de cure à l'étranger. Le médecin doit alors obligatoirement utiliser le formulaire délivré par la Caisse d'Assurance Maladie. Dans les autres cas, il peut utiliser une simple ordonnance, comme pour un acte de physiothérapie. Cependant, il est préférable qu'il continue à effectuer la demande préalable de cure dans tous les cas :

- pour vérifier l'absence d'erreurs dans sa prescription médicale ;
- pour faire bénéficier son patient du tiers-payant auprès de l'établissement qui accepte comme titre de paiement l'un des volets de la prise en charge ;
- et pour permettre à son patient de connaître le montant des prestations complémentaires accordées (voyage, hébergement).

La prescription d'une cure thermale implique aussi *la station thermale* et de désigner un *médecin correspondant*.

La cure se prescrit *en précisant la station thermale choisie et la (ou les) orientation(s) thérapeutique(s)* demandée(s) avec un maximum de 2 orientations : il faut alors préciser, dans ce cas, l'affection relevant de l'orientation thérapeutique principale, dite de premier handicap, qui bénéficie d'une cure thermale complète, de celle qui relève de l'orientation secondaire, dite de deuxième handicap, qui donne lieu à une cure partielle.

Par le Curiste

Il revient au curiste de prendre les contacts nécessaires à l'organisation de son séjour auprès de l'office de tourisme, de l'établissement et du médecin thermal, pour retenir les dates de sa cure et choisir son logement. Certaines stations disposent de centrales de réservations qui simplifient les démarches.

FRAIS À ENGAGER

Pour être pris en charge par la Sécurité Sociale, une cure doit durer 3 semaines et avoir lieu dans une station agréée pour l'orientation thérapeutique dont relève la pathologie.

Le remboursement des frais de voyage et l'indemnité de séjour sont attribués aux curistes en risque AT-MP (accident du travail-maladie professionnelle) ou ALD (Affection de Longue Durée). Les autres n'y ont droit que si leurs conditions de ressources sont inférieures à un plafond (depuis 1997 : 14.664,38 € majoré de 50 % pour le conjoint et chaque ayant droit à charge). Des indemnités journalières sont perçues si le sujet est déjà en arrêt de travail indemnisé au moment de la cure. S'il arrête le travail pour la cure, il ne peut être indemnisé que si ses ressources sont inférieures à un plafond (en 1999 : 27.349,35 €).

Les soins reçus dans l'établissement consistent en actes d'hydrothérapie divers, en pratiques médicales complémentaires effectuées par le médecin si la pathologie le requiert, et en actes éventuels d'hydromassokinésithérapie pratiqués dans l'établissement.

Le prix des soins thermaux est établi par la convention de mars 1977, qui s'applique sur l'ensemble du territoire. Elle consiste en un forfait unique par orientation thérapeutique impliquant la délivrance d'un nombre minimum de soins. La pratique de suppléments non pris en charge est possible. Le montant varie de 383,41 € à 435,09 € selon l'orientation ❶. La présence de 18 actes de massokinésithérapie individuelle dans les soins du forfait majore son montant de près de 91,47 €.

Le coût de l'hébergement constitue le plus gros poste budgétaire. Il varie en fonction du mode de séjour choisi (hôtel, résidence hôtelière, meublé chambre d'hôte, camping) et de la catégorie retenue. Un prix en pension complète et chambre

individuelle peut aller, en 1999, dans une grande station, de 28,2 € à 135,68 €/j, en hôtel, et de 91,47 € à 274,41 €/semaine en meublé hors restauration.

Tableau : Prise en charge des frais engagés pour une cure thermale

<i>Débours des curistes</i>	<i>Remboursement des curistes</i>	
	<i>Curistes pris en charge à 100 %</i>	<i>Autres curistes</i>
Prix du voyage*	Tarif 2 ^{ème} classe SNCF	x 65 %
Honoraires médicaux de surveillance de cure	64,03 €	x 70 %
Prix des soins thermaux (hors suppléments)	Tarif forfaitaire	x 65 %
Prix du séjour	150,01 €	x 65 %

① ® comparer au prix d'une journée d'hospitalisation en court séjour, à l'Assistance publique des hôpitaux de Paris, en 1999 : 501,10 € en médecine générale, et 718,80 € en médecine spécialisée.

ANNEXE 3 PETIT LEXIQUE THERMAL

Affusion:

Procédé qui consiste à répandre de l'eau sur une région du corps.

Balnéation :

Action de prendre ou de donner des bains à des fins thérapeutiques.

Boue Thermale :

Voir Péloïde.

Climatisme :

Ensemble de questions se rapportant aux stations climatiques (hygiène, organisation, thérapeutique).

Crénothérapie :

(de Krêné=source) ensemble des traitements internes et externes utilisant les eaux minérales et les produits qu'on appelle dérivés : vapeur, gaz thermaux, boues.

Cure climatique :

Séjour effectué dans une station climatique, où on espère un effet favorable du climat sur la pathologie en cause.

Cure thermale :

Ensemble des thérapeutiques appliquées au patient pendant son séjour dans une station thermale.

Eau minérale :

Eau de source naturelle douée de propriétés thérapeutiques.

Eau thermale :

Au sens strict, eau chaude ; en pratique, est souvent utilisé comme synonyme d'eau minérale

Hydrokinésithérapie :

Rééducation fonctionnelle en piscine (ou kinébalnéothérapie).

Hydrologie :

Etude des eaux ayant un pouvoir thérapeutique.

Hydrothérapie :

Traitement externe par n'importe quelle eau. Ce terme est également utilisé pour désigner les traitements externes par l'eau minérale.

Illutation :

Application (locale ou générale) de boue.

Péloïde :

Boue végéto-minérale obtenue par maturation d'une boue dans une bassin où circule une eau minérale.

Pélothérapie :

Traitement par boue thermale (autre terme utilisé : fangothérapie).

Thalassothérapie :

Traitement utilisant l'eau de mer et le climat marin.

Thermalisme :

Ensemble des questions qui se rapportent aux sources thermales, à leur industrie, à leur exploitation et à leur utilisation. Est souvent utilisé comme synonyme de traitement par les eaux thermales.

LA IATROGENIE : GENERALITES, EPIDEMIOLOGIE, FACTEURS

(181)

Jacques AMAR

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES :

- Connaître l'épidémiologie et les conséquences socio-économiques de la iatrogénie médicamenteuse ou non.
 - Reconnaître les sujets à risque et les facteurs de risque.
 - Savoir évoquer et diagnostiquer un accident iatrogène.
 - Connaître les accidents les plus fréquents et/ou les plus graves.
 - Connaître les mécanismes de la iatrogénie médicamenteuse (effets indésirables, effets toxiques, accidents immuno-allergiques) et le rôle des interactions médicamenteuses.
 - Différencier les accidents évitables des accidents non évitables et décrire les principales précautions permettant d'éviter les accidents médicamenteux, principalement chez les sujets à risque.
 - Connaître les mesures préventives pour limiter la pathologie iatrogène.
 - Décrire les facteurs permettant de réduire le risque iatrogène (élévation du rapport risque/bénéfice lors de la prescription médicamenteuse, rédaction et renouvellement d'une ordonnance, rôle des différents acteurs).
 - Savoir quelle information donner aux patients (relation médecin/malade).
-

PLAN

- I - DEFINITION**
 - II - EPIDEMIOLOGIE**
 - A - PREVALENCE
 - B - GRAVITE ET CONSEQUENCES
 - III - MECANISMES**
 - IV - CIRCONSTANCES FAVORISANTES**
 - V - EN FAIRE LE DIAGNOSTIC**
 - VI - COMMENT L'EVITER**
-

I – DEFINITION

Les différentes définitions sont présentées (diapos 1-4). Il importe de distinguer dans les accidents iatrogènes, les accidents évitables, des accidents non évitables.

Les accident évitable sont des accidents imputables :

- aux managements d'un ou des médicaments à un moment donné chez un patient donné. Exemple : hémorragie cérébrale fatale chez un patient sous antivitamine K chez lequel a été prescrit du Miconazole (DAKTARIN) pour une mycose.
- à l'absence d'intervention:
Exemple : accident embolique chez une patiente présentant un rétrécissement mitral en fibrillation auriculaire sans contre indication claire aux anticoagulants et qui ne reçoit pas d'anti-vitamine K.
- à une automédication mal conduite :
Exemple : hémorragie digestive chez un patient aux antécédents ulcéreux prenant régulièrement de l'ibuprofène en raison de céphalées.
- à une mauvaise observance du traitement :
Exemple : rechute d'une pneumopathie facilitée par l'arrêt prématuré d'un traitement antibiotique.

Les accidents non imputables

Il s'agit d'accidents liés aux effets secondaires d'un traitement alors que la prise en charge est considérée comme satisfaisante au moment de la survenue de l'événement.

Exemple : syndrome des embols de cholestérol responsable d'une insuffisance rénale terminale après une artériographie dont l'indication était licite. Le problème qui se pose souvent est de savoir si le patient a été correctement informé des risques de l'artériographie.

Diapo 1

Définition

- C'est l'ensemble des événements indésirables consécutifs à l'action médicale. Cette action pouvant être effectuée par les médecins, le personnel paramédical et tout personnel de santé habilité. La iatrogénie regroupe selon le vocable utilisé dans la loi du 4 mars 2002, les accidents médicaux, les affections iatrogènes et la plupart des infections nosocomiales.

Diapo 2

- Parmi les risques iatrogènes, on peut distinguer les risques sériels (tel que le SIDA post-transfusionnel) et les risques dispersés, habituels et permanents qui constituent un problème de santé publique tout aussi préoccupant bien que moins spectaculaire appelé catastrophes en miettes.

Diapo 3

- Parmi les risques dispersés, on peut distinguer:
 - La iatrogénie consécutive à une prescription médicale
 - Imputable aux effets adverses des médicaments
 - Imputable au maniement de ces médicaments chez un malade donné
 - La iatrogénie consécutive à l'automédication
 - La iatrogénie en rapport avec une mauvaise observance des traitements

Diapo 4

- Est considéré comme un événement iatrogène évitable est événement qui ne serait pas survenu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de la survenue de l'événement.
- Est considéré comme grave, un événement iatrogène qui entraîne la mort, met en danger la vie du patient, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité importante ou durable.

II – EPIDEMIOLOGIE

A. PREVALENCE

La prévalence des accidents iatrogènes est présentée ainsi que leurs conséquences (diapos 5 à 9). 4 à 15% des hospitalisations sont secondaires à des accidents iatrogènes. La moitié de ces accidents sont évitables.

Diapo 5

Prévalence

- En milieu hospitalier
 - Entre 6.2 et 10.3% des patients hospitalisés un jour donné.
 - Un tiers des évènements sont graves.
 - On peut estimer qu'1 million 300 000 patients présentent chaque année en France un effet indésirable médicamenteux en cours d'hospitalisation.

Diapo 6

- En médecine libérale
 - 18.7% des patients présentant un effet indésirable
 - 1.9% des prescriptions à l'origine d'une somnolence
 - 1.8% des prescriptions empêchant les activités usuelles des patients

Diapo 7

- En service d'urgence hospitalier
 - 6% des décisions d'hospitalisation sont liées à un effet indésirable médicamenteux.
- Risque anesthésique et périopératoire
 - En 1980 une enquête de l'INSERM portant sur 3600000 anesthésies mettait en évidence 6500 décès dans les 24 heures soit 0.2% des actes. La proportion de décès exclusivement liés à l'anesthésie était de 1/13000 actes.
 - En 1996, on observe une diminution des accidents mortels à 6/1000.
- Risque iatrogène en réanimation: une étude multicentrique menée dans les pays francophones européens a montré la présence d'une complication iatrogène chez 15.3% des patients hospitalisés en réanimation. Treize pour cent des décès était directement liés à la iatrogénie.

Diapo 8

- Infection nosocomiale: elles sont présentes chez 6 à 10% des personnes hospitalisées 'un jour donné'. L'enquête nationale de prévalence menée en 2001 retrouve un taux de prévalence de 6.9% des patients hospitalisés. Plus d'un patient sur cinq hospitalisé en réanimation est porteur d'une infection nosocomiale. Les infections nosocomiales les plus fréquentes sont les infections urinaires (40%), les infections cutanées, post opératoires et pulmonaires.

Diapo 9

- En résumé
 - Entre 4 à 15% des hospitalisations sont imputables à une pathologie iatrogène. 128 000 hospitalisations par an pour les seuls hôpitaux publics.
 - 25 à 50% de la pathologie iatrogène est évitable.
- Evolution attendue
 - Compte tenu des progrès de la médecine, la iatrogénie devrait augmenter avec des interventions qui seront menées sur des sujets de plus en plus fragiles et âgés.

B – GRAVITE ET CONSEQUENCES

Au delà de la fréquence, il faut souligner la gravité de la pathologie iatrogène (diapos 10 à 12) : gravité immédiate mais aussi à moyen terme après le retour au domicile. La pathologie iatrogène touche préférentiellement les personnes âgées : de fait les conséquences d'un accident iatrogène ne sont pas limitées au seul problème aigu.

Exemple : fracture du col du fémur chez une personne âgée consécutive à une hypotension orthostatique syncopale favorisée par la prescription d'un traitement alpha-bloqueur à visée prostatique et d'un traitement antihypertenseur. L'hospitalisation imposée par la fracture peut rendre impossible le retour au domicile et induire une perte prolongée d'autonomie imposant la mise en institution.

Une gestion rigoureuse des moyens thérapeutiques toujours plus nombreux à notre disposition, l'information et l'éducation du patient permettront de réduire la prévalence et la gravité des accidents iatrogènes.

Gravité

Diapo 10

- Dans plus de 70% des cas, les accidents iatrogènes ont induit un handicap modéré ayant duré moins de 6 mois.
- Ils ont entraîné un handicap définitif dans 2.6% des cas.
- 14% des patients sont décédés dans le contexte de l'accident thérapeutique.
- La mortalité après hospitalisation pour cause iatrogène est plus que doublée par rapport à la mortalité observée chez les malades hospitalisés pour une cause non iatrogène.

Diapo 11

Conséquences

- En France 3600 décès iatrogène et 10000 si l'on totalise les causes immédiates et associées (infections nosocomiales non comptabilisées).
- Les infections nosocomiales conduisent à un nombre de décès estimé entre 7000 et 10000 par an.

Conséquences

Diapo 12

- Le coût de la iatrogénie est considérable.
- En France, le coût de la iatrogénie médicamenteuse a été estimé à 1.2% de la dotation globale hospitalière en 1996. La consommation en soins hospitaliers consécutifs à une hospitalisation consécutifs à une hospitalisation de cause iatrogène représente 1285000 journées d'hospitalisation dont le coût est estimé à 355 M euros.
- Aux Etats Unis, le coût des événements hospitaliers iatrogènes évitables était estimé à 4% des dépenses nationales de santé

III - MECANISMES

1 . Effets secondaires

Ils sont la conséquence directe des propriétés pharmacologiques du médicaments : exemples hémorragie sous anticoagulant, baisse de la vigilance sous anxiolytique, etc.

Ils peuvent être **limités** par ajustement des doses.

Exemple : surveillance du TCA sous héparine ou de l'INR sous AVK .

Ils peuvent être inévitables : Il faut en **prévenir le patient pour tenter d'en limiter les conséquences**.

Exemple : diminution de la vigilance sous anxiolytique, on avertira le patient en soulignant les risques inhérents à la conduite automobile.

2. Effets toxiques

Ils sont la conséquence :

-d'un surdosage

Il peut s'agir d'une erreur de posologie ou d'une accumulation.

Exemple d'erreur de posologie : digoxine à 3 cp /jour : c'est une posologie excessive.

Exemple d'accumulation par posologie inadaptée: Hémigoxine 1cp par jour chez une dame de 90 ans insuffisante rénale et pesant 40kg.

-d'un non respect des contre indications.

Exemple : traitement AVK chez un patient présentant une insuffisance hépatique sévère.

-d'un non respect des précautions d'emploi.

Exemple activité physique intense et exposition au soleil chez un patient sous fluoroquinolone.

3. Accidents immuno allergiques

Ils sont pour certains d'entre eux difficilement prévisibles. **Leur prévention repose sur un interrogatoire attentif des antécédents allergiques avant toute prescription ou anesthésie**. Ils peuvent survenir à tout instant dès la première prise, malgré une prescription ou un mode d'administration corrects, au cours de l'administration répétée du médicament.

Critères d'une réaction allergique

Critère d'une réaction allergique (Paterson et coll)

Schématiquement, plusieurs critères caractérisent une réaction allergique :

- a) elle n'évoque pas un effet pharmacologique du médicament,
- b) il existe souvent un intervalle de durée variable avant le début des symptômes,
- c) la réaction peut être déclenchée par des doses faibles du médicament, sans parallélisme dose /effet nécessaire (ce critère n'étant pas absolu),
- d) les réactions s'apparentent aux manifestations cliniques connues pour être de nature allergique,
- e) l'arrêt du médicament fait disparaître les symptômes en quelques jours (cependant des rebonds symptomatiques sont possibles),
- f) l'administration ultérieure du même médicament ou d'un médicament de structure proche entraîne à nouveau des manifestations analogues (réactions dites croisées) et parfois plus sévères.

4. Interactions médicamenteuses

Elles sont parfois bénéfiques et recherchées.

Exemple : association d'antibiotiques, d'antihypertenseurs ou d'anti agrégants plaquettaires.

Elles sont le plus souvent fortuites et néfastes.

-Elles peuvent être galéniques. Elles traduisent une incompatibilité physico chimique.

-Elles peuvent être pharmacocinétiques.

Exemple : augmentation du catabolisme des AVK sous rifampicine.

-Elles peuvent être pharmacodynamiques.

Exemple : augmentation de la toxicité rénale des aminosides en association aux diurétiques du fait de la déplétion sodée induite.

IV - CIRCONSTANCES FAVORISANTES**1 . Liées au patient**➤ L'âge

C'est un facteur majeur.

-Le risque d'accumulation est plus important du fait de l'altération de la fonction rénale et hépatique.

-Les pathologies associées. Elles sont plus fréquentes rendant plus délicate la prescription.

Exemple : troubles mnésiques de la personne âgée.

-Les prescriptions associées. La polymédication est la règle chez la personne âgée. De fait, le risque d'interactions médicamenteuses est accrue.

Exemple : hypnotique, alpha bloquant à visée prostatique et antihypertenseur : cette association facilite le risque d'hypotension orthostatique lors des levers nocturnes.

➤ Les terrains allergiques➤ Les patients dénutris

Exemples :

La réduction de l'albumine plasmatique accroît la fraction libre de certains médicaments (ex AVK) et leur effet.

La réduction de la masse musculaire augmente le risque toxique de la digoxine.

- Les insuffisants rénaux et hépatiques
- Les patients ayant une polyapathologie et/ou une polymédication
- La grossesse
- Les patients ayant déjà eu des accidents iatrogènes.

2. Liées aux médicaments

- La polymédication est une source majeure de iatrogénie par interaction.
- Certaines classes médicamenteuses sont plus 'coupables' que d'autres

Principales classes médicamenteuses responsables de pathologie iatrogène	
Classes médicamenteuses	Fréquence
Psychotropes	15 à 60%
Médicaments cardio-vasculaires	12 à 28%
Antibiotiques	8 à 16%
Anti-inflammatoires	4 à 15%
Antalgiques	2 à 9%
Antidiabétique	6 à 10%
Anticoagulants	1 à 11%

3. liées aux prescripteurs

- Nécessité d'une connaissance exhaustive des médicaments pris par le patient avant toute nouvelle prescription.
- Prise en compte du terrain : âge, conditions de prise effective des médicaments, pathologies associées, fonction rénale et hépatique.
- Evaluation du bénéfice risque.

V - DIAGNOSTIC DE MALADIE IATROGENE

- On l'évoquera dès lors que l'évolution de la maladie prend un tour non prévu surtout chez les patients âgés. Exemple : thrombose sous héparine : il faut suspecter une thrombopénie immuno-allergique sous héparine.
- On l'évoquera dès lors qu'un médicament est connu pour induire de fréquents effets secondaires.
- Il faut y penser de manière systématique devant toute manifestation nouvelle chez un patient traité (prescription ou automédication).

Bibliographie :

1. F. Carpentier, B. Bennwarth, P. Queneau
Iatrogénie. Diagnostic et prévention: p 457-471
In L'essentiel en Thérapeutique Générale - Module 11
Livre de l'Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique
(APNET)
Editions Medline 2003
 2. Paterson R et coll 2nd edition Ocean Side publicatins, Inc Providence Rhode Island
1995
-

LA PHARMACOVIGILANCE

DEFINITION, FONCTIONNEMENT, OBLIGATIONS DE DECLARATION , INTERET POUR LE PRATICIEN

(181)

Jean-Louis MONTASTRUC et Haleh BAGHERI

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES :

- Savoir reconnaître les effets pharmacodynamiques, toxiques, secondaires et indésirables d'un médicament
- Savoir déclarer un accident iatrogène et s'obliger à le faire :
 - obligation, intérêts
 - rôle de la pharmacovigilance (fonctionnement, organisation)
 - critères d'imputabilité des effets indésirables médicamenteux
 - savoir ce qu'est un Plan de Gestion des Risques
- Gestion des risques sanitaires.
- Implications des médecins: rôle, responsabilités, obligations
- Connaître l'organisation du Système Français de Pharmacovigilance

PLAN

1- DEFINITION DE LA PHARMACOVIGILANCE

- 1.1 - Les Effets Pharmacodynamiques.
- 1.2 - Les Effets Secondaires
- 1.3 - Les Effets Toxiques.
- 1.4 - Les Effets Indésirables.

2 – FONCTIONNEMENT DE LA PHARMACOVIGILANCE

- 2.1 - Signalement des effets indésirables
- 2.2 - Enregistrement, évaluation et exploitation des données.
 - 1-L'imputabilité " intrinsèque "
 - 2-L'imputabilité " extrinsèque "
- 2.3 Réalisation de travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments
- 2.4 Information

3 - ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE

- 3.1 - Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance.
- 3.2 - Le Comité Technique de Pharmacovigilance.
- 3.3 - La Commission Nationale de Pharmacovigilance.
- 3.4 – Les Plans de Gestion des Risques

Dès l'autorisation de mise sur le marché (AMM), débute la phase IV d'études des médicaments. Des années durant, elle doit chercher à :

1. Recenser les effets indésirables et identifier les interactions médicamenteuses fâcheuses établissant ainsi les critères d'innocuité : *PharmacoVigilance*
2. Vérifier, affiner et éventuellement étendre (chercher des exemples) ou restreindre les indications thérapeutiques : *Vérification_Thérapeutique*
3. Evaluer et quantifier sur de grandes populations, en situation réelle, l'efficacité, le risque et l'usage des médicaments : *Pharmacoépidémiologie*
4. Etudier l'ensemble des conséquences médico-économiques imputables à l'usage du médicament : *Pharmacoéconomie*.

1– DEFINITION DE LA PHARMACOVIGILANCE

Tout médicament possède au moins un effet, c'est-à-dire la propriété de modifier le fonctionnement d'un organisme vivant.

On distingue classiquement :

1.1 Les Effets Pharmacodynamiques. Ils caractérisent l'action de la substance : effet hypotenseur, effet anti inflammatoire... Ces effets, mis en évidence par l'expérimentation animale et humaine (phases I puis II), et validés par les essais de phase III se produisent (aux adaptations de posologie près) chez tous les sujets. L'effet pharmacodynamique le plus intéressant sur le plan clinique sera développé et étudié en phase III pour préciser l'indication (dans nos exemples anti-hypertenseur, antalgique...) et aboutir à l'indication clinique donnée par la Commission d'AMM de l'AFSSaPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé).

1.2 Les Effets Secondaires (encore appelés latéraux) ou effets en rapport avec une propriété pharmacologique *annexe* du médicament (et donc *connue*). Exemple :

- effet antinaupathique des antihistaminiques H1 lié à la propriété atropinique
- hypotension orthostatique des antidépresseurs imipraminiques liée à leur action alpha-adrénergique.

Un effet secondaire peut être ou non nocif.

1.3 Les Effets Toxiques. Consécutifs à l'absorption de posologies excessives (c'est-à-dire *suprathérapeutiques*) du médicament et survenant de façon constante chez tous les sujets (bien différencier effets toxiques et indésirables).

1.4 Les Effets Indésirables. Il s'agit de *réactions nocives et non voulues, se produisant aux posologies normalement utilisées ou résultant d'un mésusage d'un Médicament*.

On définit le “ *mésusage* ” d'un Médicament comme son utilisation non conforme aux recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (attention aux prescriptions hors AMM).

En fonction du mécanisme de survenue, on qualifie les effets indésirables médicamenteux d'effets de type A (pour *Augmented*, c'est-à-dire résultant d'une exagération de l'effet pharmacodynamique du médicament) et effets de type B (pour *Bizarre*, c'est-à-dire non expliqués par les propriétés pharmacodynamiques et généralement de type anaphylactique).

On classe les effets indésirables médicamenteux en *Attendus* (c'est-à-dire mentionnés dans les RCP) ou *inattendus* (c'est-à-dire non mentionnés dans les RCP).

La fréquence des effets indésirables s'accroît lors des associations médicamenteuses (toujours vérifier les ordonnances comportant plusieurs médicaments).

L'étude des effets indésirables des Médicaments s'appelle la Pharmacovigilance. *La Pharmacovigilance se définit comme la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des Médicaments.* Elle concerne tous les médicaments " classiques " (anciens ou nouveaux) mais aussi ce qui rentre désormais dans la définition du Médicament : produits stables dérivés du sang (albumine, facteurs de la coagulation, immunoglobulines, colles biologiques...), contraceptifs, produits de contraste, vaccins...

La pharmacovigilance reste une étape *obligatoire* dans l'étude de tout médicament après sa commercialisation (phase IV). En effet, les études de phase I, II, III ne s'adressent qu'à un *nombre restreint de sujets* (quelques centaines) et le plus souvent dans des *conditions privilégiées* : milieu hospitalier, surveillance intensive, essais de durée limitée, minimum d'associations médicamenteuses ou d'utilisation chez les sujets à risque (enfant, personnes âgées, femme enceinte, insuffisants rénaux ou hépatiques...). Après sa commercialisation, le médicament se prescrit avec moins de précaution et des effets indésirables jusque-là méconnus peuvent apparaître. Si ce produit provoque un effet indésirable chez un très faible pourcentage de malades (1 pour 1000 par exemple), celui-ci a très peu de chance d'avoir été observé avant l'AMM. Si l'effet est mineur et peu gênant, ceci tirera à peu de conséquence. Mais si la réaction s'avère " grave ", on comprend le risque dès lors que le médicament peut être dans le premier mois prescrit à près de 100 000 malades (s'il s'agit d'une classe pharmacologique d'utilisation fréquente). Aucun système, aucun essai clinique ne permettront de supprimer complètement ce risque. La Pharmacovigilance permet de l'identifier, de le quantifier et de le prévenir.

En définitive, les essais cliniques sont adaptés à la validation de l'effet clinique du médicament, mais pas à la détection des effets indésirables.

2 – FONCTIONNEMENT DE LA PHARMACOVIGILANCE

Recueillir, évaluer, étudier les effets indésirables et informer le prescripteur sont les quatre missions des CRPV et de la Pharmacovigilance.

2.1 Signalement des effets indésirables

Art. R ; 5144-19 " Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu, susceptible d'être dû à un médicament, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au Centre Régional de Pharmacovigilance ".

Cet article du décret de 1995 appelle quatre remarques :

- 1- La déclaration d'un effet indésirable est une *OBLIGATION légale* pour le médecin
- 2- Un effet indésirable " *GRAVE* " se définit comme un effet :
 - Létal,
 - Ou susceptible de mettre la vie en danger
 - Ou entraînant ou prolongeant une hospitalisation,
 - Ou entraînant une invalidité ou une incapacité.

NB. Tout effet indésirable " GRAVE " doit être obligatoirement déclaré, même s'il est connu (ou déjà mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Dictionnaire Vidal)+++.

3- Il faut aussi déclarer obligatoirement tout effet indésirable " *INATTENDU* ", c'est-à-dire un effet indésirable non mentionné dans le RCP (et ceci indépendamment de sa gravité).

4- " *Qu'il l'ait ou non prescrit* " : cette obligation de déclaration concerne les médicaments prescrits par le médecin lui-même ou un autre confrère.

Par ailleurs, tout membre du corps de santé (infirmier, pharmacien, kinésithérapeute...) ayant observé un effet indésirable se doit de le déclarer au Centre de Pharmacovigilance.

La transmission de l'information sur les effets indésirables entre le praticien et le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) doit se faire par le moyen le plus simple pour le déclarant:

- 1) *courrier postal* : simple lettre ou en remplissant la fiche de déclaration de pharmacovigilance (voir exemplaire ci-joint).
- 2) *appel téléphonique* : tel CRPV de Toulouse : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique)
- 3) *fax* : CRPV de Toulouse : 05 61 25 51 16
- 4) *courrier électronique* : pharmacovigilance.toulouse@cict.fr ou site internet : www.bip31.fr

Tous les numéros et adresses des CRPV figurent dans les premières pages du dictionnaire Vidal.

2.2 Enregistrement, évaluation et exploitation des données. Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance évaluent chaque observation et établissent un lien de causalité entre la pathologie observée et la prise du médicament. Pour une observation donnée, le Centre de Pharmacovigilance détermine ainsi l' " *imputabilité* ", c'est-à-dire la responsabilité du (ou des) médicament(s) suspecté(s) dans la survenue de l'effet indésirable. Une fois analysés, validés et imputés, les observations d'effets indésirables médicamenteux sont enregistrés dans la banque nationale de Pharmacovigilance (transmise à l'AFSSaPS puis l'OMS).

Critères d'Imputabilité des Effets Indésirables Médicamenteux

L'imputabilité est une démarche de type probabiliste. La méthode utilisée par la pharmacovigilance française consiste à apprécier le lien de causalité possible pour chaque médicament. Elle sépare imputabilité " *intrinsèque* " et imputabilité " *extrinsèque* ".

1-L'imputabilité " *intrinsèque* " concerne le lien de causalité entre l'effet indésirable observé et les divers médicaments pris par le malade. Elle repose sur l'analyse de critères chronologiques et sémiologiques.

1.1. Les critères Chronologiques :

- délai de survenue de l'effet indésirable (" *challenge*"),
- évolution à l'arrêt (*dechallenge*)
- réintroduction éventuelle (positive ou négative) (*rechallenge*).

Ces critères permettent d'obtenir un score " *chronologique* " (" *C* ") allant de C 0 (" *chronologie paraissant exclue* ") à C 3 (" *chronologie vraisemblable* ").

1.2. Les critères Sémiologiques sont au nombre de 4 :

- Signes cliniques évocateurs,
- Facteurs favorisants éventuels,
- Autres étiologies non médicamenteuses recherchées
- Examens complémentaires spécifiques réalisés.

La combinaison des quatre critères ci-dessus aboutit à un score " *sémiologique* " (" *S* ") allant de S 1 (" *sémiologie douteuse* ") à S 3 (" *sémiologie vraisemblable* ").

1.3 Une table de décision finale conduit à l'*imputabilité intrinsèque* en croisant les scores chronologiques et sémiologiques. Cette imputabilité " *intrinsèque* " est dite " *exclue* " (I 0), " *douteuse* " (I 1), " *plausible* " (I 2), " *vraisemblable* " (I 3) ou encore " *très vraisemblable* " (I 4).

2- L'imputabilité " *extrinsèque* " repose sur la connaissance bibliographique d'effets indésirables identiques attribués à un médicament donné. Elle est établie par le CRPV

à partir des ouvrages de référence en Pharmacovigilance, des publications préalables ou des cas enregistrés dans les banques (nationales ou internationales) de données de Pharmacovigilance.

2.3 Réalisation de travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments Les CRPV sont chargés des enquêtes et études sur la iatrogénie médicamenteuse. Il peut s'agir du bilan des effets indésirables d'un (ou plusieurs) Médicament (s) à partir des observations enregistrées dans la banque française de Pharmacovigilance ou encore d'études pharmacoépidémiologiques (enquêtes type cas-témoins, cohortes...) mises en œuvre pour quantifier le risque d'effet indésirable d'un médicament.

2.4 Information : Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance sont aussi des Centres de Renseignements et d'Information sur le Médicament.

Les CRPV assurent aussi la diffusion et l'explication des conclusions des enquêtes de pharmacovigilance. Ils publient des *bulletins* d'information indépendants et objectifs sur le Médicament. La revue du CRPV de Toulouse BIP (Bulletin d'Information sur le Médicament BIP31 .fr) est envoyée gratuitement sur simple demande à pharmacovigilance.toulouse@cict.fr ou est disponible sur le site internet du CRPV www.bip31.fr

Les Centres de Pharmacovigilance assurent une *permanence téléphonique* et donnent toute information sur les effets indésirables et contre-indications, les interactions médicamenteuses, les utilisations dans les populations à risque... Cet échange d'informations permet le développement du " bon usage du médicament ".

Les CRPV participent aussi activement à la *lutte contre la iatrogénie*. Par exemple, au Comité de Iatrogénie de l'AFFSaPS, les CRPV ont contribué largement aux campagnes d'information sur la bonne prescription des AVK ou encore des Héparines (HBPM ou HNF).

3-ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE

A côté du Centre Mondial de Pharmacovigilance de l'OMS, installé à Uppsala en Suède depuis 1971 et de l'Agence Européenne du Médicament installée à Londres depuis 1995 (où sont harmonisées les données de Pharmacovigilance de l'ensemble des états membres européens), la Pharmacovigilance Française comprend :

3.1 Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Installés dans chaque C.H.U. au sein des Services de Pharmacologie Clinique, les 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (voir liste, adresse et numéro de téléphone dans les premières pages du Vidal) ont une compétence régionale. Ils assurent dans leur région le recueil systématique des informations (" alerte "), le développement des études et enquêtes de pharmacovigilance et l'information en matière de médicament. ***C'est à eux (et non aux firmes pharmaceutiques) que doivent s'adresser les médecins suspectant un effet indésirable ou désirant une information*** sur un médicament ou son utilisation en cas d'interactions médicamenteuses, d'insuffisances hépatique, rénale, chez la femme enceinte ou allaitant ou le sujet âgé. L'activité des CRPV se développe aussi désormais dans le cadre de la Pharmacologie Epidémiologique, afin de préciser par exemple les facteurs favorisant la survenue de tel ou tel effet indésirable : âge, sexe, importance de la consommation médicamenteuse, rôle de l'environnement, des associations médicamenteuses, du type de population concernée (détermination du phénotype)...

3.2 Le Comité Technique de Pharmacovigilance. Il décide des enquêtes, les réalise

et propose ses conclusions à la Commission Nationale. Il comprend tous les responsables des Centres Régionaux de Pharmacovigilance et se réunit tous les mois à l'AFSSaPS.

3.3 La Commission Nationale de Pharmacovigilance. Composée de représentants des autorités sanitaires et sociales, de l'industrie pharmaceutique, de pharmacologues, de pharmacoépidémiologistes, de médecins et pharmaciens hospitaliers et libéraux ainsi que de représentants d'associations de malades..., elle décide, au vu des informations, de l'arrêt ou de la poursuite de la commercialisation, du changement de tableau, de la restriction des indications...mais aussi de l'information sur les effets indésirables (type lettres au prescripteur).

3.4 Plan de Gestion des Risques (*Risk Management Plan*) : minimiser les risques tout au long de la vie du médicament

Les Plans de Gestion des Risques (PGR) sont des programmes de surveillance du risque médicamenteux accompagnant les demandes d'AMM de Médicaments nécessitant un suivi renforcé.

La surveillance des risques des médicaments ne peut, désormais, en effet, se limiter à la seule détection de signaux et alertes de PharmacoVigilance après la mise sur le marché, même si celle-ci reste indispensable. C'est pourquoi, il est apparu nécessaire de renforcer la surveillance pour garantir la sécurité et le bon usage en condition réelle d'utilisation, tout au long de la vie du médicament. Ainsi, sont nés les PGR, surveillance proactive et continue du risque médicamenteux, proposés par les firmes au moment de l'AMM, et validés par l'EMA (Agence Européenne des Produits de Santé). A côté des PGR européens, l'AFSSaPS peut demander des mesures de suivi complémentaires dans le cadre d'un PGR national. Ainsi, à côté du suivi classique de PharmacoVigilance, un PGR peut comprendre des études pharmacoépidémiologiques, des essais cliniques sur des populations particulières peu ou mal étudiées avant l'AMM (sujets âgés, insuffisants rénaux...) ou encore des études de prescription (voir ce terme) voire de Pharmacocinétique ou de Pharmacogénétique ciblées.

En définitive, la PharmacoVigilance et les CRPV permettent l'évaluation du rapport bénéfice/risque des Médicaments en situation réelle de prescription (c'est-à-dire hors des conditions artificielles de l'essai clinique en double insu, comparatif avec tirage au sort). La PharmacoVigilance et les CRPV, structures indépendantes d'informations validées sur le Médicament, aident le prescripteur à choisir, pour un patient donné, le Médicament le plus actif et le mieux étudié pour le moindre risque d'effets fâcheux.

CENTRE MIDI-PYRENEES DE PHARMACOVIGILANCE, DE
PHARMACOEPIDEMIOLOGIE ET D'INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT

DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE DES MEDICAMENTS

La PharmacoVigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation de médicaments (ou des produits apparentés, y compris médicaments dérivés du sang).

QUI DOIT DECLARER ? *Tous les professionnels de santé* : médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, pharmaciens ou tout autre membre d'une profession de santé.

QUE FAUT-IL DECLARER ? *LES EFFETS INDESIRABLES "GRAVES"* susceptibles d'être dus à un médicament :

→ *un effet indésirable "GRAVE"* est un effet :

- entraînant ou prolongeant une hospitalisation,
- entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables,
 - déterminant une anomalie ou une malformation congénitale
 - mettant en danger la vie du patient
 - entraînant la mort.

Même si l'effet indésirable est déjà connu ou indiqué sur le Vidal

→ **IL FAUT AUSSI DECLARER UN EFFET INDESIRABLE INATTENDU :**

- c'est-à-dire non répertorié dans le dictionnaire Vidal

→ *Cette déclaration est OBLIGATOIRE* (décret du 13 mars 1995)

A QUI DECLARER ? Au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV)

COMMENT ? Par le moyen de votre choix

● **soit par courrier** : *par une simple lettre ou à l'aide de la feuille de déclaration ci-jointe au* : Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

Service de Pharmacologie Clinique
Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance
Faculté de Médecine
37, allées Jules-Guesde
31000 TOULOUSE

● **soit par téléphone**: 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique)

● **soit par fax** : 05 61 25 51 16

● **soit par E-mail** : pharmacovigilance.toulouse@cict.fr

● **soit par Internet** : www.bip31.fr

CENTRE MIDI-PYRENEES DE PHARMACOVIGILANCE, DE PHARMACOEPIDEMOLOGIE ET D'INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT

Téléphone : 05 61 25 51 12
Télécopie : 05 61 25 51 16
E-mail :
pharmacovigilance.toulouse@cict.fr

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT
OU PRODUIT**

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

DECLARATION A ADRESSER
AU

Professeur J.L. MONTASTRUC
Service de Pharmacologie Clinique
CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE
FACULTE DE MEDECINE
37, allées Jules-Guesde
31000 TOULOUSE
Courriel :
pharmacovigilance.toulouse@cict.fr

Patient traité	Date de naissance	S'agit-il d'un nouveau-né, les produits ont été pris :	Cachet du Praticien déclarant
Nom (3 premières lettres) : Prénom (première lettre) :	Age :	<input type="checkbox"/> par le nouveau-né	ou du Médecin désigné par le patient
Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Poids :	<input type="checkbox"/> lors de l'allaitement	
Département de résidence :	Taille :	<input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse	
		Trimestre de grossesse : 1 ^{er} <input type="checkbox"/> 2 ^{ème} <input type="checkbox"/> 3 ^{ème} <input type="checkbox"/>	
Effet(s) indésirable(s) (détailler au verso) :			

Produits	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1					
2					
3					
4					
5					
6					

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

Effet	Gravité	Evolution
Département de survenue : Date de survenue : Durée de l'effet : Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre AU VERSO	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès	<input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles <input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli

ANTECEDENTS/FACTEURS FAVORISANTS :

Description de l'effet indésirable : bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, de même que la récurrence de troubles analogues, coïncident ou non avec la prise d'un ou de plusieurs de ces médicaments :

<i>Les obligations de signalement Article R.5144.19 du Code de la santé publique :</i>	<i>Les médicaments dérivés du sang Article R.5144-35 du Code de la santé publique</i>	<i>Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance</i>
<p>Tout médecin, chirurgien dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance. De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.</p> <p>Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.</p>	<p>Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5144-19 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ; - au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ; - au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible : <ul style="list-style-type: none"> - toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, - toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage, - tout autre effet, qu'il juge pertinent de déclarer. 2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale. 3. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises. 4. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières. 5. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense et administre.

Le Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament reste à votre disposition pour toute déclaration d'effets secondaires et toutes informations sur le médicament (effets secondaires, mécanisme d'action, pharmacocinétique, indications, interactions médicamenteuses, méthodologie des essais thérapeutiques, utilisation dans les populations à risque : sujets âgés, enfants, femmes enceintes ou allaitantes, insuffisants rénaux ou hépatiques).

Tél : 05 61 25 51 12 (PERMANENCE TÉLÉPHONIQUE). FAX : 05 61 25 51 16. Courriel : pharmacovigilance.toulouse@cict.fr www.bip31.fr

**LA IATROGENIE :
GENERALITES, EPIDEMIOLOGIE, FACTEURS**

(181)

Bernard CHAMONTIN

OBJECTIF PEDAGOGIQUE :

- Connaître les mesures préventives pour limiter la pathologie iatrogène : application à la pratique.
-

PLAN :

Chute d'une personne âgée d'origine iatrogène (discussion en enseignement dirigé)

Conseils pour l'ECN

La construction du cas clinique sur la iatrogénie et/ou questions relatives à la iatrogénie et sa prévention au sein d'un cas clinique "transversal" :

- rapporter le tableau clinique présenté à une cause iatrogène
- situer le diagnostic différentiel
- préciser les examens complémentaires pour établir la responsabilité
- établir une CAT devant l'accident iatrogène
- décisions à prendre pour éviter tout risque de récurrence
- considérer les éléments de la décision thérapeutique qui aurait permis de l'éviter

IATROGENIE - 2
Pr B. CHAMONTIN

Diapo 1

Histoire Clinique

- Homme de 80 ans
- Chute et perte de connaissance
- HTA
 - hydrochlorothiazide (50 mg/j)
 - amiloride (5 mg/l) + clonidine (150 µg/j)
- Diabète non insulino-dépendant
- Insuffisance coronarienne :
isorbide dinitrate (40 mg/j) +
nifédipine LP(30 mg/j)

European Network of Therapeutic Teachers - ENOTT

Diapo 2

Histoire Clinique II

- PA : 166/80 mmHg, fréquence cardiaque : 60/min
couché et 120/60 mmHg, 90/min debout 1 min
- Auscultation cardiaque normale
- Artériopathie des membres inférieurs
- Bon état général
- Pas de lésion traumatique

European Network of Therapeutic Teachers - ENOTT

IATROGENIE - 2

Pr B. CHAMONTIN

Questions I

Le diagnostic d'hypotension orthostatique (HO) est retenu

1. **Quels sont les facteurs étiologiques de l'hypotension orthostatique présentée par ce patient ?
Comment interviennent-ils ?**
2. **Quels risques fait courir l'hypotension orthostatique chez ce patient ?**

European Network of Therapeutic Teachers - ENOTT

IATROGENIE - 2

Pr B. CHAMONTIN

Questions II

3. **Quelle attitude thérapeutique à adopter dans cette situation ?**
4. **Comment assurer la prévention de l'hypotension orthostatique chez ce patient ?**

European Network of Therapeutic Teachers - ENOTT