Assalamu alaykum, soyez les bienvenue chers lecteurs, je voulais juste clarifier quelques choses, mais d'abord **un petit service à vous demander :** un peu de **do3aa** à celui qui les a scannés et uploadés les livres et à celui qui les a publiées et partagées.

Le site web **megamedecine.blogspot.com** est destiné principalement aux étudiants en médecine de l'Algérie et à ceux qui s'intéressent à la médecine et qui n'ont pas les moyens de posséder ces livres, **si vous avez téléchargez un livre et vous l'avez aimé, alors s'il vous plait achetez-le si vous avez les moyens, premièrement pour récompenser l'auteur et deuxièmement pour avoir une meilleure qualité bien-sûr,** mais si vous en avez pas, bah ! le voilà à votre disposition.

En Algérie, on respecte les auteurs et leur travail remarquable et fatiguant, mais ce qui nous pousse à partager les livres médicaux sur la toile est le **manque et l'indisponibilité des livres et des moyens de les acheter y compris les moyens de les payer en ligne,** donc on les scanne, on les collecte et on les partage **sous condition que celui qui les télécharge ne soit pas capable de se procurer le livre ou n'a pas les moyens.**

Bonne chance et bonnes lectures!

Pour accomplir de grandes choses, nous devons non seulement agir, mais aussi rêver, non seulement planifier, mais aussi croire, le vrai succès ne vient que pour ceux qui sont prêts pour cela,
Le succès ne viendra jamais te chercher. il faut te lever et le trouver.

Amirat issam

Accident ischémique transitoire

La maladie

L'accident ischémique transitoire (AIT) est un épisode neurologique déficitaire de survenue brutale causé par une ischémie focale du cerveau ou de la rétine, dont les symptômes durent typiquement moins de 1 heure et sans signe d'infarctus cérébral aigu sur l'imagerie cérébrale.

Physiopathologie

Les causes les plus fréquentes de l'AIT sont les mêmes que celles de l'infarctus cérébral (IC) : l'artériolopathie cérébrale (lipohyalinose touchant les artères < 500 microns), l'athérosclérose et les cardiopathies emboligènes (fibrillation auriculaire surtout).

Epidémiologie

Le *sexe ratio* est de 3 hommes pour 2 femmes. La fréquence des AIT croît avec l'âge (75 % des AIT surviennent après 65 ans). Le risque de survenue d'un IC dans les suites d'un AIT est élevé (jusqu'à 10 % à 7 jours), ce qui fait de l'AIT une urgence neurologique.

Complications

Elles sont liées au risque accru de survenue d'un IC. Lire Infarctus cérébral.

Diagnostic

Le diagnostic d'accident ischémique transitoire (AIT) est évoqué en présence de signes déficitaires neurologiques de survenue brutale ayant typiquement régressé en moins de 1 heure (l'ancien délai de 24 heures n'entrant plus dans la définition de l'AIT). Les signes ayant le plus souvent régressé, le diagnostic repose avant tout sur l'interrogatoire.

Les troubles observés peuvent être moteurs, sensitifs, visuels ou affecter le langage.

Le score clinique ABCD^2 (voir ci-dessous) permet d'évaluer le risque de survenue d'un infarctus cérébral après un AIT.

A : âge	≥ 60 ans	1
B : pression artérielle	PAS > 140 mmHg et/ou PAD > 90 mmHg	1
C : caractéristiques cliniques de l'AIT	Déficit moteur unilatéral Trouble du langage	2 2
D : durée de l'AIT	≥ 60 minutes 10 à 59 minutes	2 1
D : diabète	Présent	1

Score ≥ 4 : forte probabilité d'IC (5 à 10 % à 7 jours).

Score < 4 : probabilité plus faible (0 à 2 % à 7 jours).

Quels patients traiter ?

L'AIT est une urgence diagnostique et thérapeutique en raison du risque de survenue d'un infarctus cérébral.

Tout patient ayant des signes d'AIT récent (moins de 7 jours) et/ou présentant des AIT *crescendo* (c'est-à-dire des AIT répétés) doit être pris en charge en urgence en milieu hospitalier, si possible en unité neurovasculaire.

Objectifs de la prise en charge

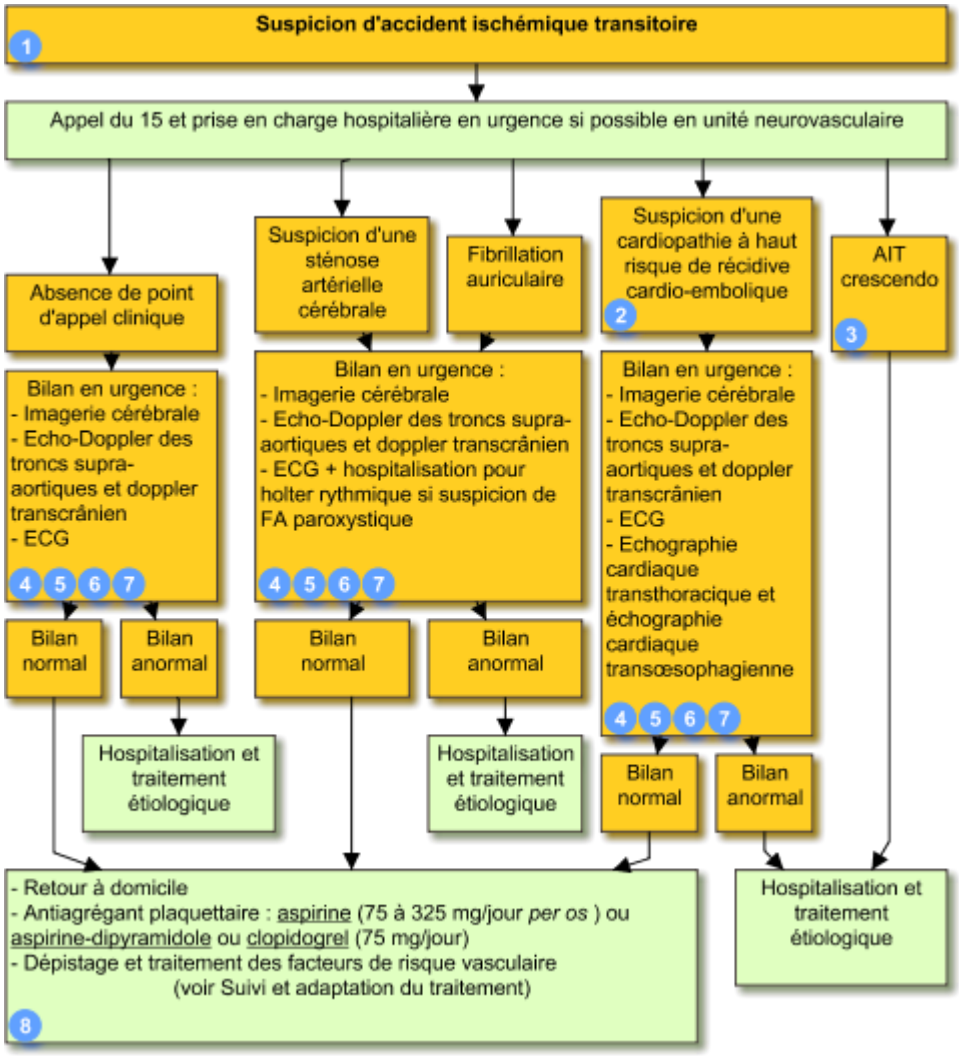
Prévention du risque d'infarctus cérébral.

Diagnostic étiologique.

Prévention du risque cardiovasculaire.

Prise en charge

Suspicion d'accident ischémique transitoire



Orientation diagnostique

Certains symptômes sont évocateurs d'un AIT du territoire carotidien (troubles moteurs ou sensitifs unilatéraux, troubles du langage, dysarthrie, cécité monoculaire transitoire, hémianopsie), d'autres d'un AIT du territoire vertébrobasilaire (troubles moteurs ou sensitifs uni ou bilatéraux, perte de la vision dans 1 ou dans les 2 champs visuels, ataxie avec troubles de l'équilibre sans vertige).

D'autres symptômes peuvent être compatibles avec un AIT, mais ne font pas évoquer le diagnostic en 1re intention s'ils sont isolés (vertige, perte d'équilibre, dysarthrie, trouble de la déglutition, rétention urinaire). On parle alors d'AIT « possible ».

Cardiopathies à haut risque emboligène

Les principales sont : valve cardiaque mécanique, endocardite, dissection aortique, syndrome coronaire aigu, insuffisance cardiaque.

AIT *crescendo*

Ce sont des AIT se répétant de façon rapprochée (plus de 2 en 24 heures ou plus de 3 en 72 heures).

Bilan en urgence

Il doit être réalisé dans une unité neurovasculaire, ou à défaut dans une structure adaptée : médecins formés aux pathologies neurovasculaires, capacité de réaliser immédiatement les explorations nécessaires.

Imagerie cérébrale

L'IRM est l'examen de 1re intention, le scanner n'étant prescrit que si l'IRM est indisponible ou contre-indiquée. Une angiographie par résonance magnétique (ARM) ou un angioscanner peuvent être proposés dans le même temps afin d'explorer les artères intra et extracrâniennes.

Écho-Doppler des troncs supra-aortiques (TSA) et Doppler transcrânien (DTC)

Ces examens peuvent être différés si une ARM ou un angioscanner ont été réalisés en urgence.

Autres examens

Ponction lombaire si suspicion d'angéite cérébrale, recherche de toxiques urinaires si suspicion de prise de cocaïne, Holters ECG répétés si suspicion d'AC/FA paroxystique.

Traitement antithrombotique

Recommandé en cas d'AIT d'origine indéterminée **Grade A** : aspirine (75 à 325 mg par jour), aspirine-dipyridamole (gélule LP 200 mg-25 mg, 2 fois par jour) ou clopidogrel (75 mg par jour) en cas d'allergie à l'aspirine **Grade B**.

Suivi et adaptation du traitement

Prise en charge des facteurs de risque vasculaire

Hypertension artérielle : un traitement hypotenseur est recommandé chez tout hypertendu après un AIT, avec un objectif de pression artérielle (PA) < 140/90 mmHg (< 130/80 mmHg en cas d'insuffisance rénale ; < 140/90 en cas de diabète). Grade A Le traitement des sujets normotendus (PA < 140/90 mmHg) peut être envisagé avec comme objectif une pression artérielle < 130/85. Grade B En effet, la réduction de la PA de 10 mmHg pour la systolique et de 5 mmHg pour la diastolique est associée à une réduction du risque vasculaire, quel que soit le niveau initial de la PA. Certaines données sont en faveur de l'utilisation de l'association diurétiques et IEC Grade A, mais le choix de la classe médicamenteuse dépend des comorbidités associées. Les apports en sel doivent être diminués à moins de 6 g par jour. Lire HTA (hypertension artérielle).

Hypercholestérolémie : un traitement par statine est recommandé chez les patients avec un AIT non cardioembolique et un LDL-cholestérol (LDL-c) ≥ 1 g/l Grade A, avec comme cible un LDL-c < 1 g/l et chez les patients avec un AIT et un antécédent coronarien, quel que soit le taux de LDL-c Grade A. Il peut être envisagé chez des patients avec un AIT, une athérosclérose symptomatique et un LDL-c < 1 g/l. Lire Dyslipidémies.

Diabète : un contrôle glycémique strict est recommandé pour réduire les complications microvasculaires Grade A et macrovasculaires Grade B. L'objectif est la quasi-normalisation glycémique (HbA1c ≤ 7 %) Grade B, objectif à adapter au profil du patient (âge, ancienneté du diabète, comorbidités, etc.). La PA doit être maintenue < 140/90 mmHg. Lire HTA (hypertension artérielle). Les inhibiteurs du système rénine angiotensine doivent être utilisés en cas de microalbuminurie en raison de leur effet bénéfique sur la néphroprotection Grade B. Un traitement par statine est recommandé, quel que soit le niveau de LDL-c (objectif < 1 g/l). Grade B

Lire Risque cardiovasculaire : prévention.

Règles hygiénodiététiques

Le sevrage tabagique est recommandé Grade B, avec des aides en cas de dépendance.

La consommation d'alcool doit être limitée à 30 g par jour chez les hommes et 20 g par jour chez les femmes.

La réduction du poids corporel doit être envisagée pour tout patient avec AIT ayant une obésité abdominale (tour de taille > 88 cm chez la femme ou > 102 cm chez l'homme).

Une activité physique régulière d'au moins 30 minutes par jour, adaptée aux possibilités du patient, est recommandée.

Conseils aux patients

La survenue soudaine d'une perte de la force ou de la sensibilité, de troubles du langage, d'une perte de la vision ou d'une perte d'équilibre nécessite d'appeler en urgence le samu (15), qui orientera le patient au plus vite vers la structure hospitalière la plus adaptée.

Il est recommandé de ne pas attendre son médecin traitant, ni se rendre par ses propres moyens aux urgences, ce qui risquerait d'entraîner une perte de temps au cas où une thrombolyse serait possible.

Traitements

Médicaments cités dans les références

Aspirine

L'**aspirine** est un antiagrégant plaquettaire qui inhibe la synthèse de la cyclo-oxygénase.

poso Elle est indiquée en prévention secondaire après un AIT à la posologie de 75 à 325 mg par jour, *per os*.

Ses principaux effets secondaires sont gastro-intestinaux (ulcères, hémorragies) et hématologiques (syndrome hémorragique). L'aspirine peut également être associée au dipyridamole, qui possède des propriétés antiagrégantes plaquettaires et vasodilatatrices coronariennes. Cette association est indiquée dans la prévention de l'infarctus cérébral après un IC lié à l'athérosclérose datant de moins de 3 mois.

poso La posologie de l'association aspirine-dipyridamole est de 1 gélule LP 200 mg-25 mg, 2 fois par jour.

acétylsalicylate de lysine

KARDEGIC 160 mg pdre p sol buv
KARDEGIC 300 mg pdre p sol buv
KARDEGIC 75 mg pdre p sol buv
MODIXIS 75 mg pdre p sol buv en sachet-dose

acide acétylsalicylique

ASPIRINE PROTECT 100 mg cp gastrorésis
ASPIRINE PROTECT 300 mg cp gastrorésis

acide acétylsalicylique + dipyridamole

ASASANTINE LP 200 mg/25 mg gél LP

Clopidogrel

Le **clopidogrel**, qui inhibe la voie de l'agrégation plaquettaire, peut être prescrit en prévention secondaire après un AIT datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois.

poso La posologie est de 75 mg par jour, en 1 prise.

Il est recommandé en cas d'allergie à l'aspirine. Grade B Il n'y a pas d'indication à prescrire une association aspirine-clopidogrel. Le clopidogrel est contre-indiqué en cas de lésion hémorragique évolutive (ulcère gastroduodénal, hémorragie intracrânienne) ou d'insuffisance hépatique sévère. Du fait du risque de diminution de l'efficacité du clopidogrel par l'oméprazole et l'ésoméprazole, l'association de ces inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée chez un patient traité par clopidogrel. Outre les risques hémorragiques attendus, il est parfois associé à des purpuras thrombopéniques thrombotiques. Plus récemment, d'exceptionnelles hémophilies acquises (le plus souvent A) mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportées chez des patients traités par clopidogrel (lettre aux professionnels de santé, ANSM, novembre 2013). L'évolution a été favorable après l'arrêt du clopidogrel et, parfois, un traitement correctif de l'hémophilie.

clopidogrel

CLOPIDOGREL 75 mg cp pellic GG
PLAVIX 75 mg cp pellic Ré

Références

« Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce », HAS, mai 2009.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/avc_prise_en...

« Recommandations 2008 pour la prise en charge des infarctus cérébraux et des accidents ischémiques transitoires », comité exécutif de l'*European Stroke Organization* (ESO) et comité de rédaction de l'ESO.
http://www.congrex-switzerland.com/fileadmin/files/2013/eso-stroke/pdf/ESO08_Gui...

« Stroke : Diagnosis and Initial Management of Acute Stroke and Transient Ischaemic Attack (TIA) », NICE Clinical Guideline, n° 68, juillet 2008.
http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG68NICEGuideline.pdf

« Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire », Recommandations professionnelles, HAS, mars 2008 (suspendue par la HAS en septembre 2011 en l'attente d'actualisation).
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_666253/prevention-vasculaire-apres-infarc...

Mise à jour de la Reco : 02/12/2013
Mise à jour des listes de médicaments : 15/12/2015

AINS (traitement par)

A savoir

Toute prescription d'AINS impose une évaluation du rapport bénéfice/risque chez un patient donné dans une indication donnée.

Indications

Elles sont multiples (voir Suivi et adaptation du traitement).

Contre-indications

Tous les AINS sont contre-indiqués en cas d'ulcère gastroduodénal, d'insuffisance cardiaque ou rénale sévère et au-delà du 5e mois de grossesse.

Effets indésirables (EI)

Les plus fréquents par voie générale sont les troubles fonctionnels digestifs (dyspepsie, gastralgies, nausées). Les EI digestifs graves sont favorisés par les fortes doses, l'association de plusieurs AINS (contre-indiquée), leur utilisation prolongée, l'âge > 65 ans. Le risque hémorragique est accru par l'association aux anticoagulants, aux antiagrégants plaquettaires et, dans une moindre mesure, aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS). Les EI cutanéomuqueux sont fréquents : prurit, éruption cutanée, rhinite. Les AINS, particulièrement les oxicams, peuvent par ailleurs entraîner de très exceptionnelles mais gravissimes (mortalité d'environ 40 %) nécrolyses épidermiques toxiques ou NET (Stevens-Johnson, Lyell). Les AINS peuvent aussi être à l'origine d'une rétention hydrosodée, d'une élévation tensionnelle ou de la décompensation d'une cardiopathie. Les EI rénaux (insuffisance rénale, hyperkaliémie, protéinurie) sont majorés en cas de cardiopathie ou de néphropathie préexistantes, d'hypovolémie ou de traitement par diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou sartans. Les coxibs et le diclofénac présentent un risque cardiovasculaire particulier (voir plus loin).

Contexte

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont l'aspirine, ont tous des propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques (à l'exclusion des AINS sélectifs antiagrégants plaquettaires), et ciblent donc de nombreuses situations cliniques : inflammation en rhumatologie et traumatologie, fièvre, douleur en général ou particulière (dysménorrhée, migraine) et des pathologies ischémiques.

Leurs indications d'AMM sont cependant variables selon les molécules. Seule l'aspirine à faible dose et le flurbiprofène ont une indication d'AMM comme antiagrégant plaquettaire. Cette indication ne sera pas développée ici. Le bénéfice thérapeutique dépend de l'affection traitée.

L'effet anti-inflammatoire nécessite des posologies plus élevées que l'effet antalgique. Les posologies correspondant à ces différentes indications figurent, au sein des autorisations de mise sur le marché (AMM), dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments, et sont reprises dans les monographies VIDAL.

Cette Reco est centrée sur les AINS administrés par voie systémique.

Quels patients traiter ?

Les patients pour lesquels le rapport bénéfice/risque d'un traitement par AINS paraît favorable.

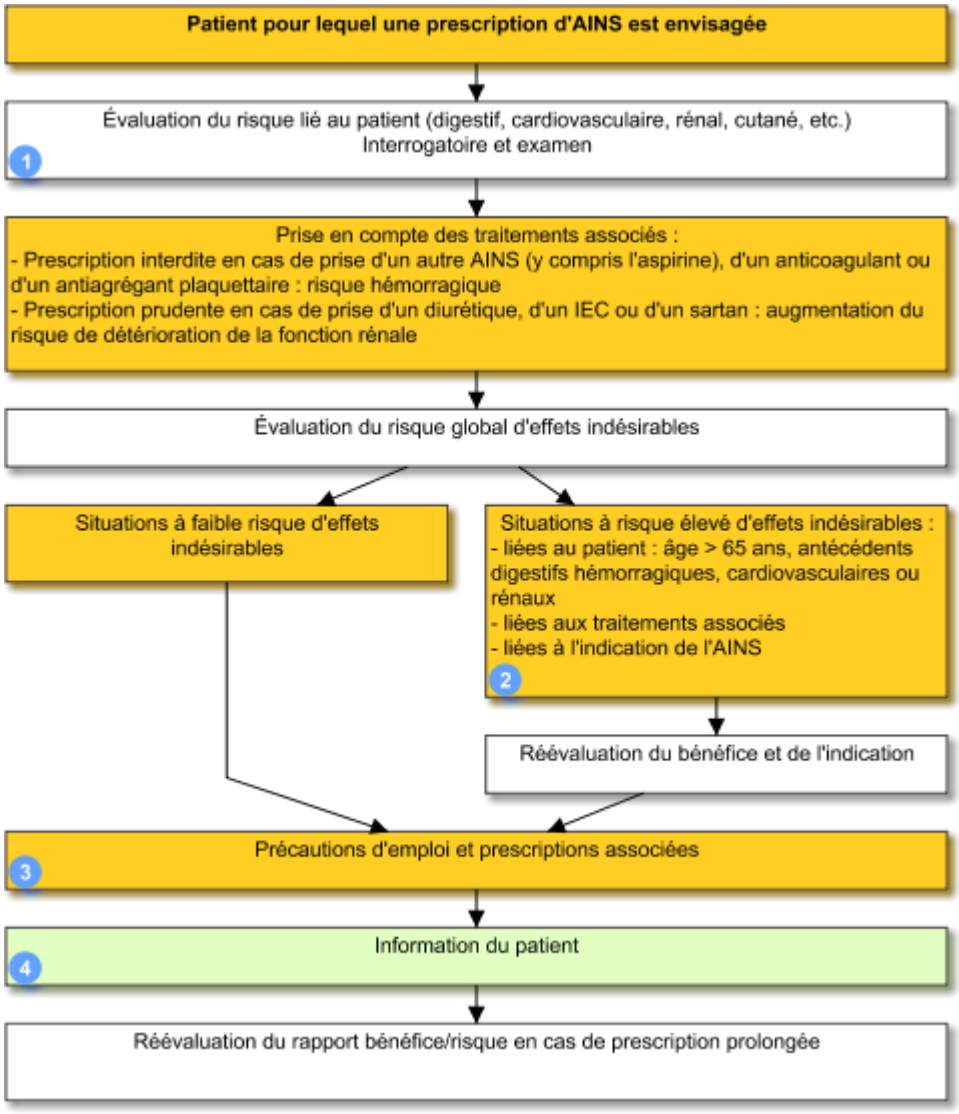
Objectifs de la prise en charge

Traitement de l'inflammation, de la douleur ou de la fièvre.

Prise en compte du risque iatrogène.

Prise en charge

Patient pour lequel une prescription d'AINS est envisagée



Évaluation du risque digestif, cardiovasculaire et rénal

L'interrogatoire recherche les effets indésirables survenus lors d'une utilisation antérieure et des facteurs de risque.

Les AINS sont contre-indiqués en cas d'ulcère évolutif ou d'antécédent d'ulcère compliqué. Chez les patients à risque digestif (> 65 ans, traitement prolongé, antécédent d'ulcère gastroduodénal), une protection gastrique est nécessaire.

Les AINS sont contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque sévère et doivent être utilisés avec prudence en cas de cardiopathie ischémique avérée, d'artériopathie périphérique ou d'antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris accident ischémique transitoire). Les coxibs et le diclofénac sont en outre contre-indiqués en cas de cardiopathie ischémique, d'accident vasculaire cérébral et d'artériopathie périphérique.

Une néphropathie, une insuffisance rénale, ou toute situation d'hypovolémie nécessitent une évaluation soigneuse du bénéfice attendu car le risque induit par les AINS est élevé.

Risque élevé d'effets indésirables

Le risque est considéré comme élevé dans des situations liées au patient, aux médicaments associés (risque rénal des diurétiques, IEC et sartans, risque hémorragique des anticoagulants, antiagrégants plaquettaires et, à un moindre degré, des IRS), et à l'indication de l'AINS (traitement prolongé, doses élevées).

Précautions d'emploi et prescriptions associées

Les AINS peuvent aggraver certaines infections de la peau et des tissus mous. Il est notamment recommandé de ne pas les utiliser en cas de varicelle.

Ils doivent être prescrits dans le strict respect de leurs indications (voir tableaux pages suivantes), à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible. En cas d'utilisation prolongée, le rapport bénéfice/risque doit être régulièrement réévalué.

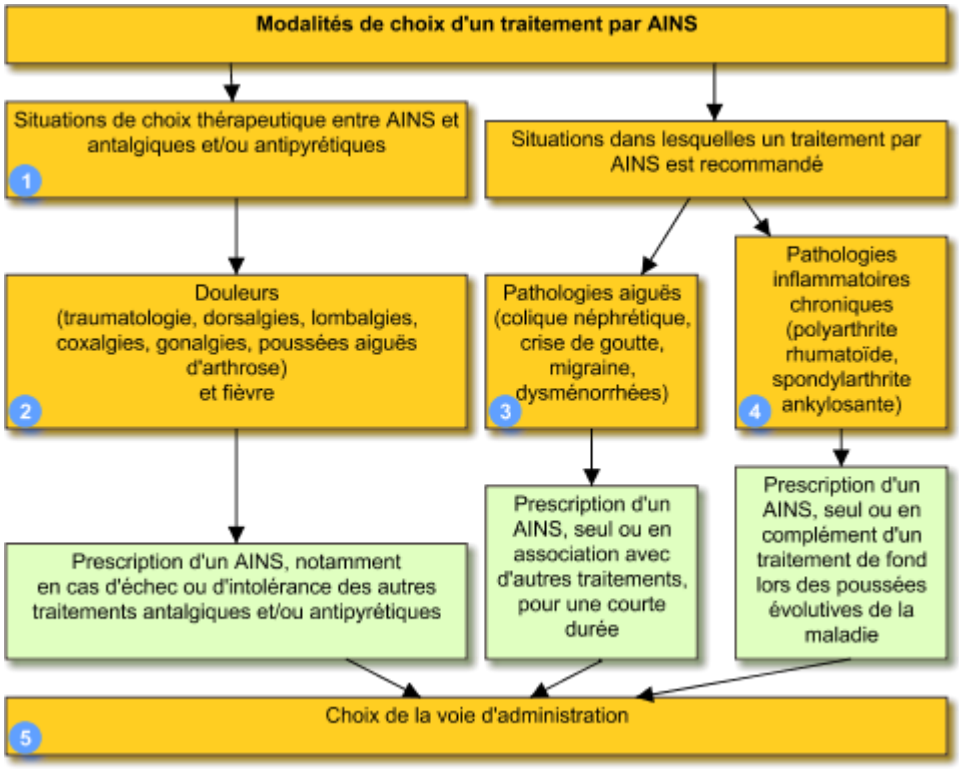
La prescription conjointe d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) est systématique chez les adultes à risque digestif accru. En cas d'intolérance aux IPP, le misoprostol peut être utilisé.

La diminution du risque passe aussi par le choix, parmi les AINS indiqués dans une pathologie donnée, de la molécule ayant le meilleur profil de sécurité (voir 2e arbre). Dans tous les cas, particulièrement en cas de fièvre et de douleur, on doit s'assurer qu'il n'y a pas d'alternative aussi efficace et moins à risque que les AINS.

Information du patient

Elle est systématique et porte sur les modalités de prise des AINS, leurs effets indésirables, en particulier digestifs, et les signes permettant de les reconnaître.

Modalités de choix d'un traitement par AINS



Choix thérapeutique

Ce sont les cas où les AINS ont une indication d'AMM, mais où ils n'ont pas apporté la preuve de leur supériorité sur les autres traitements antalgiques et/ou antipyrétiques. En l'absence de recommandation, chaque prescripteur définit sa stratégie en tenant compte du rapport bénéfice/risque du médicament et du terrain.

Traitement de la douleur et de la fièvre

Les indications des AINS diffèrent selon les molécules : douleurs d'intensité faible à modérée par excès de nociception chez l'enfant et l'adulte (acide niflumique, acide tiaprofénique, diclofénac, ibuprofène, kétoprofène, naproxène, etc.), fièvre chez l'enfant (ibuprofène, aspirine, kétoprofène).

Pathologies aiguës

Certains AINS peuvent être prescrits en 1re intention dans des pathologies aiguës douloureuses telles que la colique néphrétique, les arthrites microcristallines dont la goutte, ou la migraine. Ils peuvent alors être utilisés seuls ou en association avec d'autres médicaments, pour de courtes durées.

Pathologies inflammatoires chroniques

La plupart des AINS sont recommandés en 1re intention comme traitements d'action immédiate dans les poussées de polyarthrite rhumatoïde et de spondylarthrite ankylosante (ils sont considérés comme essentiels dans les formes axiales). Ils diminuent la douleur, l'impotence fonctionnelle et la raideur, sans toutefois modifier le cours évolutif de la maladie. Ils ne constituent donc pas un traitement de fond, même si leur utilisation est dans certains cas prolongée. En raison d'une toxicité particulière, certains AINS (par exemple, piroxicam) ne peuvent être prescrits qu'en 2e intention.

Voie d'administration

La voie orale est adaptée aux traitements prolongés.

La voie rectale (diclofénac, indométacine, morniflumate, ténoxicam) ajoute une toxicité locale aux risques déjà décrits.

La voie IM (diclofénac, kétoprofène, méloxicam, piroxicam), utile lorsque la voie orale est impossible, doit être limitée dans le temps. La voie IV est possible, notamment en cas de colique néphrétique (effet très rapide).

La voie locale cutanée, sous forme de gel ou emplâtre (acide niflumique, diclofénac, ibuprofène, kétoprofène, piroxicam, salicylate), est d'une efficacité limitée et expose à un risque augmenté de photosensibilisation.

Des collyres sont proposés dans le traitement des inflammations oculaires.

Cas particuliers

AINS et automédication

L'accessibilité de certains AINS en automédication est susceptible d'accroître les risques d'associations méconnues et de mésusage, notamment chez les personnes âgées. Elle doit être systématiquement recherchée par l'interrogatoire du patient et de ses proches, et prise en compte. Les femmes doivent également être informées des risques liés à leur utilisation, notamment en fin de grossesse (lire ci-dessous).

AINS et grossesse

Le célécoxib est contre-indiqué dès le 1er trimestre et chez la femme en âge de procréer en raison d'un effet tératogène montré chez l'animal.

Tous les AINS sont formellement contre-indiqués, même en prise ponctuelle, au-delà du 5e mois de grossesse, en raison du risque de constriction du canal artériel qui peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire à une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). L'exposition au 3e trimestre expose également à un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant et surtout à une atteinte rénale qui se manifeste *in utero* (oligoamnios souvent réversible à l'arrêt du traitement, voire anamnios) et/ou à la naissance (insuffisance rénale d'autant plus à craindre que l'exposition est tardive et prolongée).

Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

La prise pendant le 2e trimestre (entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée), en particulier si elle est prolongée, est fortement déconseillée car elle peut entraîner une atteinte fonctionnelle rénale (voir ci-dessus).

La prise d'AINS pendant le 1er trimestre n'est pas à risque tératogène (excepté pour le célécoxib, contre-indiqué, et les autres coxibs, déconseillés, dès le 1er trimestre), mais ne doit être envisagée que si nécessaire.

AINS chez l'enfant

Deux AINS ont une AMM dans les douleurs modérées à partir de 3 mois : ibuprofène suspension et acide acétylsalicylique par voie orale. Deux AINS ont une AMM dans la douleur inflammatoire en ORL et stomatologie : l'acide tiaprofénique en comprimé sécable à partir de 15 kg (environ 4 ans), et l'acide niflumique en gélule à partir de 12 ans et en suppositoire (morniflumate) à partir de 6 mois. Cinq ont une AMM spécifique dans l'arthrite juvénile chronique (acide acétylsalicylique, morniflumate, diclofénac, ibuprofène, naproxène). Trois AINS, l'aspirine, l'ibuprofène et le kétoprofène, ont une AMM dans la fièvre de l'enfant au même titre que le paracétamol. Il est recommandé de privilégier le paracétamol en 1re intention et d'associer ibuprofène ou kétoprofène en cas d'inefficacité du paracétamol à dose maximale (80 mg/kg/jour) : Lire Fièvre de l'enfant.

Outre leurs contre-indications générales, les AINS sont déconseillés en cas de lésions de la peau et des tissus mous, en particulier lors de la varicelle, car ils pourraient favoriser les complications infectieuses (fasciites nécrosantes). Ils sont également déconseillés en cas de déshydratation, en raison du risque d'insuffisance rénale. L'aspirine est également à éviter en cas de virose (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) en raison du risque de syndrome de Reye (encéphalopathie et stéatose hépatique).

Suivi et adaptation du traitement

Le suivi du traitement est particulièrement important en cas de traitement prolongé comme dans les atteintes rhumatologiques chroniques. La pertinence du traitement sera régulièrement rediscutée, ainsi que sa dose, le but étant d'arrêter l'AINS ou de réduire sa dose dès que possible. Le patient sera interrogé régulièrement sur les signes de mauvaise tolérance digestive (épigastralgies) et sur les autres effets indésirables cardiovasculaires et rénaux. On veillera à dépister de nouvelles contre-indications liées au patient (hypovolémie, cardiopathie ischémique, grossesse, etc.) et à éviter l'ajout de médicaments à risque (autre AINS, y compris l'aspirine, anticoagulant, antiagrégant plaquettaire, diurétique, IEC ou sartan).

Indications(1) (2) (3) d'AMM des AINS : pathologies inflammatoires chroniques

	Spondylarthrite ankylosante	Polyarthrite rhumatoïde	Arthrose	Goutte
Salicylés				
aspirine	+	+		
Arylcarboxyliques				
acéclofénac	+	+	+	
acide tiaprofénique	+	+	+	
alminoprofène			+	
diclofénac	+	+	+	+
étodolac	+	+	+	
fénoprofène				
flurbiprofène	+	+	+	
ibuprofène	+	+	+	+
kétoprofène	+	+	+	+
nabumétone		+	+	
naproxène	+	+	+	
Oxicams				
méloxicam	+	+	+	
piroxicam	+	+	+	
ténoxicam	+	+	+	
Coxibs				
célécoxib	+	+	+	
étoricoxib			+	
parécoxib				
Fénamates				
acide méfénamique				
acide niflumique/ normiflumate	+	+	+	
Indoliques				
indométacine	+	+	+	+
sulindac	+	+	+	

(1) (2) (3) Les indications ne portent que sur la DCI et peuvent varier selon le nom du médicament et la voie d'administration.

Indications(1) (2) (3) d'AMM des AINS : pathologies aiguës

	Colique néphrétique	Douleur	Dysménorrhées	Migraine

Salicylés				
aspirine		+		+
Arylcarboxyliques				
acéclofénac		+		
acide tiaprofénique		+	+	
alminoprofène			+	
diclofénac	+	+	+	
dexkétoprofène	+	+	+	
étodolac		+		
fénoprofène		+		
flurbiprofène			+	
ibuprofène		+	+	+
kétoprofène	+	+		+
nabumétone				
naproxène		+	+	
Oxicams				
méloxicam				
piroxicam				
ténoxicam				
Coxibs				
célécoxib				
étoricoxib				
parécoxib		+		
Fénamates				
acide méfénamique		+	+	
acide niflumique/ normiflumate		+		
Indoliques				
indométacine				
sulindac				

(1) (2) (3) Les indications ne portent que sur la DCI et peuvent varier selon le nom du médicament et la voie d'administration.

Indications(1) (2) (3) d'AMM des AINS : fièvre et antiagrégation plaquettaire

	Fièvre	Antiagrégant plaquettaire
Salicylés		
aspirine	+	+
Arylcarboxyliques		
acéclofénac		
acide tiaprofénique		
alminoprofène		
diclofénac	+	
étodolac		
fénoprofène		
flurbiprofène		+
ibuprofène	+	
kétoprofène	+	
nabumétone		
naproxène	+	
Oxicams		
méloxicam		
piroxicam		
ténoxicam		
Coxibs		
célécoxib		
étoricoxib		
parécoxib		
Fénamates		
acide méfénamique		
acide niflumique/normiflumate		
Indoliques		
indométacine		
sulindac		

(1) (2) (3) Les indications ne portent que sur la DCI et peuvent varier selon le nom du médicament et la voie d'administration.

Conseils aux patients

Les patients doivent être informés :

des modalités de prise (le plus souvent au cours des repas) ;
des effets indésirables en particulier digestifs (épigastralgies) ou d'autres effets plus rares des AINS ;
de la nécessité d'arrêter l'AINS en cas de situation ponctuelle de déshydratation ou en cas de grossesse, en cas de rash cutané, lésions des muqueuses ou tout autre signe d'hypersensibilité ;
des signes qui font craindre la survenue d'effets indésirables. Certains, comme les gastralgies, sont cependant peu prédictifs des complications digestives graves ;
des alternatives thérapeutiques éventuelles.

Traitements

Médicaments cités dans les références

AINS administrés par voie systémique

AINS

Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont l'aspirine**, ont tous des propriétés anti-inflammatoires, antalgiques, antipyrétiques à l'exclusion des AINS sélectifs antiagrégants plaquettaires. Ils ciblent donc de nombreuses situations cliniques : inflammation en rhumatologie et traumatologie, fièvre, douleur en général ou spécifique (dysménorrhée, migraine) et des pathologies ischémiques (pour les AINS, sélectifs antiagrégants plaquettaires). Leurs indications d'AMM sont cependant variables selon les molécules. Seule l'aspirine à faible dose et le flurbiprofène ont une indication d'AMM comme antiagrégant plaquettaire. L'effet anti-inflammatoire nécessite des posologies plus élevées que l'effet antalgique. Les posologies correspondant à ces différentes indications apparaissent clairement dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments.

Les principaux effets souhaités et indésirables des AINS découlent de leur mécanisme d'action, l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX), dont il existe deux isoenzymes COX-1 et COX-2. La COX-1 catalyse la synthèse de prostaglandines, qui protègent la muqueuse gastroduodénale, et celle du thromboxane A2, substance vasoconstrictrice et pro-agrégante plaquettaire. La COX-2 libère des prostaglandines impliquées dans la fièvre, la douleur et l'inflammation et produit la prostacycline, vasodilatatrice et antiagrégante plaquettaire. Aux doses thérapeutiques, tous les AINS inhibent la COX-2 et, peu ou prou, la COX-1. Le développement des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, ou coxibs, dont l'objectif était de supprimer les risques digestifs, a été freiné par la mise en évidence d'effets indésirables graves, notamment cardiovasculaires. Par ailleurs, la toxicité locale conduit à privilégier la voie orale par rapport à la voie rectale.

salicylés

Les **salicylés** se distinguent des autres AINS d'une part par un effet antiagrégant plaquettaire prolongé, donc un risque hémorragique plus long que celui des autres AINS. En effet, l'inhibition de la cyclo-oxygénase plaquettaire induite par l'aspirine se poursuit 8 à 10 jours après l'arrêt de l'aspirine (temps de régénération des plaquettes), alors que pour les autres AINS elle s'interrompt dès l'arrêt du traitement. D'autre part, l'aspirine ne doit pas être utilisé en cas de virose (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale), car des syndromes de Reye ont été observés dans ces situations chez des enfants recevant de l'aspirine.

acide acétylsalicylique

ALKA SELTZER cp efferv
ASPIRINE DU RHONE 500 mg cp
ASPIRINE DU RHONE 500 mg cp à croquer
ASPIRINE PH 8 500 mg cp gastrorésis
ASPIRINE RICHARD 500 mg cp
ASPIRINE UPSA 500 mg cp efferv
ASPIRINE UPSA TAMPONNEE EFFERVESCENTE 1000 mg cp efferv
ASPRO 320 mg cp
ASPRO 500 mg cp efferv
ASPROFLASH 500 mg cp enr

acide acétylsalicylique + lysine

ASPEGIC 1000 mg pdre p sol buv en sachet-dose adulte
ASPEGIC 250 mg pdre p sol buv
ASPEGIC 500 mg pdre p sol buv en sachet-dose
ASPEGIC INJECTABLE 1 g pdre/solv p sol inj
ASPEGIC INJECTABLE 500 mg/5 ml pdre/solv p sol inj
HUVANOF 1000 mg pdre p sol buv en sachet-dose adulte
HUVANOF 250 mg pdre p sol buv en sachet-dose enfant
HUVANOF 500 mg pdre p sol buv en sachet-dose

arylcarboxyliques

Les **arylcarboxyliques** forment, de loin, la classe la plus fournie. Ils sont également les plus utilisés dans de nombreuses indications, y compris en automédication (ibuprofène, etc.). Parmi eux, le diclofénac a, selon la réévaluation de l'Agence européenne du médicament, des effets cardiovasculaires similaires à ceux des coxibs et doit avoir les mêmes précautions d'emploi cardiovasculaires, particulièrement lorsque le diclofénac est utilisé à haute dose (150 mg par jour) et pour une durée prolongée. Ainsi, le diclofénac est contre-indiqué en cas de pathologie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébral, artériopathie périphérique) et ne doit être prescrit qu'après une évaluation prudente en présence de facteurs de risque cardiovasculaire tels HTA, hypercholestérolémie, diabète, tabagisme (Point d'information, ANSM, août 2013). Après réévaluation, la HAS estime que, dans les pathologies relevant d'un traitement par AINS, le service médical rendu par le diclofénac est insuffisant et qu'il n'a pas de place dans le traitement des patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires, notamment hypertension artérielle permanente traitée ou non

traitée, dyslipidémie, diabète traité ou non traité, tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans (avis de la commission de la transparence, HAS, février 2014). De plus, la HAS estime que, quels que soient les facteurs de risque cardiovasculaire, la place dans la stratégie thérapeutique de l'association fixe diclofénac-misoprostol (ARTOTEC) pour traiter les affections rhumatismales et prévenir les lésions et les complications digestives graves est mineure par rapport à celle de la co-prescription du diclofénac et d'un IPP (avis de la commission de la transparence, HAS, juin 2015).

acéclofénac

ACECLOFENAC 100 mg cp GG
CARTREX 100 mg cp pellic Ré

acide tiaprofénique

ACIDE TIAPROFENIQUE 100 mg cp séc GG
ACIDE TIAPROFENIQUE 200 mg cp séc GG
SURGAM 100 mg cp séc Ré
SURGAM 200 mg cp séc Ré

alminoprofène

MINALFENE 300 mg cp pellic

dexkétoprofène

ENANTYUM 25 mg glé p sol buv en sachet
KETESSE 12,5 mg cp pellic
KETESSE 25 mg cp pellic
KETESSE 50 mg/2 ml sol inj ou sol diluer p perf

diclofénac

DICLOFENAC 25 mg cp gastrorés GG
DICLOFENAC 50 mg cp gastrorés GG
FLECTOR 50 mg glé p sol buv
VOLTARENDOLO 12,5 mg cp enr
VOLTARENE 100 mg suppos
VOLTARENE 25 mg cp gastrorésis Ré
VOLTARENE 50 mg cp enr gastrorésis Ré
VOLTARENE 75 mg/3 ml sol inj
VOLTARENE LP 100 mg cp enr LP
VOLTARENE LP 75 mg cp enr LP
VOLTARENE suppos enfant

diclofénac + misoprostol

ARTOTEC 50 mg/0,2 mg cp gastrorésis
ARTOTEC 75 mg/0,2 mg cp gastrorésis

étodolac

LODINE 200 mg cp pellic
LODINE 300 mg cp pellic

fénoprofène

NALGESIC 300 mg cp pellic

flurbiprofène

ANTADYS 100 mg cp pellic
CEBUTID 100 mg cp enr
CEBUTID 50 mg cp enr
CEBUTID LP 200 mg gél LP

ibuprofène

ADVIL 200 mg cp enr Ré
ADVIL 400 mg cpr enr
ADVILCAPS 200 mg caps molle
ADVILCAPS 400 mg caps molle
ADVILMED 100 mg cp enr
ADVILMED 20 mg/1 ml susp buv en flacon
ADVILMED 400 mg cp enr Ré
ANTARENE 100 mg cp pellic
BRUFEN 400 mg cp pellic Ré
HEMAGENE TAILLEUR 200 mg cp pellic
IBUPROFENE 20 mg/ml susp buv enf/nour GG
IBUPROFENE 20 mg/ml susp buv sans sucre enf/nour GG
IBUPROFENE 200 mg cp (Gpe NUREFLEX) GG
IBUPROFENE 400 mg cp (Gpe ADVIL) GG
IBUPROFENE 400 mg cp (Grpe BRUFEN) GG
IBUPROFENE 400 mg cp pellic (Grpe BRUFEN) GG
IBUPROFENE ISOMED 200 mg cp enr
IBUPROFENE NEPENTHES 200 mg cp pellic
IBUPROFENE RATIOPHARM CONSEIL 200 mg cp enr
IBUPROFENE SANDOZ CONSEIL 400 mg cp pellic
INTRALGIS 200 mg cp pellic
NUREFLEX 200 mg cp enr Ré
NUREFLEX 400 mg cp enr
NUREFLEX LP 300 mg gél LP
NUROFEN 200 mg cp enr

NUROFEN 400 mg cp enr
NUROFENCAPS 400 mg caps molle
NUROFENPRO 20 mg/ml susp buv enfant nourrisson sans sucre édulcorée au maltitol et saccharine sodique Ré
NUROFENTABS 200 mg cp orodispers
SPEDIFEN 200 mg cp
SPEDIFEN 400 mg cp pellic
SPEDIFEN 400 mg glé p sol buv en sachet-dose
SPIFEN 200 mg cp
SPIFEN 400 mg cp pellic
SPIFEN 400 mg glé p sol buv en sachet-dose
UPFEN 200 mg cp pellic

ibuprofène + lysine

NUROFENFEM 400 mg cp pellic
NUROFENFLASH 200 mg cp pellic Ré
NUROFENFLASH 400 mg cp pellic Ré

kétoprofène

BI PROFENID LP 100 mg cp séc LP Ré
KETOPROFENE 100 mg cp pellic GG
KETOPROFENE 100 mg cp séc LP GG
KETOPROFENE 100 mg/2 ml sol inj IM GG
KETOPROFENE 50 mg gél GG
KETOPROFENE LP 200 mg cp GG
KETOPROFENE LP 200 mg gél GG
KETOPROFENE MACOPHARMA 100 mg sol p perf
KETOPROFENE MACOSOL 100 mg sol p perf
KETOPROFENE MEDAC 100 mg/4 ml sol diluer p perf
PROFEMIGR 150 mg cp séc Ré
PROFENID 100 mg cp pellic Ré
PROFENID 100 mg pdre p sol inj IV
PROFENID 100 mg suppos
PROFENID 100 mg/2 ml sol inj IM Ré
PROFENID 50 mg gél Ré
PROFENID LP 200 mg cp enr LP Ré
PROFENID LP 200 mg gél LP Ré
TOPREC 1 mg/ml sirop enfant nourrisson
TOPREC 25 mg cp

nabumétone

NABUCOX 1 g cp dispers
NABUCOX 500 mg cp pellic

naproxène

ALEVETABS 220 mg cp pellic
APRANAX 275 mg cp pellic Ré
APRANAX 550 mg cp pellic séc Ré
APRANAX 750 mg cp
NAPROSYNE 1000 mg cp
NAPROSYNE 250 mg cp
NAPROSYNE 500 mg cp
NAPROSYNE 500 mg suppos
NAPROXENE SODIQUE 550 mg cp pellic séc GG

oxicams

Les **oxicams** sont les AINS les plus à risque de nécrolyses épidermiques toxiques ou NET (Stevens-Johnson, Lyell) imposant l'arrêt immédiat du médicament, sa contre-indication définitive ainsi que celle des médicaments chimiquement similaires (HAS, juin 2010). Les indications du méloxicam et du piroxicam sont limitées à l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante. De plus, des études ont suggéré que le piroxicam pourrait être associé à un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale grave que les autres AINS. En raison de son profil de tolérance, le piroxicam ne doit pas être utilisé en traitement de 1re intention lorsqu'un traitement par AINS est indiqué et un traitement protecteur de la muqueuse gastrique doit être envisagé.

méloxicam

MELOXICAM 15 mg cp séc GG
MELOXICAM 7,5 mg cp GG
MOBIC 15 mg cp séc Ré
MOBIC 15 mg/1,5 ml sol inj
MOBIC 7,5 mg cp Ré

piroxicam

FELDENE 10 mg gél Ré
FELDENE 20 mg gél Ré
FELDENE 20 mg suppos Ré
FELDENE 20 mg/1 ml sol inj IM Ré
FELDENE DISPERSIBLE 20 mg cp dispers séc Ré
PIROXICAM 10 mg gél GG
PIROXICAM 20 mg cp dispers GG

PIROXICAM 20 mg gél GG
PIROXICAM 20 mg sol inj IM GG

piroxicam bétadex
BREXIN 20 mg cp efferv
BREXIN 20 mg cp séc
CYCLADOL 20 mg cp efferv
CYCLADOL 20 mg cp séc

ténoxicam
TILCOTIL 20 mg cp pellic séc

coxibs

Les **coxibs** inhibent spécifiquement la COX-2, mais n'inhibent pas la COX-1 (ils sont donc en principe sans effet sur la muqueuse gastroduodénale) ni le thromboxane A2, substance vasoconstrictrice et pro-agrégante plaquettaire. L'objectif de leur développement était de supprimer les risques digestifs. Cette promesse n'a été que partiellement tenue, puisque, si certains effets digestifs ont été réduits, les plus graves demeurent. De plus, des effets indésirables cardiovasculaires ont été mis en évidence, ainsi qu'un surcroît de risques de thromboses artérielles par rapport aux AINS non sélectifs. C'est pourquoi les coxibs sont contre-indiqués chez les patients « vasculaires » : cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique, antécédent d'accident vasculaire cérébral, y compris d'accident ischémique transitoire. Les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) ne devront être traités par un coxib qu'après une évaluation approfondie. En raison de l'absence d'effet antiplaquettaire des coxibs, les traitements antiagrégants plaquettaires ne doivent pas être arrêtés.

célécoxib
CELEBREX 100 mg gél Ré
CELEBREX 200 mg gél Ré
CELECOXIB 100 mg gél GG
CELECOXIB 200 mg gél GG

étoricoxib
ARCOXIA 30 mg cp pellic
ARCOXIA 60 mg cp pellic

parécoxib
DYNASTAT 40 mg pdre p sol inj

fénamates

Les **fénamates** sont utilisés comme traitement symptomatique de la douleur au cours de manifestations inflammatoires, notamment dans les domaines rhumatologique, ORL et stomatologique.

acide méfénamique
PONSTYL 250 mg gél

acide niflumique
NIFLURIL 250 mg gél

morniflumate
NIFLURIL 400 mg suppos séc enfant
NIFLURIL 700 mg suppos adulte

indoliques

Les **indoliques** sont réservés à l'adulte, et leur utilisation est limitée à certains rhumatismes inflammatoires chroniques et à certaines arthroses invalidantes et douloureuses.

indométacine
CHRONO-INDOCID 75 mg gél
INDOCID 100 mg suppos
INDOCID 25 mg gél

sulindac
ARTHROCINE 100 mg cp
ARTHROCINE 200 mg cp séc

associations fixes contenant des AINS

Des **associations fixes contenant des AINS** sont proposées dans des indications diverses. Il convient de repérer l'existence de l'AINS pour mieux gérer le suivi thérapeutique et en avertir le patient.

acide acétylsalicylique + acide ascorbique
ASPIRINE UPSA VITAMINE C cp efferv tamponnée effervescente
ASPIRINE VITAMINE C OBERLIN cp efferv séc
ASPRO VITAMINE C cp efferv

acide acétylsalicylique + acide ascorbique + caféine
ANTIGRIPPINE A L'ASPIRINE ETAT GRIPPAL cp

acide acétylsalicylique + caféine
ASPRO ACCEL cp efferv séc
ASPRO ACCEL cp séc
METASPIRINE cp

acide acétylsalicylique + caféine + codéine
SEDASPIR cp

acide acétylsalicylique + caféine + paracétamol
ACTRON cp efferv

acide acétylsalicylique + lysine + métoclopramide
MIGPRIV pdre p sol buv

ibuprofène + codéine
ANTARENE CODEINE 200 mg/30 mg cp pellic
ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg cp pellic

AINS administrés par voie locale

Les indications d'AMM des AINS administrés par voie locale (cutanée ou ophtalmique) sont différentes de celles des AINS administrés par voie générale. Les risques dose-dépendants des AINS ne s'observent pas ou peu avec les voies locales qui peuvent cependant avoir des effets indésirables spécifiques comme le risque augmenté de photosensibilisation pour certains AINS administrés par voie cutanée.

AINS administrés par voie cutanée

Les **AINS administrés par voie cutanée** se présentent sous forme de gel ou d'emplâtre. Ils ont des indications d'AMM différentes des voies orales et variables selon le principe actif : traitement symptomatique des entorses, contusions, tendinites, œdèmes postopératoires et post-traumatiques, arthrose douloureuse des doigts et des genoux, etc. L'efficacité des AINS par voie locale est limitée. Ils présentent des effets indésirables spécifiques comme la photosensibilisation. Le risque d'effets indésirables graves étant plus fréquent avec le kétoprofène gel qu'avec les autres AINS topiques, la HAS a estimé que le service médical rendu de ce médicament était insuffisant (voir plus loin Médicaments non cités dans les références).

acide niflumique
NIFLUGEL 2,5 % gel p appl loc

diclofénac
ANTALCALM 140 mg emplâtre médicamenteux
DICLOFENAC RATIOPHARM CONSEIL 1 % emplâtre médicamenteux
FLECTOR 1 % gel
FLECTOREFFIGEL 1 % gel
FLECTORTISSUGELEP 1 % emplâtre médicamenteux
VOLTARENPLAST 1 % emplâtre médicamenteux
XENID 1 % gel

diclofénac + héparine sodique
FLECTOR TISSUGEL HEPARINE 1 g/40 000 UI pour 100 g emplâtre médicamenteux

diclofénac diéthylamine
DICLOFENAC 1 g/100 g gel en fl press GG
DICLOFENAC SODIQUE 1 g/100 g gel GG
VOLTARENACTIGO 1 % gel
VOLTARENACTIGO 1 % gel en flacon pressurisé
VOLTARENACTIGO 2 % INTENSE gel
VOLTARENE EMULGEL 1 % gel en flacon pressurisé Ré
VOLTARENE EMULGEL 1 % gel tube Ré
VOLTARENSPE 1 % gel

ibuprofène
ADVILMED 5 % gel Ré
ANTARENE 5 % gel
IBUFETUM 5 % gel
IBUPROFENE ARROW 5 % gel
IBUPROFENE DU SAINT BERNARD 5 % gel p appl loc
IBUPROFENE URGO 5 % gel
NUROFEN 5 % gel

ibuprofène + lévomenthol
CLIPTOL gel p appl cutanée

piroxicam
GELDENE 0,5 % gel p appl loc

AINS administrés par voie ophtalmique

Les **AINS administrés par voie ophtalmique** se présentent sous forme de collyres. Ils ont des indications d'AMM dans les douleurs et les inflammations postopératoires en ophtalmologie, notamment après une intervention pour cataracte.

bromfénac
YELLOX 0,9 mg/ml collyre sol

diclofénac
VOLTARENOPHTA 0,1 % (0,3 mg/0,3 ml) collyre en récipient unidose
VOLTARENOPHTABAK 1 mg/ml collyre sol

flurbiprofène
OCUFEN 0,12 mg/0,4 ml collyre en récipient unidose

gentamicine + indométacine
INDOBIOTIC collyre sol unid

indométacine

INDOCOLLYRE 0,1 % collyre

INDOCOLLYRE 0,1 % collyre en unidose

népafénac

NEVANAC 1 mg/ml collyre en suspension

Médicaments non cités dans les références

Gels de kétoprofène

Compte tenu de cas graves de photosensibilisation rapportés avec les **gels de kétoprofène** et croisés avec d'autres molécules de structure proche (fénofibrate, acide tiaprofénique, certains écrans solaires et composants de certains parfums), la HAS a estimé que le service médical rendu par le kétoprofène sous forme de gel était insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale (avis de la commission de la transparence, HAS, mai 2013). L'ANSM a également rappelé (ANSM, août 2015), outre le respect strict des contre-indications (antécédents d'allergie cutanée ou d'hypersensibilité au kétoprofène, acide tiaprofénique, fénofibrate, anti-UV ou parfums ; peau lésée ; antécédent de réaction de photosensibilité), les précautions d'emploi de ces produits : ne pas exposer les zones traitées au soleil pendant toute la durée du traitement et 2 semaines après son arrêt, protéger les zones traitées par le port d'un vêtement, se laver soigneusement les mains après chaque application, ne pas mettre de pansement occlusif, arrêter le traitement en cas de réaction cutanée.

kétoprofène

KETOPROFENE 2,5 % gel p appl loc (Gpe KETUM) GG

KETOPROFENE 2,5 % gel p appl loc (Gpe PROFENID) GG

KETUM 2,5 % gel Ré

Références

« Lettres aux professionnels de santé. Rappel sur la contre-indication des AINS à partir du début du 6e mois de la grossesse », ANSM, février 2009. http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionn...

« Rappel des règles de bon usage des AINS », ANSM, octobre 2006 http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/257d8be960ac...

« Mise au point sur la sécurité d'emploi des coxibs », ANSM, juillet 2004. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a3285fe42fb091c5...

Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, Brunton L. L., Associate Editors, 2011, 1808 pages.

Mise à jour de la Reco : 09/09/2015

Mise à jour des listes de médicaments : 15/12/2015

Alzheimer (maladie d')

La maladie

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative du système nerveux central, caractérisée par une détérioration progressive, et à ce jour irréversible, des fonctions cognitives et comportementales.

Physiopathologie

La maladie d'Alzheimer pourrait avoir une phase préclinique longue, débutant des années avant le diagnostic clinique de démence (ou trouble neurocognitif majeur selon le DSM-5). Elle se caractérise par 2 types de lésions : les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires. Certains facteurs moduleraient l'apparition de la maladie, tels que les facteurs de risque cardiovasculaire, la dépression ou le stress chronique, sans que l'on sache quelles sont leurs relations précises avec la physiopathologie de la maladie. Au plan biochimique, il existe un déficit cholinergique et une hyperactivité du système glutama-ergique, notamment des récepteurs NMDA, à l'origine des développements des médicaments spécifiques actuels.

Epidémiologie

4,4 % de la population européenne de plus de 65 ans est atteinte par la maladie. 850 000 personnes seraient touchées en France, avec 160 000 nouveaux cas par an. La prévalence est fortement corrélée à l'âge : 1,5 % entre 60 et 70 ans, 5 % entre 70 et 80 ans, et plus de 15 % après 80 ans.

Complications

L'aggravation progressive des déficits cognitifs et l'apparition de troubles du comportement conduisent à un état de dépendance.

Diagnostic

Le diagnostic doit être évoqué chez un sujet âgé devant : tout trouble cognitif initial et prédominant, en particulier mnésique dans la présentation classique de la maladie ; tout trouble du langage, des perturbations visuospatiales ou des fonctions exécutives pour les présentations sans atteinte mnésique. Ces troubles doivent retentir significativement sur la vie quotidienne. Le diagnostic repose sur des critères consensuels internationaux (*National Institute on Aging-Alzheimer Association*), voir Évaluation. Il ne peut être posé qu'après exclusion de toute autre cause organique (notamment autres types de démence) ou psychique de démence.

Le bilan initial, effectué dans un centre spécialisé ou par un spécialiste neurologue, gériatre ou psychiatre, comprend un entretien avec le patient en présence d'un accompagnant, une évaluation cognitive réalisée au mieux dans le cadre d'une « consultation Mémoire », un examen clinique approfondi, des tests psychométriques, une imagerie cérébrale et des examens paracliniques.

Quels patients traiter ?

Tous les patients ayant les critères diagnostiques d'une maladie d'Alzheimer probable à un stade démentiel.

Objectifs de la prise en charge

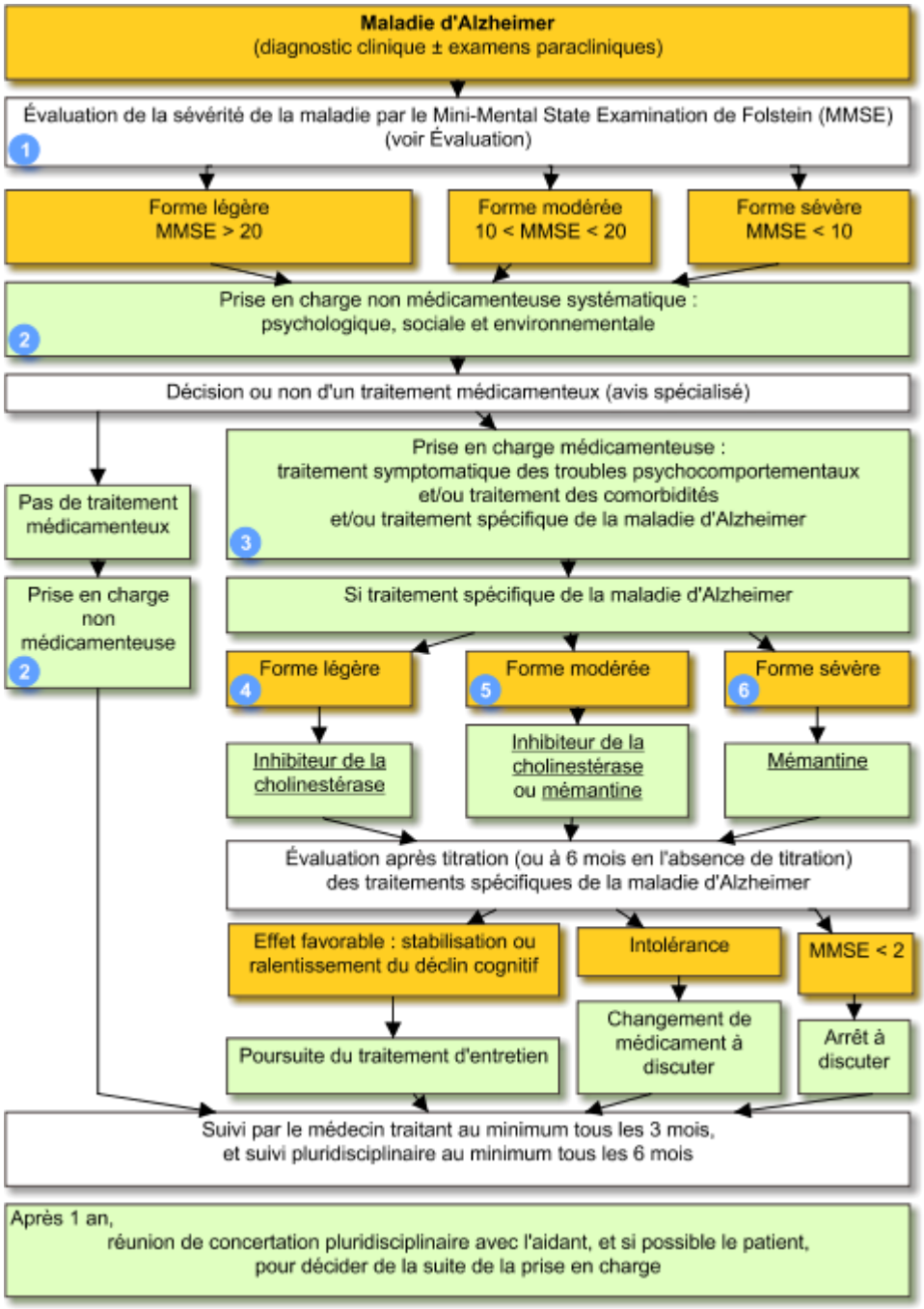
Ralentissement de l'évolution de la maladie.

Amélioration de la qualité de vie, maintien de la dignité, de l'autonomie et du lien social.

La prise en charge s'adresse à la fois au patient et à l'aidant.

Prise en charge

Maladie d'Alzheimer



Évaluation de la sévérité de la maladie

Elle est basée sur le *Mini-Mental State Examination* de Folstein (MMSE). Voir Évaluation.

Mesures non pharmacologiques

Elles visent à préserver le plus longtemps possible l'autonomie du patient : aménagement de l'environnement, stimulation cognitive, prise en charge comportementale.

Des mesures non pharmacologiques sont également utilisées de façon préférentielle pour prévenir ou traiter les troubles psychocomportementaux induits par la maladie : activité motrice, sensorielle, langage, etc.

Traitement médicamenteux

Traitement spécifique : il doit être décidé par un neurologue, gériatre ou psychiatre. L'ordonnance initiale, valable 1 an, peut être renouvelée par le généraliste.

Traitement symptomatique : des psychotropes peuvent être prescrits de façon ponctuelle pour traiter certains troubles psychologiques ou comportementaux induits par la maladie (dépression, anxiété, etc.).

Traitement des comorbidités : il peut faire réenvisager la prescription des traitements spécifiques et symptomatiques de la maladie d'Alzheimer en fonction des interactions attendues et du rapport bénéfice/risque.

Forme légère (MMSE > 20)

Un inhibiteur de l'acétylcholinestérase peut être utilisé : donépézil, galantamine ou rivastigmine, sans critère de choix entre l'un ou l'autre.

Forme modérée (MMSE entre 10 et 20)

Un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (sans privilégier l'un ou l'autre) ou la mémantine peuvent être utilisés, sans critère de choix.

Il n'y a pas d'argument pour recommander une bithérapie.

Forme sévère (MMSE < 10)

Seule la mémantine a l'AMM, mais son bénéfice clinique attendu est très limité.

Évaluation

Critères diagnostiques d'après le NIA-AA (*National Institute on Aging-Alzheimer Association*)

Ces critères sont cliniques.

Diagnostic d'une démence : réduction importante des capacités cognitives, avec retentissement sur la vie du patient (perte d'autonomie). Les fonctions cérébrales particulièrement atteintes peuvent être la mémoire, l'attention, le langage.

Démence par une maladie d'Alzheimer probable si :

l'apparition des symptômes est graduelle (en plusieurs mois ou années) ;

les déficits initiaux sont de nature mnésique (c'est le cas habituel) : dégradation de l'apprentissage et du rappel de l'information récemment apprise ;

il existe une histoire claire d'aggravation des symptômes cognitifs, rapportée ou observée ;

les déficits initiaux sont de nature non mnésique (plus rarement) : déficience du langage ; déficience des capacités dites « visuospatiales » (reconnaissance des visages ou des objets), des fonctions exécutives (raisonnement, jugement, résolution de problèmes) ;

il n'existe pas des signes ou symptômes en faveur d'une maladie cérébrovasculaire concomitante, d'une maladie à corps de Lewy, d'une démence fronto-temporale, d'une aphasie progressive, d'une autre maladie ou comorbidité neurologique, d'une origine thérapeutique aux troubles ;

le déclin cognitif est documenté par des évaluations neuropsychologiques, l'interrogatoire de l'aidant et/ou la présence de mutations génétiques (APP, Présénilines 1, 2).

Critères de sévérité

Le Mini Mental State Examination (MMSE) ou test de Folstein est un test simple explorant en 30 points :l'orientation dans le temps (jour, année, etc.) ;l'orientation dans l'espace (quartier, ville, pays, etc.) ;les capacités de calcul ;les capacités de mémoire à court terme (capacité de retenir 3 mots durant quelques minutes) ;la compréhension des demandes simples.

Ce test n'est évidemment pas spécifique de la maladie d'Alzheimer et a la faiblesse de dépendre de l'éducation du patient. Mais c'est un moyen simple pour évaluer les fonctions cognitives et de relation. Un score inférieur à 25 est a priori anormal. Ce score peut aider au suivi clinique des patients.

Suivi et adaptation du traitement

Suivi pluridisciplinaire

La prise en charge nécessite des compétences pluridisciplinaires (associant médecin traitant, gériatre, neurologue ou psychiatre, en relation avec le réseau de soins prenant en charge le patient) et la mise en place d'un plan de soins et d'aides réévalué régulièrement : prise en charge thérapeutique médicamenteuse et non médicamenteuse, médico-socio-psychologique, coordonnées du patient et de son entourage, avec mesures juridiques éventuelles. Elle nécessite une coordination avec les acteurs sociaux, en particulier familiaux, et des compétences spécifiques de la part des soignants, notamment pour réagir face aux troubles du comportement.

Outre la prescription des médicaments spécifiques, la prescription de psychotropes peut parfois être justifiée, pour une période aussi courte que possible, lorsque les thérapeutiques non médicamenteuses sont d'efficacité insuffisante, notamment quand la sévérité des troubles met en danger le patient, altère son comportement, ou est une menace ou une source importante de souffrance pour son entourage. Il est recommandé de les utiliser en synergie avec les techniques non pharmacologiques. Il n'est pas recommandé de prescrire des psychotropes en première intention et sans évaluation préalable en cas d'opposition, de cris, de déambulations.

En plus d'un traitement médicamenteux, des interventions non médicamenteuses initiées ou réalisées par un personnel spécialisé peuvent être mises en place et représentent un élément important de la prise en charge :

aide à domicile ;

prise en charge orthophonique, kinésithérapique, stimulation cognitive, prise en charge des modifications comportementales (musicothérapie, *reminiscence therapy*, luminothérapie) ;

soutien aux aidants : association de famille, centre local d'information et de coordination (CLIC), Maisons pour l'autonomie et l'intégration des malades Alzheimer » (MAIA), accueil de jour ;

participation à des « ateliers-mémoire ».

Tout changement dans l'organisation de vie du patient est susceptible d'exacerber les troubles. Il est conseillé, dans la mesure du possible, de maintenir les repères existants.

Modifications comportementales

La survenue de modifications du comportement (agitation, agressivité, hallucinations, etc.) ou d'une aggravation brutale de la symptomatologie (aggravation de la perte d'autonomie, chutes, etc.) doit avant tout conduire à rechercher une confusion, une iatrogénie, une pathologie somatique aiguë (infection, cardiopathie, affection digestive, fracture, etc.) ou une pathologie psychiatrique décompensée. Elle peut être liée à l'environnement (changement relationnel, réseau social insuffisant, mauvaise relation avec l'aidant, hospitalisation, etc.).

Réévaluation du traitement

Il est important qu'un aidant, professionnel ou non, puisse contrôler la prise effective du traitement médicamenteux, sa régularité et sa tolérance.

Traitements spécifiques de la maladie d'Alzheimer :

Il est recommandé que le patient soit revu à 1 mois pour une évaluation de la tolérance et un ajustement de la posologie qui doit être progressive, soit par le médecin primoprescripteur, soit par le médecin traitant ou un autre spécialiste qui assure le suivi du patient.

Au-delà de 6 mois de traitement, si le patient a atteint les objectifs fixés (stabilisation ou ralentissement du déclin cognitif par exemple) et en l'absence d'effet indésirable grave et/ou altérant la qualité de vie, le traitement pourra être poursuivi jusqu'à 6 mois supplémentaires.

Si l'efficacité à 1 an a été maintenue, la poursuite du traitement peut être décidée.

Traitements symptomatiques :

Les psychotropes seront toujours prescrits en recherchant la dose minimale efficace et seront régulièrement réévalués en vue d'évaluer leur efficacité et leur tolérance.

Leur utilisation ne peut être que ponctuelle. Ainsi, leur arrêt doit être systématiquement envisagé, une fois que les troubles psychologiques et comportementaux ont été contrôlés en tenant compte des phénomènes éventuels de sevrage.

Dans les formes avec troubles du comportement à type d'agressivité, la prescription d'antipsychotiques doit être le résultat d'une évaluation précise du rapport bénéfice/risque et d'une réévaluation régulière de celui-ci. L'analyse d'études épidémiologiques a montré une augmentation du risque de mortalité chez ces patients traités par antipsychotiques classiques et atypiques, tels olanzapine, rispéridone, aripiprazole (ANSM, décembre 2008).

Traitement des comorbidités : le traitement d'une comorbidité éventuelle (HTA, infarctus du myocarde, etc.) doit toujours faire réenvisager la prescription du traitement spécifique de la maladie et de ses traitements symptomatiques en fonction du rapport bénéfice/risque le plus favorable pour le patient.

Prise en charge en institution

Elle dépend de nombreux facteurs (médicaux, sociaux, économiques).

Le passage en EHPAD (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) doit préserver l'intérêt du patient et des aidants.

Conseils aux patients

Les aidants (conjoint, enfants, etc.) doivent être informés de l'évolution de la maladie et bénéficier d'un soutien régulier. Certaines associations et hôpitaux de jour spécialisés dans la prise en charge des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer proposent des formations aux aidants. De cette aide et de cette formation dépendent en grande partie la réussite ou l'échec du maintien à domicile.

Tout changement environnemental ou dans l'organisation de vie du patient est susceptible d'exacerber ses troubles. Il est donc conseillé, dans la mesure du possible, de maintenir les repères existants en évitant notamment les déménagements.

Concernant la prise en charge des aidants, une consultation annuelle de l'aidant principal est recommandée dans le but d'évaluer son état psychique, son état nutritionnel et son niveau d'autonomie physique et psychique. Le médecin recherchera une éventuelle souffrance, des troubles anxieux et/ou dépressifs, des troubles du sommeil, en tenant compte du contexte familial, social et culturel. Il vérifiera le bon niveau d'adéquation entre les besoins de l'aidant et du patient et les moyens mis en place (aides médico-sociales et financières).

Traitements

Traitements non médicamenteux cités dans les références

Mesures non pharmacologiques

Elles sont, tant en ambulatoire qu'en institution, un élément important de la prise en charge thérapeutique globale. Elles peuvent être proposées à titre individuel ou collectif et doivent être pratiquées par un personnel formé. Cependant, du fait de difficultés méthodologiques, aucune de ces interventions n'a apporté la preuve de son efficacité, y compris dans le traitement des troubles psychocomportementaux de façon globale. Néanmoins, elles peuvent avoir une certaine efficacité sur le plan individuel.

Ces interventions se centrent sur :

- la qualité de vie ;
- la prise en charge psychologique et psychiatrique ;
- le langage et des troubles de la déglutition (orthophonie) ;
- la cognition (stimulation cognitive, revalidation cognitive) ;
- la stimulation sensorielle ;
- l'activité motrice (exercice physique, marche) ;
- les activités occupationnelles.

Des prises en charge globales peuvent associer plusieurs types d'interventions (psychomotricité, ergothérapie, etc.).

La prise en charge non médicamenteuse des troubles psychocomportementaux se définit par des interventions centrées sur le patient (approches psychocorporelles, comportementales, etc.), son entourage (formation, soutien, etc.) et son environnement (modifications de l'ambiance sonore, de la luminosité, etc.). L'apparition ou l'aggravation d'un trouble psychocomportemental chez un sujet souffrant de démence doit toujours faire rechercher une étiologie somatique, cognitive, psychologique ou environnementale après une évaluation minutieuse et souvent pluridisciplinaire du trouble.

Aménagement de l'environnement du patient

Il est essentiel au début de la maladie pour renforcer le repérage : aides externes (calendriers, éphémérides), supports (carnets), etc.

Médicaments cités dans les références

Les médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer

Quatre médicaments ont une AMM dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer : 3 inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE) souvent appelés inhibiteurs de cholinestérase et 1 antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Les 3 inhibiteurs de la cholinestérase, donépézil, galantamine et rivastigmine, disposent d'une AMM dans les « formes légères à modérément sévères », et l'antagoniste des récepteurs NMDA, la mémantine, a une AMM dans les formes « modérées à sévères ». Ces médicaments ne doivent pas être utilisés au cours d'une démence autre qu'une maladie d'Alzheimer. Il est impossible d'identifier a priori les patients qui seront les plus « répondeurs ». Leur efficacité modeste et de pertinence clinique discutable a été démontrée essentiellement sur la cognition et les activités de la vie quotidienne. Aucun impact n'a été démontré sur le délai d'entrée en institution, la qualité de vie, la morbimortalité. Leur intérêt à un stade évolué nécessitant l'institutionnalisation ou au stade pré-démentiel n'est pas établi. On ne dispose pas de données cliniques solides sur l'effet à long terme de ces médicaments. Un examen électrocardiographique doit toujours être pratiqué avant d'instaurer un inhibiteur de cholinestérase afin d'éliminer un trouble de la conduction. Les effets indésirables les plus fréquents sont digestifs (diarrhées, nausées, vomissements), cardiovasculaires (syncopes, bradycardies, blocs sino-auriculaires et auriculoventriculaires rares), neuropsychiatriques (hallucinations, agitation, comportements agressifs, crises convulsives généralisées, apparition de symptômes extrapyramidaux induits ou exacerbés par le médicament, fatigue, crampes

musculaires, insomnie avec cauchemars, céphalées, douleurs, vertiges). Par ailleurs, le risque d'éruption cutanée grave (Stevens-Johnson, PEAG [Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée], érythème polymorphe), associé à la galantamine, nécessite d'en informer les patients et leur entourage et d'arrêter définitivement le médicament en cas de manifestation cutanée (ANSM, octobre 2015). Les médicaments de la maladie d'Alzheimer sont à risque d'interactions notamment avec : les psychotropes, souvent co-prescrits avec les bêtabloquants qui augmentent le risque de bradycardie et de trouble du rythme cardiaque ; avec les anticholinergiques (y compris anticholinergiques « cachés » dans de nombreux médicaments) qui diminuent l'efficacité du traitement. La HAS considère que l'intérêt thérapeutique des médicaments de la maladie d'Alzheimer est faible (synthèse avis de la commission de la transparence, mars 2012). Ces médicaments sont soumis à une prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie et en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gérontologie.

Inhibiteurs de la cholinestérase

Les **inhibiteurs de la cholinestérase** (IAChE) peuvent être utilisés dans les formes légères, modérées et modérément sévères de la maladie sans élément permettant de privilégier l'un ou l'autre de ces médicaments.

poso La posologie initiale du donépézil est de 5 mg par jour en 1 prise. La dose d'entretien est de 10 mg par jour en 1 prise (dose maximale).

La posologie initiale de la galantamine est de 8 mg par jour en 1 prise (forme LP) ou 2 prises (forme à libération immédiate). La dose d'entretien est de 16 à 24 mg par jour, dose maximale, en 1 prise (forme LP) ou 2 prises (forme à libération immédiate).

La rivastigmine est un inhibiteur de l'acétyl et de la butyrylcholinestérase. Elle est disponible sous forme orale (gélule, solution buvable) et sous forme de dispositif transdermique. Des usages inadaptés des dispositifs transdermiques de rivastigmine ont entraîné un surdosage en rivastigmine (ANSM, mai 2010). Aussi est-il important que les professionnels de santé informent les patients et les aidants des modalités précises d'utilisation de ces présentations (appliquer un seul dispositif par jour, sur une zone saine, remplacer par un nouveau dispositif après 24 heures, éviter l'application sur la même zone cutanée pendant 14 jours, ne pas couper le dispositif transdermique, etc.). Un carnet patient de suivi a été mis en place afin de minimiser le risque de mésusage (Vigilances, ANSM, juillet 2014).

poso La posologie initiale de la rivastigmine est de 3 mg par jour *per os* en 2 prises de 1,5 mg, ou 4,6 mg par jour par voie transdermique. La dose d'entretien est de 6 à 12 mg par jour *per os* en 2 prises (dose maximale), ou 9,5 mg par jour par voie transdermique.

donépézil

ARICEPT 10 mg cp orodispers Ré
ARICEPT 10 mg cp pellic Ré
ARICEPT 5 mg cp orodispers Ré
ARICEPT 5 mg cp pellic Ré
DONEPEZIL 10 mg cp pellic GG
DONEZEPIL 5 mg cp pellic GG

galantamine

GALANTAMINE 16 mg gél LP GG
GALANTAMINE 24 mg gél LP GG
GALANTAMINE 8 mg gél LP GG
REMINYL 12 mg cp pellic
REMINYL 4 mg cp pellic
REMINYL 4 mg/ml sol buv
REMINYL 8 mg cp pellic
REMINYL LP 16 mg gél LP Ré
REMINYL LP 24 mg gél LP Ré
REMINYL LP 8 mg gél LP Ré

rivastigmine

EXELON 1,5 mg gél Ré
EXELON 2 mg/ml sol buv Ré
EXELON 3 mg gél Ré
EXELON 4,5 mg gél Ré
EXELON 4,6 mg/24 h disp transderm
EXELON 6 mg gél Ré
EXELON 9,5 mg/24 h disp transderm
RIVASTIGMINE 1,5 mg gél GG
RIVASTIGMINE 3 mg gél GG
RIVASTIGMINE 4,5 mg gél GG
RIVASTIGMINE 6 mg gél GG
RIVASTIGMINE BIOGARAN 4,6 mg/24 h disp transderm
RIVASTIGMINE BIOGARAN 9,5 mg/24 h disp transderm
RIVASTIGMINE MYLAN PHARMA 4,6 mg/24 h disp transderm
RIVASTIGMINE MYLAN PHARMA 9,5 mg/24 h disp transderm
RIVASTIGMINE SANDOZ 4,6 mg/24 h disp transderm
RIVASTIGMINE SANDOZ 9,5 mg/24 h disp transderm

Mémantine

La **mémantine** peut être utilisée dans le traitement des formes modérément sévères à sévères de la maladie d'Alzheimer. Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) d'affinité modérée. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont neuropsychiatriques (hallucinations, confusion, vertiges, céphalées et fatigue) et digestifs (diarrhée, constipation, vomissements). L'utilisation de la mémantine n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère. L'intérêt d'associer un inhibiteur de la cholinestérase à la mémantine n'est pas démontré.

poso La posologie initiale est de 5 mg, soit ½ comprimé ou 0,5 ml de solution, équivalant à 1 pression, le matin. La dose d'entretien est de 20 mg (dose maximale). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min/1,73 m^2), la dose quotidienne doit être réduite à 10 mg.

Suite à l'administration des antagonistes NMDA, les effets de la L-dopa, des agonistes dopaminergiques et des anticholinergiques peuvent être augmentés et les effets des neuroleptiques diminués. L'association à l'amantadine doit être évitée en raison du risque de troubles psychotiques.

Il existe également un risque de réduction des taux plasmatiques d'hydrochlorothiazide.

mémantine

EBIXA 10 mg cp pellic Ré
EBIXA 20 mg cp pellic Ré
EBIXA 5 mg/pression sol buv Ré
MEMANTINE 10 mg cp pellic GG
MEMANTINE 20 mg cp pellic GG

Médicaments non cités dans les références

Neuroleptiques

Certains **neuroleptiques** (ou antipsychotiques) sont parfois utilisés dans l'agitation agressive durant une courte période. Parmi eux, seule la rispéridone dispose d'une AMM dans l'indication concernée ; les autres neuroleptiques, ne bénéficiant pas d'AMM, ne sont pas cités ci-dessous. La rispéridone dispose d'une AMM dans le traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non pharmacologiques, et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres. La prescription doit tenir compte d'une augmentation du risque de mortalité chez ces patients traités par les antipsychotiques (voir Suivi et adaptation du traitement). Selon la HAS (synthèse d'avis de la commission de la transparence, février 2014), compte tenu de l'importance de la prise en charge non médicamenteuse, de l'usage déconseillé des antipsychotiques chez les personnes atteintes d'une maladie d'Alzheimer, des effets indésirables de la rispéridone et de sa faible efficacité en cas de comportement agressif, de la difficulté à mettre en place un traitement de courte durée, la rispéridone n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des comportements agressifs des patients atteints d'une démence Alzheimer et son service médical rendu est insuffisant dans cette situation.

rispéridone

RISPERDAL 1 mg cp pellic séc Ré
RISPERDAL 1 mg/ml sol buv Ré
RISPERDAL 2 mg cp pellic séc Ré
RISPERDAL 4 mg cp pellic séc Ré
RISPERIDONE 0,5 mg cp orodisp GG
RISPERIDONE 1 mg cp orodisp GG
RISPERIDONE 1 mg cp pellic séc GG
RISPERIDONE 1 mg/ml sol buv GG
RISPERIDONE 2 mg cp orodisp GG
RISPERIDONE 2 mg cp pellic séc GG
RISPERIDONE 3 mg cp orodisp GG
RISPERIDONE 4 mg cp orodisp GG
RISPERIDONE 4 mg cp pellic séc GG

Références

« Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge », HAS, décembre 2011.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandati...

« The Diagnosis of dementia due to Alzheimer disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease », McKhann GM. *et al*., *Alzheimer Dementia*, mai 2011, vol. 3, n° 7, pp. 263-269.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3312024/pdf/nihms363310.pdf

« Mini Mental State : A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician », Folstein M. *et al*., *Journal of Psychiatric Research*, 1975, vol. 12, n° 3, pp. 189-198.

Mise à jour de la Reco : 14/12/2015
Mise à jour des listes de médicaments : 15/12/2015

Apnées obstructives du sommeil (syndrome d')

La maladie

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est défini par la répétition d'obstructions complètes (apnées) ou partielles (hypopnées) des voies aériennes supérieures, d'où un sommeil non réparateur et une somnolence diurne excessive.

Physiopathologie

Le SAOS est lié à un collapsus du pharynx dû à un déséquilibre entre la force générée par la contraction des muscles dilatateurs du pharynx et la pression négative inspiratoire qui tend à collaber le pharynx. Les principaux facteurs favorisants sont : des anomalies anatomiques réduisant le calibre des voies aériennes (obésité, hypertrophie amygdalienne, macroglossie, rétrognathisme) ; une modification des propriétés de la paroi pharyngée ; une perte d'efficacité des muscles dilatateurs du pharynx. La désaturation en O_2 et l'hypercapnie, l'augmentation de l'effort respiratoire ainsi que le microéveil en fin d'apnée induisent une hyperactivité sympathique et une dysfonction endothéliale à l'origine de la morbidité cardiovasculaire.

Epidémiologie

Le SAOS touche environ 5 à 10 % de la population générale, avec un pic de fréquence entre 50 et 60 ans et une forte prédominance masculine. La proportion de femmes atteintes augmente après la ménopause. Le SAOS est associé à des facteurs favorisants comme l'obésité dans $^2/_3$ des cas, ou des endocrinopathies (hypothyroïdie, acromégalie).

Complications

Le SAOS augmente le risque d'HTA, de coronaropathie (angor, infarctus, troubles du rythme cardiaque) et d'AVC. La somnolence diurne excessive multiplie par 2,5, voire 3, le risque d'accident automobile, et augmente le risque d'accident du travail.

Diagnostic

Systématiquement recherché chez un patient ronfleur se plaignant d'un sommeil non réparateur et/ou d'une baisse de vigilance diurne non expliquée, ou dont le conjoint décrit un ronflement associé à des apnées, le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est aussi à évoquer chez tout ronfleur en surpoids, hypertendu, diabétique, ou atteint d'une maladie cardiovasculaire.

Il est défini par la présence d'au moins deux critères A et du critère B :

A. Somnolence diurne excessive non expliquée par d'autres facteurs, ronflement nocturne sévère et quotidien, sensations d'étouffement pendant le sommeil, éveils répétés, sommeil non réparateur, fatigue diurne, difficultés de concentration, nycturie (> 1 miction).

B. Critère polysomnographique : événements apnées(1) + hypopnées(2) ≥ 5 par heure de sommeil. L'index d'apnées/hypopnées (somme des apnées et hypopnées détectées sur 1 heure de sommeil) permet d'évaluer la sévérité du SAOS : légère (5 à 15 événements/h), modérée (15 à 30/h) et sévère (> 30/h).

(1) Apnée : arrêt complet du débit aérien nasobuccal > 10 secondes.

(2) Hypopnée : réduction du débit aérien nasobuccal ou de l'amplitude des mouvements thoracoabdominaux d'au moins 50 % ≥ 10 secondes, associée à une réduction d'au moins 3 % de la saturation en O_2 et/ou à un microréveil.

Quels patients traiter ?

Tout patient atteint de SAOS doit être pris en charge.

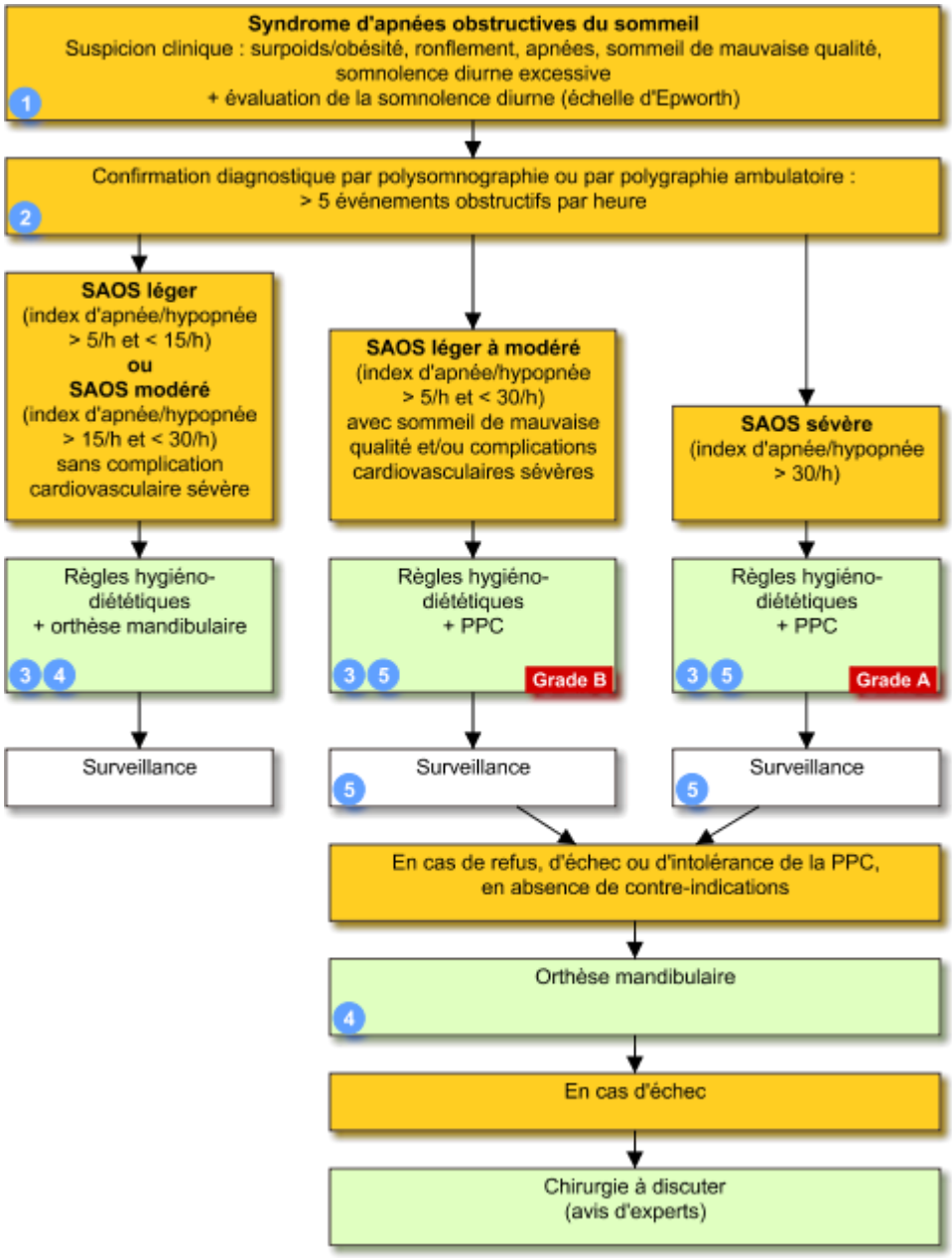
Objectifs de la prise en charge

Améliorer la vigilance diurne et la qualité de vie.

Réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le risque de complications.

Prise en charge

SAOS



Évaluation de la somnolence

Parmi les échelles subjectives de somnolence, la plus utilisée est celle d'Epworth.

Un score > 10 témoigne d'une somnolence diurne accrue.

Répondre par 0 = jamais, 1 = faible risque de somnoler, 2 = risque modéré, 3 = risque élevé, à la question : « Pensez-vous être susceptible de vous endormir dans les situations suivantes ? » :

- Assis en train de lire.
- Devant la télévision.
- Assis inactif dans un lieu public (salle d'attente, théâtre).
- Assis comme passager pour un trajet d'une heure sans interruption (voiture).
- En position allongée pour une sieste dans l'après-midi lorsque les circonstances le permettent.
- En position assise au cours d'une discussion avec quelqu'un.
- Au volant d'une voiture immobilisée depuis quelques minutes dans un embouteillage.
- Tranquillement assis à table à la fin d'un repas sans alcool.

Confirmation du diagnostic

La polysomnographie au laboratoire du sommeil, examen de référence pour le diagnostic du SAOS, quantifie les événements respiratoires anormaux au cours d'une nuit d'hospitalisation (apnées, hypopnées). Elle comporte un EEG, évaluant la structure du sommeil, et un enregistrement des événements cardiorespiratoires (débit nasal, saturation en O_2, fréquence cardiaque, ampliation thoracique et abdominale).

La polygraphie ambulatoire, plus accessible, enregistre le flux aérien, la SaO_2 et les efforts respiratoires. En cas de résultat discordant, une polysomnographie est recommandée. **Grade B**

Règles hygiénodiététiques

En cas de surpoids ou d'obésité, proposer un régime. Lire Rééducation : Obésité. Alcool, tabac et hypnotiques majorent le risque d'apnées et sont à éviter.

Orthèse d'avancée mandibulaire (OAM)

Il s'agit d'un dispositif intrabuccal à porter la nuit.

Elle est indiquée chez les patients apnéïques non obèses et sans facteur de risque cardiovasculaire.

L'orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) est un dispositif intra-buccal à porter la nuit, fait sur mesure, qui agrandit la filière aérienne pharyngée rétrolinguale, limitant ainsi la tendance au collapsus. Elle est indiquée chez les apnéiques non obèses, sans facteur de risque cardiovasculaire, ayant un index d'apnée/hypopnée < 30/heure et en cas de SAOS sévère, en 2e intention après refus ou intolérance d'un traitement par PPC. La prescription sera précédée d'un examen stomatologique pour éliminer toute contre-indication dentaire ou articulaire. Les principaux effets secondaires sont un inconfort local, un bruxisme, et des douleurs dentaires et gingivales. Il faut aussi prévenir le patient du risque de modification de l'occlusion AE . L'OAM nécessite, pour être remboursée, la collaboration entre un spécialiste du sommeil, un odontologiste formé au traitement par OAM ou un stomatologiste (prise d'empreintes, ajustements et réglages). Son efficacité doit être contrôlée par une polygraphie ventilatoire ou une polysomnographie. Le patient doit être surveillé au long cours par le spécialiste du sommeil, et tous les 6 mois par le stomatologiste. Le taux d'efficacité moyen de ce dispositif est de 50 % pour le SAOS léger à modéré.

Les orthèses d'avancée mandibulaire Narval type ORM ou type Orthsom AMO sont inscrites sur la liste des produits et prestations remboursables par la Sécurité sociale (remboursement à 100 %). La prise en charge est assurée après entente préalable remplie par le médecin prescripteur.

Ventilation en pression positive continue (PPC)

Elle consiste à insuffler de l'air dans les voies aériennes supérieures à l'aide d'un masque nasal ou facial.

Elle est recommandée en 1re intention en cas de SAOS léger à modéré avec sommeil de mauvaise qualité (index de micro-éveils en rapport avec un événement respiratoire supérieur à 10/h) ou comorbidité cardiovasculaire sévère (HTA résistante, fibrillation auriculaire récidivante, insuffisance ventriculaire gauche sévère, maladie coronaire mal contrôlée, antécédent d'accident vasculaire cérébral) et en cas de SAOS sévère. La PPC est prise en charge par l'assurance maladie en cas de SAOS sévère, et en cas de SAOS léger ou modéré si l'index de microéveils en rapport avec un événement respiratoire est > 10/h et/ou s'il existe une maladie cardiovasculaire grave associée.

Le contrôle de l'observance est recommandé au cours du 1er mois, puis lors de chaque visite de suivi AE : un suivi spécialisé est recommandé à 3, 6 mois, puis tous les ans AE .

L'efficacité de la PPC est jugée sur l'amélioration de la vigilance (notamment amélioration du score d'Epworth) et sur l'index d'apnée/hypopnée mesuré par l'appareil de PPC.

Évaluation

Échelle d'Epworth

Un score > 10 témoigne d'une somnolence diurne accrue.

Répondre par 0 = jamais, 1 = faible risque de somnoler, 2 = risque modéré, 3 = risque élevé, à la question : « Pensez-vous être susceptible de vous endormir dans les situations suivantes ? » :

- Assis en train de lire.
- Devant la télévision.
- Assis inactif dans un lieu public (salle d'attente, théâtre).
- Assis comme passager pour un trajet d'une heure sans interruption (voiture).
- En position allongée pour une sieste dans l'après-midi lorsque les circonstances le permettent.
- En position assise au cours d'une discussion avec quelqu'un.
- Au volant d'une voiture immobilisée depuis quelques minutes dans un embouteillage.
- Tranquillement assis à table à la fin d'un repas sans alcool.

Bilan ORL

Il est recommandé de pratiquer un examen des voies aériennes supérieures (VAS) chez tout patient atteint d'un SAOS. Grade C Le caractère plus ou moins complet et détaillé de cet examen dépendra du spécialiste amené à le réaliser.

L'examen des VAS permet de faire le bilan des anomalies anatomiques, morphologiques et fonctionnelles constituant des facteurs prédisposant au SAOS. Il vise aussi à détecter certaines anomalies morphologiques ou pathologies qui pourraient poser problème en fonction du type de traitement sélectionné, et qui méritent donc d'être évaluées et/ou traitées au préalable.

Conseils aux patients

Expliquer au patient que la PPC doit être acceptée toute la nuit. En dessous de 3 et 4 heures d'utilisation par nuit, le bénéfice clinique de la PPC disparaît ou devient insuffisant. AE

La PPC nécessite un temps d'adaptation variable. Le patient ne doit pas hésiter à signaler au prestataire, au pneumologue/spécialiste du sommeil ou au généraliste, les difficultés qu'il peut rencontrer avec la machine.

Tout patient présentant une somnolence diurne excessive doit être informé des risques liés à la conduite automobile et celle-ci devra être déconseillée tant qu'aucune thérapeutique n'est mise en place. Après un mois de traitement, la somnolence doit être réévaluée par le spécialiste. Si elle est normale, le patient peut faire évaluer son aptitude à la conduite par la commission préfectorale du permis de conduire. Il pourra disposer d'un permis à durée limitée. Si le patient est chauffeur professionnel, il doit, en plus de cette surveillance à un mois, passer un test électroencéphalographique de maintien de l'éveil (arrêté du 31 août 2010).

Traitements

Traitements non médicamenteux cités dans les références

Réduction pondérale

Tout patient ayant un SAOS associé à une obésité (IMC > 27 kg/m^2) ou à un surpoids devrait bénéficier de conseils alimentaires, idéalement dans le cadre d'une prise en charge nutritionnelle globale. Grade C Lire Obésité.

Orthèse d'avancée mandibulaire (OAM)

L'orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) est un dispositif intra-buccal à porter la nuit, fait sur mesure, qui agrandit la filière aérienne pharyngée rétrolinguale, limitant ainsi la tendance au collapsus. Elle est indiquée chez les apnéiques non obèses, sans facteur de risque cardiovasculaire, ayant un index d'apnée/hypopnée < 30/heure et en cas de SAOS sévère, en 2e intention après refus ou intolérance d'un traitement par PPC. La prescription sera précédée d'un examen stomatologique pour éliminer toute contre-indication dentaire ou articulaire. Les principaux effets secondaires sont un inconfort local, un bruxisme, et des douleurs dentaires et gingivales. Il faut aussi prévenir le patient du risque de modification de l'occlusion AE . L'OAM nécessite, pour être remboursée, la collaboration entre un spécialiste du sommeil, un odontologiste formé au traitement par OAM ou un stomatologiste (prise d'empreintes, ajustements et réglages). Son efficacité doit être contrôlée par une polygraphie ventilatoire ou une polysomnographie. Le patient doit être surveillé au long cours par le spécialiste du sommeil, et tous les 6 mois par le stomatologiste. Le taux d'efficacité moyen de ce dispositif est de 50 % pour le SAOS léger à modéré.

Les orthèses d'avancée mandibulaire Narval type ORM ou type Orthsom AMO sont inscrites sur la liste des produits et prestations remboursables par la Sécurité sociale (remboursement à 100 %). La prise en charge est assurée après entente préalable remplie par le médecin prescripteur.

Ventilation en pression positive continue nocturne (PPC)

Il s'agit du traitement le plus couramment utilisé au cours du SAOS. La PPC consiste à insuffler de l'air dans les voies aériennes supérieures à une pression de l'ordre de 5 à 15 cm d'eau, à l'aide d'un masque nasal, facial ou narinaire. Elle prévient le collapsus respiratoire au cours du sommeil et est efficace sur la somnolence diurne en cas de SAOS sévère et la prévention d'événements cardiovasculaires (HTA, coronaropathie, troubles du rythme et accident vasculaire cérébral). Pour les patients présentant des comorbidités sévères (pathologies cardiovasculaires instables, insuffisance respiratoire chronique), une titration (détermination du niveau de PPC fixe efficace) de ce dispositif en laboratoire du sommeil est indiquée. Pour les autres, des appareils de PPC autopilotés peuvent être utilisés directement en ambulatoire. Après quelques semaines d'utilisation, la fatigue et la somnolence diminuent ou disparaissent. Ce traitement impose des contraintes au patient et à son entourage (bruit, encombrement de l'appareil, etc.).

La PPC est prescrite par un médecin ayant une formation spécifique dans le traitement des troubles du sommeil ou un pneumologue qui fera appel à un prestataire fournissant le matériel, prenant en charge la résolution des problèmes pratiques et la maintenance de l'appareil. Le prestataire, le spécialiste et le médecin généraliste doivent être très disponibles pour le patient lors des premiers mois de traitement, car les abandons sont en général précoces. Un des principaux effets secondaires est l'intolérance nasale (rhinorrhée + obstruction nasale) qui peut être résolue en ajoutant un humidificateur chauffant à l'appareil. Le prestataire envoie un rapport périodique aux médecins sur l'utilisation de l'appareil par le patient et certaines données : oxymétrie, index résiduel.

La persistance d'une somnolence résiduelle malgré une utilisation correcte doit conduire à la réalisation d'une polysomnographie sous PPC pour rechercher une pathologie associée (mouvements périodiques des jambes, événements respiratoires centraux, fuites importantes de la machine). Si ce bilan est négatif, le patient est considéré comme porteur d'une somnolence irréversible sous PPC, phénomène qui concerne 8 à 10 % des apnéiques.

La prise en charge par l'assurance maladie est assurée après entente préalable remplie par le médecin prescripteur lors de la première prescription pour une durée de 3 mois. Elle dépend du respect des indications médicales suivantes, lors de l'instauration du traitement : un indice d'apnées/hypopnées (IAH) > 30 par heure ou un indice d'apnées/hypopnées (IAH) compris entre 5 et 30 avec au moins 10 microéveils par heure en rapport avec des événements respiratoires et/ou avec des complications cardiovasculaires sévères.

Le renouvellement de la PPC peut être réalisé par un pneumologue, un médecin ayant suivi une formation spécifique dans la prise en charge des troubles du sommeil ou un médecin généraliste (uniquement pour les patients observants à leur traitement par PPC, sans effets indésirable liés à la PPC et sans événement médical intercurrent). Le renouvellement de la prise en charge est valable pour une durée de un an après vérification de l'amélioration des symptômes présents initialement (somnolence, maux de tête, nycturie, etc.) et suivi de l'observance (utilisation de la PPC au moins 3 heures par 24 heures).

Traitement chirurgical

Deux types d'interventions chirurgicales sont parfois employés dans le traitement du SAOS :

L'uvulopalatopharyngoplastie (UPPP) consiste en une exérèse de la luette et de la portion caudale du voile du palais, associée à une amygdalectomie et une plastie des piliers postérieurs. Elle peut être proposée chez les patients porteurs de SAOS légers à modérés ou de SAOS sèvères en cas d'hypertrophie amygdalienne sévère. Elle peut aussi être proposée chez les patients ne pouvant pas être traités par OAM (contre-indication, refus, mauvaise tolérance ou inefficacité). Une polysomnographie de contrôle doit être réalisée quelques mois après la chirurgie ; un échec de cette dernière conduira le plus souvent à la mise en place d'une PPC.

L'ostéotomie maxillomandibulaire permet une avancée du complexe maxillomandibulaire et de la base de la langue, et remet en tension les parois du pharynx. Il est recommandé de la proposer chez des patients de moins de 65 ans, avec SAOS sévère et/ou symptomatique, en échec ou refus d'un traitement par PPC ou par OAM, en l'absence d'obstruction véloamygdalienne et de comorbidité exposant à un risque anesthésique AE . Les patients doivent être avertis du risque de modifications morphologiques faciales après cette intervention. AE Le taux de réussite de cette méthode est d'environ 80 %.

Références

« Recommandations pour la pratique clinique du syndrome d'apnées hypopnées obstructives (SAHOS) de l'adulte », SPLF, mai 2010.

« Place et conditions de réalisation de la polysomnographie et de la polygraphie respiratoire dans les troubles du sommeil », HAS, mai 2012. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1250992/place-et-conditions-de-realisatio...

« Pose d'un appareillage en propulsion mandibulaire, Service d'évaluation des actes professionnels », HAS, juillet 2006.

Avis de la CNEDiMTS (Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé), HAS, 15 juillet 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/avis_cnedimt...

Confusion aiguë

La maladie

La confusion aiguë est une perturbation aiguë et réversible de l'état de vigilance, à début brutal, d'évolution parfois fluctuante, associant altération globale des fonctions cognitives, diminution du niveau de conscience, troubles de l'attention et perturbation du rythme nycthéméral.

Physiopathologie

Ce trouble psychique est le plus souvent dû à une cause organique modifiant l'équilibre de neuromédiateurs centraux : acétylcholine, sérotonine et dopamine. Les situations pouvant y aboutir sont variées : intoxications, lésions neurologiques, affections générales (infections) et anomalies métaboliques. L'origine de la confusion est souvent multifactorielle, notamment chez la personne âgée.

Epidémiologie

La confusion aiguë est une pathologie fréquente, notamment chez le sujet âgé. Sa prévalence à l'admission hospitalière varie entre 11 et 33 % et son incidence en cours d'hospitalisation entre 3 et 42 % en fonction de l'âge des patients, des comorbidités et des services hospitaliers considérés.

Complications

La confusion aiguë est une urgence médicale, par son étiologie mais aussi parce qu'elle peut aboutir à un état d'épuisement physique avec altération de l'état général, troubles végétatifs (fièvre, déshydratation, oligurie, tachycardie, etc). Elle peut se compliquer de dénutrition, de déshydratation, et des conséquences d'un alitement prolongé. La survenue d'une confusion aiguë est un marqueur de mauvais pronostic en termes de longueur de séjour, de survie et d'institutionnalisation.

Diagnostic

Les critères diagnostiques de la confusion aiguë sont ceux du DSM-5(1), associant les critères A, B, C, D et E :

A. Diminution de la capacité à maintenir l'attention envers les stimulations externes et à s'intéresser de façon appropriée à de nouvelles stimulations externes.

B. Désorganisation de la pensée se traduisant par des propos décousus, inappropriés ou incohérents.

C. Au moins 2 des manifestations suivantes :

1. obnubilation de la conscience ;
2. anomalie de la perception : erreurs d'interprétation, illusions ou hallucinations ;
3. perturbation du rythme veille-sommeil ;
4. augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice ;
5. désorientation temporospatiale, non-reconnaissance des personnes de l'entourage ;
6. troubles mnésiques.

D. Évolution de cette symptomatologie sur une courte période (de quelques heures à quelques jours), et tendance à des fluctuations tout au long de la journée.

E. Soit 1, soit 2 :

1. Mise en évidence (histoire de la maladie, examens clinique ou complémentaires) d'un ou plusieurs facteur(s) organique(s) spécifique(s) de l'étiologie de la confusion aiguë.
2. En l'absence de 1, on peut présumer de l'existence d'un facteur organique si les symptômes ne sont pas expliqués par un trouble psychiatrique (par ex. un épisode maniaque).

(1) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, édité par l'American Psychiatric Association.

Quels patients traiter ?

Tout patient doit être pris en charge avec recherche d'une étiologie dont seul le traitement permet d'espérer une récupération rapide.

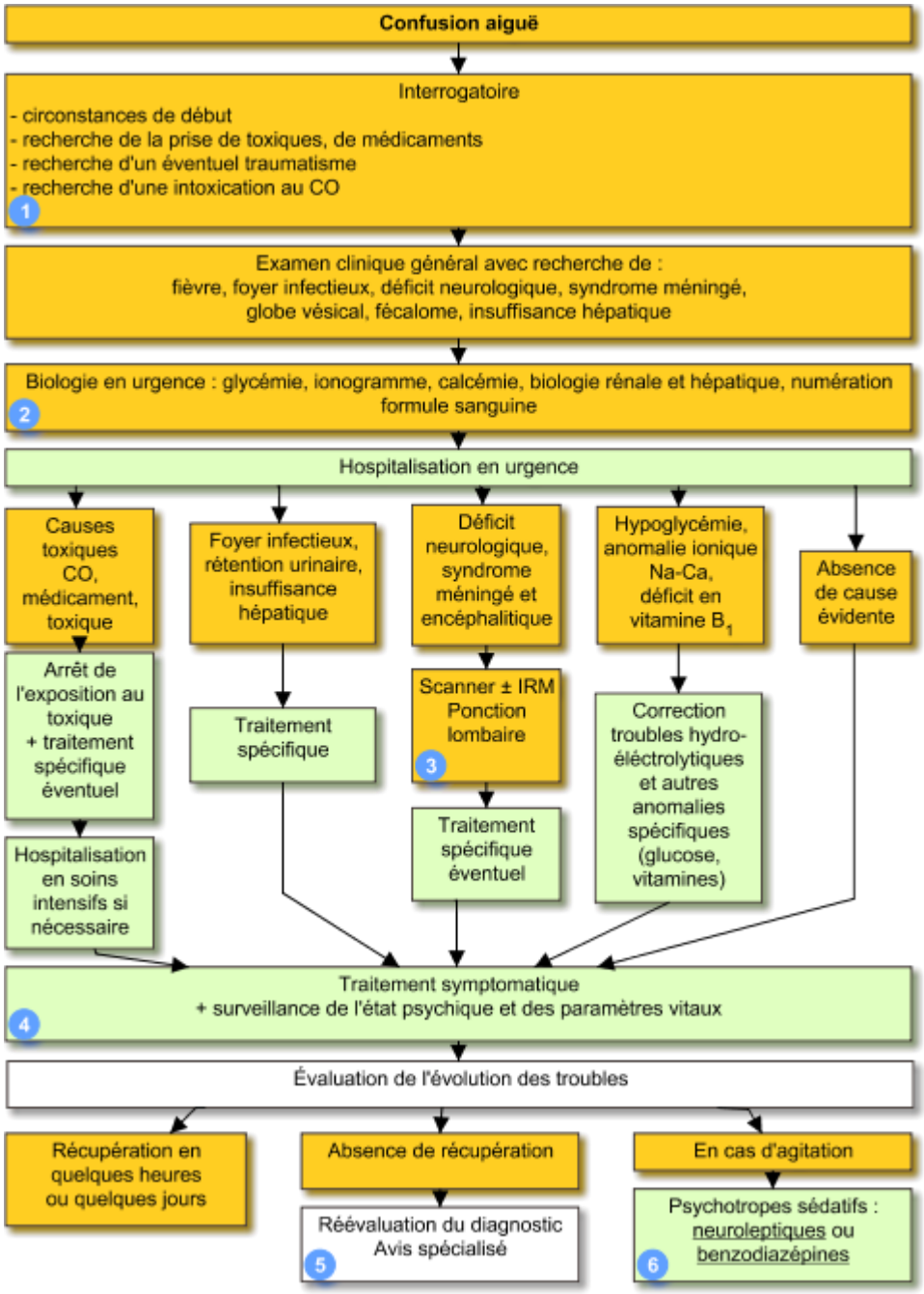
Objectifs de la prise en charge

Guérison de la confusion aiguë par le traitement étiologique, avec retour à la normale des fonctions cognitives et des perturbations du comportement.

Prévention des complications.

Prise en charge

Confusion aiguë



Interrogatoire

La confusion aiguë, désordre psychique, est habituellement déclenchée par un événement organique (maladie, intoxication, stress) ou une modification brutale de l'environnement (changement de résidence pour une personne âgée), mis en évidence par l'interrogatoire de l'entourage.

Examens biologiques

Certains sont systématiques. D'autres sont demandés selon le contexte : saturation en O_2, recherche sanguine ou urinaire de toxiques, dosages hormonaux, etc.

Explorations neurologiques

Le scanner cérébral est nécessaire en cas de signes focaux, de notion de traumatisme ou de chute, notamment si le patient est âgé ou sous anticoagulant/antiagrégant, ou en cas de persistance de la confusion. **Grade C**

La ponction lombaire doit être pratiquée en cas de signes méningés, de fièvre inexpliquée, de céphalées.

L'électroencéphalogramme n'est pas indiqué chez tous les patients. **Grade B** Il est utile en cas de suspicion d'épilepsie, notamment temporale.

Traitement symptomatique

Rassurer le patient par une communication verbale fréquente, sans brusquerie, en évitant la contention physique **Grade A**. Limiter l'anxiété, faciliter la communication, le sommeil **Grade B** et l'orientation dans l'espace (éclairage) et le temps (calendrier, horloge) **Grade B**. Veiller à une alimentation correcte.

Corriger les anomalies hydroélectrolytiques et prévenir la déshydratation.

Réévaluation du diagnostic

Un avis de neurologue ou de psychiatre peut être nécessaire. Les principaux diagnostics à éliminer sont l'aphasie de Wernicke, l'ictus amnésique, le syndrome de Korsakoff, mais aussi l'hystérie, certaines formes de psychose et un syndrome démentiel débutant.

Psychotropes

Ils ne sont indiqués qu'en cas d'agitation associée. Ils ne sont pas un traitement du syndrome confusionnel et peuvent au contraire l'augmenter.

La prescription doit toujours être courte, en débutant par une posologie faible et réévaluée quotidiennement. Le but du traitement psychotrope est que le patient soit calme, mais encore réactif à la stimulation. Les neuroleptiques (halopéridol Grade B, rispéridone ou olanzapine Grade C) et les benzodiazépines Grade C sont parfois proposés.

Cas particuliers

Confusion aiguë d'étiologie organique

La plupart des confusions aiguës sont dues à une cause organique qu'il convient évidemment de dépister et traiter rapidement.

Les principales causes organiques sont les suivantes :

troubles métaboliques : hypoglycémie, hyponatrémie, hypernatrémie, déshydratation, hypercalcémie, déficit vitaminique B1, etc.,
intoxication à l'oxyde de carbone (chauffage défaillant),
alcoolisme,
syndrome infectieux : fièvre, etc.,
foyers infectieux : pneumopathies, etc.,
rétention urinaire, plus rarement fécalome,
insuffisance hépatique,
affections neurologiques : accident vasculaire cérébral, épilepsie, tumeur cérébrale, méningite, hématome intracrânien, hémorragie cérébrale, etc.

D'autres étiologies sont plus rarement en cause : insuffisance rénale, hypothyroïdie, acidocétose diabétique, hyperosmolarité chez le diabétique, infarctus du myocarde, stress douloureux, traumatique, chirurgical, etc.

Confusions aiguës d'origine médicamenteuse

La prise de divers médicaments peut déclencher un état confusionnel. Il peut s'agir d'une prise de médicament à posologie élevée, ou bien d'une prise à une posologie « usuelle » chez certains patients prédisposés ou à fonction rénale altérée (sujet âgé). Certains médicaments peuvent entraîner une confusion via une hyponatrémie (IRS, diurétique) ou une hypoglycémie (antipaludiques).

Les médicaments suivants doivent être plus particulièrement recherchés, par l'interrogatoire de la famille et l'examen des ordonnances :

psychotropes, notamment benzodiazépines hypnotiques ou anxiolytiques (durant le traitement ou lors du sevrage), neuroleptiques, antidépresseurs et sels de lithium ;
antalgiques tels codéine ou morphiniques ;
divers antiparkinsoniens : anticholinergiques (bipéridène, trihexyphénidyle, tropatépine), agonistes dopaminergiques (bromocriptine, ropinirole), L-dopa, sélégiline ;
divers antiépileptiques : phénytoïne, barbituriques, carbamazépine ;
antidiabétiques hypoglycémiants ;
corticoïdes ;
certains AINS ;
certains antipaludiques : chloroquine et surtout méfloquine ;
les antihistaminiques H1 anticholinergiques sont plus rarement en cause.

Les médicaments incriminés doivent être si possible arrêtés.

Confusions aiguës d'origine psychologique

Certains épisodes de confusion sont déclenchés par des stress psychologiques. Cela se produit parfois à l'occasion de modifications de l'environnement chez les personnes âgées : hospitalisation, institutionnalisation en maison de retraite, déménagement, etc.

Il faut bien entendu avoir éliminé toute cause organique ou médicamenteuse avant de retenir ce diagnostic.

Traitements

Médicaments cités dans les références

Neuroleptiques

Les **neuroleptiques** ou antipsychotiques sont les médicaments les plus utilisés lors des périodes d'agitation. La prescription doit toujours être courte car ces médicaments peuvent aggraver la confusion. Un électrocardiogramme doit être effectué du fait du risque de torsades de pointes variable d'un médicament à l'autre.

halopéridol

L'**halopéridol** est un neuroleptique polyvalent de la famille des butyrophénones, qui bloque les récepteurs dopaminergiques centraux de type D1 et D2.

poso La dose initiale recommandée est de 1 mg. Grade C Elle pourra être augmentée après 4 à 6 heures si aucune réponse clinique n'est enregistrée. La dose quotidienne est en moyenne de 5 à 10 mg par jour, sans excéder 20 mg par jour.

En cas d'agitation importante ou d'incapacité de prise orale, l'administration est possible par voie IM et la posologie peut être adaptée jusqu'au contrôle de l'agitation.

L'halopéridol peut provoquer des effets extrapyramidaux importants.

halopéridol

HALDOL 1 mg cp
HALDOL 2 mg/ml sol buv
HALDOL 5 mg cp
HALDOL 5 mg/ml sol inj

rispéridone

La **rispéridone**, antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2 et dopaminergiques D2, est un antipsychotique atypique. Les effets indésirables extrapyramidaux sont moins fréquents qu'avec l'halopéridol.

poso La dose initiale est de 1 mg par jour augmentée à 2 mg par jour si besoin. **Grade C**

rispéridone

RISPERDAL 1 mg cp pellic séc Ré
RISPERDAL 1 mg/ml sol buv Ré
RISPERDAL 2 mg cp pellic séc Ré
RISPERDAL 4 mg cp pellic séc Ré
RISPERIDONE 0,5 mg cp orodisp GG
RISPERIDONE 1 mg cp orodisp GG
RISPERIDONE 1 mg cp pellic séc GG
RISPERIDONE 1 mg/ml sol buv GG
RISPERIDONE 2 mg cp orodisp GG
RISPERIDONE 2 mg cp pellic séc GG
RISPERIDONE 3 mg cp orodisp GG
RISPERIDONE 4 mg cp orodisp GG
RISPERIDONE 4 mg cp pellic séc GG

olanzapine

L'**olanzapine** est un antipsychotique atypique.

poso La dose initiale est de 5 mg en 1 ou 2 prises et peut être augmentée jusqu'à 10 mg par jour en fonction de la réponse clinique. **Grade C**

olanzapine

OLANZAPINE 10 mg cp enr GG
OLANZAPINE 10 mg cp orodispers GG
OLANZAPINE 15 mg cp orodispers GG
OLANZAPINE 20 mg cp orodispers GG
OLANZAPINE 5 mg cp enr GG
OLANZAPINE 5 mg cp orodispers GG
OLANZAPINE 7,5 mg cp enr GG
ZYPREXA 10 mg cp enr Ré
ZYPREXA 10 mg pdre p sol inj
ZYPREXA 5 mg cp enr Ré
ZYPREXA 7,5 mg cp enr Ré
ZYPREXA VELOTAB 10 mg cp orodispers Ré
ZYPREXA VELOTAB 15 mg cp orodispers Ré
ZYPREXA VELOTAB 20 mg cp orodispers Ré
ZYPREXA VELOTAB 5 mg cp orodispers Ré

Loxapine

La **loxapine**, neuroleptique classique, de bonne sécurité d'emploi, peut également être utilisée.

poso La posologie usuelle est comprise, par voie orale, entre 75 et 200 mg par jour, et par voie IM entre 50 et 100 mg par jour (en 2 ou 3 injections). La dose doit être diminuée de moitié chez les patients âgés.

loxapine

ADASUVE 9,1 mg pdre p inhal en récipient unidose
LOXAPAC 100 mg cp pellic
LOXAPAC 25 mg cp pellic
LOXAPAC 25 mg/ml sol buv
LOXAPAC 50 mg cp pellic
LOXAPAC 50 mg/2 ml sol inj en ampoule

Benzodiazépines

Les **benzodiazépines** sont également proposées en cas d'épisode d'agitation.

lorazépam

Le **lorazépam** a une demi-vie dite intermédiaire, de 15 heures environ. Son utilisation est possible chez l'adulte de 18 à 65 ans.

poso La dose est de 1 à 2 mg par voie orale, si celle-ci est possible.

lorazépam

LORAZEPAM 1 mg cp séc GG
LORAZEPAM 2,5 mg cp GG
TEMESTA 1 mg cp séc Ré
TEMESTA 2,5 mg cp séc Ré

diazépam

Le **diazépam** a une demi-vie plus longue. Il peut être administré, de façon exceptionnelle, en cas de nécessité d'effet très rapide (agitation intense), par voie intraveineuse lente sous surveillance attentive.

poso L'injection de 5 à 10 mg doit s'effectuer en 1 à 3 minutes du fait du risque d'apnée en cas d'injection trop rapide. Elle sera renouvelée si nécessaire.

La voie intramusculaire n'est pas adaptée à cette situation en raison d'une résorption très variable.

diazépam

DIAZEPAM RENAUDIN 10 mg/2 ml sol inj
VALIUM ROCHE 10 mg/2 ml sol inj

Références

« Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation », HAS, 2009.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/confusion_ai...

« Prise en charge de la personne âgée de plus de 75 ans aux urgences », 10e conférence de consensus, Société francophone de médecine d'urgence, 2003.
http://www.sfmu.org/upload/consensus/pa_urgs_long.pdf

« Screening for Delirium in the Emergency Department : a Systematic Review », *Annals of Emergency Medicine*, 2014, vol. 63, n° 5, pp. 551-560.

Mise à jour de la Reco : 17/06/2015
Mise à jour des listes de médicaments : 15/12/2015

Convulsion fébrile

La maladie

La survenue d'une crise convulsive lors d'une poussée fébrile est fréquente chez le jeune enfant enfant (2 à 5 % des enfants présentent une convulsion fébrile au cours de leur vie). L'information des parents est un temps important de la prise en charge.

Physiopathologie

La convulsion fébrile (CF) serait la réponse d'un enfant génétiquement prédisposé à une fièvre soudaine dans une période où le seuil convulsivant du cerveau immature est bas.

Epidémiologie

Les CF touchent 3 à 5 % des enfants de moins 5 ans. La période à risque le plus élevé se situe entre 18 et 24 mois, avec une discrète prédominance masculine. La fréquence des récidives augmente lorsque l'enfant a eu sa 1re CF jeune, lorsqu'il a eu un 2e épisode de CF et en cas d'antécédents familiaux d'épilepsie ou de CF. Les récidives surviennent le plus souvent dans l'année qui suit la CF.

Complications

Le risque d'épilepsie n'est pas augmenté après une ou plusieurs CF simples. En revanche, il est accru chez les enfants ayant présenté une CF complexe : il est de 7 % en cas de CF complexe avec 1 critère de gravité et de 50 % en cas de CF complexe avec 3 critères de gravité.

Diagnostic

La convulsion fébrile (CF) de l'enfant est une crise convulsive associée à une fièvre ≥ 38 °C, qui survient habituellement entre l'âge de 3 mois et 5 ans. Sont exclues de cette définition les crises convulsives avec fièvre chez des enfants ayant des antécédents d'épilepsie ou une affection cérébrale connue.

La clinique permet de distinguer les CF simples et les CF complexes (ou compliquées). D'une manière générale, contrairement aux CF complexes, les crises convulsives simples ne requièrent pas d'examen complémentaire ni d'hospitalisation.

	CF simples Tous les critères ci-dessous	**CF complexes** L'un au moins des critères de gravité ci-dessous
Âge	> 6 mois	≤ 6 mois
Type	Cloniques ou tonicocloniques, 1 fois par 24 heures	Répétées durant le même épisode fébrile
Localisation	Bilatérale	Hémicorporelle
Durée	< 15 minutes	≥ 15 minutes
Déficit post-critique	Absent	Présent

Quels patients traiter ?

Le traitement de la CF est toujours indiqué si celle-ci se prolonge au-delà de 5 minutes ou si elle se répète au cours d'un même épisode fébrile.

Le traitement préventif des récidives doit être discuté en cas de récidives fréquentes de CF simples ou en cas de 1er épisode de CF complexes.

Objectifs de la prise en charge

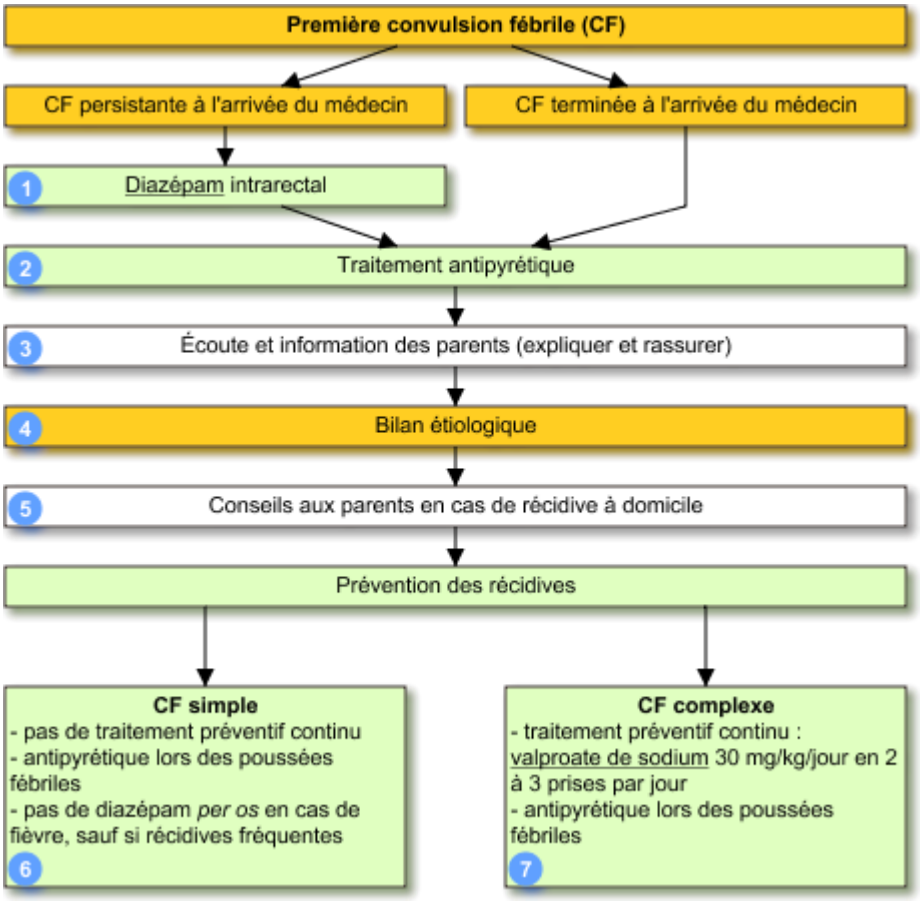
Arrêt de la crise en cas de CF prolongée.

Information des parents (expliquer et rassurer).

Prévention des récidives.

Prise en charge

Convulsion fébrile



Diazépam intrarectal

0,5 mg/kg, à renouveler 1 fois après 5 à 10 minutes si persistance de la crise, sans dépasser 10 mg (1 ampoule) au total.

Traitement antipyrétique

Lire Fièvre de l'enfant.

Information des parents

Les parents doivent être informés que les CF simples sont bénignes, que le risque d'épilepsie ultérieure est faible mais que les récidives sont fréquentes.

Bilan étiologique

Il est guidé par le contexte clinique et l'âge de l'enfant.

La ponction lombaire (PL) est systématique si l'enfant présente des signes méningés et/ou en cas de CF complexe.

L'imagerie cérébrale n'est indiquée qu'en cas de crise convulsive fébrile atypique ou de récidive.

L'électroencéphalogramme (EEG) n'est jamais indiqué en cas de CF simple. Il est systématique avant la mise en route d'un traitement préventif au long cours.

Conseils en cas de récidive à domicile

Installation de l'enfant en position latérale de sécurité, tête à plat, en libérant les voies aériennes supérieures.

Diazépam intrarectal : voir Conseils aux patients.

Observation de la crise et de sa durée.

Traitement préventif des CF simples

Un traitement préventif continu n'est pas indiqué, sauf en cas de récidives fréquentes.

Le traitement antipyrétique est peu efficace sur la prévention des récidives (crise souvent inaugurale révélant la fièvre).

L'administration de diazépam sous forme buvable en cas de poussée fébrile ne se discute qu'en présence de facteurs de risque de récidive particulièrement élevé (faible réduction du risque de récidive, au prix d'effets indésirables le plus souvent bénins mais fréquents).

Traitement préventif des CF complexes

Seul le valproate de sodium a une AMM en prévention de la récidive de crises après une ou plusieurs convulsions fébriles complexes, après échec d'une prophylaxie intermittente par benzodiazépines.

Le traitement antipyrétique est peu efficace sur la prévention des récidives.

Conseils aux patients

La survenue d'un ou plusieurs épisodes de convulsions fébriles dans l'enfance n'augmente le plus souvent pas le risque de survenue d'une

épilepsie.

Un enfant ayant un antécédent de convulsion fébrile peut être gardé normalement en collectivité.

Un traitement préventif n'est le plus souvent pas nécessaire.

En cas de fièvre, un traitement antipyrétique doit être administré sans attendre la survenue d'importantes variations thermiques.

La prise de diazépam par voie orale en cas de fièvre est généralement inutile.

Les modalités d'administration et les doses du diazépam par voie intrarectale à administrer en cas de nouvelle convulsion, doivent faire l'objet d'une démonstration aux parents et aux personnes en charge de l'enfant.

L'administration s'effectue à l'aide d'une seringue de 1 ou 2,5 ml, adaptée à une canule intrarectale spécialement destinée à cet usage, en vente en pharmacie. En l'absence de canule, la seringue seule peut éventuellement être introduite dans la marge anale et vidée dans le rectum, en prenant garde de ne pas blesser l'enfant. Il est conseillé de maintenir ensuite les fesses de l'enfant bien serrées pour éviter la fuite du produit.

En cas de traitement par valproate de sodium, informer les patients du risque d'hépatopathie et en décrire les signes annonciateurs devant conduire à l'arrêt du traitement (asthénie, anorexie, somnolence).

Traitements

Médicaments cités dans les références

Diazépam administré par voie intrarectale

Le **diazépam injectable administré par voie intrarectale** dispose d'une AMM dans le traitement d'urgence des crises convulsives du nourrisson (sans précision d'âge) et de l'enfant.

poso La dose est de 0,5 mg/kg par voie intrarectale. La quantité voulue est prélevée à l'aide d'une seringue et injectée dans le rectum à l'aide d'une canule adaptable à la seringue.

Poids	Dose	Volume d'ampoule	soit en ml
5 kg	2,5 mg	¼ d'ampoule	0,5 ml
10 kg	5 mg	½ ampoule	1 ml
15 kg	7,5 mg	¾ d'ampoule	1,5 ml
20 kg	10 mg	1 ampoule	2 ml

L'administration intrarectale peut être renouvelée 1 fois si la crise persiste après 5 à 10 minutes, sans dépasser une dose totale de 10 mg, soit une ampoule.

Les effets indésirables sont : somnolence, hypotonie, dépression respiratoire.

diazépam

DIAZEPAM RENAUDIN 10 mg/2 ml sol inj
VALIUM ROCHE 10 mg/2 ml sol inj

Diazépam en solution buvable

Le **diazépam en solution buvable** dispose d'une indication d'AMM dans la prévention « ponctuelle » des convulsions à l'occasion d'une fièvre, lorsque la prévention est jugée nécessaire ou en présence des facteurs de risque de récidive. Toutefois, compte tenu d'une faible réduction du risque de récidives au prix d'effets indésirables bénins mais fréquents, son utilisation ne doit être envisagée qu'en cas de récidives fréquentes.

poso La posologie par voie orale est de 0,15 à 0,33 mg/kg toutes les 8 heures dès la constatation de la fièvre et pendant toute sa durée.

diazépam

VALIUM ROCHE 1 % sol buv en gouttes

Valproate de sodium

Le **valproate de sodium** est indiqué dans le traitement préventif continu des récidives de CF complexes ou compliquées, en absence d'efficacité d'une prophylaxie intermittente par benzodiazépines.

poso La posologie recommandée chez l'enfant et le nourrisson est de 30 mg/kg par jour, en 2 à 3 prises (sirop et solution buvable), ou en 1 à 2 prises (granulés à libération prolongée), de préférence au cours des repas. La mise en route du traitement s'effectue par paliers de 2 à 3 jours pour atteindre la dose optimale en une semaine.

Seules sont citées les formes adaptées au nourrisson et à l'enfant de moins de 6 ans, la forme comprimé ne devant pas être utilisée du fait du risque de fausse-route.

Des atteintes hépatiques, d'évolution sévère, parfois mortelle, ont été rapportées. Avant 3 ans, les enfants présentant une épilepsie sévère, un retard psychique et/ou une maladie métabolique ou dégénérative d'origine génétique sont les plus exposés à ce risque. Ces atteintes hépatiques ont été observées généralement pendant les 6 premiers mois de traitement et au cours de polythérapies antiépileptiques. Il est donc nécessaire, avant la mise en route du traitement et pendant les 6 premiers mois, de surveiller la fonction hépatique (transaminases, taux de prothrombine).

Des cas de thrombopénies dose-dépendantes ont été décrits. Une NFS-plaquettes, un temps de saignement et un bilan de coagulation sont donc recommandés avant la mise en route du traitement et avant une intervention chirurgicale. Des troubles digestifs (en début de traitement) ou une alopécie ont été rapportés.

valproate de sodium

DEPAKINE 200 mg/ml sol buv Ré
DEPAKINE 57,64 mg/ml sirop
VALPROATE DE SODIUM 200 mg/ml sol buv GG

valproate de sodium + acide valproïque

MICROPAKINE LP 100 mg glé LP
MICROPAKINE LP 250 mg glé LP
MICROPAKINE LP 500 mg glé LP
MICROPAKINE LP 750 mg glé LP

Médicaments en attente d'évaluation à long terme

Midazolam

Le **midazolam** est une benzodiazépine qui s'administre par voie buccale. Il dispose d'une AMM dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents (de 3 mois à moins de 18 ans), lorsqu'un diagnostic d'épilepsie a été posé. A ce titre, il pourrait être proposé en cas de convulsions fébriles prolongées en milieu hospitalier ou, à partir de 6 mois, à domicile, en cas de récidive. Chez les nourrissons de 3 à 6 mois, le traitement doit être administré en milieu hospitalier afin d'assurer une surveillance, et de disposer d'un équipement de réanimation.

Le midazolam se présente en seringues préremplies pour administration orale, prêtes à l'emploi et adaptées à l'âge.

poso

Une seule dose de midazolam doit être administrée. De 3 à 6 mois : une seringue préremplie de solution buvable à 2,5 mg (administration en milieu hospitalier uniquement) ; de 6 mois à moins de 1 an : une seringue préremplie de solution buvable à 2,5 mg ; de 1 an à moins de 5 ans : une seringue préremplie de solution buvable à 5 mg ; à partir de l'âge de 5 ans : une seringue préremplie de solution buvable à 7,5 mg. En cas d'échec (non cessation de la crise ou récidive après une réponse initiale), une seconde dose ne doit pas être administrée sans avis médical.

Les effets indésirables sont les mêmes que ceux du diazépam : somnolence, hypotonie, dépression respiratoire. Un carnet individuel de suivi des crises, contenant également des conseils et les modalités d'administration du produit, doit être remis aux parents et complété après chaque crise (carnet de suivi, ANSM, avril 2013).

midazolam

BUCCOLAM 2,5 mg sol bucc
BUCCOLAM 5 mg sol bucc
BUCCOLAM 7,5 mg sol bucc

Références

« Prise en charge des convulsions fébriles chez l'enfant de 6 mois à 15 ans », CHU Sainte Justine, janvier 2012. http://www.urgencehsj.ca/wp-content/uploads/CONVULSIONS-FEBRILES.pdf

« Febrile Seizures : Guideline for the Neurodiagnostic Evaluation of the Child With a Simple Febrile Seizure », *Pediatrics*, 2011, n° 27, p. 389-394. http://pediatrics.aappublications.org/content/127/2/389.full.pdf+html

« Recommendations for the Management of "Febrile Seizures" : Ad Hoc Task Force of LICE Guidelines Commission », *Epilepsia*, 2009, n° 50, Suppl ? 1, pp. 2-6.

Mise à jour de la Reco : 17/06/2015
Mise à jour des listes de médicaments : 15/12/2015

Crise convulsive de l'adulte

La maladie

Cette Reco concerne la prise en charge en urgence des crises convulsives (CC) de l'adulte. Elle ne précise pas la conduite à tenir après les 1res heures. Deux situations sont décrites : la crise elle-même et l'état de mal convulsif.

Physiopathologie

Les CC sont liées à une activité neuronale hypersynchrone entraînant une décharge électrique. Les CC occasionnelles sont souvent liées à une affection cérébrale ou générale. Dans 25 % des cas, aucune cause n'est retrouvée ; la crise peut alors témoigner d'une entrée dans l'épilepsie, ou d'un abaissement du seuil épileptogène.

Epidémiologie

L'incidence des CC varie de 40 à 70/100 000 habitants/an dans les pays industrialisés. Le *sex ratio* est compris entre 1,1 et 1,7 homme pour 1 femme. Il existe un pic d'incidence chez le nourrisson et chez le sujet âgé. Les CC représentent entre 0,3 et 1,2 % des motifs de recours aux services d'urgences. Aux urgences, les CC seraient en rapport avec un alcoolisme dans 50 % des cas. En l'absence d'affection cérébrale retrouvée, une 2e CC est un indicateur fiable de maladie épileptique.

Complications

De la crise convulsive : augmentation du risque de mort subite, traumatismes, rhabdomyolyse, pneumopathie d'inhalation. De l'état de mal convulsif : décès par défaillance multiviscérale, séquelles neurologiques, troubles respiratoires et hémodynamiques.

Diagnostic

Les crises convulsives (CC) sont un motif fréquent de recours aux services d'urgences. Elles peuvent être occasionnelles (symptomatiques) ou s'intégrer dans le cadre d'une maladie épileptique. Lire Épilepsie de l'adulte.

Le diagnostic de CC repose principalement sur l'interrogatoire des éventuels témoins de la crise.

Les CC généralisées se manifestent par une perte de conscience initiale associée ou non à des signes moteurs, d'abord toniques puis cloniques, des membres, du tronc et du visage (d'où souvent morsure latérale de la langue). Cet épisode est suivi d'une hypotonie avec respiration stertoreuse, et parfois d'une perte d'urines. Au réveil, il existe une confusion postcritique et le patient ne garde aucun souvenir de l'épisode. Les absences sont des suspensions brèves de la conscience avec interruption de l'activité.

Au cours des crises partielles simples, il n'y a pas d'altération de la conscience et le patient peut décrire ses symptômes (sensitifs, moteurs, hallucinations visuelles, etc.).

L'état de mal convulsif (EDMC) est défini par des crises convulsives continues ou subintrantes durant au moins 5 minutes. AE Le diagnostic est clinique.

Quels patients traiter ?

Tous les patients présentant ou ayant présenté une CC doivent être pris en charge. L'administration de médicaments anticonvulsivants n'est pas systématique.

Objectifs de la prise en charge

Arrêt de la crise si celle-ci se prolonge.

Maintien des fonctions vitales.

Identification d'une étiologie.

Évaluation du risque de récidive et orientation du patient vers une prise en charge au long cours.

Prise en charge

Crise convulsive de l'adulte



Décision d'adresser ou non le patient aux urgences

En cas de survenue, chez un épileptique connu, d'une crise identique aux crises habituelles, et si l'entourage est fiable, le recours au service d'urgences n'est pas nécessaire.

Dans les autres cas, il est recommandé d'adresser le patient aux urgences hospitalières. Dans l'attente : position latérale de sécurité et prévention de tout risque de blessure. En cas d'incertitude, appeler le 15 pour avis.

À l'arrivée aux urgences

Surveillance des constantes et de la vigilance.

Protection du patient : position latérale de sécurité, libération des voies aériennes, prévention des risques de blessure.

Le plus souvent, la crise est finie ; le patient se « réveille » lentement. Interrogatoire du patient et des témoins.

Crise convulsive accompagnée ou isolée ?

La CC est dite « accompagnée » si au moins un des critères suivants est présent : répétition de la crise aux urgences, état de mal convulsif, confusion mentale > 30 minutes, fièvre > 38 °C, déficit post-critique, alcoolisation, sevrage alcoolique, éthylisme chronique, intoxication, trouble métabolique, traumatisme crânien, maladie générale (cancer, lymphome, sida), prise d'anticoagulants oraux, grossesse.

La CC est dite « isolée » dans les autres cas.

Exploration aux urgences

Un scanner cérébral est recommandé en urgence notamment chez les patients > 40 ans. Un EEG en urgence n'est pas systématique, mais est indiqué en cas de suspicion d'état de mal non convulsif, de crise non épileptique psychogène ou de suspicion de crises partielles fréquentes chez un patient non communiquant. La décision d'hospitalisation dépend des résultats du scanner (±EEG) et du contexte social.

Critères d'hospitalisation

Patients > 60 ans ou en cas de CC accompagnée.

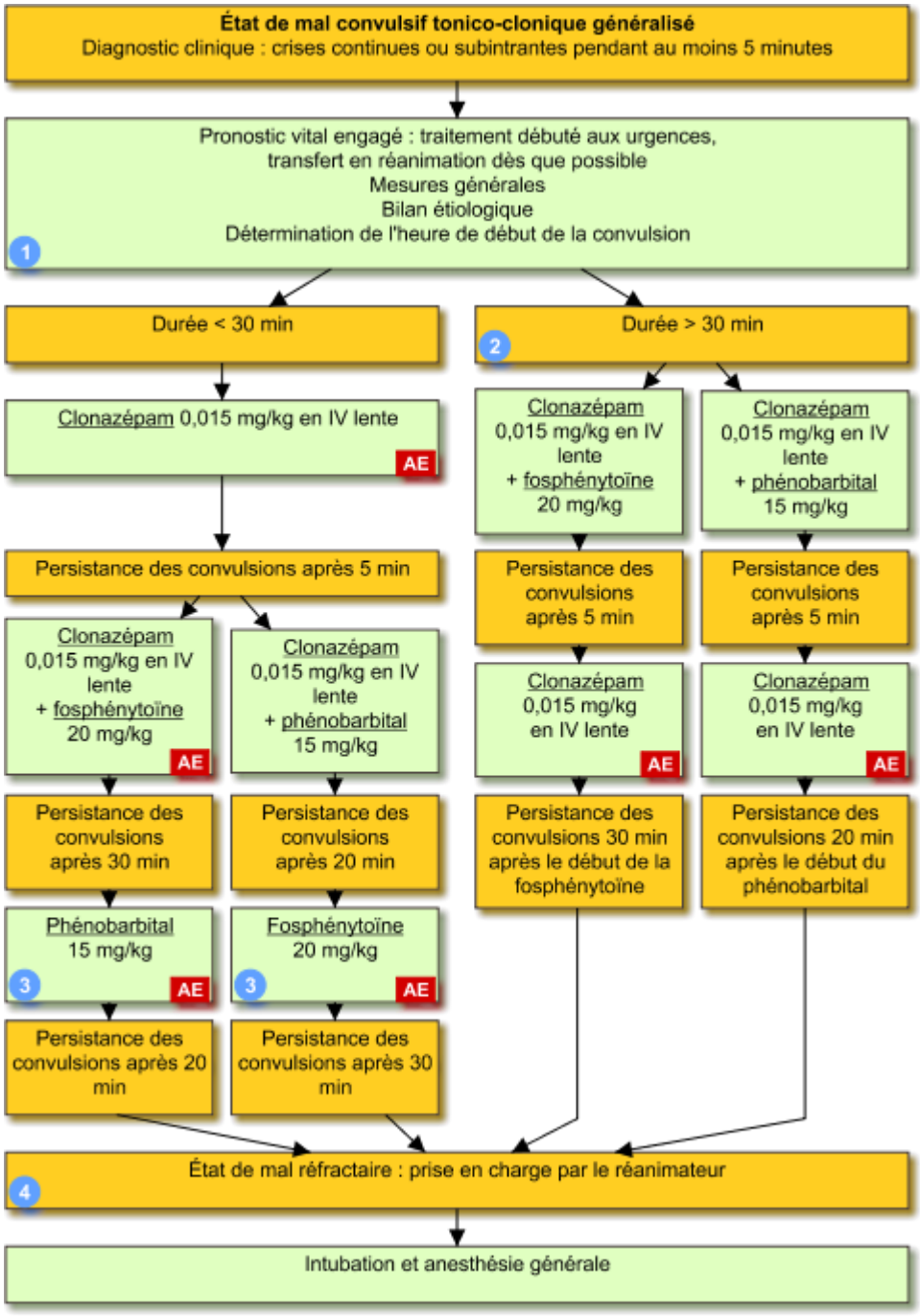
Examens biologiques selon la clinique. Ponction lombaire indiquée en urgence (après l'imagerie) si fièvre > 38 °C, si confusion persistante, si immunodépression.

Prise en charge ambulatoire

Après une CC isolée chez un patient de moins de 60 ans, les examens complémentaires et une consultation neurologique peuvent être programmés en ambulatoire.

Après une CC, la prévention des récidives n'est pas systématique. Si elle est jugée nécessaire : benzodiazépine *per os* jusqu'à la consultation avec le neurologue.

État de mal convulsif tonico-clonique généralisé



Prise en charge immédiate et bilan étiologique

Position latérale de sécurité, libération des voies aériennes supérieures, oxygénation (pour obtenir une saturation en O_2 ≥ 95 %), voie veineuse périphérique avec perfusion de soluté salé physiologique. Mesure de la glycémie capillaire et correction d'une éventuelle hypoglycémie. AE

Bilan étiologique sans retarder la prise en charge thérapeutique. Chez l'adulte, les 3 causes les plus fréquentes d'état de mal convulsif (EDMC) sont : un sous-dosage en antiépileptiques (environ 30 % des cas), une pathologie cérébrale non aiguë (environ 25 %), un accident vasculaire cérébral (environ 20 %). Le bilan biologique comporte : glycémie, ionogramme sanguin + calcémie et magnésémie, urée, créatinine, alcoolémie, dosage des antiépileptiques. Le scanner cérébral est d'indication large, réalisé en urgence une fois le patient stabilisé (cessation des mouvements anormaux) et sans retarder l'initialisation d'un traitement anti-infectieux si suspicion de (méningo)encéphalite. La PL est systématique (après l'imagerie) en cas d'EDMC survenant dans un contexte infectieux AE, chez l'immunodéprimé AE ou sans cause retrouvée.

Crise convulsive > 30 minutes

Les recommandations proposent l'injection intraveineuse de benzodiazépine associée à un autre médicament antiépileptique en intraveineux AE : phénytoïne/fosphénytoïne ou phénobarbital. Quelle que soit l'évolution des convulsions (y compris une cessation), la dose prescrite doit être administrée dans son intégralité. AE

Convulsions persistantes

Si les convulsions persistent 20 minutes après le début du phénobarbital ou 30 minutes après le début de la phénytoïne, les recommandations proposent le recours au médicament antiépileptique non utilisé en 1re intention (phénobarbital après phénytoïne/fosphénytoïne, et *vice versa*) si toutes les conditions suivantes sont présentes :

- EDMC < 60 minutes AE ,
- probabilité faible de lésion cérébrale aiguë AE ,
- pas de facteur incontrôlé d'agression cérébrale (instabilité hémodynamique, hypoxie, hyperthermie majeure) AE .

État de mal réfractaire

EDMC résistant aux antiépileptiques de 1re ligne (benzodiazépines) et de 2e ligne (phénytoïne, phénobarbital) ; certains auteurs y adjoignent la notion de crises non contrôlées cliniquement et électriquement pendant plus de 60 minutes.

Cas particuliers

Crises convulsives occasionnelles ou symptomatiques

Lorsque la maladie épileptique n'est pas certaine, il est essentiel de rechercher une maladie causale ayant déclenché la crise convulsive. Les principales causes sont :

- L'intoxication alcoolique aiguë, le sevrage alcoolique.
- La prise excessive de café.
- Les accidents vasculaire cérébraux (ischémiques et hémorragiques).
- Les méningites.
- Les encéphalites.
- Les encéphalopathies.
- Les infections cérébrales (abcès, infections opportunistes du sida).
- Les tumeurs cérébrales.
- Les troubles métaboliques (hypoglycémie, hyponatrémie).
- Les intoxications.
- Les prises de médicaments convulsivants (neuroleptiques, antidépresseurs, fluoroquinolones, hypoglycémiants), les sevrages en benzodiazépines.

Enfin, plusieurs circonstances de la vie peuvent abaisser le seuil épileptogène et favoriser la survenue d'une crise convulsive : surmenage, manque de sommeil, fièvre, stimulation lumineuse (peut-être lumière alternée de certains night-clubs, stimulation d'écran de jeu, etc.).

Crise convulsive au cours d'une grossesse

Au moindre doute, un dosage plasmatique des bêta-HCG doit être envisagé chez les femmes en âge de procréer. Grade B

Au cours d'une grossesse, la survenue d'une CC chez une épileptique connue fait particulièrement rechercher une baisse des concentrations des médicaments antiépileptiques. L'éclampsie (CC tonicoclonique généralisée au 3e trimestre de grossesse associée à une HTA) nécessite un transfert immédiat en réanimation. Le bénéfice des médicaments antiépileptiques est supérieur à leur faible risque en administration ponctuelle.

Crise convulsive chez l'éthylique chronique

Chez l'éthylique chronique, la surveillance aux urgences doit être particulièrement rigoureuse. La mesure de l'alcoolémie permet d'authentifier une ivresse alcoolique aiguë ou un sevrage total. Comme pour tout alcoolique aux urgences, on préviendra la survenue d'un syndrome de sevrage par une benzodiazépine.

Suivi et adaptation du traitement

État de mal convulsif (EDMC)

Une fois l'EDMC contrôlé, le patient doit rester en surveillance en réanimation. Un relais par benzodiazépines est indispensable, par voie orale (clobazam 5 à 10 mg, 3 fois par jour) ou parentérale discontinue (clonazépam 1 à 2 mg, 3 fois par jour). Un avis neurologique doit être demandé pour l'instauration d'un éventuel traitement antiépileptique de fond.

Conseils aux patients

Pour les patients non hospitalisés après une 1re CC isolée, un arrêt de travail sera prescrit jusqu'à la consultation avec le neurologue.

Éviter toute situation entraînant un risque de surmenage et dormir suffisamment.

Proscrire la prise de médicaments potentiellement convulsivants (ex. : antidépresseurs tricycliques).

Proscrire la prise irrégulière de médicaments ayant des propriétés anticonvulsivantes (ex. : benzodiazépines).

Ne pas pratiquer d'activité potentiellement dangereuse : natation, escalade.

La conduite automobile est à proscrire après une 1re crise tant que le bilan étiologique n'est pas fait. Même en cas d'épilepsie équilibrée sous traitement, la conduite automobile professionnelle est très encadrée. Pour la conduite individuelle, le médecin doit conseiller au patient de passer devant la commission départementale du permis de conduire.

Éviter la consommation d'alcool.

Traitements

Médicaments cités dans les références

Benzodiazépines

Les **benzodiazépines** sont prescrites pour leurs propriétés anticonvulsivantes, par voie IV, en traitement curatif des crises convulsives occasionnelles ou de l'état de mal convulsif et, *per os*, après une crise convulsive, pour prévenir les récidives. Lors d'une administration par voie IV, une surveillance continue de la fonction respiratoire (risque de dépression, voire d'arrêt respiratoire), de la pression artérielle et de la conscience est nécessaire. La voie d'administration IV devrait être réservée aux personnels entraînés et ayant accès au matériel de réanimation respiratoire.

benzodiazépines administrées par voie IV

Parmi les **benzodiazépines par voie IV**, le clonazépam est recommandé dans le traitement d'urgence de l'état de mal épileptique.

poso Le clonazépam s'administre en injection IV lente de 3 minutes à la dose de 0,015 mg/kg. Une 2e dose peut être prescrite en cas d'inefficacité au bout de 5 minutes. En cas d'impossibilité d'administration par voie IV, la même dose peut être administrée par voie IM.

Le diazépam peut également être utilisé par voie intraveineuse dans le traitement d'urgence de l'état de mal épileptique.

poso Le diazépam s'administre à raison de 2 mg par minute en perfusion intraveineuse rapide, jusqu'à 20 mg, puis en perfusion lente (100 mg dans 500 ml de solution glucosée) à raison de 40 ml par heure.

clonazépam

RIVOTRIL 1 mg/1 ml sol diluer/solv p sol inj

diazépam

DIAZEPAM RENAUDIN 10 mg/2 ml sol inj
VALIUM ROCHE 10 mg/2 ml sol inj

benzodiazépines administrées *per os*

Parmi les **benzodiazépines administrées *per os***, le clobazam ou le clonazépam sont volontiers proposés dans la prévention des récidives de crise convulsive après le passage aux urgences, dans l'attente d'une consultation neurologique.

poso Le clonazépam s'administre à raison de 0,05 à 0,1 mg/kg et par jour en traitement d'entretien.

Afin de favoriser le bon usage du clonazépam administré par voie orale (risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné), l'ANSM a décidé de soumettre ce médicament à certaines conditions de prescription et de délivrance relevant de la réglementation des stupéfiants. Depuis le 15 mars 2012, la prescription initiale annuelle est réservée aux neurologues et aux pédiatres (ANSM, décembre 2011).

clobazam

URBANYL 10 mg cp séc
URBANYL 20 mg cp

clonazépam

RIVOTRIL 2 mg cp quadriséc

Phénytoïne et fosphénytoïne

La **phénytoïne** et la **fosphénytoïne** sont des anticonvulsivants indiqués en cas d'EDMC. La fosphénytoïne, précurseur de la phénytoïne, plus maniable que cette dernière, est mieux tolérée localement et plus utilisée en pratique. La phénytoïne et la fosphénytoïne sont contre-indiquées en cas de bradycardie < 60/min, de bloc auriculoventriculaire connu de 2e et 3e degrés non appareillé. Un contrôle du taux plasmatique de phénytoïne dans les heures suivant la dose de charge est nécessaire pour ajuster le traitement d'entretien. 1,5 mg de fosphénytoïne équivaut à 1 mg de phénytoïne sodique (EP = équivalent phénytoïne).

poso Dans l'EDMC, la dose de charge est de 15 mg d'EP/kg en perfusion IV, le débit de perfusion recommandé est de 100 à 150 mg d'EP/minute.

fosphénytoïne

PRODILANTIN 75 mg/ml sol inj

phénytoïne

DILANTIN 250 mg/5 ml sol inj

Barbituriques

Les **barbituriques** ont des propriétés anticonvulsivantes, sédatives et hypnotiques. Il sont utilisés en perfusion au cours de l'état de mal convulsif. Leurs contre-indications sont les porphyries, les antécédents d'hypersensibilité aux barbituriques et l'insuffisance respiratoire sévère AE. Le phénobarbital a un délai d'action rapide. On peut juger de sa pleine efficacité 20 minutes après le début de la perfusion. AE Il induit une perturbation de la vigilance qui peut gêner l'évaluation de l'état neurologique. AE Il est administré en perfusion intraveineuse lente.

phénobarbital

GARDENAL 200 mg/4 ml pdre/solv p sol inj
GARDENAL 40 mg/2 ml pdre/solv p sol inj

Des anesthésiques généraux

Des anesthésiques généraux, midazolam et propofol, ont une AMM pour l'induction et le maintien de l'anesthésie générale. Ils sont parfois utilisés dans l'état de mal convulsif réfractaire.

midazolam

MIDAZOLAM 1 mg/1 ml sol inj IM/IV/rectale GG
MIDAZOLAM 5 mg/1 ml sol inj IM/IV/rectale GG

propofol

DIPRIVAN 10 mg/ml émuls inj seringue préremplie

DIPRIVAN 20 mg/ml émuls inj seringue préremplie
PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/ml émuls inj ou perfusion
PROPOFOL LIPURO 1 % (10 mg/ml) émuls inj pour perfusion
PROPOFOL LIPURO 2 % (20 mg/ml) émuls inj pour perfusion
PROPOFOL LIPURO 5 mg/ml émuls inj ou perfusion
PROPOFOL MYLAN 20 mg/ml émuls inj IV

Références

« Les crises convulsives de l'adulte au service d'Accueil et d'Urgence : 1re conférence de consensus en Médecine d'Urgence », Genève, 1991, actualisé en 2001 et 2006.
http://www.sfmu.org/upload/consensus/actualisation_cc_2006VF.pdf

« Prise en charge en situation d'urgence et en réanimation des états de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu) », Société de réanimation de langue française, *Réanimation*, 2009, n° 18, pp. 4-12.
http://www.sfmu.org/upload/consensus/RFE.EME.pdf

« Apport de l'EEG en médecine d'urgence : principales indications et contribution au diagnostic et à la prise en charge », L. Vercueil, *Annales françaises de médecine d'urgence*, 2011, vol. 1, n° 6, pp. 395-402.

« Clinical Policy : Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department with Seizures », *Annals of Emergency Medicine*, 2014, vol. 63, n° 4, pp. 437-47.
http://www.acep.org/workarea/DownloadAsset.aspx?id=96604

Mise à jour de la Reco : 20/07/2015
Mise à jour des listes de médicaments : 15/12/2015

Douleur de l'adulte

La maladie

La prise en charge de la douleur est un des actes fondateurs de l'attitude médicale. Chez l'adulte, le traitement est directement orienté par l'expression clinique. Seront présentées dans cette Reco les douleurs aiguës, les douleurs chroniques non cancéreuses (douleurs par excès de nociception, douleurs neuropathiques et douleurs psychogènes), et les douleurs chroniques liées au cancer.

Physiopathologie

On distingue 3 types de douleurs souvent intriquées : les douleurs par excès de nociception, le plus souvent aiguës, conséquences d'une agression tissulaire ; les douleurs neuropathiques (ou neurogènes) aiguës ou chroniques, secondaires à une lésion ou à un dysfonctionnement du système nerveux périphérique ou central ; les douleurs psychogènes, qui pourraient être dues à un abaissement du seuil de perception douloureuse ou à des troubles psychoaffectifs.

Epidémiologie

La douleur est un motif de consultation très fréquent auprès des professionnels de santé.

Complications

Une prise en charge insuffisante augmente le risque de passage à la chronicité et peut être à l'origine de troubles psychologiques réactionnels et/ou de désocialisation.

Diagnostic

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle.

La douleur aiguë se caractérise par un début soudain et une durée limitée. La douleur est dite chronique lorsqu'elle dure plus de 3 à 6 mois, de façon continue ou intermittente.

La prise en charge de la douleur est souvent aidée par une autoévaluation de type « échelle verbale simplifiée à 5 niveaux » ou bien « échelle visuelle analogique » (EVA) de 10 cm.

Quels patients traiter ?

Tout malade qui dit souffrir doit être entendu, cru et soigné.

La législation rend obligatoire la prise en charge de la douleur : code de la Santé publique, loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 ; code de Déontologie médicale, décret 95-1000 du 6 septembre 1995, articles 37 et 38.

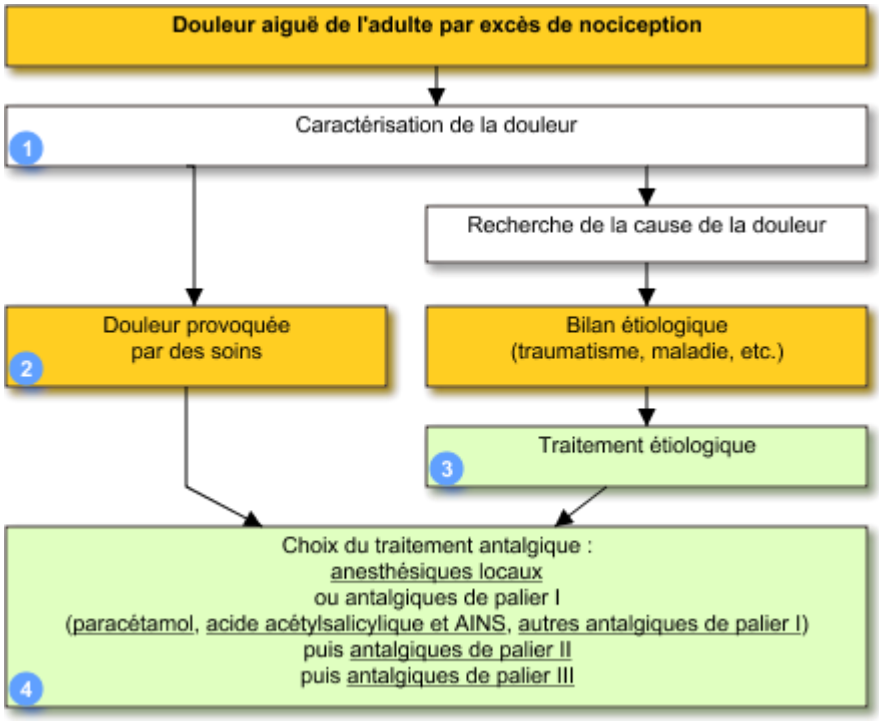
Objectifs de la prise en charge

Diminution de l'intensité de la douleur à un niveau supportable pour améliorer la qualité de vie du patient, réduire les répercussions psychologiques de la douleur et favoriser la réinsertion professionnelle et sociale. AE

Prévention du risque de passage à la chronicité.

Prise en charge

Douleur aiguë de l'adulte



Caractérisation de la douleur

L'interrogatoire et l'examen clinique précisent les circonstances de survenue ou d'exacerbation de la douleur, son horaire, sa (ses) localisation(s), son type (brûlure, pesanteur, striction), son rythme (continu, pulsatile), son intensité (échelle visuelle analogique), les signes associés.

Des examens complémentaires peuvent être nécessaires pour déterminer l'origine de la douleur. Le bilan étiologique ne doit en aucun cas retarder la mise en route du traitement antalgique.

Douleur provoquée par des soins

Toute douleur provoquée par un soin doit pouvoir bénéficier d'un traitement antalgique préventif efficace. Il peut associer des médicaments administrés par voie générale (antalgiques de palier I, II ou III) ou par voie locale (association prilocaïne + lidocaïne en topique ou injection d'anesthésiques locaux).

Traitement étiologique

Il accompagne le traitement symptomatique quand la cause de la douleur a été identifiée.

Choix du traitement antalgique

Il dépend du type de douleur, de sa localisation et de son intensité évaluée par le patient sur une échelle verbale simple à 5 niveaux : absence de douleur (0), douleur légère (1), douleur modérée (2), douleur intense (3), douleur sévère (4) ou bien une mesure en centimètres sur une échelle visuelle analogique (EVA).

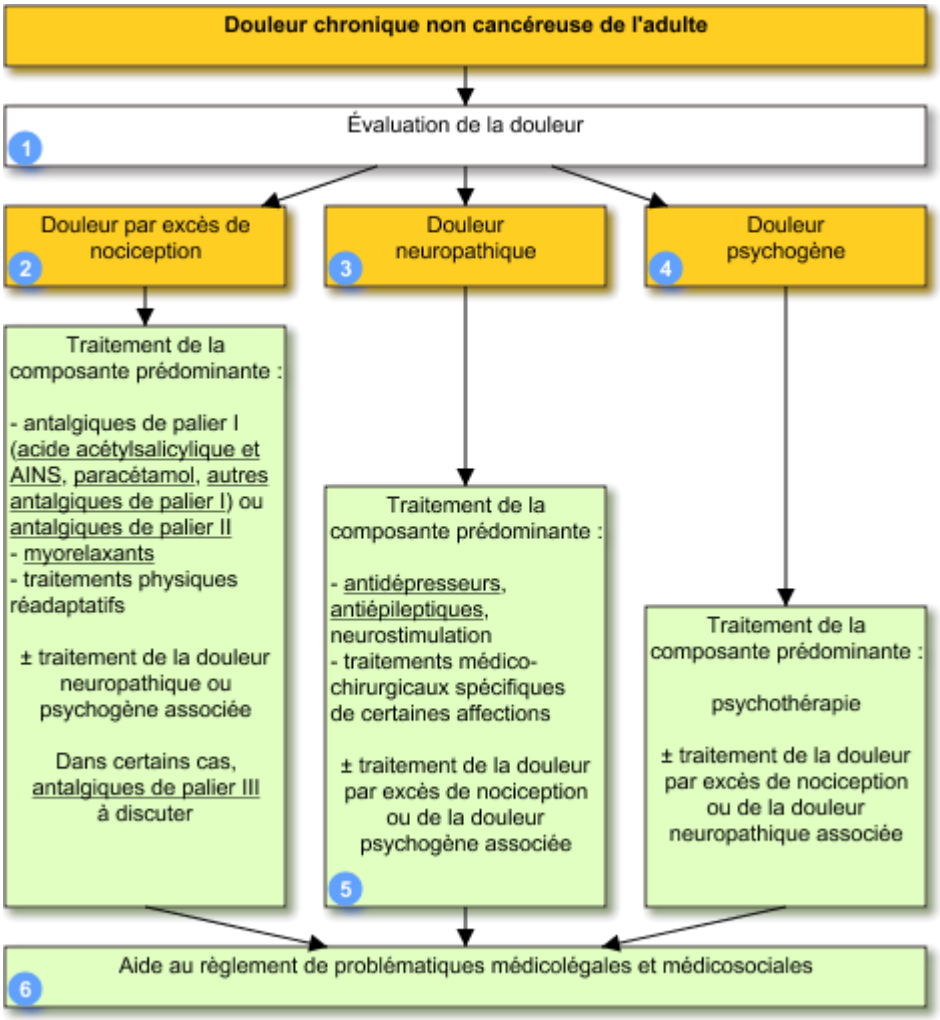
Les antalgiques de palier I sont indiqués en 1re intention pour les douleurs d'intensité légère à modérée.

Les antalgiques de palier II, ou opioïdes faibles, sont indiqués dans le traitement des douleurs modérées à sévères et ne répondant pas, ou insuffisamment, aux antalgiques de palier I aux doses maximales tolérées.

Les antalgiques de palier III, ou opioïdes forts, sont indiqués en cas d'antalgie insuffisante aux doses maximales autorisées d'antalgiques de palier II.

Les douleurs viscérales, secondaires à une mise en tension des parois des organes creux (coliques néphrétique, hépatique ou douleur intestinale), répondent parfois aux antalgiques de palier I par voie parentérale et aux antispasmodiques. L'utilisation des antalgiques opioïdes doit prendre en compte le fait qu'ils augmentent la distension des fibres longitudinales, freinent le péristaltisme et majorent le tonus sphinctérien.

Douleur chronique non cancéreuse de l'adulte



Évaluation de la douleur

L'anamnèse, l'examen clinique et si besoin des examens complémentaires permettent de préciser le (les) mécanisme(s) physiopathologique(s) de la douleur, son intensité et son retentissement sur le patient et ses proches.

Douleurs par excès de nociception

Elles sont souvent associées à des maladies chroniques évolutives. Les antalgiques de paliers I et II sont utilisés en 1re intention. Les AINS sont utilisés à des doses antalgiques et anti-inflammatoires. Les antalgiques de palier III entraînent un risque de dépendance au long cours, et nécessitent la mise en place d'un contrat de traitement.

En pratique, toute instauration de traitement doit être précédée d'un « contrat thérapeutique » entre le prescripteur et le patient. Il doit être admis que le but du traitement est d'apporter un soulagement significatif et de permettre une reprise des activités sociales, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie. Les doses prescrites doivent être respectées et toute survenue de tolérance ou tout manque d'efficacité doivent entraîner une réévaluation de l'intérêt du traitement.

Douleurs neuropathiques (voir Cas particuliers)

Elles sont secondaires à une lésion du système nerveux central ou périphérique. Le diagnostic repose sur des caractéristiques cliniques : topographie neurologique, troubles de la sensibilité associés, fond douloureux permanent avec des crises paroxystiques, aggravation de la douleur par des facteurs psychoaffectifs.

La prise en charge doit être globale et peut nécessiter une approche pluridisciplinaire pour les cas rebelles.

Douleurs psychogènes (voir Cas particuliers)

Leur réalité est controversée. Un abaissement du seuil nociceptif lié à des troubles thymiques a été incriminé par certains. Pour d'autres, ces douleurs *sine materia* seraient en rapport avec la résurgence somatoforme d'anciens traumatismes physiques ou psychologiques.

L'avis d'un psychiatre peut être utile, de même que le recours à un traitement physique : kinésithérapie et rééducation à l'effort physique.

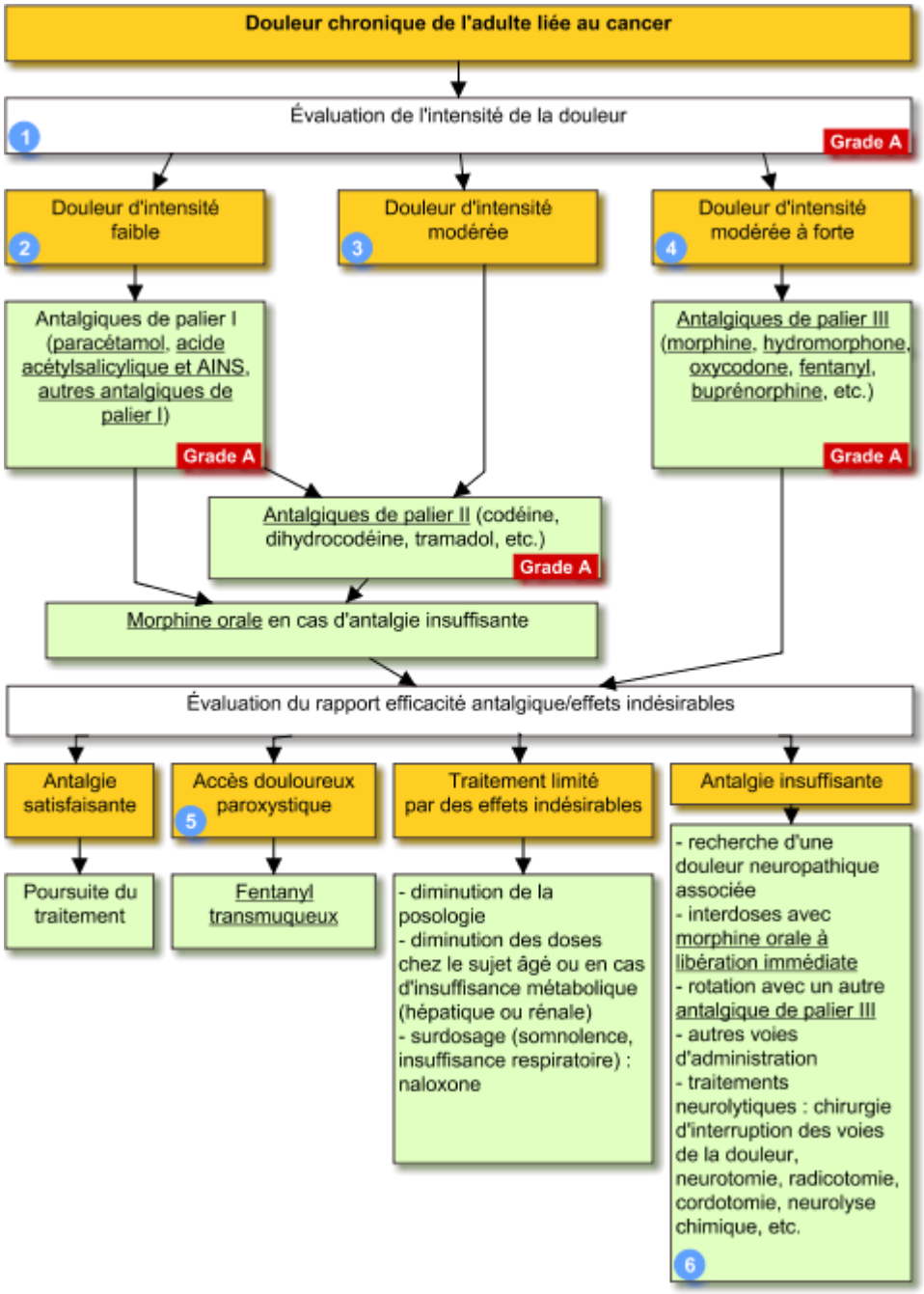
Traitement antidépresseur ou antiépileptique

Les antidépresseurs tricycliques ont fait la preuve d'une efficacité antalgique indépendante de leurs effets psychorégulateurs. L'importance de leurs effets indésirables limite fréquemment leur emploi. La duloxétine, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, est indiquée dans la douleur de la neuropathie diabétique. La gabapentine, la prégabaline, la carbamazépine et la phénytoïne, antiépileptiques, ont une AMM dans divers types de douleurs neuropathiques.

Litiges médicolégaux ou médicosociaux

Leur non-résolution est un facteur important d'échec thérapeutique.

Douleur chronique de l'adulte liée au cancer



Évaluation de l'intensité de la douleur

Elle peut être mesurée par des échelles validées (échelle visuelle analogique, échelle numérique, échelle verbale simple).

Intensité légère

Le paracétamol est le médicament de référence en raison de son rapport bénéfice/risque favorable. Les AINS à doses antalgique ou anti-inflammatoire peuvent être prescrits.

Intensité modérée

Elle doit être traitée avec des opioïdes faibles (palier II). En cas d'antalgie insuffisante, le passage au palier des opioïdes forts (palier III) doit être effectué sans retard.

Intensité modérée à forte

Elle doit être traitée par des opioïdes forts (palier III).

La morphine orale est le traitement de référence des douleurs cancéreuses. La posologie efficace utile doit être définie par titration. Le traitement ne doit jamais être arrêté brutalement (risque de syndrome de sevrage). Les risques de dépendance et d'accoutumance ne doivent pas être un facteur limitant sa prescription.

Le passage à un autre opioïde fort nécessite de se référer au tableau des coefficients d'équianalgésie.

Analgésiques	Équivalents posologiques	Rapport d'analgésie
Codéine	60 mg = 10 mg de morphine orale	1/6
Tramadol	50 mg = 10 mg de morphine orale	1/5

Morphine orale	référence étalon	1
Morphine intraveineuse	3,3 mg = 10 mg de morphine orale	3
Morphine sous-cutanée	5 mg = 10 mg de morphine orale	2
Hydromorphone	4 mg = 30 mg de morphine orale	7,5
Buprénorphine	0,2 mg = 6 mg de morphine orale	30
Nalbuphine (sous-cutanée)	5 mg = 10 mg de morphine orale	2
Fentanyl transdermique	25 µg/h = 60 mg de morphine orale par jour	100 à 150
Oxycodone orale	10 mg = 20 mg de morphine orale	2

L'association d'un opioïde pur à un opioïde agoniste partiel et à un agoniste-antagoniste est contre-indiquée.

La prescription des opioïdes forts doit être rédigée en toutes lettres sur ordonnance sécurisée mentionnant : posologie par prise, nombre de prises quotidiennes et durée du traitement, fixée légalement à une période maximale de 28 jours pour les formes orales et de 7 jours pour les formes injectables, sauf en cas d'utilisation d'un système actif de perfusion (28 jours).

Accès douloureux paroxystiques (ADP)

Des ADP transitoires et spontanés peuvent survenir malgré un traitement de fond par opioïdes à posologie stable pendant au moins une semaine. Ils surviennent sans lien avec la dose ni avec le rythme, et doivent donc être distingués des accès douloureux survenant en fin de dose. Le paroxysme est atteint en moins de 3 minutes et la douleur dure généralement plus de 30 minutes. Le fentanyl par voie transmuqueuse est un traitement efficace des ADP.

Antalgie insuffisante

Réévaluer les mécanismes physiopathologiques, à la recherche d'une douleur neuropathique. Ces douleurs répondent habituellement mal aux opiacés et nécessitent un traitement spécifique (psychotropes, antidépresseurs ou anticomitiaux), plus rarement le recours aux techniques chirurgicales.

Cas particuliers

Douleur chez le sujet âgé de plus de 75 ans

La prise en charge de la douleur s'impose évidemment avec les mêmes exigences que chez un adulte plus jeune. Il convient cependant de prendre en compte les particularités usuelles de cette population et les effets indésirables de certains médicaments de l'antalgie. Lire Médicaments et personnes âgées.

Les AINS exposent à un risque d'insuffisance rénale et d'hémorragie digestive à redouter particulièrement chez les personnes âgées.

Les antalgiques opiacés exposent à un risque de somnolence ou de confusion. Il convient lors de toute prescription d'opiacé (en dehors des conditions de l'urgence) de prendre en compte la variabilité de la susceptibilité individuelle. En pratique, il est recommandé de faire une « titration » : la dose initiale sera faible et les doses suivantes seront augmentées progressivement sous surveillance des fonctions psychiques. La dose optimale sera ainsi définie en quelques jours, par voie orale. Ce n'est que secondairement, après cette détermination, qu'un passage à la présentation « patch » pourra être discuté.

Douleurs nécessitant un traitement étiologique

Ce traitement étiologique peut primer sur le traitement antalgique classique. Par exemple :

- colchicine dans la crise de goutte,
- antimigraineux dans la migraine,
- antisécrétoire gastrique dans la douleur gastrique,
- immobilisation dans la douleur traumatique,
- toxine botulique dans les contractures douloureuses (torticolis spasmodique, etc.).

Utilisation des morphiniques dans les douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC)

Parmi les antalgiques de palier III, la morphine et le fentanyl peuvent être utilisés dans les DCNC. Leur utilisation doit obéir à une procédure de prescription et de suivi très stricte.

La décision de prescrire un morphinique dans cette situation, en cas de douleur chronique non cancéreuse persistante et rebelle aux antalgiques de niveau plus faible, doit être pesée avec soin en raison du risque d'entraîner un état de dépendance physique et/ou psychique.

Il est nécessaire de garder à l'esprit 6 points :

- La prise en charge doit être globale et la plainte du patient évaluée en tenant compte de facteurs somatiques, psychologiques et socioprofessionnels.
- La stratégie en paliers de l'OMS, préconisée pour les douleurs cancéreuses, ne s'applique qu'imparfaitement pour les DCNC.
- Les douleurs de type neuropathique réagissent de manière mal prévisible aux opioïdes.
- Il est souvent délétère de traiter par un morphinique une douleur dont le mécanisme physiopathologique est mal défini.
- Une prise en charge par un centre de la douleur est souhaitable dans ces cas.
- Les effets indésirables des morphiniques sont ceux décrits à la rubrique « antalgiques de palier III (opioïdes forts) », notamment constipation, nausées, somnolence, mais aussi « tolérance pharmacologique » (avec nécessité d'augmenter la posologie) et dépendance. Dans les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, la commission de transparence considère que les opioïdes forts peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours (échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique) dans la gonarthrose ou la coxarthrose, et exceptionnellement comme traitement de dernier recours dans la lombalgie chronique, mais qu'ils n'ont pas de place dans toutes les autres situations, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondyloarthrite (avis de la commission de la transparence, HAS, 19 mars 2014).

En pratique, toute instauration de traitement doit être précédée d'un « contrat thérapeutique » entre le prescripteur et le patient. Il doit être admis que le but du traitement est d'apporter un soulagement significatif et de permettre une reprise des activités sociales, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie. Les doses prescrites doivent être respectées et toute survenue de tolérance ou tout manque d'efficacité doivent entraîner une réévaluation de l'intérêt du traitement.

Analgésie autocontrôlée

L'analgésie autocontrôlée ou « PCA » (*Patient Controlled Analgesia*) est un système d'administration de la morphine avec pompe de perfusion permettant d'établir d'une part un débit continu programmé et d'autre part de permettre, à la demande du patient, l'autoadministration de doses supplémentaires (dans le respect d'une dose quotidienne maximale). La voie d'administration peut être sous-cutanée ou intraveineuse directe ou par cathéter central. Cette technique est utile dans le cas de douleurs chroniques, notamment en cancérologie, dans les soins palliatifs et lorsque la voie orale est inadaptée. Elle requiert une formation spécifique des soignants, des patients et des accompagnants. Les recommandations de la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP) décrivent avec précision les modalités pratiques d'utilisation, les matériels proposés et les programmes de formation des divers intervenants.

Douleurs rebelles en soins palliatifs

Le traitement antalgique est parfois d'efficacité limitée dans la prise en charge des douleurs rebelles en soins palliatifs. La relation avec le patient ne doit pas être construite dans la seule perspective d'un soulagement de la douleur par les médicaments.

Les caractéristiques de ces douleurs, les conditions d'utilisation des médicaments (éventuellement hors AMM) selon les recommandations de bon usage de l'ANSM (juin 2010), ainsi que les critères pour un suivi au domicile du patient sont détaillés dans la Reco Soins palliatifs.

Lire Soins palliatifs.

Douleurs neuropathiques

La douleur neuropathique est une douleur secondaire à une lésion neurologique du système nerveux périphérique ou central.

Le diagnostic de la douleur neuropathique est essentiellement clinique. Les examens complémentaires sont inutiles en dehors de la recherche d'une étiologie non identifiée. Une aide au diagnostic de la douleur neuropathique est apportée par le test DN4, questionnaire en 10 questions courtes qui permet de suspecter la nature neuropathique de l'affection si le score est ≥ 4/10 avec une sensibilité de 82,9 % et une spécificité de 89,9 %.

L'analyse séméiologique de cette douleur chronique retrouve :

- une douleur spontanée : parfois continue superficielle ou profonde à type de brûlure ou de sensation de froid douloureux, de sensation d'étau, de crampes, de contracture ; parfois paroxystique avec élancements brefs et intenses en coup de poignard ou des décharges électriques ;
- une douleur provoquée : par une stimulation normalement indolore comme l'effleurement de la peau, la pression ou les écarts thermiques (allodynie) ; par une réponse anormalement élevée à une stimulation douloureuse au chaud, au froid, à la piqûre (hyperalgésie). L'hyperpathie correspond à une douleur provoquée par une stimulation douloureuse ou non, parfois émotionnelle, qui s'accompagne de phénomène de sommation temporospatiale se manifestant par une douleur qui persiste après la stimulation et déborde largement la zone stimulée (syndrome thalamique) ;
- des paresthésies et dysesthésies ;
- l'examen de la sensibilité met en évidence dans la région douloureuse une hypoesthésie au tact, à la piqûre, au chaud ou froid avec une systématisation neurologique périphérique ou centrale.

Le traitement médicamenteux des douleurs neuropathiques est basé sur les antalgiques des 3 paliers, mais ceux-ci paraissent moins efficaces que dans les douleurs nociceptives. Le traitement peut alors comporter :

- Certains antiépileptiques : les gabapentinoïdes (gabapentine : douleur neuropathique périphérique, prégabaline : douleur neuropathique périphérique et centrale) ; la carbamazépine et la phénytoïne, réservées à la névralgie trigéminale, douleur neuropathique singulière. Le clonazépam est également utilisé, hors AMM, mais en raison d'un risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné, l'ANSM a décidé de soumettre ce médicament à certaines conditions de prescription et de délivrance relevant de la réglementation des stupéfiants. La mise au point « Clonazépam *per os* utilisé hors AMM : pourquoi et comment arrêter ? » (ANSM, novembre 2011) vise à aider les prescripteurs à procéder à l'arrêt du clonazépam utilisé hors AMM, notamment dans la prise en charge de la douleur.
- Certains antidépresseurs : la clomipramine, l'imipramine et l'amitriptyline ont fait preuve d'une efficacité antalgique propre en dehors de leur action antidépressive (les effets indésirables sont un facteur limitant non négligeable chez la personne âgée) ; la duloxétine (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, ou IRSNA) a obtenu une AMM pour les douleurs neuropathiques diabétiques périphériques.
- Les topiques : emplâtre médicamenteux à la lidocaïne à 5 %, d'une efficacité notable sur l'allodynie par effet protecteur mécanique associé à l'action de l'anesthésique local (l'AMM ne concerne que les douleurs post-zostériennes) ; patch de capsaïcine à 8 % réservé à l'usage hospitalier dans les structures de prise en charge des douleurs chroniques en raison de la procédure de son mode d'application.

Les traitements non médicamenteux :

- La neurostimulation peut être réalisée par voie transcutanée (*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*, ou TENS) à domicile. La location et l'achat du stimulateur bénéficient d'un remboursement par l'assurance maladie. La neurostimulation centrale est effectuée au niveau de la moelle épinière dorsolombaire ou cervicale, à l'aide d'électrodes placées en regard des cordons postérieurs, dans l'espace épidural, par voie percutanée ou par abord chirurgical à ciel ouvert. Pour les douleurs neuropathiques affectant essentiellement la face, une stimulation du cortex cérébral moteur peut être proposée à l'aide d'une électrode placée en extradural *via* un trou de trépan. Les électrodes sont reliées à un générateur extracorporel (*pace maker*) utilisé à la demande par le patient.
- La neurochirurgie d'interruption des voies de la douleur, dans le cadre des douleurs neuropathiques, ne concerne que les douleurs en rapport avec les avulsions plexiques post-traumatiques. Elle consiste en une thermocoagulation par radiofréquence d'une partie de la corne postérieure de la moelle épinière (*Dorsal Root Entry Zone*, ou DREZ).
- Les approches psychothérapeutiques : certains troubles psychologiques (anxiété, dépression) représentent des facteurs de morbidité importants. Traiter l'angoisse, le syndrome dépressif, le repli sur soi et l'ennui doit faire partie intégrante du traitement de toute douleur neuropathique. Une psychothérapie de soutien, le recours aux techniques de relaxation cognitivo-comportementales, l'hypnose sont des outils qu'il ne faut pas mésestimer.

Au total, le traitement d'une douleur neuropathique est souvent complexe en raison de sa composante multifactorielle. Sa durée varie en fonction notamment du siège de la lésion de système somatosensoriel et des solutions thérapeutiques adoptées. Les résultats sont fréquemment partiels, avec un temps de latence variable en raison de la pharmacodynamie des médicaments utilisés et de la nécessité d'une augmentation progressive des posologies pour limiter les effets indésirables. Une amélioration d'au minimum 50 % de l'intensité des douleurs et de la qualité de vie représente toutefois un objectif réaliste.

Neuroalgodystrophie

Une neuroalgodystrophie, ou syndrome douloureux régional complexe de localisation ostéoarticulaire, peut se rencontrer, le plus souvent après un traumatisme, mais parfois en l'absence de tout événement favorisant. On retrouve fréquemment un contexte psychologique favorisant. Le tableau associe des douleurs intenses, en particulier des brûlures, à des anomalies de la sensibilité, des signes d'hyperactivité sympathique, des signes dystrophiques. Le diagnostic peut être confirmé par une scintigraphie au technetium. La radiographie montre, tardivement, divers aspects de déminéralisation.

Douleurs musculotendinoligamentaires

Elles sont souvent liées à l'activité physique et sportive (tendinite) ou à des traumatismes.

Le traitement local par anti-inflammatoires et/ou révulsifs peut être utile. Certains médicaments disposent d'une indication d'AMM dans les douleurs d'origine tendinoligamentaire, la traumatologie bénigne (entorse, contusion) et, parfois, les poussées douloureuses de l'arthrose du genou.

Fibromyalgie

La fibromyalgie est une maladie de nosologie incertaine caractérisée par des douleurs chroniques diffuses et un seuil douloureux abaissé.

Les symptômes associés les plus fréquents sont la dépression, l'anxiété, l'asthénie, les troubles du sommeil, les céphalées, les douleurs abdominales.

Aucun traitement médicamenteux n'a aujourd'hui d'indication spécifique dans la fibromyalgie. Toutefois, l'Eular (2007) propose l'utilisation des antalgiques (paracétamol, morphiniques faibles), des antidépresseurs, du tropisétron, du pramipexole et de la prégabaline.

Les traitements non médicamenteux, pour certains experts, comprennent bains chauds, exercice, thérapie cognitive, relaxation.

Suivi et adaptation du traitement

Tableau d'équianalgésie opioïdes/morphine orale

Analgésiques	Équivalents posologiques	Rapport d'analgésie
Codéine	60 mg = 10 mg de morphine orale	1/6
Tramadol	50 mg = 10 mg de morphine orale	1/5
Morphine orale	référence étalon	1
Morphine intraveineuse	3,3 mg = 10 mg de morphine orale	3
Morphine sous-cutanée	5 mg = 10 mg de morphine orale	2
Hydromorphone	4 mg = 30 mg de morphine orale	7,5
Buprénorphine	0,2 mg = 6 mg de morphine orale	30
Nalbuphine (sous-cutanée)	5 mg = 10 mg de morphine orale	2
Fentanyl transdermique	25 µg/h = 60 mg de morphine orale par jour	100 à 150
Oxycodone orale	10 mg = 20 mg de morphine orale	2

Modalités de prescription dans les douleurs chroniques

Dans les douleurs chroniques, les traitements antalgiques doivent être administrés à heures fixes (en fonction de l'horaire des douleurs et de la durée de l'effet antalgique), de manière à éviter l'anxiété de la reprise douloureuse, facteur de mauvaise adaptation posologique et de passage à la chronicité.

Le schéma et les horaires seront définis tous les 2 ou 3 jours à la suite d'une réévaluation de l'efficacité.

Conseils aux patients

Quelle que soit sa cause et qu'elle débouche ou non sur une plainte, la douleur est une expérience intime et subjective qui doit être prise en compte et soulagée : la loi de mars 2004 sur les relations entre les patients, leurs proches et le corps médical stipule que « ne pas souffrir est un droit ».

Tout patient confronté à la douleur et toute personne confrontée à la douleur d'un proche doivent être par conséquent entendus et pouvoir bénéficier d'une évaluation préthérapeutique précise de cette douleur (siège, nature, rythme, facteurs favorisants, retentissement sur la qualité de vie, efficacité des traitements, etc.). Différentes échelles adaptées à la situation du patient (dont la plus fréquemment utilisée est l'échelle visuelle analogique) peuvent aider à caractériser la douleur et guider sa prise en charge.

L'enquête sur les causes de la douleur ne doit en aucun cas retarder la mise en route du traitement antalgique, le traitement de la cause pouvant si nécessaire être mis en route ultérieurement.

Qu'elles soient d'ordre social, culturel ou religieux, les éventuelles réticences du patient ou de ses proches à la prise en charge de la douleur doivent être entendues et, dans la mesure du possible, dépassées grâce à des explications adaptées. La douleur, qui peut être un symptôme utile au diagnostic au stade d'apparition d'une maladie, n'est en aucun cas un marqueur d'évolutivité pertinent de cette maladie et rien ne justifie médicalement de la « respecter ».

Une prise en charge de la douleur trop tardive ou insuffisante favorise la survenue et l'installation de douleurs chroniques, il peut être utile de rappeler aux patients qu'il doit signaler sans délai l'apparition ou l'aggravation de la douleur.

La prise en charge de la douleur représente un aspect primordial de la qualité de vie pour les patients atteints de cancer, particulièrement. Bien en expliquer les mécanismes, l'absence de lien entre son intensité et la gravité de la maladie, etc., est d'une aide précieuse pour les patients. L'INCa a publié une Fiche repère, La douleur en cancérologie (juin 2010), à laquelle il est utile de se reporter.

Les possibles effets indésirables d'un traitement antalgique doivent être signalés au patient lors de sa prescription (troubles digestifs, troubles de l'équilibre, somnolence, constipation, etc.) et faire l'objet si nécessaire de prescriptions préventives (coprescription de dérivés opiacés et de laxatifs).

Les douleurs induites par les examens médicaux et les soins doivent faire l'objet d'une prévention.

Traitements

Médicaments cités dans les références

Antalgiques

Les antalgiques usuels ont été classés par l'OMS selon leur efficacité et leur nature en « paliers ». Palier I : médicaments non opioïdes tels paracétamol, aspirine et autres AINS pour des douleurs d'intensité légère ; palier II : médicaments opioïdes faibles pour des douleurs d'intensité modérée ; palier III : médicaments opioïdes forts pour des douleurs modérées à fortes.

Paracétamol, antalgique de palier I

Le **paracétamol, antalgique de palier I**, est l'antalgique de référence à prescrire en 1re intention en raison de son rapport efficacité/risque favorable.

poso La dose de paracétamol par voie orale ou par voie intraveineuse est de 1 g par prise, 3 fois par jour (au maximum 4 fois). Un intervalle de 4 heures minimum doit être respecté entre 2 prises successives. Il est recommandé de réduire la posologie en cas de poids < 50 kg, de dénutrition, de lésions hépatiques préexistantes ou d'insuffisance rénale.

Aux doses thérapeutiques, le paracétamol a une excellente tolérance, en particulier digestive. De rares manifestations cutanées allergiques et d'exceptionnelles thrombopénies sont possibles. Le paracétamol est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique.

Il convient de sensibiliser le patient au respect de la posologie maximale prescrite, en l'informant du risque de toxicité hépatique en cas de surdosage. L'intoxication aiguë par un surdosage de paracétamol est responsable d'une cytolyse hépatique, observée avec une prise unitaire > 10 g chez l'adulte, ordre de grandeur pouvant varier selon la susceptibilité des patients (augmentée en cas de dénutrition, alcoolisme, grossesse, association avec des médicaments inducteurs enzymatiques, etc.). Le risque de cytolyse est diminué par un traitement spécifique précoce par la N-acétylcystéine.

Les intoxications iatrogènes s'expliquent par la multiplicité des conditionnements qui favorisent l'utilisation simultanée de plusieurs médicaments contenant du paracétamol. Le patient doit en être informé.

En cas de traitement associé par les antivitamines K, si la dose de paracétamol est maximale (4 g/j) pendant au moins 4 jours, une augmentation du risque hémorragique justifie un contrôle plus rapproché de l'INR et une éventuelle adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Le paracétamol peut également s'administrer en perfusion intraveineuse. La rapidité d'action de la forme IV en fait un traitement antalgique de 1re intention dans les douleurs aiguës, notamment périopératoires.

paracétamol

ALGODOL 500 mg cp
CLARADOL 500 mg cp efferv séc
CLARADOL 500 mg cp séc
DAFALGAN 1 g cp efferv
DAFALGAN 1 g cp pellic
DAFALGAN 500 mg cp
DAFALGAN 500 mg cp efferv séc
DAFALGAN 500 mg gél
DAFALGAN 600 mg suppos
DAFALGANHOP 1 g cp efferv
DOLIPRANE 1000 mg cp
DOLIPRANE 1000 mg cp efferv séc
DOLIPRANE 1000 mg gél
DOLIPRANE 1000 mg pdre p sol buv
DOLIPRANE 1000 mg suppos adulte
DOLIPRANE 500 mg cp
DOLIPRANE 500 mg cp efferv
DOLIPRANE 500 mg gél
DOLIPRANE 500 mg pdre p sol buv
DOLIPRANECAPS 1000 mg gél
DOLIPRANEORODOZ 500 mg cp orodispers
DOLIPRANETABS 1000 mg cp pellic séc
DOLIPRANETABS 500 mg cp pellic séc
DOLKO 1 g cp séc
DOLKO 500 mg cp séc
DOLKO 500 mg pdre p sol buv
EFFERALGAN 1 g cp pellic
EFFERALGAN 1 g glé en sachet cappuccino
EFFERALGAN 500 mg cp orodispers
EFFERALGAN 500 mg glé en sachet vanille-fraise
EFFERALGANMED 1 g cp efferv
EFFERALGANMED 500 mg cp
EFFERALGANMED 500 mg cp efferv séc
GELUPRANE 500 mg gél
PANADOL 500 mg cp pellic séc
PARACETAMOL ACTAVIS 10 mg/ml sol p perf
PARACETAMOL AHCL 1 g cp efferv
PARACETAMOL ALMUS 1 g cp
PARACETAMOL ALMUS 500 mg cp
PARACETAMOL ALTER 1 g cp
PARACETAMOL ARROW 1 g cp
PARACETAMOL ARROW 1 g cp efferv séc
PARACETAMOL ARROW 1000 mg pdre p sol buv en sachet-dose
PARACETAMOL ARROW 500 mg pdre p sol buv en sachet-dose
PARACETAMOL ARROW 500 mg cp
PARACETAMOL ARROW 500 mg cp efferv
PARACETAMOL ARROW 500 mg gél
PARACETAMOL ARROW CONSEIL 500 mg cp
PARACETAMOL B BRAUN 10 mg/ml sol p perf
PARACETAMOL BIOGARAN 1 g cp
PARACETAMOL BIOGARAN 1 g cp efferv séc
PARACETAMOL BIOGARAN 1000 mg pdre p sol buv en sachet-dose

PARACETAMOL BIOGARAN 500 mg cp
PARACETAMOL BIOGARAN 500 mg cp efferv
PARACETAMOL BIOGARAN 500 mg gél
PARACETAMOL BIOGARAN 500 mg pdre p sol buv en sachet-dose
PARACETAMOL CRISTERS 1 g cp séc
PARACETAMOL CRISTERS 500 mg cp
PARACETAMOL CRISTERS 500 mg gél
PARACETAMOL EG 1 g cp
PARACETAMOL EG 1000 mg cp efferv séc
PARACETAMOL EG 500 mg cp efferv
PARACETAMOL EG 500 mg gél
PARACETAMOL EG LABO 500 mg cp
PARACETAMOL GNR 1 g cp efferv séc
PARACETAMOL GNR 500 mg cp efferv
PARACETAMOL ISOMED 1000 mg cp
PARACETAMOL ISOMED 500 mg cp séc
PARACETAMOL KABI 10 mg/ml sol p perf
PARACETAMOL MACOPHARMA 10 mg/ml sol p perf
PARACETAMOL MYLAN 1 g cp séc
PARACETAMOL MYLAN 1000 mg cp efferv séc
PARACETAMOL MYLAN 500 mg cp
PARACETAMOL MYLAN 500 mg cp efferv
PARACETAMOL MYLAN 500 mg gél
PARACETAMOL PANPHARMA 10 mg/ml sol p perf
PARACETAMOL RANBAXY 500 mg gél
PARACETAMOL RATIOPHARM 500 mg cp séc
PARACETAMOL RATIOPHARM 500 mg gél
PARACETAMOL RENAUDIN 10 mg/ml sol p perf
PARACETAMOL RPG 1 g cp séc
PARACETAMOL SANDOZ 1 g cp séc
PARACETAMOL SANDOZ 500 mg cp
PARACETAMOL SANDOZ 500 mg gél
PARACETAMOL SANDOZ CONSEIL 500 mg cp
PARACETAMOL TEVA 1 g cp
PARACETAMOL TEVA 500 mg cp
PARACETAMOL TEVA 500 mg gél
PARACETAMOL TEVA CONSEIL 500 mg cp
PARACETAMOL TEVA SANTE 1000 mg cp efferv séc
PARACETAMOL TEVA SANTE 500 mg cp efferv
PARACETAMOL ZENTIVA 1000 mg cp
PARACETAMOL ZENTIVA 1000 mg cp efferv séc
PARACETAMOL ZENTIVA 500 mg cp
PARACETAMOL ZENTIVA 500 mg cp
PARACETAMOL ZYDUS 1 g cp
PARACETAMOL ZYDUS 500 mg cp
PARACETAMOL ZYDUS 500 mg gél
PARALYOC 500 mg lyoph oral
PERFALGAN 10 mg/ml sol p perf

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**, dont l'acide acétylsalicylique, antalgiques de palier I, doivent être prescrits à une posologie permettant de minimiser les complications digestives.

poso L'acide acétylsalicylique est prescrit à des posologies inférieures à 3 g par 24 heures (posologie quotidienne maximale).

Son utilisation doit être prudente en cas d'antécédents d'ulcère, d'insuffisance rénale, d'asthme, de dispositif intra-utérin et de goutte. L'utilisation de l'aspirine, comme de tous les autres AINS, est contre-indiquée au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5e mois révolu), en raison du risque de fermeture du canal artériel, et à éviter si possible au cours des 2 premiers trimestres. La prescription des AINS nécessite le respect des mêmes précautions d'emploi et contre-indications que l'acide acétylsalicylique. Lire AINS (traitement par). Leur posologie doit être réduite chez les sujets > 70 ans ; ils ne doivent pas être associés à un autre AINS, dont l'acide acétylsalicylique, à un traitement anticoagulant, à un corticoïde, aux sels de lithium, au méthotrexate, au cisplatine.

poso Les dérivés propioniques (ibuprofène pour des doses inférieures à 1 200 mg par jour, kétoprofène pour des posologies inférieures à 300 mg par jour, naproxène pour des posologies inférieures à 660 mg par jour), le diclofénac à la posologie unitaire de 12,5 mg et l'acide méfénamique de la famille des anthraliniques à moins de 1 500 mg par jour présentent des propriétés antalgiques sans effet anti-inflammatoire majeur.

acétylsalicylate de lysine

ASPEGIC 1000 mg pdre p sol buv en sachet-dose adulte
ASPEGIC 500 mg pdre p sol buv en sachet-dose
ASPEGIC INJECTABLE 1 g pdre/solv p sol inj
ASPEGIC INJECTABLE 500 mg/5 ml pdre/solv p sol inj
HUVANOF 1000 mg pdre p sol buv en sachet-dose adulte
HUVANOF 500 mg pdre p sol buv en sachet-dose

acide acétylsalicylique

ALKA SELTZER cp efferv

ASPIRINE DU RHONE 500 mg cp
ASPIRINE DU RHONE 500 mg cp à croquer
ASPIRINE PH 8 500 mg cp gastrorésis
ASPIRINE RICHARD 500 mg cp
ASPIRINE UPSA 500 mg cp efferv
ASPIRINE UPSA TAMPONNEE EFFERVESCENTE 1000 mg cp efferv
ASPRO 320 mg cp
ASPRO 500 mg cp efferv
ASPROFLASH 500 mg cp enr

acide méfénamique

PONSTYL 250 mg gél

acide niflumique

NIFLURIL 250 mg gél

acide tiaprofénique

ACIDE TIAPROFENIQUE 100 mg cp séc GG
ACIDE TIAPROFENIQUE 200 mg cp séc GG
SURGAM 100 mg cp séc Ré
SURGAM 200 mg cp séc Ré

dexkétoprofène

ENANTYUM 25 mg glé p sol buv en sachet
KETESSE 12,5 mg cp pellic
KETESSE 25 mg cp pellic
KETESSE 25 mg glé p sol buv en sachet
KETESSE 50 mg/2 ml sol inj ou sol diluer p perf

diclofénac

VOLTARENDOLO 12,5 mg cp enr

fénoprofène

NALGESIC 300 mg cp pellic

ibuprofène

ADVIL 200 mg cp enr Ré
ADVIL 400 mg cpr enr
ADVILCAPS 200 mg caps molle
ADVILCAPS 400 mg caps molle
ADVILMED 400 mg cp enr Ré
BRUFEN 400 mg cp pellic Ré
HEMAGENE TAILLEUR 200 mg cp pellic
IBUPROFENE 200 mg cp (Gpe NUREFLEX) GG
IBUPROFENE 400 mg cp (Gpe ADVIL) GG
IBUPROFENE 400 mg cp pellic (Grpe BRUFEN) GG
IBUPROFENE ISOMED 200 mg cp enr
IBUPROFENE NEPENTHES 200 mg cp pellic
IBUPROFENE RATIOPHARM CONSEIL 200 mg cp enr
IBUPROFENE SANDOZ CONSEIL 400 mg cp pellic
INTRALGIS 200 mg cp pellic
NUREFLEX 200 mg cp enr Ré
NUREFLEX 400 mg cp enr
NUREFLEX LP 300 mg gél LP
NUROFEN 200 mg cp enr
NUROFEN 400 mg cp enr
NUROFENCAPS 400 mg caps molle
NUROFENTABS 200 mg cp orodispers
SPEDIFEN 200 mg cp
SPEDIFEN 400 mg cp pellic
SPEDIFEN 400 mg glé p sol buv en sachet-dose
SPIFEN 200 mg cp
SPIFEN 400 mg cp pellic
SPIFEN 400 mg glé p sol buv en sachet-dose
UPFEN 200 mg cp pellic

ibuprofène + lysine

IBUPROFENE MYLAN CONSEIL 400 mg cp pellic Gé
NUROFENFEM 400 mg cp pellic
NUROFENFLASH 200 mg cp pellic Ré
NUROFENFLASH 400 mg cp pellic Ré

kétoprofène

KETOPROFENE 100 mg/2 ml sol inj IM GG
KETOPROFENE MACOPHARMA 100 mg sol p perf
KETOPROFENE MACOSOL 100 mg sol p perf
KETOPROFENE MEDAC 100 mg/4 ml sol diluer p perf
PROFENID 100 mg pdre p sol inj IV
PROFENID 100 mg/2 ml sol inj IM Ré
TOPREC 25 mg cp

morniflumate
NIFLURIL 700 mg suppos adulte

naproxène
ALEVETABS 220 mg cp pellic
APRANAX 275 mg cp pellic Ré
APRANAX 550 mg cp pellic séc Ré
NAPROXENE SODIQUE 550 mg cp pellic séc GG

Autres antalgiques de palier I

Les **autres antalgiques de palier I** sont la floctafénine et le néfopam.

L'activité antalgique de la floctafénine est bonne. En raison du risque potentiel de réaction allergique, son utilisation n'est pas de 1re intention.

Le néfopam, à action centrale, est utilisé dans les douleurs aiguës. Il n'est commercialisé que sous forme injectable (IM ou IV). Ses effets indésirables, de nature atropinique, contre-indiquent son utilisation en cas de comitialité, de glaucome, de troubles urétroprostatiques et d'insuffisance coronarienne. Il est parfois administré par voie orale (hors AMM), par exemple une ampoule sur un morceau de sucre, dans les situations d'urgence.

floctafénine
IDARAC 200 mg cp

néfopam
ACUPAN sol inj Ré
NEFOPAM 20 mg/2 ml sol inj GG

Antalgiques de palier II

Les **antalgiques de palier II** regroupent des opioïdes faibles, commercialisés pour la grande majorité en association avec le paracétamol. La composition des différents médicaments est variable et il y a toujours lieu de se reporter aux doses de chaque principe actif pour prévoir l'effet antalgique.

Les propriétés antalgiques de la codéine et de la dihydrocodéine sont liées à leur biotransformation en morphine par le foie. La durée d'action de la codéine est de 5 heures. Les effets indésirables sont ceux des opioïdes, notamment la constipation, qui doit être prévenue systématiquement. La dihydrocodéine est commercialisée sous forme LP, non associée au paracétamol. Sa durée d'action est de 12 heures.

Le tramadol est un antalgique central à double action : une action opioïde et un effet monoaminergique par inhibition de la recapture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline. Pour la voie orale, il existe des formes à libération immédiate et des formes à libération prolongée. La voie IV lente est utilisée en milieu hospitalier ou en situation d'urgence. Elle est indiquée surtout dans le traitement des douleurs aiguës postopératoires. Les formes injectables sont soumises à une prescription initiale hospitalière semestrielle (renouvellement non restreint), mais peuvent être administrés par tout médecin en situation d'urgence.

Des associations fixes d'antalgique de palier I et d'antalgique de palier II sont disponibles. Elles peuvent favoriser la prise en charge de la douleur, mais présentent évidemment les effets indésirables de chacune des molécules associées.

codéine + acide acétylsalicylique + caféine
SEDASPIR cp

codéine + acide acétylsalicylique + paracétamol
NOVACETOL cp

codéine + paracétamol
ALGISEDAL cp
CLARADOL CODEINE 500 mg/20 mg cp séc
CODOLIPRANE 400 mg/20 mg cp séc adulte
CODOLIPRANE 500 mg/30 mg cp
CODOLIPRANE 500 mg/30 mg cp efferv séc
COMPRALGYL 400 mg/20 mg cp séc
DAFALGAN CODEINE cp efferv séc
DAFALGAN CODEINE cp pellic
DOLIPRANE CODEINE 400 mg/20 mg cp séc
GAOSEDAL CODEINE cp
KLIPAL CODEINE 300 mg/25 mg cp
KLIPAL CODEINE 600 mg/50 mg cp
LINDILANE 400 mg/25 mg cp
PARACETAMOL CODEINE ARROW 400 mg/20 mg cp séc
PARACETAMOL CODEINE ARROW 500 mg/30 mg cp efferv séc
PARACETAMOL CODEINE BIOGARAN 500 mg/30 mg cp efferv séc
PARACETAMOL CODEINE CRISTERS 500 mg/30 mg cp efferv séc
PARACETAMOL CODEINE EG 500 mg/30 mg cp efferv séc
PARACETAMOL CODEINE MYLAN 500 mg/30 mg cp efferv séc
PARACETAMOL CODEINE SANDOZ 500 mg/30 mg cp efferv séc
PARACETAMOL CODEINE TEVA 500 mg/30 mg cp efferv séc

codéine + paracétamol + caféine
MIGRALGINE gél
PRONTALGINE cp

dihydrocodéine
DICODIN LP 60 mg cp LP

ibuprofène + codéine
ANTARENE CODEINE 200 mg/30 mg cp pellic
ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg cp pellic

opium + paracétamol

IZALGI 500 mg/25 mg gél

opium + paracétamol + caféine

LAMALINE gél
LAMALINE suppos

tramadol

CONTRAMAL 100 mg/2 ml sol inj Ré
CONTRAMAL 100 mg/ml sol buv
CONTRAMAL 50 mg gél Ré
CONTRAMAL LP 100 mg cp LP Ré
CONTRAMAL LP 150 mg cp LP Ré
CONTRAMAL LP 200 mg cp LP Ré
MONOALGIC LP 100 mg cp LP
MONOALGIC LP 200 mg cp LP
MONOALGIC LP 300 mg cp LP
MONOCRIXO LP 100 mg gél LP une prise quotidienne
MONOCRIXO LP 150 mg gél LP une prise quotidienne
MONOCRIXO LP 200 mg gél LP une prise quotidienne
MONOTRAMAL LP 100 mg cp LP une prise quotidienne
MONOTRAMAL LP 200 mg cp LP une prise quotidienne
MONOTRAMAL LP 300 mg cp LP
TAKADOL 100 mg cp efferv séc
TOPALGIC 100 mg/2 ml sol inj en ampoule Ré
TOPALGIC 100 mg/ml sol buv
TOPALGIC 50 mg gél Ré
TOPALGIC LP 100 mg cp LP Ré
TOPALGIC LP 150 mg cp LP Ré
TOPALGIC LP 200 mg cp LP Ré
TRAMADOL 100 mg cp LP GG
TRAMADOL 150 mg cp LP GG
TRAMADOL 200 mg cp LP GG
TRAMADOL 50 mg gél GG
TRAMADOL 50 mg/ml sol inj IV (amp 2 ml) GG
ZAMUDOL LP 100 mg gél LP
ZAMUDOL LP 150 mg gél LP
ZAMUDOL LP 200 mg gél LP
ZAMUDOL LP 50 mg gél LP
ZUMALGIC 100 mg cp efferv

tramadol + paracétamol

IXPRIM 37,5 mg/325 mg cp efferv Ré
IXPRIM 37,5 mg/325 mg cp pellic Ré
TRAMADOL/PARACETAMOL 37,5 mg/325 mg cp efferv GG
TRAMADOL/PARACETAMOL 37,5 mg/325 mg cp pellic GG
ZALDIAR 37,5 mg/325 mg cp pellic Ré

Antalgiques de palier III

Les **antalgiques de palier III** (opioïdes forts) sont classés en 2 groupes : les agonistes purs (morphine, oxycodone, hydromorphone, fentanyl, péthidine) et les agonistes partiels dits aussi agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine). Ces derniers ne doivent jamais être utilisés en association avec les agonistes purs dont ils diminuent l'effet antalgique. Les antalgiques de palier III sont indiqués, en 1re intention, dans les douleurs très intenses et dans les échecs de traitement par antalgiques de palier II. Parmi les effets indésirables, la constipation est inévitable et doit être systématiquement prévenue (mesures hygiénodiététiques, laxatifs). Nausées, vomissements, somnolence, dysurie, sueurs et prurit surviennent au début du traitement et sont souvent transitoires. Le surdosage se manifeste par de la somnolence, signe d'appel précoce d'une dépression respiratoire, et une baisse de la fréquence respiratoire. Myosis extrême, hypotension, hypothermie, coma sont également observés. Le surdosage nécessite l'interruption du traitement opiacé, une oxygénothérapie, voire l'injection IV de naloxone. En utilisation prolongée, une dépendance est possible ainsi qu'un syndrome de sevrage qui doit être prévenu par une interruption par paliers dégressifs.

morphine

Parmi les agonistes purs, la **morphine** est la molécule de référence. La voie orale est à privilégier, les voies parentérales étant réservées aux situations où l'administration orale n'est pas possible. Par voie orale, il est nécessaire de déterminer la posologie individuelle (titration) pour obtenir un effet analgésique optimal avec le minimum d'effets indésirables.

poso Cette titration est réalisée de préférence avec la forme à libération immédiate, avec une dose de départ de 10 mg toutes les 4 heures. Cette dose est augmentée par paliers progressifs jusqu'au soulagement de la douleur. Après obtention d'un état stable pendant 2 à 3 jours, le recours à la morphine orale à libération progressive est préconisé.

poso Par voie sous-cutanée, la dose de morphine par 24 heures est égale à la moitié de la dose orale. L'utilisation d'une perfusion continue avec une pompe permet une administration autocontrôlée par le patient. Par voie intraveineuse, la dose de morphine par 24 heures est égale au tiers de la dose orale. En raison du risque de dépression respiratoire, cette voie est déconseillée chez les sujets n'ayant pas reçu préalablement de la morphine orale.

morphine injectable

MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 0,1 mg/ml sol inj
MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 1 mg/ml sol inj
MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 10 mg/ml sol inj
MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 20 mg/ml sol inj

MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 40 mg/ml sol inj
MORPHINE (CHLORHYDRATE) COOPER 10 mg/ml sol inj
MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 10 mg/ml sol inj
MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 20 mg/ml sol inj
MORPHINE (CHLORHYDRATE) RENAUDIN 1 mg/ml sol inj
MORPHINE (CHLORHYDRATE) RENAUDIN 10 mg/ml sol inj
MORPHINE (CHLORHYDRATE) RENAUDIN 20 mg/ml sol inj
MORPHINE (CHLORHYDRATE) RENAUDIN 40 mg/ml sol inj
MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER 1 mg/ml sol inj
MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER 50 mg/ml sol inj

morphine orale (libération immédiate)

ACTISKENAN 10 mg gél
ACTISKENAN 20 mg gél
ACTISKENAN 30 mg gél
ACTISKENAN 5 mg gél
ORAMORPH 10 mg/5 ml sol buv en récipient unidose
ORAMORPH 100 mg/5 ml sol buv en récipient unidose
ORAMORPH 20 mg/1 ml sol buv
ORAMORPH 30 mg/5 ml sol buv en récipient unidose
SEVREDOL 10 mg cp pellic séc
SEVREDOL 20 mg cp pellic séc

morphine orale (libération prolongée)

MOSCONTIN 10 mg cp enr LP
MOSCONTIN 100 mg cp enr LP
MOSCONTIN 30 mg cp enr LP
MOSCONTIN 60 mg cp enr LP
MOSCONTIN LP 200 mg cp pellic LP
SKENAN LP 10 mg gél (µgle LP)
SKENAN LP 100 mg gél (µgle LP)
SKENAN LP 200 mg gél (µgle LP)
SKENAN LP 30 mg gél (µgle LP)
SKENAN LP 60 mg gél (µgle LP)

fentanyl par voie injectable et fentanyl par voie transdermique

Le **fentanyl par voie injectable et le fentanyl par voie transdermique**, agonistes morphiniques, sont utilisés dans le traitement des douleurs chroniques sévères. Les dispositifs transdermiques permettent une libération du principe actif pendant 72 heures ; le fentanyl injectable s'administre par voie IV ou péridurale.

fentanyl injectable

FENTANYL 100 µg/2 ml sol inj (amp 2 ml) GG
FENTANYL 500 µg/10 ml sol inj (amp 10 ml) GG
FENTANYL JANSSEN 100 µg/2 ml sol inj Ré
FENTANYL JANSSEN 500 µg/10 ml sol inj Ré
FENTANYL MYLAN 100 µg/2 ml sol inj en ampoule
FENTANYL MYLAN 500 µg sol inj en ampoule

fentanyl transdermique

DUROGESIC 100 µg/h disp transderm Ré
DUROGESIC 12 µg/h disp transderm Ré
DUROGESIC 25 µg/h disp transderm Ré
DUROGESIC 50 µg/h disp transderm Ré
DUROGESIC 75 µg/h disp transderm Ré
FENTANYL 100 µg/h disp transderm GG
FENTANYL 12 µg/h disp transderm GG
FENTANYL 25 µg/h disp transderm GG
FENTANYL 50 µg/h disp transderm GG
FENTANYL 75 µg/h disp transderm GG

fentanyl par voie transmuqueuse

Le **fentanyl par voie transmuqueuse** est un traitement efficace des accès douloureux paroxystiques survenant chez des patients bien contrôlés par un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. L'effet est rapide. Il convient d'attendre au moins 2 à 4 heures, selon le médicament utilisé, avant de traiter un nouvel accès paroxystique et la survenue de plus de 4 accès par jour nécessite une adaptation du traitement de fond qui doit, bien sûr, toujours être maintenu. Le choix parmi les médicaments à base de fentanyl par voie transmuqueuse se fait en fonction du mode d'administration (comprimé avec applicateur buccal, comprimé sublingual, comprimé gingival, solution pour pulvérisation nasale et film orodispersible), en accord avec le patient et en tenant compte des affections éventuellement associées. Aucune de ces spécialités n'a démontré un avantage clinique par rapport aux autres. Le traitement doit commencer par la plus faible dose du médicament choisi, puis la titration se fait sous étroite surveillance cardiorespiratoire, selon des modalités de titration qui figurent dans la fiche de bon usage du médicament : « Les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer », HAS, juillet 2014.

Le fentanyl expose notamment, comme tous les morphiniques, à un risque de dépression respiratoire grave.

Les effets indésirables, en particulier les réactions locales, et les risques de mésusage liés à l'administration du fentanyl par voie transmuqueuse ont fait l'objet d'une mise en garde (point d'information, ANSM, septembre 2013).

fentanyl transmuqueux

ABSTRAL 100 µg cp subling
ABSTRAL 200 µg cp subling
ABSTRAL 300 µg cp subling
ABSTRAL 400 µg cp subling
ABSTRAL 600 µg cp subling
ABSTRAL 800 µg cp subling
ACTIQ 1200 µg cp avec applicateur buccal
ACTIQ 1600 µg cp avec applicateur buccal
ACTIQ 200 µg cp avec applicateur buccal
ACTIQ 400 µg cp avec applicateur buccal
ACTIQ 600 µg cp avec applicateur buccal
ACTIQ 800 µg cp avec applicateur buccal
BREAKYL 1200 µg film orodispers
BREAKYL 200 µg film orodispers
BREAKYL 400 µg film orodispers
BREAKYL 600 µg film orodispers
BREAKYL 800 µg film orodispers
EFFENTORA 100 µg cp gingiv
EFFENTORA 200 µg cp gingiv
EFFENTORA 400 µg cp gingiv
EFFENTORA 600 µg cp gingiv
EFFENTORA 800 µg cp gingiv
INSTANYL 100 µg sol p pulv nasal en récipient unidose
INSTANYL 100 µg/dose sol p pulv nasal
INSTANYL 200 µg sol p pulv nasal en récipient unidose
INSTANYL 200 µg/dose sol p pulv nasal
INSTANYL 50 µg sol p pulv nasal en récipient unidose
INSTANYL 50 µg/dose sol p pulv nasal
PECFENT 100 µg/pulvérisation sol p pulv nasal
PECFENT 400 µg/pulvérisation sol p pulv nasal
RECIVIT 133 µg cp subling
RECIVIT 267 µg cp subling
RECIVIT 400 µg cp subling
RECIVIT 533 µg cp subling
RECIVIT 67 µg cp subling
RECIVIT 800 µg cp subling

hydromorphone

L'**hydromorphone** a une durée d'action de 12 heures et est indiquée dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou intolérance aux opioïdes forts dont la morphine.

hydromorphone

SOPHIDONE LP 16 mg gél LP
SOPHIDONE LP 24 mg gél LP
SOPHIDONE LP 4 mg gél LP
SOPHIDONE LP 8 mg gél LP

oxycodone

L'**oxycodone** est indiquée dans le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier les douleurs d'origine cancéreuse. Les formes orales à libération prolongée (LP) ont une durée d'action de 12 heures. Les formes orales à libération immédiate s'administrent toutes les 4 à 6 heures.

oxycodone

OXYCODONE 10 mg cp LP GG
OXYCODONE 20 mg cp LP GG
OXYCODONE 40 mg cp LP GG
OXYCODONE 5 mg cp LP GG
OXYCODONE 80 mg cp LP GG
OXYCONTIN LP 10 mg cp pellic LP Ré
OXYCONTIN LP 120 mg cp pellic LP
OXYCONTIN LP 15 mg cp pellic LP Ré
OXYCONTIN LP 20 mg cp pellic LP Ré
OXYCONTIN LP 30 mg cp pellic LP Ré
OXYCONTIN LP 40 mg cp pellic LP Ré
OXYCONTIN LP 5 mg cp pellic LP Ré
OXYCONTIN LP 60 mg cp pellic LP Ré
OXYCONTIN LP 80 mg cp pellic LP Ré
OXYNORM 10 mg gél
OXYNORM 10 mg/ml sol buv
OXYNORM 10 mg/ml sol inj
OXYNORM 20 mg gél
OXYNORM 5 mg gél
OXYNORM 50 mg/ml sol inj
OXYNORMORO 10 mg cp orodispers

OXYNORMORO 20 mg cp orodispers
OXYNORMORO 5 mg cp orodispers

buprénorphine

La **buprénorphine** est un agoniste partiel (dit aussi agoniste-antagoniste), 30 fois plus puissant que la morphine. Son principal avantage est son administration sublinguale, en 2 à 3 prises par 24 heures. La forme IV est réservée à l'usage hospitalier.

buprénorphine
TEMGESIC 0,2 mg cp subling
TEMGESIC 0,3 mg/ml sol inj

nalbuphine

La **nalbuphine** est un agoniste partiel (dit aussi agoniste-antagoniste), 2 fois plus puissant que la morphine orale. Elle n'est disponible que sous forme injectable. Sa durée d'action de 2 à 4 heures en fait un antalgique utile dans le traitement des douleurs aiguës.

nalbuphine
NALBUPHINE 20 mg/2 ml sol inj IM/IV/SC GG
NALBUPHINE SERB 20 mg/2 ml sol inj

péthidine

La **péthidine** est un agoniste pur, d'action analgésique 5 à 10 fois plus faible que celle de la morphine.

péthidine
PETHIDINE 50 mg/ml sol inj GG

Anesthésiques locaux

Anesthésiques locaux utilisés dans le traitement des douleurs chroniques

Les **anesthésiques locaux utilisés dans le traitement des douleurs chroniques** d'origine nociceptive ou neurogène agissent par l'interruption des influx au niveau des voies de conduction, réalisant une paralysie sensitivomotrice réversible. Certaines formes injectables sont réservées à l'usage hospitalier. La lidocaïne, sous forme d'emplâtre, est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques post-zostériennes.

Anesthésique local sous forme d'emplâtre, la lidocaïne est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques post-zostériennes. Il s'agit d'un traitement de 1re intention, notamment chez le sujet âgé (synthèse d'avis de la commission de la transparence, HAS, octobre 2010).

Certains anesthésiques locaux sous forme injectable sont également utilisés dans les douleurs périopératoires.

bupivacaïne
BUPIVACAINE MYLAN 2,5 mg/ml sol inj en flacon
BUPIVACAINE MYLAN 5 mg/ml sol inj en flacon

bupivacaïne + adrénaline
BUPIVACAINE/ADRENALINE 100 mg/0,100 mg sol inj (fl 20 ml) GG

lévobupivacaïne
CHIROCAINE 0,625 mg/ml sol p perf Ré
CHIROCAINE 1,25 mg/ml sol p perf Ré
CHIROCAINE 2,5 mg/ml sol inj ou sol diluer p perf Ré
CHIROCAINE 5 mg/ml sol inj ou sol diluer p perf Ré

lidocaïne
LIDOCAINE 10 mg sol inj GG
LIDOCAINE 2 % sol inj GG
LIDOCAINE 5 mg/ml sol inj GG
LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml sol inj en ampoule
MESOCAINE 25 mg/5 ml sol inj
MESOCAINE 50 mg/5 ml sol inj
XYLOCAINE 10 mg/ml sans conservateur sol inj Ré
XYLOCAINE 20 mg/ml sans conservateur sol inj Ré
XYLOCAINE 5 mg/ml sans conservateur sol inj Ré

lidocaïne + adrénaline
LIDOCAINE/ADRENALINE 10 ng/0,005 ng/ml sol inj GG
LIDOCAINE/ADRENALINE 20 ng/0,005 ng/ml sol inj GG
XYLOCAINE 10 mg/ml ADRENALINE 0,005 mg/ml sol inj Ré
XYLOCAINE 20 mg/ml ADRENALINE 0,005 mg/ml sol inj Ré

mépivacaïne
CARBOCAINE 10 mg/ml sol inj
CARBOCAINE 20 mg/ml sol inj
MEPIVACAINE B. BRAUN 10 mg/ml sol inj
MEPIVACAINE B. BRAUN 20 mg/ml sol inj

procaïne
CHLORHYDRATE DE PROCAINE BIOSTABILEX 20 mg/ml sol inj
PROCAINE CHLORHYDRATE LAVOISIER 10 mg/ml sol inj
PROCAINE CHLORHYDRATE LAVOISIER 20 mg/ml sol inj

ropivacaïne

NAROPEINE 10 mg/ml sol inj Ré
NAROPEINE 2 mg/ml sol inj en ampoule Ré
NAROPEINE 2 mg/ml sol inj en poche Ré
NAROPEINE 7,5 mg/ml sol inj Ré
ROPIVACAINE 10 mg/ml sol inj amp GG
ROPIVACAINE 2 mg/ml sol inj amp GG
ROPIVACAINE 2 mg/ml sol inj poche GG
ROPIVACAINE 7,5 mg/ml sol inj amp GG

Anesthésiques locaux utilisés dans le traitement et la prévention des douleurs aiguës

Les **anesthésiques locaux utilisés dans le traitement et la prévention des douleurs aiguës** sont utiles notamment pour prévenir les douleurs liées aux soins ou aux gestes invasifs. Ils agissent par l'interruption des influx au niveau des voies de conduction. Ils existent sous forme de topiques : crème, solution pour application locale et patch. Leurs modalités d'administration avant l'acte thérapeutique doivent prendre en compte le délai d'action de chaque médicament.

lidocaïne
XYLOCAINE NEBULISEUR 5 % sol p pulv bucc

lidocaïne + naphazoline
XYLOCAINE NAPHAZOLINE 5 % sol p appl loc

lidocaïne + prilocaïne
EMLA 5 % crème Ré
EMLAPATCH 5 % pans médic Ré
LIDOCAINE/PRILOCAINE 2,5 %/2,5 % crème GG
LIDOCAINE/PRILOCAINE 2,5 %/2,5 % pansement GG

lidocaïne + tétracaïne
PLIAGLIS 70 mg/70 mg crème

Traitements spécifiques des douleurs neuropathiques

Antiépileptiques

Les **antiépileptiques**, principalement utilisés pour réduire les accès névralgiques, présentent aussi une certaine efficacité sur la douleur de fond. La remarquable efficacité de la carbamazépine sur la névralgie du trijumeau lui confère une fonction de test diagnostique. Ses nombreux effets indésirables, dont le risque rare mais grave de nécrolyse épidermique toxique (NET), imposant l'arrêt immédiat et définitif de ce traitement, ainsi que ses multiples interactions médicamenteuses, limitent toutefois son utilisation pour des indications autres que la névralgie du trijumeau.

La phénytoïne dispose d'une AMM dans la névralgie du trijumeau mais la survenue de vertiges, de troubles cognitifs et d'interactions médicamenteuses en limite l'emploi. Elle expose également au risque de NET qui impose l'arrêt immédiat et définitif de ce traitement.

Le valproate de sodium présente moins d'effets secondaires (hors AMM). Bien entendu, en raison du risque élevé de malformations dans 10 % des cas et de troubles graves du développement (30 à 40 %) chez les enfants exposés *in utero* (ANSM, décembre 2014), il convient de respecter les restrictions d'utilisation du valproate de sodium chez les femmes en âge de procréer, ainsi que le renforcement des conditions de prescription (accord de soin obligatoire). L'association du valproate de sodium avec les autres anticomitiaux nécessite le respect de règles strictes. La gabapentine est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique et la névralgie postzostérienne chez l'adulte. La prégabaline est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales de l'adulte.

carbamazépine
CARBAMAZEPINE LP 200 mg cp séc GG
CARBAMAZEPINE LP 400 mg cp GG
TEGRETOL 20 mg/ml susp buv
TEGRETOL 200 mg cp séc Ré
TEGRETOL LP 200 mg cp pellic séc LP Ré
TEGRETOL LP 400 mg cp pellic séc LP Ré

gabapentine
GABAPENTINE 100 mg gél GG
GABAPENTINE 300 mg gél GG
GABAPENTINE 400 mg gél GG
GABAPENTINE 600 mg cp pellic GG
GABAPENTINE 800 mg cp pellic GG
GABAPENTINE PFIZER 300 mg gél
NEURONTIN 100 mg gél Ré
NEURONTIN 300 mg gél Ré
NEURONTIN 400 mg gél Ré
NEURONTIN 600 mg cp pellic Ré
NEURONTIN 800 mg cp pellic Ré

phénytoïne
DI-HYDAN 100 mg cp séc
DIPHANTOINE 100 mg cp (remplace DI-HYDAN 100 mg cp séc, en rupture de stock)

prégabaline
LYRICA 100 mg gél
LYRICA 150 mg gél
LYRICA 20 mg/ml sol buv
LYRICA 200 mg gél

LYRICA 25 mg gél
LYRICA 300 mg gél
LYRICA 50 mg gél
LYRICA 75 mg gél

Antidépresseurs

Les **antidépresseurs** sont utilisés dans le traitement de certaines douleurs neuropathiques. Ils agissent en restaurant les systèmes inhibiteurs de la douleur défaillants. La maprotiline et la miansérine ont montré, dans un petit nombre d'études, une certaine efficacité antalgique (hors AMM). Leur principal avantage repose sur une bonne tolérance générale. Les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, imipramine, clomipramine) ont montré leur efficacité antalgique à des doses parfois inférieures à leur action antidépressive dans les douleurs neuropathiques. Toutefois, leurs effets anticholinergiques limitent leur utilisation chez les personnes âgées. La duloxétine, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, est indiquée dans le traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique chez l'adulte.

amitriptyline
LAROXYL 25 mg cp pellic
LAROXYL 40 mg/ml sol buv
LAROXYL 50 mg cp pellic
LAROXYL 50 mg/2 ml sol inj

clomipramine
ANAFRANIL 10 mg cp enr Re
ANAFRANIL 25 mg cp enr Re
ANAFRANIL 25 mg/2 ml sol inj
ANAFRANIL 75 mg cp pellic séc Re
CLOMIPRAMINE 10 mg cp GG
CLOMIPRAMINE 25 mg cp GG
CLOMIPRAMINE 75 mg cp séc GG

duloxétine
CYMBALTA 30 mg gél gastrorésis
CYMBALTA 60 mg gél gastrorésis
DULOXETINE BIOGARAN 30 mg gél gastrorésis
DULOXETINE BIOGARAN 60 mg gél gastrorésis
DULOXETINE KRKA 30 mg gél gastrorésis
DULOXETINE KRKA 60 mg gél gastrorésis
DULOXETINE MYLAN 30 mg gél gastrorésis
DULOXETINE MYLAN 60 mg gél gastrorésis

imipramine
TOFRANIL 10 mg cp enr
TOFRANIL 25 mg cp enr

Anesthésiques locaux en emplâtre

Anesthésique local sous forme d'emplâtre, la lidocaïne est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques post-zostériennes. Il s'agit d'un traitement de 1re intention, notamment chez le sujet âgé (synthèse d'avis de la commission de la transparence, HAS, octobre 2010).

lidocaïne
VERSATIS 5 % emplâtre médicamenteux

Capsaïcine

La **capsaïcine**, traitement local sous forme de patch, est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes non diabétiques, seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur. La capsaïcine, substance présente dans le piment rouge, est « irritante » et, si elle est appliquée sur la peau, stimule fortement les récepteurs cutanés de la douleur. Cette « sur-stimulation » peut aboutir à une moindre sensibilité ultérieure des récepteurs, et donc à une diminution des réponses douloureuses. Compte tenu de la procédure encadrant son mode d'application (par exemple, prétraitement par un anesthésique topique avant application, manipulation avec des gants en nitrile), ce médicament doit être utilisé uniquement chez des patients traités dans des centres spécialisés dans la prise en charge de la douleur. Il doit être réservé aux douleurs neuropathiques non diabétiques, notamment post-zostériennes, après échec des traitements conventionnels (synthèse d'avis de la commission de la transparence, HAS, décembre 2010).

capsaïcine
QUTENZA 179 mg patch cutané + gel nettoyant

Autres médicaments utilisés pour le traitement de la douleur

AINS administrés par voie cutanée

Les **topiques médicamenteux** se présentent sous forme de gel ou d'emplâtre. Le principe actif est soit un AINS, soit un anesthésique local ; les indications d'AMM sont variables selon le principe actif. L'efficacité des AINS par voie locale est limitée. Ils présentent des effets indésirables spécifiques comme la photosensibilisation. Le risque d'effets indésirables graves étant plus fréquent avec le kétoprofène gel qu'avec les autres AINS topiques, la HAS a estimé que le service médical rendu de ce médicament était insuffisant (voir plus loin Médicaments non cités dans les références).

acide niflumique
NIFLUGEL 2,5 % gel p appl loc

acide salicylique + diéthylamine
ALGESAL BAUME crème

acide salicylique + diéthylamine + myrtécaïne
ALGESAL SURACTIVE crème

aescine + diéthylamine salicylate
REPARIL gel

camphre + acide nicotinique + glycol + lévomenthol
LUMBALGINE crème

camphre + lévomenthol + piment + salicylate d'amyle
BAUME SAINT BERNARD crème

camphre + salicylate de méthyle
INONGAN crème

dexaméthasone + glycol + salicylamide
PERCUTALGINE gel
PERCUTALGINE sol p appl cut

diclofénac
ANTALCALM 140 mg emplâtre médicamenteux
DICLOFENAC RATIOPHARM CONSEIL 1 % emplâtre médicamenteux
FLECTOR 1 % gel
FLECTOREFFIGEL 1 % gel
FLECTORTISSUGELEP 1 % emplâtre médicamenteux
VOLTARENPLAST 1 % emplâtre médicamenteux
XENID 1 % gel

diclofénac + héparine sodique
FLECTOR TISSUGEL HEPARINE 1 g/40 000 UI pour 100 g emplâtre médicamenteux

diclofénac diéthylamine
DICLOFENAC 1 g/100 g gel en fl press GG
DICLOFENAC SODIQUE 1 g/100 g gel GG
VOLTARENACTIGO 1 % gel
VOLTARENACTIGO 1 % gel en flacon pressurisé
VOLTARENACTIGO 2 % INTENSE gel
VOLTARENE EMULGEL 1 % gel en flacon pressurisé Ré
VOLTARENE EMULGEL 1 % gel tube Ré
VOLTARENSPE 1 % gel

ibuprofène
ADVILMED 5 % gel Ré
ANTARENE 5 % gel
IBUFETUM 5 % gel
IBUPROFENE ARROW 5 % gel
IBUPROFENE DU SAINT BERNARD 5 % gel p appl loc
IBUPROFENE URGO 5 % gel
NUROFEN 5 % gel

ibuprofène + lévomenthol
CLIPTOL gel p appl cutanée

idrocilamide
SRILANE 5 % crème

lidocaïne + magnésium sulfate
OSMOGEL gel p appl loc

méphénésine + acide nicotinique
DECONTRACTYL BAUME pom

méthocarbamol
LUMIRELAX 10 % crème

piroxicam
GELDENE 0,5 % gel p appl loc

salicylate de méthyle + girofle + piment
BAUME AROMA crème

Myorelaxants

Les **myorelaxants** peuvent être utilisés dans les recrudescences douloureuses des lombalgies chroniques pour des périodes de traitement n'excédant pas 2 semaines. AE

Du fait d'un risque potentiel de génotoxicité du thiocolchicoside administré par voie systémique (un métabolite de ce médicament ayant entraîné des anomalies chromosomiques chez l'animal), l'ANSM, en accord avec l'Agence européenne, en a restreint l'utilisation :

- dans les pathologies rachidiennes aiguës, chez l'adulte (> 16 ans) ;
- limitation de la durée de traitement à 7 jours consécutifs par voie orale et 5 jours consécutifs par voie injectable ;
- contre-indication en cas de grossesse ou d'allaitement et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace (ANSM, avril 2014).

méphénésine
DECONTRACTYL 500 mg cp enr

thiocolchicoside
COLTRAMYL 4 mg cp

THIOCOLCHICOSIDE 4 mg cp GG
THIOCOLCHICOSIDE 4 mg/2 ml sol inj GG

Médicaments en attente d'évaluation à long terme

Tapentadol

Le **tapentadol** est un opioïde fort ayant une AMM dans le traitement des douleurs aiguës modérées à sévères de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.

tapentadol
PALEXIA 100 mg cp pellic
PALEXIA 50 mg cp pellic
PALEXIA 75 mg cp pellic

Médicaments non cités dans les références

Associations du paracétamol et/ou de l'aspirine

Certaines **associations du paracétamol et/ou de l'aspirine** comportent de l'acide ascorbique, de la caféine ou de la phytothérapie. Il n'a pas été établi que ces associations améliorent l'effet antalgique.

acide acétylsalicylique + acide ascorbique
ASPIRINE UPSA VITAMINE C cp efferv tamponnée effervescente
ASPIRINE VITAMINE C OBERLIN cp efferv séc
ASPRO VITAMINE C cp efferv

acide acétylsalicylique + acide ascorbique + caféine
ANTIGRIPPINE A L'ASPIRINE ETAT GRIPPAL cp

acide acétylsalicylique + belladone + caféine + gelsémium + iris + noix vomique + spigelia anthelmia
CEPHYL cp

acide acétylsalicylique + caféine
ASPRO ACCEL cp efferv séc
ASPRO ACCEL cp séc
METASPIRINE cp

acide acétylsalicylique + caféine + paracétamol
ACTRON cp efferv

paracétamol + acide ascorbique
DOLIPRANEVITAMINEC 500 mg/150 mg cp efferv
EFFERALGAN VITAMINE C 500 mg/200 mg cp efferv

paracétamol + caféine
ALGODOL CAFEINE cp
CEFALINE HAUTH pdre p susp buv
CLARADOL CAFEINE 500 mg cp
CLARADOL CAFEINE 500 mg/50 mg cp efferv
THEINOL sol buv

Parécoxib

Le **parécoxib**, anti-inflammatoire inhibiteur sélectif de la COX-2, dispose d'une AMM limitée au traitement à court terme des douleurs post-opératoires chez les adultes. Il est administré par voie injectable IV ou IM. Le libellé d'AMM rappelle que la décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la COX-2 doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient et invite à se reporter aux Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi (Lire AINS (traitement par).).

parécoxib
DYNASTAT 40 mg pdre p sol inj

Baclofène

Par son action centrale myorelaxante, le **baclofène** diminue la douleur en relation avec la spasticité chez les lésés médullaires.

baclofène
BACLOFENE 10 mg cp GG
LIORESAL 10 mg cp séc Ré

Benzodiazépines

Les **benzodiazépines** avaient été proposées. Parmi celles-ci, le clonazépam avait été largement prescrit hors AMM comme adjuvant dans le traitement des douleurs chroniques. Afin de favoriser le bon usage du clonazépam administré par voie orale (en raison d'un risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné), l'ANSM a décidé de soumettre ce médicament à certaines conditions de prescription et de délivrance relevant de la réglementation des stupéfiants. La prescription initiale annuelle du clonazépam est désormais réservée aux neurologues et aux pédiatres. L'ANSM a publié une mise au point intitulée « Clonazépam *per os* utilisé hors AMM : pourquoi et comment arrêter ? » (ANSM, décembre 2011), afin d'aider les prescripteurs à procéder à l'arrêt du clonazépam utilisé hors AMM (notamment dans la douleur, les troubles anxieux et du sommeil).

Autre benzodiazépine, le tétrazépam avait une AMM dans le traitement des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie. En raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable, l'Agence européenne du médicament a décidé de suspendre les AMM des médicaments contenant du

tétrazépam (ANSM, juillet 2013).

En l'absence d'indication d'AMM dans la pathologie concernée, les médicaments correspondants ne sont pas listés.

Sufentanil

Le **sufentanil** est un agoniste morphinique utilisé comme analgésique central injectable dans le cadre de l'anesthésie-réanimation.

sufentanil

SUFENTA 10 µg/2 ml sol inj IV et péridurale Ré
SUFENTA 250 µg/5 ml sol inj IV et péridurale Ré
SUFENTA 50 µg/10 ml sol inj IV et péridurale Ré
SUFENTANIL 10 µg/2 ml sol inj IV/péridurale (amp 2 ml) GG
SUFENTANIL 250 µg/5 ml sol inj IV/péridurale (amp 5 ml) GG
SUFENTANIL 50 µg/10 ml sol inj IV/péridurale (amp 10 ml) GG

Ziconotide

Le **ziconotide**, modifiant la libération de neurotransmetteurs impliqués dans la douleur, est utilisé exclusivement par voie intrarachidienne en cas de douleur intense chronique.

ziconotide

PRIALT 100 µg/ml sol p perf

Canabinoïdes

Les études concernant les **canabinoïdes** ont montré des résultats limités et inconstants quant à leur action antalgique sur les douleurs neuropathiques.

Les médicaments correspondants n'étant pas commercialisés à la date d'extraction des données, ils ne sont pas listés.

Méthocarbamol

Le **méthocarbamol** dispose d'une AMM dans le traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie. La HAS a estimé que le service médical rendu (SMR) par ce médicament était insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale. Les médicaments contenant cette substance ont été radiés des listes de remboursement.

méthocarbamol

LUMIRELAX 500 mg cp

Gels de kétoprofène

Compte tenu de cas graves de photosensibilisation rapportés avec les **gels de kétoprofène** et croisés avec d'autres molécules de structure proche (fénofibrate, acide tiaprofénique, certains écrans solaires et composants de certains parfums), la HAS a estimé que le service médical rendu par le kétoprofène sous forme de gel était insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale (avis de la commission de la transparence, HAS, mai 2013). L'ANSM a également rappelé (ANSM, août 2015), outre le respect strict des contre-indications (antécédents d'allergie cutanée ou d'hypersensibilité au kétoprofène, acide tiaprofénique, fénofibrate, anti-UV ou parfums ; peau lésée ; antécédent de réaction de photosensibilité), les précautions d'emploi de ces produits : ne pas exposer les zones traitées au soleil pendant toute la durée du traitement et 2 semaines après son arrêt, protéger les zones traitées par le port d'un vêtement, se laver soigneusement les mains après chaque application, ne pas mettre de pansement occlusif, arrêter le traitement en cas de réaction cutanée.

kétoprofène

KETOPROFENE 2,5 % gel p appl loc (Gpe KETUM) GG
KETOPROFENE 2,5 % gel p appl loc (Gpe PROFENID) GG
KETUM 2,5 % gel Ré

Association dipropylèneglycol salicylate-prednisolone

La HAS a estimé que le service médical rendu (SMR) par l'**association dipropylèneglycol salicylate-prednisolone** était insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale. Le médicament contenant cette association de substances a été radié des listes de remboursement.

dipropylèneglycol salicylate + prednisolone

CORTISAL crème

Traitements non médicamenteux cités dans les références

Prise en charge psychologique

Elle s'avère incontournable dans la majorité des douleurs chroniques en raison de la fréquence des troubles psychoaffectifs associés. Elle fait appel à des techniques de thérapie cognitive ou comportementale. Un avis psychiatrique peut être utile.

Chirurgie de la douleur

Elle fait appel à diverses techniques, en fonction du type et de la localisation de la douleur. Leur indication et leur réalisation relèvent d'équipes spécialisées.

Neurostimulation périphérique

Elle est réalisée à l'aide d'électrodes cutanées reliées à un générateur miniaturisé permettant son utilisation en ambulatoire. Son indication principale concerne les douleurs secondaires à des lésions nerveuses périphériques. Sa quasi-innocuité lui confère une place importante dans le choix thérapeutique.

Neurostimulation centrale

Elle concerne les douleurs neurogènes secondaires à des lésions nerveuses plus profondes. Son indication et sa réalisation sont du ressort d'équipes spécialisées bénéficiant d'un environnement neurochirurgical.

Références

« Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses », ANSM, juillet 2004.
http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/409572c1abe8...

« Standards, options et recommandations (SOR) sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte », Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC), mise à jour 2002.
http://www.pediadol.org/IMG/pdf/Douleurs_cancereuses.pdf

« Recommandations pour l'indication et l'utilisation de la PCA à l'hôpital et à domicile pour l'administration de morphine chez le patient atteint de cancer et douloureux, en soins palliatifs », Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP), février 2006.
http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/recommandation_SFAP_PCA-2.pdf

« Évaluation et prise en charge thérapeutique de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale », HAS, octobre 2000.
http://www.cnrd.fr/IMG/pdf/doulpersag.pdf?PHPSESSID=bd95723a9978b24c9aef24f7c9db...

« Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire », HAS, février 1999.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_540919/evaluation-et-suivi-de-la-douleur-...

« Les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer », Fiche Bon Usage du Médicament, HAS, mai 2014.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/fbum_adp_maj...

Mise à jour de la Reco : 21/01/2016
Mise à jour des listes de médicaments : 15/12/2015

Douleur de l'enfant

La maladie

La douleur est parfois mal reconnue chez l'enfant, et le médecin doit rechercher les éléments de son origine. Les soins eux-mêmes peuvent être source de douleur. Le choix d'antalgiques est réduit chez l'enfant. Traiter et prévenir la douleur chez l'enfant doit être une décision volontaire quotidienne.

Physiopathologie

On distingue comme chez l'adulte 3 types de douleurs souvent intriquées. Les douleurs par excès de nociception, le plus souvent aiguës, provoquées par des lésions traumatiques, inflammatoires ou viscérales, sont les plus fréquentes. On en rapproche les douleurs induites par les soins. Les douleurs neuropathiques (ou neurogènes), aiguës ou chroniques, sont secondaires à une affection du système nerveux central ou périphérique. Les douleurs pour lesquelles aucune cause organique n'est identifiée peuvent être favorisées et/ou entretenues par des phénomènes psychoaffectifs.

Epidémiologie

La douleur est fréquente comme symptôme principal ou associé.

Complications

La douleur a des conséquences corporelles et psychiques délétères et un retentissement défavorable sur la qualité de vie de l'enfant et de son entourage. Elle entraîne souvent un absentéisme scolaire. Une prise en charge inadaptée de la douleur aiguë favorise son passage à la chronicité ou la mise en jeu de conduites d'évitement.

Diagnostic

Le diagnostic de douleur est basé sur l'interrogatoire de l'enfant et/ou des parents, l'observation et l'examen clinique. L'intensité et le retentissement de la douleur doivent être évalués à l'aide d'outils adaptés à l'âge de l'enfant. En effet, celui-ci perçoit, comprend et exprime différemment sa douleur selon son âge.

On distingue la douleur aiguë de la douleur chronique, évoluant depuis plusieurs semaines.

En fonction du contexte, des examens complémentaires peuvent être réalisés pour rechercher une étiologie. La douleur doit être traitée, quelle que soit la cause, et même si l'étiologie n'est pas apparente.

Quels patients traiter ?

Tout enfant présentant une pathologie douloureuse entraînant une gêne significative.

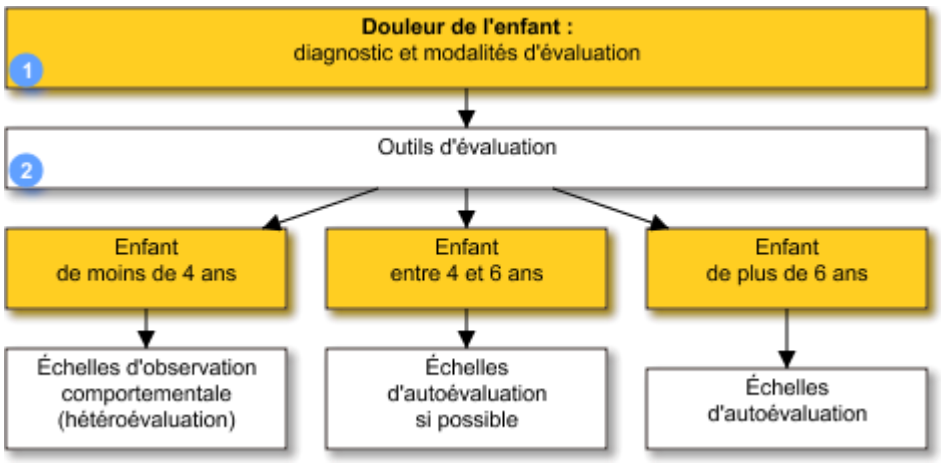
Objectifs de la prise en charge

Disparition ou diminution de la douleur à un niveau supportable, pour obtenir un confort de vie, avec le moins d'effets secondaires possible, afin de permettre un retour à des activités normales.

Le traitement antalgique doit s'accompagner d'une prise en charge étiologique.

Prise en charge

Évaluation de la douleur de l'enfant



Diagnostic

Le diagnostic de douleur est parfois difficile chez l'enfant. Son expression peut être particulière du fait des relations avec les soignants ou les parents.

Des échelles adaptées à l'âge permettent d'en évaluer l'intensité. Une évaluation qualitative (interrogatoire, examen clinique) est également nécessaire.

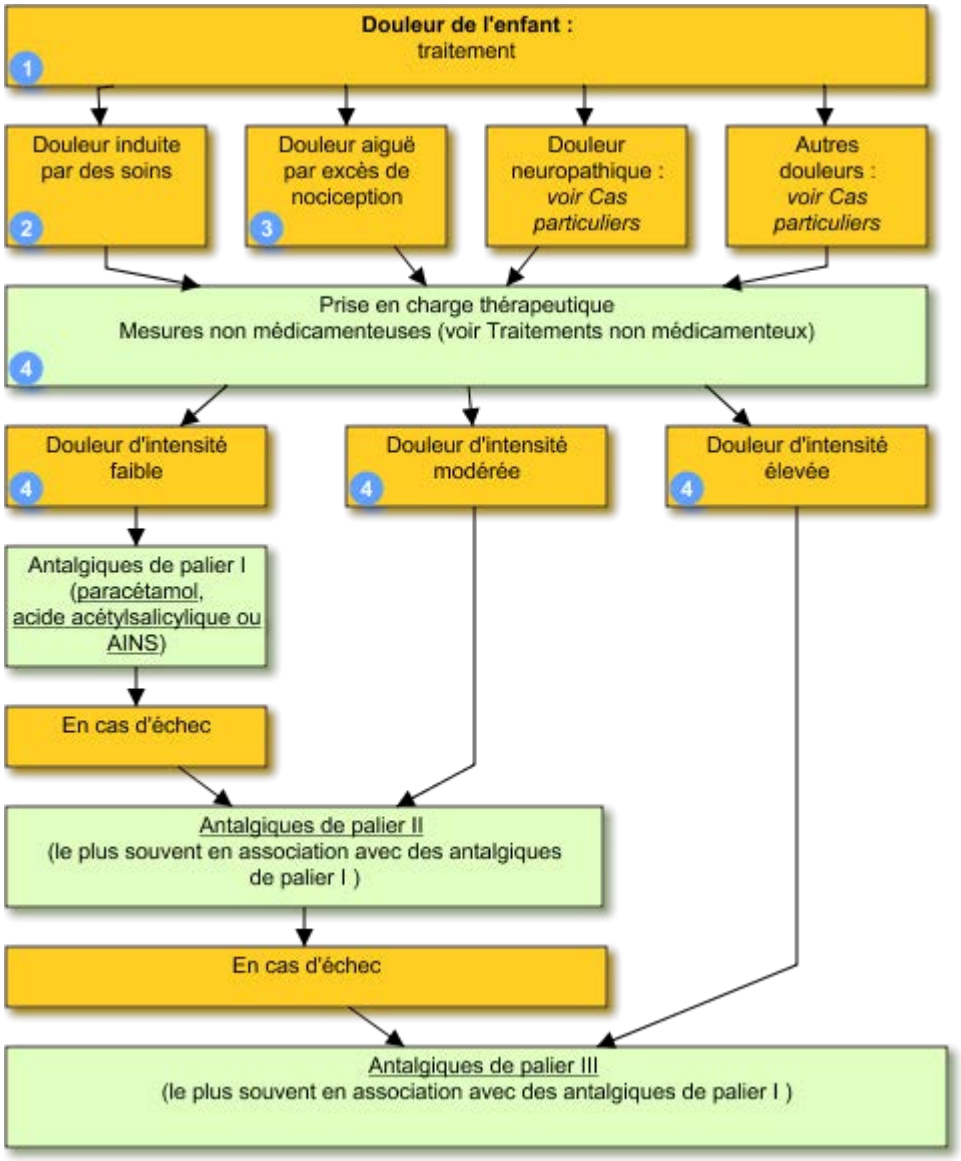
Outils d'évaluation quantitative

La plupart des échelles d'évaluation de la douleur validées sont disponibles sur les sites de la HAS et de Pediadol. Chez l'enfant de moins de 4 ans, on utilise des échelles d'hétéroévaluation basées sur l'observation du comportement. Entre 4 et 6 ans, une autoévaluation peut être tentée en vérifiant la compréhension de l'outil par l'enfant. Après 6 ans, l'autoévaluation donne de bons résultats.

Échelles d'observation comportementale (hétéroévaluation) : douleur aiguë du nourrisson de 0 à 18 mois : échelle NFCS (*Neonatal Facial Coding System*) ; douleur de l'enfant de 0 à 4 ans : échelle FLACC (*Face Leg Activity Cry Consolability*) ; douleur aiguë de l'enfant de 1 à 6 ans : échelle CHEOPS (*Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale*) ; douleur aiguë aux urgences de 0 à 6 ans : échelle EVENDOL (EValuation ENfant DOuLeur) ; douleur postopératoire de 6 mois à 13 ans : échelle OPS (*Objective Pain Scale*) ; douleur postopératoire de 1 à 7 mois : échelle d'Amiel-Tison inversée ; douleur prolongée de 2 à 6 ans : échelle DEGR (Douleur Enfant Gustave Roussy) ou HEDEN (HétéroEvaluation Douleur ENfant) ; douleur liée à un geste chez le prématuré jusqu'à 3 mois : échelle DAN (Douleur Aiguë Nouveau-né) ; douleur prolongée de 0 à 3 mois : échelle EDIN (Échelle Douleur et Inconfort Nouveau-né) ; douleur de l'enfant handicapé : échelle DESS (Douleur Enfant San Salvadour) ou GED-DI (Grille d'Évaluation de la Douleur-Déficience Intellectuelle) ou FLACC révisée ou PDP (Profil Douleur Pédiatrique).

Échelles d'autoévaluation : EVA (Échelle Visuelle Analogique) verticale ; FPS-R (*Faces Pain Scale - Revised*) avec présentation de 6 visages, la plus utilisée ; EVS (Echelle Verbale Simple) : douleur absente, légère, modérée, forte, très forte ; QDSA (Questionnaire Douleur Saint-Antoine), qui nécessite un vocabulaire élaboré (à partir de 8 ans) ; présentation du *Poker Chip Tool* avec des jetons ou des algocubes (4 à 8 ans) ; ENS (échelle numérique simple), avec une cotation sur 10 ou sur 100 ; dessin pour colorier le siège de la (des) douleur(s).

Prise en charge de la douleur de l'enfant



Interrogatoire et examen clinique

Ils précisent les caractéristiques de la douleur : début, circonstances de survenue, localisation(s), irradiation(s), type, rythme, évolution, signes associés, facteurs aggravants ou calmants et retentissement (sur le jeu, les activités, le sommeil, etc.). Ces caractéristiques permettent de distinguer différents types de douleurs : nociceptives, neuropathiques, mixtes ou autres.

Douleurs induites par des soins

Toute douleur induite par un soin doit bénéficier d'un traitement préventif adapté. Les médicaments associés sont administrés par voie générale (antalgiques de paliers I, II ou III, inhalation d'un mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote : MEOPA, kétamine) ou, chez le nouveau-né, solution sucrée ou mise au sein en cas d'allaitement maternel. Les anesthésiques locaux sont utilisables avant un geste invasif : association lidocaïne + prilocaïne. Des techniques psychologiques (distraction, relaxation, hypnose) sont souvent associées.

Douleurs aiguës dites « par excès de nociception »

Elles s'expriment de manière bruyante, donnant lieu à des cris, des pleurs et des modifications du visage. L'enfant peut aussi s'immobiliser et protéger la zone douloureuse lors de la mobilisation. Si la douleur se prolonge, le tableau clinique peut évoluer vers une atonie psychomotrice associant passivité, désintérêt pour l'environnement et rareté des mouvements, avec un visage peu expressif, voire hostile. L'alimentation et le sommeil sont également perturbés.

Traitement

La stratégie thérapeutique comporte toujours le traitement étiologique lorsqu'il est possible (immobilisation de fracture, etc.) et tient compte du type de douleur, de son intensité, de son retentissement et de l'âge de l'enfant.

En cas de douleur nociceptive, les antalgiques de palier I sont indiqués en 1re intention pour les douleurs d'intensité légère, de palier II (opioïdes faibles) pour celles d'intensité modérée et de palier III (opioïdes forts) pour celles d'intensité modérée à forte. Ils doivent de préférence être administrés systématiquement et non à la demande, et tant que persiste l'affection génératrice de douleur. AE

Dans les douleurs chroniques sévères, notamment d'origine cancéreuse, d'autres opioïdes, comme le fentanyl par voie transdermique, peuvent également être utilisés chez les enfants et les adolescents.

Il y a toujours lieu de prendre en compte les données des AMM, et notamment l'âge de l'enfant. Voir Suivi et adaptation du traitement.

Cas particuliers

Douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques sont secondaires à une lésion ou un dysfonctionnement (d'ordre traumatique, toxique, tumoral, viral, dégénératif, etc.), du système nerveux central ou périphérique. L'examen neurologique retrouve des troubles de la sensibilité dans un territoire nerveux ; les douleurs spontanées peuvent être permanentes, à type de brûlure, de froid douloureux, de déchirement, de fourmillements, de picotements, d'engourdissements, de prurit, ou au contraire paroxystiques, à type d'éclairs ou de décharges électriques. Il est recommandé d'utiliser en 1re intention soit la gabapentine (10 à 30 mg/kg par jour en 3 prises, hors AMM chez l'enfant), soit l'amitriptyline (0,3 à 1 mg/kg par jour en une prise le soir, hors AMM chez l'enfant). La monothérapie est la règle en 1re intention. La posologie doit être augmentée très progressivement ; il est conseillé d'aller jusqu'à l'utilisation de doses maximales tolérées avant de parler d'échec. Le traitement doit être poursuivi plusieurs mois (6 mois au minimum en général) AE avant de diminuer progressivement la posologie, en gardant si nécessaire la dose minimale efficace. En cas d'échec complet, il est légitime d'utiliser une molécule d'une autre classe médicamenteuse. En cas d'échec partiel, il est légitime d'associer une molécule d'une autre classe médicamenteuse AE. Des techniques physiques, notamment neurostimulation électrique transcutanée (TENS), thermothérapie, kinésithérapie et des techniques psychologiques peuvent être proposées.

Elles font appel, entre autres, à des techniques de thérapie cognitive et comportementale. Elles permettent d'identifier des comportements mal adaptés et de les remplacer par des comportements plus appropriés. La relaxation diminue l'anxiété, le stress et la douleur. L'effet de distraction participe au désinvestissement du symptôme douloureux. L'imagerie positive utilise la suggestion d'images agréables de confort et de bien-être. L'hypnose est une méthode permettant d'obtenir une relaxation profonde sans perte de conscience. Les enfants y adhèrent plus facilement que les adultes. Une prise en charge psychothérapique est parfois nécessaire lors de douleurs récurrentes ou chroniques.

Le clonazépam n'est pas recommandé en l'absence de preuve d'efficacité, cependant il reste utilisé en cas de fulgurances. En raison du risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné, l'ANSM a publié une mise au point (ANSM, novembre 2011), afin d'aider les prescripteurs à procéder à l'arrêt du clonazépam utilisé hors AMM, notamment dans la prise en charge de la douleur.

Syndrome douloureux régional complexe (SDRC I, ou anciennement algodystrophie)

Le syndrome douloureux régional complexe de localisation ostéoarticulaire peut se rencontrer chez l'enfant, le plus souvent après un traumatisme, mais parfois en l'absence de tout événement favorisant décelable. Le tableau associe des douleurs intenses, en particulier des brûlures, à des anomalies de la sensibilité, des signes d'hyperactivité sympathique (alternance de rougeur/froideur, sueurs), des signes dystrophiques ; le diagnostic peut être confirmé par une scintigraphie au technétium montrant une fixation précoce ; la radiographie n'a pas d'intérêt car elle n'objective que très tardivement divers aspects de déminéralisation. Le risque principal du SDRC est la séquelle en rétraction. Une prise en charge précoce et multidisciplinaire en milieu spécialisé est nécessaire afin de mettre en route une antalgie efficace pour une rééducation adaptée et progressive.

Douleurs rebelles en soins palliatifs

Le traitement antalgique est parfois d'efficacité limitée dans la prise en charge des douleurs rebelles en soins palliatifs. La relation avec le patient ne doit pas être construite dans la seule perspective d'un soulagement de la douleur par les médicaments.

Les caractéristiques de ces douleurs, les conditions d'utilisation des médicaments (éventuellement hors AMM) selon les recommandations de bon usage de l'ANSM (juin 2010), ainsi que les critères pour un suivi au domicile du patient sont détaillés dans la Reco Soins palliatifs.

Lire Soins palliatifs.

Douleurs postopératoires en chirurgie buccale

Douleur d'intensité légère : paracétamol.

Douleur d'intensité modérée : AINS Grade A *per os* Grade B ou tramadol ou paracétamol-codéine (après 12 ans) ou tramadol-paracétamol.

Douleur persistante ou d'intensité modérée à forte AE : association paracétamol-codéine (après 12 ans) + AINS ou tramadol ou opioïdes forts.

L'ANSM contre-indique l'utilisation de la codéine avant 12 ans et, dans tous les cas, après amygdalectomie et adénoïdectomie (ANSM, juin 2013).

Douleurs viscérales

Elles sont secondaires à une mise en tension des parois des organes creux. Le traitement usuel fait appel aux spasmolytiques seuls ou en association avec un antalgique en fonction de l'intensité douloureuse.

La HAS considère que l'efficacité des spasmolytiques est faible (HAS, septembre 2014).

Brûlures

L'intensité de la douleur nécessite souvent l'utilisation de la morphine.

Douleurs liées à une fracture

Il est habituellement nécessaire d'associer un AINS, du paracétamol et un antalgique de palier III. La douleur peut persister un certain temps. Il convient de prendre en charge la douleur de remobilisation au retrait du plâtre.

Douleurs induites par les soins

Toute douleur induite par un soin doit bénéficier d'un traitement préventif adapté et des techniques psychologiques (distraction, relaxation, hypnose) sont souvent associées.

Avant l'âge de 5 mois, l'utilisation systématique des solutions sucrées (1 à 2 ml de G30) associée à la succion est recommandée en cas d'effractions cutanées (ponctions veineuses, capillaires, etc.). Un délai de 2 minutes entre le début de la succion sucrée et le geste douloureux doit être respecté.

L'application topique de l'association lidocaïne + prilocaïne sous pansement occlusif pendant au moins 60 minutes avant un geste invasif est efficace lors d'effractions cutanées (ponctions veineuses, ponction lombaire, etc.).

L'inhalation d'un mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) est la mesure préventive de référence en cas de geste douloureux (action rapide et réversibilité, effet antalgique/anxiolytique, excellent profil bénéfice/risque). En cas d'échec on utilse la kétamine IV à faible dose (0,5 mg/kg sans dépasser 2 mg/kg).

Douleurs induites par des prélèvements médicaux

Soin	Traitement de 1re intention	Traitement de 2e intention (si 1re intention insuffisant : EVA > 3 ou pas de retour aux activités de base)
Ponction veineuse	EMLA pour les enfants < 11 ans et ceux qui le demandent	MEOPA + EMLA si enfants difficiles à piquer ou enfants à phobie du geste. Sédation(1) (2) si échec de EMLA + MEOPA
Suture	MEOPA puis anesthésie locale avec lidocaïne tamponnée injectable (9 ml de lidocaïne pour 1 ml de bicarbonate 88 mEq/100 ml)	Sédation(1) (2) voire anesthésie générale
Ponction lombaire	MEOPA et/ou EMLA	MEOPA et/ou EMLA + benzodiazépines
Myélogramme	MEOPA + EMLA + infiltration de lidocaïne	Sédation(1) (2) voire anesthésie générale
Réduction de paraphimosis	Gel de lidocaïne + MEOPA	Sédation(1) (2) voire anesthésie générale
Ablation de verrues	MEOPA + lidocaïne injectable	Sédation(1) (2) voire anesthésie générale

(1) (2) Kétamine à faible dose.

Migraine de l'enfant

Le traitement de la crise privilégie en 1re intention une prise d'ibuprofène à raison de 10 mg/kg. **Grade A** Une dose de 15 mg/kg de paracétamol peut également être proposée. En 2e intention, le sumatriptan nasal peut être utilisé à partir de 12 ans. **Grade B**

On ne doit pas donner d'opioïdes (faibles ou forts).

Aucune étude de qualité ne permet d'émettre de recommandation pour le traitement médicamenteux de fond de la migraine de l'enfant. **Grade A** Les méthodes psychocorporelles (relaxation, auto-hypnose, etc.) peuvent être recommandées. **AE**

Lire Migraine.

Crise vaso-occlusive drépanocytaire

Sa prise en charge est décrite dans la Reco Drépanocytose. Lire Drépanocytose.

Suivi et adaptation du traitement

Nécessité de l'évaluation de la douleur

Il est recommandé que toute prescription d'antalgique soit précédée et suivie (dans les 30 à 60 minutes) d'une évaluation systématique de la douleur au moyen d'un échelle validée, adaptée à l'âge de l'enfant, à un rythme dépendant de la sévérité de la douleur, une réévaluation régulière étant nécessaire.

Antalgiques ayant une AMM dans la douleur en pédiatrie (paliers I, II et III)

Ce tableau (non exhaustif) est donné à titre indicatif, et les limites d'âge de l'AMM doivent être vérifiées en fonction de l'âge et du poids de l'enfant. Voies : O (orale), R (rectale), IV (intraveineuse), IM (intramusculaire), SC (sous-cutanée), SL (sublinguale), TD (transdermique).

Nouveau-nés (0 à 28 jours) et nourrissons (1 mois à 2 ans)

	0 à 28 jours	> 1 mois	> 3 mois	> 6 mois	> 12 mois	> 18 mois
Palier I						
Paracétamol	O/R/IV	O/R/IV	O/R/IV	O/R/IV	O/R/IV	O/R/IV
Aspirine			O	O	O	O
Ibuprofène			O	O	O	O
Morniflumate				R	R	R
Palier III						
Morphine	IV	IV	IV	IV/O	IV/O	IV/O

Fentanyl	IV	IV	IV	IV	IV	IV
Nalbuphine						IV/IM/SC

Enfants (2 à 12 ans) et adolescents (12 à 15 ans)

	> 24 mois	> 30 mois	> 3 ans	> 7 ans	12 à 15 ans
Palier I					
Paracétamol	O/R/IV	O/R/IV	O/R/IV	O/R/IV	O/R/IV
Aspirine	O	O	O	O	O
Ibuprofène	O	O	O	O	O
Ac. niflumique					O
Morniflumate	R	R	R	R	R
Ac. tiaprofénique			O (> 4 ans)	O	O
Palier II					
Tramadol			O	O	O
Paracétamol codéine					O(1) (2)
Palier III					
Morphine	IV/O	IV/O	IV/O	IV/O	IV/O
Fentanyl	IV/TD	IV/TD	IV/TD	IV/TD	IV/TD
Nalbuphine	IV/IM/SC	IV/IM/SC	IV/IM/SC	IV/IM/SC	IV/IM/SC
Hydromorphone				O	O
Buprénorphine				SL	SL
Oxycodone					O

(1) (2) En avril 2013, l'ANSM a recommandé de réserver la prescription de la codéine aux enfants de plus de 12 ans. Certaines AMM peuvent, en juin 2015, ne pas intégrer cette recommandation.

Conseils aux patients

La loi de mars 2004 sur les relations entre les patients, leurs proches et le corps médical stipule que « ne pas souffrir est un droit » et s'applique pleinement aux enfants, notamment pour les douleurs provoquées par les soins (prélèvements sanguins, gestes de petite chirurgie, vaccins, soins dentaires, etc.).

Bien que d'importants progrès aient été réalisés dans la reconnaissance et la prise en charge de la douleur de l'enfant, des réticences subsistent dans le corps médical à prendre en considération certaines douleurs, soit parce qu'elles sont considérées comme minimes (retrait de points de suture ou de pansements, vaccinations, etc.), soit parce que l'âge de l'enfant en modifie l'expression (absence de verbalisation de 0 à 3 ans, expression de la douleur jugée excessive entre 3 et 7 ans, dans une tranche d'âge réputée « rebelle aux soins »).

Les éventuelles réticences des parents à la prise en charge de la douleur d'un enfant, qu'elles soient d'ordre social, culturel ou religieux, doivent également être entendues et dans la mesure du possible dépassées grâce à des explications adaptées. Il est utile d'expliquer que la douleur, qui peut être un symptôme utile au diagnostic au stade d'apparition d'une maladie, n'est en aucun cas un marqueur d'évolutivité pertinent de cette maladie, et que rien ne justifie médicalement de la « respecter ».

Un enfant perçoit, comprend et exprime la douleur différemment selon son âge, le type de douleur et son contexte de survenue : pleurs, cris, agitation, prostration, positions antalgiques, etc. L'enfant peut dans certains cas être amené à dissimuler une douleur à ses proches, parfois par peur des soignants ou pour faire plaisir à ses parents.

L'enquête sur les causes de la douleur ne doit en aucun cas retarder la mise en route du traitement antalgique, le traitement de la cause pouvant si nécessaire être mis en route ultérieurement.

Une prise en charge de la douleur trop tardive ou insuffisante favorise la survenue et l'installation de douleurs chroniques, qui peuvent avoir un retentissement sur le développement de l'enfant et sur ses apprentissages.

Les possibles effets indésirables d'un traitement antalgique doivent être signalés.

Traitements

Médicaments cités dans les références

Antalgiques

Les antalgiques usuels ont été classés par l'OMS selon leur efficacité et leur nature en « paliers ». Palier I : médicaments non opioïdes tels paracétamol, AINS dont l'aspirine pour douleurs d'intensité légère ; palier II : médicaments opioïdes faibles pour douleurs d'intensité modérée ; palier III : médicaments opioïdes forts pour douleurs modérées à fortes. Les spécialités citées ci-dessous sont celles ayant une AMM permettant leur utilisation avant l'âge de 15 ans.

Paracétamol, antalgique de palier I

Le **paracétamol**, antalgique de palier I, est indiqué dans les douleurs d'intensité légère et en association avec des antalgiques de palier II ou III dans les douleurs d'intensité modérée ou modérée à forte. Son absorption digestive est très rapide. La concentration plasmatique est maximale entre 20 et 30 minutes après l'administration. L'absorption rectale est plus lente que l'absorption orale. Il est l'antalgique de référence en raison de sa grande marge de sécurité. Il dispose d'une AMM dès la naissance, quelle que soit la voie d'administration.

poso Les posologies orales sont de 60 mg/kg par jour (au maximum 80 mg/kg par jour) réparties en 4 à 6 prises administrées à intervalle régulier. La dose de paracétamol administrée en perfusion intraveineuse chez l'enfant varie en fonction de l'âge et du poids. Chez l'enfant de plus de 10 kg (environ 1 an), elle est de 15 mg/kg par administration par voie IV, jusqu'à 4 fois par jour, en respectant un intervalle d'au moins 4 heures entre 2 administrations. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 60 mg/kg par jour par voie IV. Chez le nouveau-né à terme, le nourrisson et l'enfant de moins de 10 kg (environ 1 an), la posologie est de 7,5 mg/kg par administration par voie IV, jusqu'à 4 fois par jour, en respectant un intervalle d'au moins 4 heures entre 2 administrations, la dose maximale ne devant pas

excéder 30 mg/kg par jour par voie IV.

Aux doses thérapeutiques, le paracétamol a une excellente tolérance, en particulier digestive. De rares manifestations cutanées allergiques et d'exceptionnelles thrombopénies sont possibles. Le paracétamol est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique.

Il convient de sensibiliser le patient et son entourage au respect de la posologie maximale prescrite, en l'informant du risque de toxicité hépatique en cas de surdosage. L'intoxication aiguë par un surdosage de paracétamol est responsable d'une cytolyse hépatique, observée avec une prise unitaire > 150 mg/kg chez l'enfant (> 10 g chez l'adulte), ordre de grandeur pouvant varier selon la susceptibilité des patients (augmentée en cas de dénutrition ou d'association avec des médicaments inducteurs enzymatiques, etc.). Le risque de cytolyse est diminué par un traitement spécifique précoce par la N-acétylcystéine. Les intoxications iatrogènes s'expliquent par la multiplicité des conditionnements qui favorisent l'utilisation simultanée de plusieurs médicaments contenant du paracétamol. Le patient doit en être informé.

En cas de traitement associé par les antivitamines K, un contrôle plus rapproché de l'INR et une éventuelle adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt sont nécessaires.

paracétamol

ALGODOL 500 mg cp
CLARADOL 500 mg cp efferv séc
CLARADOL 500 mg cp séc
DAFALGAN 150 mg pdre efferv p sol buv
DAFALGAN 150 mg suppos
DAFALGAN 250 mg pdre efferv p sol buv
DAFALGAN 300 mg suppos
DAFALGAN 500 mg cp
DAFALGAN 500 mg cp efferv séc
DAFALGAN 500 mg gél
DAFALGAN 600 mg suppos
DAFALGAN 80 mg pdre efferv p sol buv
DAFALGAN 80 mg suppos
DAFALGAN PEDIATRIQUE 3 % sol buv
DOLIPRANE 100 mg pdre p sol buv
DOLIPRANE 100 mg suppos sécable
DOLIPRANE 150 mg pdre p sol buv
DOLIPRANE 150 mg suppos
DOLIPRANE 2,4 % susp buv sans sucre
DOLIPRANE 200 mg pdre p sol buv
DOLIPRANE 200 mg suppos
DOLIPRANE 300 mg pdre p sol buv
DOLIPRANE 300 mg suppos
DOLIPRANE 500 mg cp
DOLIPRANE 500 mg cp efferv
DOLIPRANE 500 mg gél
DOLIPRANE 500 mg pdre p sol buv
DOLIPRANELIQUIZ 200 mg susp buv en sachet sans sucre édulcorée au maltitol liquide et au sorbitol
DOLIPRANELIQUIZ 300 mg susp buv en sachet édulcorée au maltitol liquide et au sorbitol
DOLIPRANEORODOZ 500 mg cp orodispers
DOLIPRANETABS 500 mg cp pellic séc
DOLKO 500 mg cp séc
DOLKO 500 mg pdre p sol buv
DOLKO 60 mg/2 ml sol buv
EFFERALGAN 250 mg glé en sachet vanille-fraise
EFFERALGAN 500 mg glé en sachet vanille-fraise
EFFERALGANMED 500 mg cp
EFFERALGANMED 500 mg cp efferv séc
GELUPRANE 500 mg gél
PANADOL 500 mg cp pellic séc
PARACETAMOL ACTAVIS 10 mg/ml sol p perf
PARACETAMOL ALMUS 500 mg cp
PARACETAMOL ARROW 300 mg pdre p sol buv en sachet-dose
PARACETAMOL ARROW 500 mg pdre p sol buv en sachet-dose
PARACETAMOL ARROW 500 mg cp
PARACETAMOL ARROW 500 mg cp efferv
PARACETAMOL ARROW 500 mg gél
PARACETAMOL ARROW CONSEIL 500 mg cp
PARACETAMOL B BRAUN 10 mg/ml sol p perf
PARACETAMOL BIOGARAN 300 mg pdre p sol buv en sachet-dose
PARACETAMOL BIOGARAN 500 mg cp
PARACETAMOL BIOGARAN 500 mg cp efferv
PARACETAMOL BIOGARAN 500 mg gél
PARACETAMOL BIOGARAN 500 mg pdre p sol buv en sachet-dose
PARACETAMOL CRISTERS 500 mg cp
PARACETAMOL CRISTERS 500 mg gél
PARACETAMOL EG 500 mg cp efferv
PARACETAMOL EG 500 mg gél
PARACETAMOL EG LABO 500 mg cp
PARACETAMOL GNR 500 mg cp efferv
PARACETAMOL ISOMED 500 mg cp séc

PARACETAMOL KABI 10 mg/ml sol p perf
PARACETAMOL MACOPHARMA 10 mg/ml sol p perf
PARACETAMOL MYLAN 500 mg cp
PARACETAMOL MYLAN 500 mg cp efferv
PARACETAMOL MYLAN 500 mg gél
PARACETAMOL PANPHARMA 10 mg/ml sol p perf
PARACETAMOL RANBAXY 500 mg gél
PARACETAMOL RATIOPHARM 500 mg cp séc
PARACETAMOL RATIOPHARM 500 mg gél
PARACETAMOL RENAUDIN 10 mg/ml sol p perf
PARACETAMOL SANDOZ 500 mg cp
PARACETAMOL SANDOZ 500 mg gél
PARACETAMOL SANDOZ CONSEIL 500 mg cp
PARACETAMOL SMITHKLINE BEECHAM 2,4 % susp buv
PARACETAMOL TEVA 500 mg cp
PARACETAMOL TEVA 500 mg gél
PARACETAMOL TEVA CONSEIL 500 mg cp
PARACETAMOL TEVA SANTE 500 mg cp efferv
PARACETAMOL ZENTIVA 500 mg cp
PARACETAMOL ZENTIVA 500 mg cp
PARACETAMOL ZYDUS 500 mg cp
PARACETAMOL ZYDUS 500 mg gél
PARALYOC 250 mg lyoph oral
PARALYOC 500 mg lyoph oral
PERFALGAN 10 mg/ml sol p perf

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**, antalgiques de palier I, incluant l'acide acétylsalicylique, sont également indiqués dans les douleurs d'intensité légère et en association avec des antalgiques de palier II ou III dans les douleurs d'intensité moyenne ou élevée. Deux AINS ont une indication dans les douleurs modérées à partir de 3 mois : ibuprofène suspension et acide acétylsalicylique par voie orale. Parmi les AINS, 2 principes actifs ont une indication dans la douleur inflammatoire en ORL et stomatologie à des âges variables selon la forme galénique : l'acide tiaprofénique en comprimé sécable à partir de 15 kg et l'acide niflumique en gélule après 12 ans et en suppositoire (morniflumate) à partir de 6 mois. Tous les AINS sont contre-indiqués en cas d'ulcère gastroduodénal évolutif ou d'antécédent d'ulcère compliqué et en cas d'insuffisance cardiaque ou rénale sévères. La plus grande prudence est nécessaire chez l'enfant déshydraté, en cas de coprescription d'anticoagulants et après une amygdalectomie ou un geste de chirurgie orthopédique (augmentation du risque hémorragique). Les effets indésirables les plus fréquents sont bénins (troubles fonctionnels digestifs et éruptions). Les effets graves sont possibles, favorisés par les fortes doses et l'association de plusieurs AINS, ou une association contre-indiquée. Il s'agit des hémorragies digestives, des très exceptionnelles mais gravissimes (mortalité d'environ 40 %) nécrolyses épidermiques toxiques ou NET (Stevens-Johnson, Lyell) imposant l'arrêt immédiat et définitif du médicament, de l'insuffisance rénale, favorisée par une déshydratation, une cardiopathie, une néphropathie préexistante ou un traitement par diurétiques. De plus, l'utilisation de l'acide acétylsalicylique est déconseillée au cours des prodromes d'une infection virale telles la grippe ou la varicelle (risque de syndrome de Reye : encéphalopathie et stéatose hépatique). Les autres AINS que l'acide acétylsalicylique sont également déconseillés en cas de varicelle (risque de fasciite nécrosante).

acétylsalicylate de lysine

ASPEGIC 100 mg pdre p sol buv en sachet-dose nourrisson
ASPEGIC 250 mg pdre p sol buv
ASPEGIC 500 mg pdre p sol buv en sachet-dose
HUVANOF 100 mg pdre p sol buv en sachet-dose nourrisson
HUVANOF 250 mg pdre p sol buv en sachet-dose enfant
HUVANOF 500 mg pdre p sol buv en sachet-dose

acide acétylsalicylique

ALKA SELTZER cp efferv
ASPIRINE DU RHONE 500 mg cp
ASPIRINE DU RHONE 500 mg cp à croquer
ASPIRINE PH 8 500 mg cp gastrorésis
ASPIRINE RICHARD 500 mg cp
ASPIRINE UPSA 500 mg cp efferv
ASPRO 320 mg cp
ASPRO 500 mg cp efferv
ASPROFLASH 500 mg cp enr

acide niflumique

NIFLURIL 250 mg gél

acide tiaprofénique

ACIDE TIAPROFENIQUE 100 mg cp séc GG
ACIDE TIAPROFENIQUE 200 mg cp séc GG
SURGAM 100 mg cp séc Ré
SURGAM 200 mg cp séc Ré

ibuprofène

ADVIL 200 mg cp enr Ré
ADVIL 400 mg cpr enr
ADVILCAPS 200 mg caps molle
ADVILCAPS 400 mg caps molle
ADVILMED 100 mg cp enr

ADVILMED 20 mg/1 ml susp buv en flacon
ANTARENE 100 mg cp pellic
HEMAGENE TAILLEUR 200 mg cp pellic
IBUPROFENE 20 mg/ml susp buv enf/nour GG
IBUPROFENE 20 mg/ml susp buv sans sucre enf/nour GG
IBUPROFENE 200 mg cp (Gpe NUREFLEX) GG
IBUPROFENE ARROW CONSEIL 400 mg cp pellic Gé
IBUPROFENE BIOGARAN CONSEIL 400 mg cp pellic Gé
IBUPROFENE ISOMED 200 mg cp enr
IBUPROFENE NEPENTHES 200 mg cp pellic
IBUPROFENE NEPENTHES 400 mg cp pellic Gé
IBUPROFENE RATIOPHARM CONSEIL 200 mg cp enr
IBUPROFENE RATIOPHARM CONSEIL 400 mg cp pellic Gé
IBUPROFENE SANDOZ CONSEIL 400 mg cp pellic
INTRALGIS 200 mg cp pellic
NUREFLEX 200 mg cp enr Ré
NUROFEN 200 mg cp enr
NUROFEN 400 mg cp enr
NUROFENCAPS 400 mg caps molle
NUROFENPRO 20 mg/ml susp buv enfant nourrisson sans sucre édulcorée au maltitol et saccharine sodique Ré
NUROFENTABS 200 mg cp orodispers
SPEDIFEN 200 mg cp
SPEDIFEN 400 mg cp pellic
SPEDIFEN 400 mg glé p sol buv en sachet-dose
SPIFEN 200 mg cp
SPIFEN 400 mg cp pellic
SPIFEN 400 mg glé p sol buv en sachet-dose
UPFEN 200 mg cp pellic

ibuprofène + lysine

IBUPROFENE MYLAN CONSEIL 400 mg cp pellic Gé
NUROFENFEM 400 mg cp pellic
NUROFENFLASH 200 mg cp pellic Ré
NUROFENFLASH 400 mg cp pellic Ré

morniflumate

NIFLURIL 400 mg suppos séc enfant
NIFLURIL 700 mg suppos adulte

Antalgiques de palier II

Les **antalgiques de palier II** (opioïdes faibles) sont indiqués en 1re intention pour les douleurs d'intensité moyenne, en 2e intention dans les échecs de traitement par antalgiques de palier I et lors d'un relais d'un traitement par les antalgiques de palier III.

codéine-paracétamol

L'association **codéine-paracétamol** dispose d'une AMM à partir de l'âge de 3 ans. Toutefois, en raison de la survenue de dépression respiratoire chez des enfants « métaboliseurs rapides », le plus souvent de moins de 12 ans, ou dans les suites d'amygdalectomie ou adénoïdectomie, ou chez les enfants allaités par une mère recevant de la codéine, l'ANSM recommande de ne plus utiliser la codéine chez l'enfant de moins de 12 ans, ni après amygdalectomie ou adénoïdectomie quel que soit l'âge (du fait du risque additionnel de syndrome d'apnée obstructive du sommeil), ni chez la femme qui allaite (ANSM, avril 2013 et juin 2013).

La codéine peut entraîner une constipation et des nausées.

codéine + paracétamol

CODOLIPRANE 500 mg/30 mg cp efferv séc
DAFALGAN CODEINE cp efferv séc
PARACETAMOL CODEINE ARROW 500 mg/30 mg cp efferv séc
PARACETAMOL CODEINE BIOGARAN 500 mg/30 mg cp efferv séc
PARACETAMOL CODEINE CRISTERS 500 mg/30 mg cp efferv séc
PARACETAMOL CODEINE EG 500 mg/30 mg cp efferv séc
PARACETAMOL CODEINE MYLAN 500 mg/30 mg cp efferv séc
PARACETAMOL CODEINE SANDOZ 500 mg/30 mg cp efferv séc
PARACETAMOL CODEINE TEVA 500 mg/30 mg cp efferv séc

tramadol

Le **tramadol** a une AMM sous forme de solution buvable dès 3 ans.

poso Sa posologie est de 1 à 2 mg/kg par prise, 3 à 4 fois par jour, sans dépasser 8 mg/kg par jour.

Les effets secondaires les plus courants sont : vertiges, somnolence, sécheresse buccale et hypersudation.

tramadol

CONTRAMAL 100 mg/ml sol buv
CONTRAMAL LP 100 mg cp LP Ré
CONTRAMAL LP 150 mg cp LP Ré
CONTRAMAL LP 200 mg cp LP Ré
MONOALGIC LP 100 mg cp LP
MONOALGIC LP 200 mg cp LP
MONOALGIC LP 300 mg cp LP

MONOCRIXO LP 100 mg gél LP une prise quotidienne
MONOCRIXO LP 150 mg gél LP une prise quotidienne
MONOCRIXO LP 200 mg gél LP une prise quotidienne
MONOTRAMAL LP 100 mg cp LP une prise quotidienne
MONOTRAMAL LP 200 mg cp LP une prise quotidienne
MONOTRAMAL LP 300 mg cp LP
TOPALGIC 100 mg/ml sol buv
TOPALGIC LP 100 mg cp LP Ré
TOPALGIC LP 150 mg cp LP Ré
TOPALGIC LP 200 mg cp LP Ré
TRAMADOL 100 mg cp LP GG
TRAMADOL 150 mg cp LP GG
TRAMADOL 200 mg cp LP GG
TRAMADOL 50 mg cp LP GG
ZAMUDOL LP 100 mg gél LP
ZAMUDOL LP 150 mg gél LP
ZAMUDOL LP 200 mg gél LP
ZAMUDOL LP 50 mg gél LP

tramadol + paracétamol

IXPRIM 37,5 mg/325 mg cp efferv Ré
IXPRIM 37,5 mg/325 mg cp pellic Ré
TRAMADOL/PARACETAMOL 37,5 mg/325 mg cp efferv GG
TRAMADOL/PARACETAMOL 37,5 mg/325 mg cp pellic GG
ZALDIAR 37,5 mg/325 mg cp pellic Ré

Antalgiques de palier III

Les **antalgiques de palier III** (opioïdes forts) sont classés en 2 groupes : les agonistes purs (morphine, oxycodone, hydromorphone, fentanyl), les agonistes partiels dits aussi agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine). Ces derniers ne doivent jamais être utilisés en association avec les agonistes purs dont ils diminuent l'effet antalgique. Les antalgiques de palier III sont indiqués, en 1re intention, dans les douleurs très intenses et dans les échecs de traitement par antalgiques de palier II.

Les morphiniques autorisés par voie orale sont :

la morphine orale formes rapides : la morphine base et le sulfate de morphine (AMM à partir de 6 mois), la buprénorphine (à partir de 7 ans) ;
la morphine orale formes à libération prolongée : le sulfate de morphine (AMM à partir de 6 mois) ;
l'hydromorphone (AMM à partir de 7 ans).

Par voie injectable, la morphine et le fentanyl ont l'AMM dès la naissance et la nalbuphine à partir de 18 mois. Le fentanyl n'est utilisé dès la naissance qu'en service de réanimation ou au bloc opératoire, sous monitoring (fréquences cardiaque et respiratoire).

Parmi les effets indésirables, la constipation est inévitable et doit être systématiquement prévenue (mesures hygiénodiététiques, laxatifs). Nausées, vomissements, somnolence, dysurie, sueurs et prurit surviennent au début du traitement et sont souvent transitoires. Le surdosage se manifeste par de la somnolence, signe d'appel précoce d'une dépression respiratoire, et une baisse de la fréquence respiratoire. En utilisation prolongée, une dépendance est possible ainsi qu'un syndrome de sevrage qui doit être prévenu par une interruption par paliers dégressifs.

Sédation, nausées, vomissements, rétention urinaire et dépression respiratoire peuvent survenir.

Analgésiques	Équivalents posologiques	Rapport d'analgésie
Codéine	60 mg = 10 mg de morphine orale	1/6
Tramadol	50 mg = 10 mg de morphine orale	1/5
Morphine orale	référence étalon	1
Morphine intraveineuse	3,3 mg = 10 mg de morphine orale	3
Morphine sous-cutanée	5 mg = 10 mg de morphine orale	2
Hydromorphone	4 mg = 30 mg de morphine orale	7,5
Buprénorphine	0,2 mg = 6 mg de morphine orale	30
Nalbuphine (sous-cutanée)	5 mg = 10 mg de morphine orale	2
Fentanyl transdermique	25 µg/h = 60 mg de morphine orale par jour	100 à 150
Oxycodone orale	10 mg = 20 mg de morphine orale	2

morphine

La **morphine** est l'antalgique de palier III de référence. Elle dispose d'une AMM dès la naissance par voie IV, et à partir de 6 mois par voie orale pour les formes d'action immédiate et certaines formes à libération prolongée. La voie orale est possible pour les présentations liquides avant 6 ans, pour toutes les présentations après cet âge.

Par voie orale, les formes rapides ont un pic d'action vers la 40e minute et une durée d'action de 4 heures ; les formes à libération prolongée ont un pic d'action à 2 heures 30 et une durée d'action de 12 heures.

poso Le traitement est débuté de préférence avec une forme orale à action rapide. Exemple de titration : dose de charge de 0,3 à 0,5 mg/kg, puis 0,2 mg/kg par prise à renouveler 1 heure après si insuffisant ; ensuite, les prises seront espacées de 4 heures ; réévaluation après 2 prises ; en cas de douleur résiduelle excessive, augmentation de chaque dose unitaire de 50 % ; réévaluation dans le même délai et augmentation des doses jusqu'à analgésie satisfaisante. Lors de l'obtention d'une analgésie suffisante sur 24 heures, passage à une forme orale LP.

Le traitement peut également débuter avec une forme LP. Ceci permet d'éviter les prises rapprochées et notamment nocturnes, mais allonge le temps de titration. Il n'y a pas de limites supérieures tant que les effets secondaires peuvent être contrôlés.

Par voie IV, la morphine permet un soulagement rapide, mais nécessite une surveillance régulière de la fréquence respiratoire et de la sédation.

poso Une titration est nécessaire : dose de charge de 0,1 mg/kg par voie IV suivie de doses de 0,025 mg/kg toutes les 5 à 10 minutes jusqu'à l'obtention d'une analgésie satisfaisante.

La morphine peut être administrée par des pompes d'autoanalgésie (*PCA* : *Patient Controlled Analgesia*), à partir de 6 ans environ, selon le niveau de compréhension de l'enfant. Sinon, les pompes pourront être utilisées par les infirmières (*NCA* : *Nurse Controlled Analgesia*) qui déclenchent le bolus. Par voie intraveineuse, la dose de morphine de 24 heures est égale au tiers de la dose orale ; par voie sous-cutanée, elle est égale à la moitié de la dose orale.

morphine injectable

MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 0,1 mg/ml sol inj
MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 1 mg/ml sol inj
MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 10 mg/ml sol inj
MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 20 mg/ml sol inj
MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 40 mg/ml sol inj
MORPHINE (CHLORHYDRATE) COOPER 10 mg/ml sol inj
MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 10 mg/ml sol inj
MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 20 mg/ml sol inj
MORPHINE (CHLORHYDRATE) RENAUDIN 1 mg/ml sol inj
MORPHINE (CHLORHYDRATE) RENAUDIN 10 mg/ml sol inj
MORPHINE (CHLORHYDRATE) RENAUDIN 20 mg/ml sol inj
MORPHINE (CHLORHYDRATE) RENAUDIN 40 mg/ml sol inj
MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER 1 mg/ml sol inj
MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER 50 mg/ml sol inj

morphine orale (libération immédiate)

ACTISKENAN 10 mg gél
ACTISKENAN 20 mg gél
ACTISKENAN 30 mg gél
ACTISKENAN 5 mg gél
ORAMORPH 10 mg/5 ml sol buv en récipient unidose
ORAMORPH 100 mg/5 ml sol buv en récipient unidose
ORAMORPH 20 mg/1 ml sol buv
ORAMORPH 30 mg/5 ml sol buv en récipient unidose
SEVREDOL 10 mg cp pellic séc
SEVREDOL 20 mg cp pellic séc

morphine orale (libération prolongée)

MOSCONTIN 10 mg cp enr LP
MOSCONTIN 100 mg cp enr LP
MOSCONTIN 30 mg cp enr LP
MOSCONTIN 60 mg cp enr LP
MOSCONTIN LP 200 mg cp pellic LP
SKENAN LP 10 mg gél (µgle LP)
SKENAN LP 100 mg gél (µgle LP)
SKENAN LP 200 mg gél (µgle LP)
SKENAN LP 30 mg gél (µgle LP)
SKENAN LP 60 mg gél (µgle LP)

hydromorphone

L'**hydromorphone** est un agoniste qui dispose d'une indication d'AMM, à partir de 7 ans, dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance aux opioïdes forts.

hydromorphone

SOPHIDONE LP 16 mg gél LP
SOPHIDONE LP 24 mg gél LP
SOPHIDONE LP 4 mg gél LP
SOPHIDONE LP 8 mg gél LP

oxycodone

L'**oxycodone** a une AMM chez les adolescents âgés d'au moins 12 ans dans les douleurs sévères nécessitant des analgésiques opioïdes forts. Il s'agit d'un agoniste opioïde pur (sans effet antagoniste) qui ne doit donc pas être associé aux mophiniques agonistes partiels dits agonistes-antagonistes (nalbuphine, buprénorphine).

La posologie initiale est de 5 mg ou 10 mg (parfois plus élevée chez les patients déjà traités par opioïdes) de chlorhydrate d'oxycodone, administrés à 12 heures d'intervalle. L'augmentation posologique se fait par paliers au patient permettant de maintenir une analgésie adéquate en deux prises quotidiennes avec des effets indésirables tolérables en utilisant le moins possible un médicament de secours.

Une posologie journalière de 40 mg est généralement suffisante dans les douleurs non cancéreuses, mais des posologies plus élevées peuvent s'avérer nécessaires dans les douleurs cancéreuses (entre 80 et 120 mg).

oxycodone

OXYCODONE MYLAN LP 10 mg cp pellic LP Gé
OXYCODONE MYLAN LP 20 mg cp pellic LP Gé
OXYCODONE MYLAN LP 40 mg cp pellic LP Gé
OXYCODONE MYLAN LP 5 mg cp pellic LP Gé
OXYCODONE MYLAN LP 80 mg cp pellic LP Gé

nalbuphine

La **nalbuphine** étant un agoniste partiel (dit aussi agoniste-antagoniste), son association avec la morphine, le fentanyl, l'oxycodone, l'hydromorphone, la codéine, le tramadol est contre-indiquée. Elle dispose d'une AMM chez l'enfant à partir de 18 mois et s'administre par voies IV, IM ou SC. Le produit a un effet plafond à partir de 0,3 mg/kg/dose chez l'enfant au-delà duquel les effets indésirables augmentent sans effet analgésique supplémentaire.

poso Par rapport à la morphine, la nalbuphine ne nécessite pas de titration mais une simple dose de charge de 0,2 mg/kg avant une dose continue sur 24 heures de 1 mg/kg ou une injection de 0,2 mg/kg toutes les 4 heures.

Elle entraîne un ralentissement moindre du transit intestinal.

nalbuphine

NALBUPHINE 20 mg/2 ml sol inj IM/IV/SC GG
NALBUPHINE SERB 20 mg/2 ml sol inj

buprénorphine

La **buprénorphine** étant un agoniste partiel (dit aussi agoniste-antagoniste), son association avec les agonistes purs (morphine, fentanyl, oxycodone, hydromorphone, codéine, tramadol) est contre-indiquée. Elle a une AMM à partir de l'âge de 7 ans. Ce médicament est intéressant par son administration possible par voie sublinguale.

poso La dose est de 6 µg/kg par 24 heures, par voie sublinguale.

buprénorphine

TEMGESIC 0,2 mg cp subling

fentanyl

Le **fentanyl** est un agoniste pur qui a l'AMM par voie IV dès la naissance en service de réanimation ou au bloc opératoire, sous monitoring (fréquences cardiaque et respiratoire), et par voies IV et transdermique chez l'enfant à partir de 2 ans. La mise en place d'un dispositif transdermique doit être faite chez l'enfant après équilibration d'un traitement morphinique par voie orale.

fentanyl

DUROGESIC 100 µg/h disp transderm Ré
DUROGESIC 12 µg/h disp transderm Ré
DUROGESIC 25 µg/h disp transderm Ré
DUROGESIC 50 µg/h disp transderm Ré
DUROGESIC 75 µg/h disp transderm Ré
FENTANYL 100 µg/2 ml sol inj (amp 2 ml) GG
FENTANYL 100 µg/h disp transderm GG
FENTANYL 12 µg/h disp transderm GG
FENTANYL 25 µg/h disp transderm GG
FENTANYL 50 µg/h disp transderm GG
FENTANYL 500 µg/10 ml sol inj (amp 10 ml) GG
FENTANYL 75 µg/h disp transderm GG
FENTANYL JANSSEN 100 µg/2 ml sol inj Ré
FENTANYL JANSSEN 500 µg/10 ml sol inj Ré
FENTANYL MYLAN 100 µg/2 ml sol inj en ampoule
FENTANYL MYLAN 500 µg sol inj en ampoule

Autres médicaments utilisés pour le traitement de la douleur

Antidépresseurs

Parmi les **antidépresseurs** utilisés dans le cadre des douleurs neuropathiques, aucun n'a l'AMM en pédiatrie dans cette indication. Ce sont principalement les dérivés tricycliques (amitriptyline, clomipramine) qui sont proposés. Les doses efficaces seraient inférieures à celles utilisées dans la dépression. Constipation, sécheresse buccale, somnolence et sueurs sont observées surtout au début du traitement, principalement avec l'amitriptyline. Dans le cadre des douleurs neuropathiques, ces antidépresseurs sont utilisés dans le traitement du fond douloureux et de la composante paroxystique.

En l'absence d'indication d'AMM dans la pathologie concernée, les médicaments correspondants ne sont pas listés.

Antiépileptiques

Parmi les **antiépileptiques** utilisés dans le cadre des douleurs neuropathiques, aucun n'a l'AMM en pédiatrie dans cette indication. La carbamazépine est de moins en moins utilisée en raison du risque d'effet cutané grave. D'autres molécules sont parfois utilisées : le valproate de sodium (hors AMM dans la douleur) et la gabapentine (AMM dans les douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte). D'introduction récente, cette dernière molécule est de plus en plus utilisée (hors AMM) en pédiatrie dans le cadre des douleurs neuropathiques.

En l'absence d'indication d'AMM dans la pathologie concernée, les médicaments correspondants ne sont pas listés.

Mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA)

Le **mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA)** est un médicament antalgique administré par inhalation. Ce gaz induit un état de sédation consciente. Il est particulièrement utile dans la prévention de la douleur lors des soins de l'enfant : petite chirurgie superficielle, ponctions lombaires et veineuses, réduction de fractures simples et de luxations, myélogrammes, pansements douloureux, soins dentaires, endoscopie (pose de sonde), biopsie rénale, hépatique ou musculaire.

poso L'efficacité antalgique du mélange se manifeste pleinement après 3 minutes d'inhalation. La durée de l'inhalation du mélange est liée à la durée de l'acte concerné et ne doit pas dépasser 30 ou 60 minutes en continu, selon le médicament. En cas de répétition, elle ne doit pas dépasser 15 jours.

MEOPA est utilisé hors AMM dans certaines douleurs très intenses comme les crises vaso-occlusives de drépanocytose, à raison de 15 à 20 minutes, 4 fois par jour.

Les contre-indications sont notamment : hypertension intracrânienne, pneumothorax, bulles d'emphysème, embolie gazeuse, distension gazeuse abdominale, altération de la conscience, traumatismes crâniens, traumatismes faciaux empêchant l'application du masque, insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation en oxygène pur. Les effets indésirables sont : nausées et vomissements, euphorie, sensations vertigineuses, modification des perceptions sensorielles, paresthésies, hypersialorrhée et agitation. Ils sont parfaitement réversibles et disparaissent quelques minutes après l'arrêt de l'inhalation. Des vomissements peuvent survenir, mais la conservation du réflexe de déglutition limite le risque d'inhalation.

oxygène + protoxyde d'azote

ANTASOL 135 gaz p inhal
ANTASOL 180 gaz p inhal en bouteille
ENTONOX 135 bar gaz p inhal en bouteille
ENTONOX 170 bar gaz p inhal en bouteille
KALINOX 50 %/50 % gaz médic comp
OXYNOX 135 Gaz inh

Kétamine

La **kétamine** à faible dose (titration de bolus IV de 0,5 mg/kg sans dépasser 2 mg/kg) permet de réaliser dans de bonnes conditions un geste douloureux. La voie IM (< 4 mg/kg) est une alternative (si la voie IV n'est pas facilement disponible), mais le délai de récupération est retardé. L'administration par voie IM de kétamine nécessite une grande prudence, notamment pour des doses approchant 4 mg/kg.

Les effets indésirables sont rares, mais potentiellement graves (laryngospasme).

kétamine

KETAMINE 250 mg/5 ml sol inj GG
KETAMINE 50 mg/5 ml sol inj GG
KETAMINE PANPHARMA 250 mg/5 ml sol inj
KETAMINE PANPHARMA 50 mg/5 ml sol inj IV IM

Anesthésiques locaux

Les **anesthésiques locaux** sont utilisés dans la prévention des douleurs liées aux soins ou aux gestes invasifs : ponction veineuse ou lombaire, injection ou chirurgie cutanée superficielle. L'association lidocaïne + prilocaïne, sous forme de crème ou de pansement, utilisable dès la naissance, s'applique sur une peau saine avec un pansement occlusif.

poso Après un délai minimal de 60 minutes (120 minutes sur les peaux foncées), la peau est anesthésiée sur une profondeur de 3 mm pour 1 heure d'application et 5 mm pour 2 heures d'application.

Le risque de méthémoglobinémie, d'incidence très faible, survient en général avant l'âge de 3 mois.

lidocaïne + prilocaïne

EMLA 5 % crème Ré
EMLAPATCH 5 % pans médic Ré
LIDOCAINE/PRILOCAINE 2,5 %/2,5 % crème GG
LIDOCAINE/PRILOCAINE 2,5 %/2,5 % pansement GG

lidocaïne + tétracaïne

PLIAGLIS 70 mg/70 mg crème

Myorelaxants

Les **myorelaxants** sont utiles dans les douleurs associées aux contractures musculaires, notamment au cours des affections vertébrales. Parmi les benzodiazépines, le diazépam et le clonazépam sont utilisés, hors AMM. En raison d'un risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné, l'ANSM a publié une mise au point afin d'aider les prescripteurs à procéder à l'arrêt du clonazépam utilisé hors AMM, notamment dans la prise en charge de la douleur (ANSM, novembre 2011). Par ailleurs, en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable, l'Agence européenne du médicament a décidé de suspendre les AMM des médicaments contenant du tétrazépam (ANSM, juillet 2013).

Le baclofène, un GABA agoniste, n'a pas d'AMM dans la douleur de l'enfant, mais est utilisé dans la spasticité.

En l'absence d'indication d'AMM dans la pathologie concernée, les médicaments correspondants ne sont pas listés.

Spasmolytiques

Les **spasmolytiques** sont utilisés en cas de douleurs liées à des spasmes aux niveaux digestif ou vésiculaire. Les plus utilisés sont le phloroglucinol, la mébévérine et la trimébutine (se reporter aux AMM pour les âges d'utilisation). La HAS considère que leur efficacité est faible et que malgré le peu d'effets indésirables qu'ils entraînent (rares réactions allergiques cutanées), leur service médical rendu est faible dans les douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et insuffisant dans les troubles fonctionnels des voies biliaires (HAS, septembre 2014).

mébévérine

DUSPATALIN 200 mg gél Ré
MEBEVERINE 100 mg cp GG
MEBEVERINE ZENTIVA 200 mg cp séc
MEBEVERINE ZYDUS 200 mg cp séc

phloroglucinol

PHLOROGLUCINOL 80 mg lyoph oral GG
SPASFON LYOC 80 mg lyoph oral Ré

phloroglucinol + triméthylphloroglucinol

PHLOROGLUCINOL DIHYDRATE/TRIMETHYLPHLOROGLUCINOL 40 mg/0,04 mg par 4 ml sol inj amp GG
SPASFON cp enr
SPASFON sol inj en ampoule Ré
SPASFON suppos

trimébutine

DEBRIDAT 4,8 mg/ml glé p susp buv enf/nour
DEBRIDAT 50 mg/5 ml sol inj
DEBRIDAT glé p susp buv
DEBRIDAT glé p susp buv en sachet

Médicaments non cités dans les références

Associations du paracétamol et/ou de l'aspirine

Certaines **associations du paracétamol et/ou de l'aspirine** comportent de l'acide ascorbique, de la caféine, des oligoéléments ou de la phytothérapie. Il n'a pas été établi que ces associations améliorent l'effet antalgique.

acide acétylsalicylique + acide ascorbique

ASPIRINE UPSA VITAMINE C cp efferv tamponnée effervescente
ASPIRINE VITAMINE C OBERLIN cp efferv séc

paracétamol + acide ascorbique

DOLIPRANEVITAMINEC 500 mg/150 mg cp efferv
EFFERALGAN VITAMINE C 500 mg/200 mg cp efferv

paracétamol + gelsémium + grindélia

COQUELUSEDAL PARACETAMOL 100 mg suppos
COQUELUSEDAL PARACETAMOL 250 mg suppos

Traitements non médicamenteux cités dans les références

L'anxiété majorant la perception de la douleur, des mesures non médicamenteuses contribuent à sa diminution : information, préparation de l'enfant, détournement de son attention, distraction, etc.

Solution sucrée ou allaitement maternel

Une solution sucrée administrée à la seringue par voie buccale peut prévenir la douleur liée aux gestes invasifs chez le nouveau-né, comme la ponction veineuse (mais pas la ponction au talon) : donner 2 ml 2 minutes avant le geste, délai pour obtenir une analgésie optimale **Grade A** ; l'enfant suce ensuite une tétine pendant les 2 minutes de délai, puis pendant toute la durée du geste. L'effet synergique de la solution sucrée et de la succion est démontré et justifie leur association. **Grade A** La solution peut être réadministrée en cas de besoin. **Grade B** On peut utiliser du glucose 30 % ou du saccharose 24 %. L'allaitement maternel est une alternative aussi efficace qu'une solution sucrée. **Grade A**

Méthode du contact « peau à peau »

L'enfant nouveau-né prématuré est maintenu contre la peau de la mère pendant le geste douloureux. Cette méthode est efficace en cas de ponction veineuse.

Méthodes physiques

Elles ont fait l'objet de peu d'études, mais sont utilisées fréquemment. Souvent utiles dans les pathologies de l'appareil locomoteur, elles améliorent la condition physique et favorisent un retour aux activités de base de l'enfant. Elles s'appuient principalement sur un apprentissage initié par la kinésithérapie et entretenu par des activités sportives ou récréatives. Les massages permettent de détendre l'enfant, de mieux communiquer avec lui, parfois de réinvestir un corps douloureux en le rendant à nouveau source de plaisir. Au cours de la neurostimulation transcutanée, la stimulation électrique gêne la transmission du message nociceptif au niveau médullaire et diminue ainsi les perceptions douloureuses, notamment musculaires et neurogènes. Lors de la thermothérapie, l'application de froid peut être bénéfique dans les douleurs traumatiques ou entorses, l'application de chaud dans les douleurs musculaires.

Méthodes psychologiques

Elles font appel, entre autres, à des techniques de thérapie cognitive et comportementale. Elles permettent d'identifier des comportements mal adaptés et de les remplacer par des comportements plus appropriés. La relaxation diminue l'anxiété, le stress et la douleur. L'effet de distraction participe au désinvestissement du symptôme douloureux. L'imagerie positive utilise la suggestion d'images agréables de confort et de bien-être. L'hypnose est une méthode permettant d'obtenir une relaxation profonde sans perte de conscience. Les enfants y adhèrent plus facilement que les adultes. Une prise en charge psychothérapique est parfois nécessaire lors de douleurs récurrentes ou chroniques.

Références

« Douleur de l'enfant - L'essentiel », guide de poche, Pédiadol, 2015.
http://www.pediadol.org/IMG/html/guide_essentiel-ebook.html

« Prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique de l'enfant », AFSSAPS, juin 2009.
http://www.pediadol.org/IMG/pdf/Afssaps_reco.pdf

« Évaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans », HAS, mars 2000.
http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_266978

« Prévention et traitement de la douleur postopératoire en chirurgie buccale et recommandations pour la pratique clinique », HAS, novembre 2005.
http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_269927

Mise à jour de la Reco : 05/01/2016
Mise à jour des listes de médicaments : 15/12/2015

Épilepsie de l'adulte

La maladie

La prise en charge d'un patient épileptique comporte le traitement préventif des crises, la recherche d'éventuelles causes curables, et une aide (éducation thérapeutique, qui occupe une place importante) pour assumer une maladie vécue comme un handicap.

Physiopathologie

L'épilepsie de l'adulte est une affection neurologique chronique définie : soit par la répétition spontanée de crises, soit par la mise en évidence d'une propension du cerveau à générer des crises dès la 1re, soit par le diagnostic d'un syndrome spécifique. Une crise est la manifestation clinique de l'hyperactivité paroxystique d'un groupe de neurones cérébraux.

Epidémiologie

Une personne sur 26 développera une épilepsie au cours de sa vie. Le taux d'incidence, défini par la survenue d'au moins 2 crises spontanées, est de 50/100 000/an. L'épilepsie survient plus fréquemment chez l'enfant et le sujet âgé. Le taux de prévalence global est de 5 ‰ en France avant 60 ans et de 1 % après 60 ans.

Complications

Les décès sont 2 à 3 fois plus fréquents chez les patients épileptiques que dans la population générale. Cette surmortalité est liée aux conséquences directes (état de mal, mort subite) et indirectes (noyades, traumatismes) des crises, ainsi qu'aux conséquences des traitements. Le risque de mort subite inattendue (SUDEP) a une incidence de 3 à 9/1 000 patients-année dans l'épilepsie réfractaire. Des interactions complexes entre le terrain, le syndrome épileptique et le traitement peuvent être à l'origine de complications cognitives ou comportementales.

Diagnostic

Le diagnostic d'épilepsie repose sur une démarche clinique rigoureuse, un électroencéphalogramme (EEG) et, si nécessaire, une IRM cérébrale réalisée avec un protocole d'acquisition d'image spécifique à la recherche d'une étiologie éventuelle. Il doit être confirmé par un neurologue compétent en épileptologie. **Grade C**

La démarche diagnostique comprend 3 étapes successives :

- Rattacher le trouble clinique à un mécanisme épileptique (l'interrogatoire des témoins est impératif).
- Préciser le caractère focal (décharge au sein d'un réseau neuronal limité à un hémisphère cérébral) ou généralisé (décharge impliquant des réseaux neuronaux bilatéraux) de la crise. Le diagnostic syndromique est ainsi établi : épilepsie focale ou partielle et épilepsie généralisée.
- Classer la maladie selon l'étiologie : génétique, structurelle (présence d'une lésion morphologique sur l'IRM), métabolique et/ou toxique, immunologique (présence d'anticorps antineuronaux) ou de cause inconnue.

Les éventuelles comorbidités associées (trouble cognitif, troubles psychiatriques) doivent être évaluées.

Quels patients traiter ?

Tous les épileptiques avérés doivent être pris en charge.

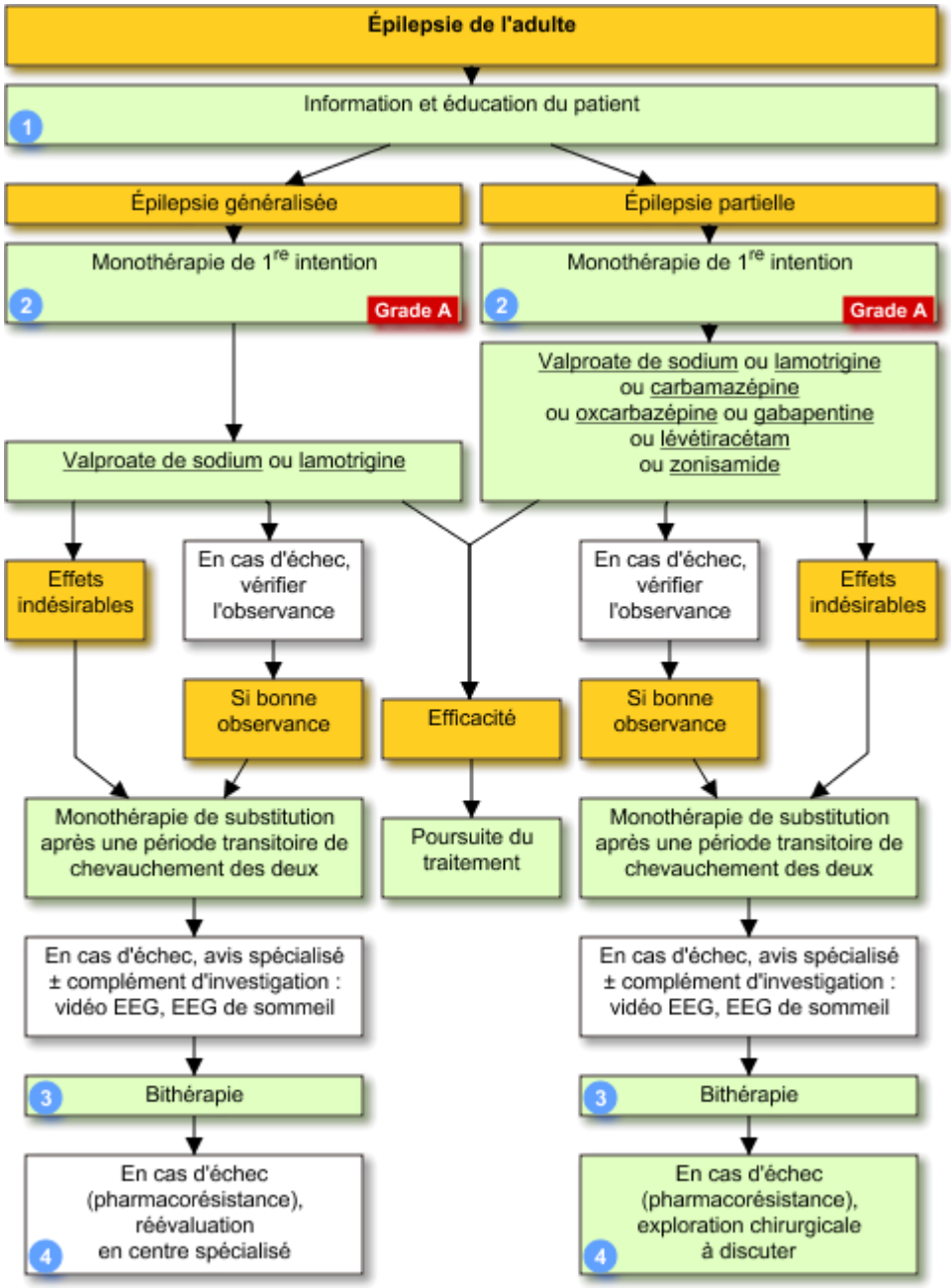
Objectifs de la prise en charge

Contrôle des crises avec un minimum d'effets indésirables. Une suppression des crises au prix d'une mauvaise tolérance n'est pas acceptable.

Prise en charge globale du retentissement des crises dans la vie personnelle, professionnelle et sociale.

Prise en charge

Épilepsie de l'adulte



Information et éducation du patient

Le traitement nécessite une observance rigoureuse, aussi un accord éclairé du patient doit-il être obtenu avant prescription.

Abstinence d'alcool et respect d'une durée de sommeil satisfaisante sont systématiquement préconisées.

Monothérapie

Elle est la règle en 1re intention. **Grade A** Il est recommandé de débuter par des doses faibles et de les augmenter progressivement par paliers de 7 à 15 jours jusqu'à la dose minimale efficace la mieux tolérée.

Le valproate de sodium (voir Traitements) et la lamotrigine sont indiqués en 1re intention dans les épilepsies généralisées idiopathiques. L'éthosuximide garde une place dans l'épilepsie-absence. La carbamazépine, l'oxcarbazépine, le valproate de sodium, la lamotrigine, le lévétiracétam et le zonisamide sont des traitements de 1re intention des épilepsies partielles avec ou sans crises secondairement généralisées. **Grade A** En France, la gabapentine a une AMM en 1re intention dans les épilepsies partielles.

Bithérapie

L'association valproate de sodium + lamotrigine est utile dans les épilepsies généralisées, surtout en cas de retard mental associé, mais elle nécessite des modalités de prescription spécifiques et un avis spécialisé. En cas d'épilepsie généralisée résistante au traitement classique avec crises généralisées tonicocloniques, le pérampanel peut être prescrit en association.

Topiramate, lévétiracétam, tiagabine, vigabatrine, zonisamide, prégabaline, lacosamide et eslicarbazépine peuvent être associés aux molécules de 1re intention des épilepsies partielles ; rétigabine ou pérampanel peuvent être associés en 2e intention, après échec ou intolérance d'autres associations. Le topiramate et le lévétiracétam sont également efficaces dans les syndromes généralisés. Le rufinamide n'est indiqué en association que dans le syndrome de Lennox-Gastaut. Le felbamate est réservé aux spécialistes (toxicité médullaire et hépatique).

Échec du traitement

Chez 30 % des patients, les crises persistent malgré un traitement adapté. La pharmacorésistance est définie par l'échec de 2 molécules prescrites de manière séquentielle ou en association.

Un bilan préchirurgical est indiqué précocement dans les épilepsies partielles temporales par sclérose mésiale de l'hippocampe. **Grade A** Il doit

être discuté devant toute épilepsie partielle pharmacorésistante en rapport avec un foyer épileptogène supposé unique.

Cas particuliers

Épilepsie et contraception

La plupart des antiépileptiques d'ancienne génération (excepté le valproate de sodium) sont des inducteurs enzymatiques réduisant significativement l'efficacité de la contraception orale. La plupart des antiépileptiques de nouvelle génération (exceptées l'oxcarbazépine et l'eslicarbazépine) ne sont pas inducteurs enzymatiques. En cas de prise d'un antiépileptique inducteur, une pilule dosée à au moins 50 µg d'estrogènes associée à des moyens contraceptifs mécaniques (préservatifs, crème spermicide) est indiquée pour assurer la contraception. **AE**

Les progestatifs seuls ne sont pas indiqués en association avec un antiépileptique inducteur. **AE**

Épilepsie, désir de grossesse et grossesse

Les informations concernant la grossesse doivent être abordées à chaque consultation chez une femme en âge de procréer, compte tenu du risque malformatif (tératogène), mais également du risque de retard cognitif et/ou de troubles du développement de certains antiépileptiques. **Grade C**

Si une grossesse est envisagée, le rapport bénéfice/risque des antiépileptiques prescrits doit être discuté avec la future mère avant la conception. **Grade C**

La dose efficace la plus basse d'une monothérapie appropriée au syndrome doit être recherchée avant la conception **Grade C** , des registres européens prospectifs ont en effet montré que le risque d'effets délétères était proportionnel à la dose.

L'effet protecteur des folates vis-à-vis des effets tératogènes n'est pas démontré. Il reste recommandé d'instituer une supplémentation en acide folique (0,4 mg par jour) 2 mois avant la conception, et pendant le 1er mois de la grossesse en cas de traitement par antiépileptique.

Les crises tonicocloniques étant potentiellement délétères pour la mère et le fœtus, le traitement antiépileptique doit être poursuivi au cours de la grossesse. **AE**

Le risque de malformations fœtales lors du 1er trimestre est entre 2 et 3 fois plus élevé chez les femmes traitées en monothérapie que dans la population générale. Ce risque est de 4 à 5 fois plus élevé en cas de polythérapie.

Bien entendu, en raison du risque élevé de malformations dans 10 % des cas et de troubles graves du développement (30 à 40 %) chez les enfants exposés *in utero* (ANSM, décembre 2014), il convient de respecter les restrictions d'utilisation du valproate de sodium chez les femmes en âge de procréer, ainsi que le renforcement des conditions de prescription (accord de soin obligatoire).

Le risque d'anomalies de fermeture du tube neural est également signalé dans le libellé d'AMM de la carbamazépine. Les données épidémiologiques montrent un effet dose-dépendant.

La molécule la moins à risque est la lamotrigine à une dose ≤ 300 mg par jour. **Grade B** Les données concernant les nouvelles molécules sont encore insuffisantes pour estimer le risque. En pratique, une surveillance échographique spécialisée est recommandée chez les femmes sous traitement par antiépileptique. Se reporter au site www.lecrat.org.

La surveillance des taux sériques des molécules qui suivent une glucuronidation (lamotrigine, oxcarbazépine par exemple) est recommandée pendant la grossesse. **AE**

Jusqu'à 5 % des femmes peuvent avoir une crise tonicoclonique généralisée lors du travail. L'accouchement doit être médicalisé. **AE**

Épilepsie et sujet âgé

L'incidence des épilepsies augmente avec l'âge et atteint 160/100 000 par an après 80 ans.

Le problème principal est celui de la mauvaise tolérance des traitements du fait des comorbidités, des traitements associés et de l'altération des paramètres pharmacocinétiques liée à l'âge.

La carbamazépine est parfois mal tolérée : troubles neurosensoriels, troubles de l'équilibre, hyponatrémie, interactions médicamenteuses multiples.

Épilepsie et dépression

Une personne épileptique sur 4 connaîtra un trouble dépressif au cours de sa vie, une personne sur 2 en cas d'épilepsie pharmacorésistante.

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés *versus* placebo, portant sur des antiépileptiques, a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues.

Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé.

Un antidépresseur peut être prescrit chez un patient sous antiépileptique.

Suivi et adaptation du traitement

Traitement de la crise épileptique

Les premières mesures à prendre sont des mesures de protection du patient. Lire Crise convulsive de l'adulte.

Conseils aux patients

En cas de crise, conseiller aux proches d'écarter du patient tout objet contre lequel il pourrait se blesser, ou de l'en protéger (couvertures, vêtements pour amortir les chocs), de le placer dès que possible en position latérale de sécurité et ne pas le laisser seul dans les minutes qui suivent la crise.

Les facteurs favorisant les crises (alcool, fatigue, manque de sommeil, etc.) doivent être bien identifiés et évités.

La pratique d'une activité sportive régulière est recommandée. Certains sports doivent toutefois être évités, en fonction du risque évalué de perte de contrôle sur l'environnement en cas de crise (plongée sous-marine, sports aériens, escalade, etc.).

La conduite automobile professionnelle (permis C, D et EC) est interdite, même en cas d'épilepsie équilibrée sous traitement. La loi est plus souple avec la conduite individuelle (permis A et B) : un patient épileptique peut conduire après avis de la Commission départementale du permis de conduire.

Certaines activités professionnelles sont interdites : pilotage, contrôle de machines, travail en hauteur, etc.

Une consultation est nécessaire en cas de projet de grossesse ou de grossesse en cours.

La nécessité d'une observance rigoureuse du traitement doit être clairement comprise.

Les risques d'interaction entre les médicaments antiépileptiques et d'autres traitements (contraception hormonale, antibiotiques, etc.) doivent être connus.

Traitements

Médicaments cités dans les références

Valproate de sodium

Le **valproate de sodium** augmente le taux du GABA. Il dispose d'une AMM soit en monothérapie, soit en association, dans les épilepsies généralisées (toniques, tonicocloniques, absences, crises myocloniques) et partielles avec ou sans généralisation secondaire. Il est contre-indiqué en cas d'hépatite aiguë ou chronique, antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, porphyrie hépatique.

Ses avantages sont une tolérance généralement bonne, l'efficacité dans les myoclonies, la possibilité de mesurer en routine la concentration plasmatique notamment pour en vérifier l'observance en cas d'inefficacité.

Les effets indésirables fréquents sont : anémie, thrombopénie (NFS-plaquettes, bilan de coagulation, temps de saignement recommandés avant traitement et avant intervention chirurgicale), prise de poids, tremblements, vomissements, chute des cheveux, hyponatrémie, troubles digestifs (en début de traitement).

Des atteintes hépatiques, d'évolution sévère, parfois mortelle, ont été observées généralement pendant les 6 premiers mois de traitement et au cours de polythérapies antiépileptiques. Il est donc nécessaire de surveiller la fonction hépatique (transaminases, taux de prothrombine) avant la mise en route du traitement et pendant les 6 premiers mois, ainsi qu'en cas de signes d'appel qui peuvent précéder l'ictère : asthénie, anorexie, abattement, somnolence, vomissements répétés, douleurs abdominales, mais aussi réapparition des crises épileptiques alors que le traitement est correctement suivi.

Le valproate de sodium ne doit pas être prescrit chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. En effet le risque de malformations (10 %) (anomalies de fermeture du tube neural, dysmorphie faciale, fente labiale, malformations cardiaques) et de troubles graves du développement (30 à 40 %) est élevé chez les enfants exposés *in utero*. Les patientes en âge de procréer doivent impérativement utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Dans ces populations, la prescription initiale dans l'épilepsie est réservée aux neurologues et pédiatres et nécessite un accord de soins signé après information de la patiente. Le renouvellement peut être fait par tout médecin, dans la limite d'un an. La réévaluation du rapport bénéfice/risque par le spécialiste est requise au moins 1 fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, qu'une femme envisage une grossesse, et en urgence en cas de grossesse. Le médicament ne peut être délivré que si la prescription initiale est conforme et qu'un accord de soins est signé (ANSM, mai 2015).

Le valproate de sodium augmente la toxicité en particulier cutanée de la lamotrigine et interagit avec de nombreux médicaments mais est dépourvue d'effet inducteur enzymatique.

poso La posologie moyenne est de 20 à 30 mg/kg par jour.

valproate de sodium

DEPAKINE 200 mg cp gastrorésis Ré
DEPAKINE 200 mg/ml sol buv Ré
DEPAKINE 400 mg/4 ml prép inj IV
DEPAKINE 500 mg cp gastrorésis Ré
DEPAKINE 57,64 mg/ml sirop
DEPAKINE CHRONO 500 mg cp pellic séc LP Ré
VALPROATE DE SODIUM 200 mg cp gastrorés GG
VALPROATE DE SODIUM 200 mg/ml sol buv GG
VALPROATE DE SODIUM 500 mg cp gastrorés GG
VALPROATE DE SODIUM 500 mg cp pellic séc LP GG
VALPROATE DE SODIUM AGUETTANT 400 mg/4 ml sol inj

valproate de sodium + acide valproïque

MICROPAKINE LP 1000 mg glé LP
MICROPAKINE LP 250 mg glé LP
MICROPAKINE LP 500 mg glé LP
MICROPAKINE LP 750 mg glé LP

Lamotrigine

La **lamotrigine** bloque les canaux sodiques voltage-dépendants. Elle dispose d'une AMM à partir de 13 ans, en monothérapie ou en association, dans les épilepsies partielles et les épilepsies généralisées incluant les crises tonico-cloniques, ainsi qu'en association, dans les crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.

Les avantages de la lamotrigine sont une bonne tolérance générale, particulièrement cognitive, ainsi que son absence d'induction enzymatique et de risque tératogène. Les effets indésirables fréquents sont de type neurologique (vertiges, céphalées, ataxie, somnolence, fatigue, irritabilité), digestif et cutané.

La survenue de nécrolyses épidermiques toxiques ou NET (syndromes de Lyell, de Stevens Johnson) mettant en jeu le pronostic vital ou d'un syndrome d'hypersensibilité (syndrome DRESS ou *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) est imprévisible, mais favorisée par l'association au valproate de sodium ou au divalproate de sodium, ainsi que par une posologie soit d'emblée trop élevée, soit dont l'augmentation a été trop rapide (ANSM, février 2010). La lamotrigine doit être arrêtée immédiatement en cas d'éruption cutanée, a fortiori si celle-ci s'accompagne de signes d'hypersensibilité (fièvre, adénopathies, œdème de la face, etc.) et ne doit pas être réutilisée.

La prise d'acide folique doit être envisagée lorsqu'une grossesse est prévue et durant le début de la grossesse.

La lamotrigine est une option thérapeutique en 1re intention des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonicocloniques. Elle est moins efficace dans les absences et les crises myocloniques, qu'elle peut parfois aggraver (avis de la commission de la transparence, HAS, octobre 2013).

poso La posologie de la lamotrigine en monothérapie doit être augmentée de façon très progressive, par paliers jusqu'à une dose d'entretien de 100 à 200 mg par jour. En association au valproate de sodium, qui double sa demi-vie, le schéma posologique de la lamotrigine doit également être modifié (se reporter à l'AMM).

lamotrigine

LAMICTAL 100 mg cp à croquer/dispers Ré
LAMICTAL 2 mg cp à croquer/dispers
LAMICTAL 200 mg cp à croquer/dispers Ré
LAMICTAL 25 mg cp à croquer/dispers Ré
LAMICTAL 5 mg cp à croquer/dispers Ré
LAMICTAL 50 mg cp à croquer/dispers Ré
LAMOTRIGINE 100 mg cp dispers croq GG
LAMOTRIGINE 200 mg cp dispers croq GG
LAMOTRIGINE 25 mg cp dispers croq GG
LAMOTRIGINE 5 mg cp dispers croq GG
LAMOTRIGINE 50 mg cp dispers croq GG

Carbamazépine

La **carbamazépine** bloque les canaux sodiques voltage-dépendants. Elle dispose d'une AMM chez l'adulte et l'enfant en monothérapie ou en association dans les épilepsies partielles, avec ou sans généralisation secondaire, et dans les crises tonicocloniques de l'épilepsie généralisée. Elle est contre-indiquée en cas de bloc auriculoventriculaire et de porphyrie hépatique.

La tolérance générale de la carbamazépine est bonne ; son dosage est réalisable en routine, en particulier en cas d'inefficacité, de mauvaise tolérance (céphalées, diplopie, sédation), de situation d'interaction médicamenteuse ou de doute sur l'observance. En effet, les effets indésirables fréquents sont dose dépendants de type neurologique (vertiges, céphalées, ataxie, somnolence, fatigue, diplopie) et digestif.

Il s'agit d'un inducteur enzymatique, qui diminue la concentration de certains médicaments (estroprogestatifs, certains antiépileptiques associés, etc.). Par ailleurs, la concentration de la carbamazépine est augmentée par certains médicaments (izoniazide, érythromycine). La carbamazépine a une toxicité cutanée et un risque d'hyponatrémie, particulièrement élevé chez le sujet âgé. La carbamazépine doit être arrêtée immédiatement en cas d'éruption cutanée devant faire suspecter une nécrolyse épidermique toxique (NET), ou si l'éruption s'accompagne de signes d'hypersensibilité (fièvre, adénopathies, œdème de la face, syndrome DRESS). Dans ce cas, la carbamazépine (et l'oxcarbazépine) sont contre-indiquées.

Si une grossesse est envisagée, on préférera, si possible, utiliser un autre antiépileptique du fait du risque de malformation.

Si la carbamazépine est maintenue pendant la grossesse à posologie minimale efficace, une supplémentation en acide folique peut être proposée à la posologie de 5 mg/jour 1 mois avant et 2 mois après la conception. Chez le nouveau-né exposé, de la vitamine K1 (IM ou IV) devra être administrée au moment de la naissance en raison du risque hémorragique lié aux médicaments inducteurs enzymatiques.

La carbamazépine est un traitement de 1re intention dans les épilepsies partielles. Elle peut s'envisager en 2e intention dans les crises généralisées tonicocloniques en tenant compte du risque d'aggravation des absences et des crises myocloniques (avis de la commission de la transparence, HAS, janvier 2013).

poso La posologie de la carbamazépine est de 10 à 15 mg/kg par jour. L'augmentation de la posologie doit être progressive. Les formes galéniques à libération prolongée permettent de limiter le nombre de prises quotidiennes à deux.

carbamazépine

CARBAMAZEPINE LP 200 mg cp séc GG
CARBAMAZEPINE LP 400 mg cp GG
TEGRETOL 20 mg/ml susp buv
TEGRETOL 200 mg cp séc Ré
TEGRETOL LP 200 mg cp pellic séc LP Ré
TEGRETOL LP 400 mg cp pellic séc LP Ré

Oxcarbazépine

L'**oxcarbazépine** bloque les canaux sodiques voltage-dépendants. Elle dispose d'une AMM en monothérapie ou en association dans les épilepsies partielles, avec ou sans généralisation secondaire, à partir de 6 ans. Elle est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité. Ses avantages sont une bonne tolérance générale et une dose initiale immédiatement efficace. Les effets indésirables fréquents sont digestifs, fatique, somnolence, céphalées, vertiges, ataxie, tremblements, nystagmus, troubles de l'attention. Il s'agit, comme la carbamazépine, d'un inducteur enzymatique, avec une toxicité cutanée et un risque d'hyponatrémie, particulièrement élevé chez le sujet âgé. L'oxcarbazépine doit être arrêtée immédiatement en cas d'éruption cutanée devant faire suspecter une nécrolyse épidermique toxique (NET), ou si l'éruption s'accompagne de signes d'hypersensibilité (fièvre, adénopathies, œdème de la face, syndrome DRESS). Dans ce cas, l'oxcarbazépine et la carbamazépine sont contre-indiquées. Si une grossesse est envisagée, les patientes devront être averties d'une augmentation possible du risque de malformations et de l'opportunité d'un diagnostic anténatal. En revanche, l'oxcarbazépine ne doit pas être interrompue pendant la grossesse. Chez les nouveau-nés exposés, de la vitamine K1 devra être administrée au moment de la naissance en raison du risque hémorragique lié aux médicaments inducteurs enzymatiques.

poso La posologie de l'oxcarbazépine est de 600 à 2 400 mg par jour.

oxcarbazépine

OXCARBAZEPINE 150 mg cp pellic GG
OXCARBAZEPINE 300 mg cp pellic GG
OXCARBAZEPINE 600 mg cp pellic GG
TRILEPTAL 150 mg cp pellic Ré
TRILEPTAL 300 mg cp pellic Ré
TRILEPTAL 60 mg/ml susp buv Ré
TRILEPTAL 600 mg cp pellic Ré

Gabapentine

La **gabapentine** agit sur les canaux calciques voltage-dépendants. Elle a une AMM en monothérapie ou en association dans les épilepsies partielles, avec ou sans généralisation secondaire, à partir de 12 ans. Ses avantages sont une bonne tolérance, l'absence d'interaction significative, et l'absence d'induction enzymatique. Les effets indésirables fréquents sont digestifs, musculo-articulaires (myalgie, contraction, arthralgie), leucopénie, trouble de l'appétit, fatigue, somnolence, vertige, diplopie, impuissance. La gabapentine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte sauf si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte clairement sur le risque potentiel pour le fœtus.

poso La posologie de la gabapentine est de 900 à 3 600 mg par jour. Trois prises quotidiennes sont nécessaires.

gabapentine

GABAPENTINE 100 mg gél GG
GABAPENTINE 300 mg gél GG
GABAPENTINE 400 mg gél GG
GABAPENTINE 600 mg cp pellic GG
GABAPENTINE 800 mg cp pellic GG
GABAPENTINE PFIZER 300 mg gél
NEURONTIN 100 mg gél Ré
NEURONTIN 300 mg gél Ré
NEURONTIN 400 mg gél Ré
NEURONTIN 600 mg cp pellic Ré
NEURONTIN 800 mg cp pellic Ré

Topiramate

Le **topiramate** a un mécanisme d'action mal connu. Il dispose d'une AMM en monothérapie dans les épilepsies partielles, avec ou sans généralisation secondaire, et dans les épilepsies généralisées. Il est inducteur enzymatique. Les effets indésirables fréquents sont digestifs, oculaires (vision trouble, diplopie,nystagmus), musculo-articulaires (myalgie, contraction, arthralgie), anémie, altération de l'humeur, fatigue, paresthésie, somnolence, vertige, acouphènes, alopécie, rash. Des problèmes de tolérance cognitive et d'anorexie avec perte de poids sont observés chez environ 25 % des patients. En raison d'un effet tératogène chez l'animal, le topiramate ne devra être prescrit chez les femmes en âge de procréer qu'avec une contraception adéquate. En cas de souhait de grossesse, une visite de préconception est recommandée pour envisager les alternatives thérapeutiques. Si l'interruption du topiramate est impossible car elle risque de compromettre gravement l'équilibre maternel, sa poursuite est envisageable, en particulier après le 1er trimestre, après information complète de la patiente sur le risque pour le fœtus. Dans le cas d'une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, une surveillance prénatale particulière doit être réalisée. Au-delà d'une dose de 200 mg par jour de topiramate, l'augmentation du métabolisme des contraceptifs oraux doit faire préférer une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

poso La dose de topiramate doit être augmentée de façon progressive : elle est en moyenne, en monothérapie, de 100 à 200 mg par jour sans dépasser 500 mg par jour et, en association à d'autres antiépileptiques, de 200 à 400 mg par jour.

topiramate

EPITOMAX 100 mg cp pellic Ré
EPITOMAX 15 mg gél
EPITOMAX 200 mg cp pellic Ré
EPITOMAX 25 mg gél Ré
EPITOMAX 50 mg cp pellic Ré
EPITOMAX 50 mg gél Ré
TOPIRAMATE 100 mg cp GG
TOPIRAMATE 200 mg cp GG
TOPIRAMATE 25 mg gél GG
TOPIRAMATE 50 mg cp GG

Lévétiracétam

Le **lévétiracétam** inhibe les canaux calciques de type N, les canaux GABAergiques et GLYCINergiques. Il a une AMM en monothérapie ou en association dans l'épilepsie partielle, avec ou sans généralisation secondaire, à partir de 16 ans, et en association, dans les crises myocloniques et l'épilepsie généralisée idiopathique à partir de 12 ans. Ses avantages sont une efficacité immédiate, une dose thérapeutique atteinte d'emblée en association, l'absence d'interactions médicamenteuses avec d'autres antiépileptiques ou avec les contraceptifs oraux, son efficacité sur les myoclonies. Les effets indésirables fréquents sont neuropsychiatriques (somnolence, céphalée, dépression, hostilité/agressivité, anxiété, insomnie, nervosité/irritabilité, trouble de l'équilibre, vertige, fatigue, tremblement), digestifs (douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, vomissement), anorexie et éruption cutanée. Sauf en cas de nécessité clinique, le lévétiracétam n'est pas recommandé pendant la grossesse, ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

poso La posologie du lévétiracétam est de 1 000 à 3 000 mg par jour.

lévétiracétam

KEPPRA 100 mg/ml sol buv Ré
KEPPRA 100 mg/ml sol diluer p perf Ré
KEPPRA 1000 mg cp pellic Ré
KEPPRA 250 mg cp pellic Ré
KEPPRA 500 mg cp pellic Ré
LEVETIRACETAM 100 mg/ml sol buv GG
LEVETIRACETAM 100 mg/ml sol diluer p perf GG
LEVETIRACETAM 1000 mg cp pellic GG
LEVETIRACETAM 250 mg cp pellic GG
LEVETIRACETAM 500 mg cp pellic GG
LEVETIRACETAM ACCORD 1000 mg cp pellic
LEVETIRACETAM ACCORD 250 mg cp pellic
LEVETIRACETAM ACCORD 500 mg cp pellic
LEVIDCEN 1000 mg glé enr en sachet

LEVIDCEN 250 mg glé enr en sachet
LEVIDCEN 500 mg glé enr en sachet
LEVIDCEN 750 mg glé enr en sachet

Tiagabine

La **tiagabine** est un inhibiteur puissant du captage du GABA. Elle a une AMM à partir de 12 ans en association dans le traitement des épilepsies partielles, avec ou sans généralisation secondaire, en addition aux autres antiépileptiques lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces. Elle est contre-indiquée dans l'insuffisance hépatique sévère. Les effets indésirables fréquents sont psychiatriques (dépression, troubles du cours de la pensée), neurologiques (vertiges, tremblements, somnolence), digestifs (diarrhée, douleur abdominale), fatigue. Une encéphalopathie toxique avec anomalies EEG et confusion, ainsi qu'un déficit du champ visuel sont possibles. Il n'y a pas de risque tératogène spécifique identifié. Selon la HAS, le rapport efficacité/effets indésirables de la tiagabine est faible (avis de la commission de la transparence, HAS, février 2012).

tiagabine
GABITRIL 10 mg cp pellic
GABITRIL 15 mg cp pellic
GABITRIL 5 mg cp pellic

Vigabatrine

La **vigabatrine** augmente la concentration du GABA en inhibant la GABA-transaminase, enzyme responsable de son catabolisme. Elle dispose d'une AMM en association avec un autre traitement antiépileptique, dans les épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire, en échec ou intolérance à toutes les autres associations thérapeutiques. Les effets indésirables fréquents sont neurologiques (somnolence, troubles de l'élocution, céphalées, étourdissements, paresthésies, troubles de l'attention et de la mémoire, diminution des facultés mentales, tremblements), nausées, douleur abdominale et prise de poids. Les complications oculaires limitent considérablement l'utilisation de la la vigabatrine et nécessitent une exploration appropriée avant le début du traitement, puis tous les six mois. Il s'agit d'anomalies du champ visuel (très fréquentes) ; vision trouble, diplopie et nystagmus (fréquents) ; atrophie rétinienne (rare). La vigabatrine s'est avérée tératogène sur une espèce animale (fentes palatines chez le lapin). Selon le CRAT, il n'y a pas de risque tératogène spécifique identifié dans l'espèce humaine à ce jour. La vigabatrine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité.

vigabatrine
SABRIL 500 mg cp pellic
SABRIL 500 mg glé p sol buv

Prégabaline

La **prégabaline** a une AMM, en association, dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire. Elle agit sur les canaux calciques voltage-dépendants. Les effets indésirables fréquents sont la sédation et la prise de poids. La prégabaline ne doit pas être utilisée au cours de la grossesse à moins d'une nécessité absolue (peu de données). Selon la HAS, il s'agit d'un traitement de 3e intention après échec de 2 monothérapies successives (avis de la commission de la transparence, HAS, mai 2007).

prégabaline
LYRICA 100 mg gél
LYRICA 150 mg gél
LYRICA 20 mg/ml sol buv
LYRICA 200 mg gél
LYRICA 25 mg gél
LYRICA 300 mg gél
LYRICA 50 mg gél
LYRICA 75 mg gél
PREGABALINE MYLAN 100 mg gél
PREGABALINE MYLAN 150 mg gél
PREGABALINE MYLAN 200 mg gél
PREGABALINE MYLAN 25 mg gél
PREGABALINE MYLAN 300 mg gél
PREGABALINE MYLAN 50 mg gél
PREGABALINE MYLAN 75 mg gél
PREGABALINE SANDOZ GMBH 100 mg gél
PREGABALINE SANDOZ GMBH 150 mg gél
PREGABALINE SANDOZ GMBH 200 mg gél
PREGABALINE SANDOZ GMBH 25 mg gél
PREGABALINE SANDOZ GMBH 300 mg gél
PREGABALINE SANDOZ GMBH 50 mg gél
PREGABALINE SANDOZ GMBH 75 mg gél

Zonisamide

Le **zonisamide**, apparenté aux sulfamides, agit sur les canaux sodiques et calciques voltage-dépendants ; il possède également un effet modulateur sur l'inhibition neuronale. Il dispose d'une AMM en monothérapie ou en association dans les épilepsies partielles. Les effets indésirables fréquents sont : fatigue, perte de poids, diminution de l'appétit, sensations vertigineuses. Des effets indésirables plus rares ont été rapportés : cutanés (éruptions graves dont une nécro-épidermolyse bulleuse aiguë et un syndrome DRESS), hématologiques, acidose métabolique et lithiase rénale. Selon la HAS, il constitue un moyen thérapeutique supplémentaire du traitement des crises d'épilepsie partielles, en monothérapie en 1re intention (synthèse d'avis de la commission de la transparence, HAS, décembre 2014).

poso La dose cible du zonisamide est de 300 à 500 mg par jour.

zonisamide
ZONEGRAN 100 mg gél

ZONEGRAN 25 mg gél
ZONEGRAN 50 mg gél

Lacosamide

Le **lacosamide** favorise l'inactivation des canaux sodiques, entraînant ainsi une stabilisation des membranes neuronales hyperexcitables. Il dispose d'une AMM en association dans les crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire, chez les patients âgés de plus de 16 ans. Il est contre-indiqué en cas de bloc auriculoventriculaire du 2e ou du 3e degré. Les effets indésirables sont plus fréquents en début de traitement (céphalées, sensations vertigineuses, somnolence). Des allongements de l'espace PR et des blocs auriculoventriculaires ont été rapportés. Si une femme prévoit une grossesse, l'utilisation du lacosamide doit être soigneusement réévaluée. Selon la HAS, le lacosamide représente, en association à un autre antiépileptique, un traitement supplémentaire en cas de réponse insuffisante aux monothérapies de 1re intention (avis de la commission de la transparence, HAS, mars 2009 et juillet 2015).

poso La dose cible de lacosamide est de 400 mg par jour en 2 prises, dose à atteindre par paliers.

lacosamide

VIMPAT 10 mg/ml sirop
VIMPAT 10 mg/ml sol p perf
VIMPAT 100 mg cp pellic
VIMPAT 150 mg cp pellic
VIMPAT 200 mg cp pellic
VIMPAT 50 mg cp pellic

Rétigabine

La **rétigabine** agit sur les canaux potassiques. Elle dispose d'une AMM chez l'adulte, en association à d'autres antiépileptiques, dans les épilepsies partielles résistantes avec ou sans généralisation secondaire lorsque les autres associations médicamenteuses se sont révélées inadéquates ou n'ont pas été tolérées. Les effets indésirables les plus fréquents sont : somnolence, étourdissements, fatigue, vertiges, confusion, troubles du langage, tremblements, amnésie. Sont possibles : augmentation des transaminases, prise de poids, hallucinations, augmentation de l'intervalle QT, coloration anormale des ongles et de la peau (ANSM, juillet 2013). En raison du risque de modifications pigmentaires des tissus oculaires, un suivi ophtalmologique des patients (acuité visuelle, examen à la lampe à fente, fond d'œil, champ visuel) est requis à l'instauration du traitement, puis tous les 6 mois. Compte-tenu de ces éléments, la HAS considère qu'il s'agit d'un médicament de dernière intention (synthèse d'avis de la commission de la transparence, HAS, avril 2014).

poso La dose initiale de rétigabine est de 300 mg par jour (100 mg, 3 fois par jour). Elle doit être augmentée progressivement de 150 mg maximum chaque semaine, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. La dose d'entretien est de 600 mg à 1 200 mg par jour. L'administration en 3 prises par jour peut être un inconvénient pour l'observance.

rétigabine

TROBALT 100 mg cp pellic
TROBALT 200 mg cp pellic
TROBALT 300 mg cp pellic
TROBALT 400 mg cp pellic
TROBALT 50 mg cp pellic

Eslicarbazépine

L'**eslicarbazépine** est un dérivé des carboxamides comme la carbamazépine et l'oxcarbamazépine. Elle dispose d'une indication d'AMM chez l'adulte, en association à d'autres antiépileptiques, dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire. Elle est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux carboxamides et de bloc auriculoventriculaire du 2e ou 3e degré.

Les effets indésirables les plus fréquents sont digestifs (nausées, vomissements) et neurologiques (vertiges, somnolence). Des hyponatrémies, des allongements de l'intervalle PR et des réactions anaphylactiques, voire des toxidermies (syndrome de Stevens-Johnson), sont rapportés comme avec les autres carboxamides.

eslicarbazépine

ZEBINIX 800 mg cp

Pérampanel

Le **pérampanel** est un antagoniste sélectif des récepteurs au glutamate de type AMPA (acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique). Il dispose d'une AMM en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles, avec ou sans généralisation secondaire, chez des patients âgés de 12 ans et plus et dans le traitement des crises généralisées tonicocloniques primaires. Les effets indésirables les plus fréquents sont les vertiges et la somnolence. Un comportement agressif et hostile ayant été décrit chez des patients traités par le pérampanel, tout changement important de l'humeur ou du comportement nécessite d'alerter immédiatement un professionnel de santé afin que la posologie soit diminuée, voire le traitement arrêté immédiatement si ces troubles sont graves. Selon la HAS, le pérampanel, en association à d'autres antiépileptiques, constitue à partir de 12 ans un moyen supplémentaire pour le traitement des crises d'épilepsie partielles, avec ou sans génération secondaire, en cas d'échec des monothérapies (synthèse d'avis de la commission de la transparence, HAS, juillet 2013).

poso Le pérampanel s'administre par voie orale, une fois par jour au moment du coucher. La dose doit être augmentée progressivement par paliers d'une semaine à 15 jours jusqu'à une posologie efficace comprise entre 4 et 12 mg par jour.

pérampanel

FYCOMPA 10 mg cp pellic
FYCOMPA 12 mg cp pellic
FYCOMPA 2 mg cp pellic
FYCOMPA 4 mg cp pellic
FYCOMPA 6 mg cp pellic
FYCOMPA 8 mg cp pellic

Rufinamide

Le **rufinamide** est un antiépileptique dérivé du carboxamide. Il dispose d'une AMM comme traitement adjuvant dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 4 ans ou plus.

Les événements indésirables les plus fréquents sont : céphalées, vertiges, fatigue, somnolence, nausées et vomissements. Des atteintes oculaires de type diplopie et vision trouble ont également été rapportées. Selon la HAS, le rufinamide peut bénéficier aux patients chez lesquels persistent des crises toniques-atoniques malgré l'association acide valproïque-lamotrigine (synthèse d'avis de la commission de la transparence, HAS, février 2009).

rufinamide

INOVELON 100 mg cp pellic
INOVELON 200 mg cp pellic
INOVELON 40 mg/ml susp buv
INOVELON 400 mg cp pellic

Felbamate

Le **felbamate** a une AMM en association et après échec des autres traitements dans le syndrome de Lennox-Gastaut. Il est contre-indiqué en cas de troubles hématologiques ou hépatiques. Les effets indésirables les plus fréquents sont perte de poids, anorexie, insomnie, somnolence, ataxie, vertiges, céphalées, diplopie, vision anormale. Des effets graves hématologiques (thrombopénie, leucopénie, anémie, aplasie médullaire), hépatiques (insuffisance hépatique aiguë) et des réactions sévères d'hypersensibilité (choc anaphylactique, toxidermie bulleuse) ont été rapportés. Ils justifient un contrôle de la NFS et un bilan hépatique avant l'instauration du traitement, puis tous les 15 jours. Le felbamate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (innocuité non établie et risque d'atteinte de la moelle osseuse du fœtus). La prescription de ce médicament est réservée aux spécialistes en neurologie et en pédiatrie avec prescription initiale hospitalière de 6 mois.

felbamate

TALOXA 600 mg cp
TALOXA 600 mg/5 ml susp buv

Phénobarbital, phénytoïne, primidone

Le **phénobarbital**, la **phénytoïne**, la **primidone** ne sont plus considérés comme des molécules de 1re intention en France AE en raison de leur mauvaise tolérance globale (en particulier la sédation) et de leurs effets inducteurs enzymatiques puissants. La pharmacocinétique non linéaire de la phénytoïne complique son utilisation. Parmi les effets indésirables du phénobarbital et de la phénytoïne, les nécrolyses épidermiques toxiques (NET) sont rares mais très graves, ainsi que le syndrome d'hypersensibilité (fièvre, éruption cutanée, éosinophilie, atteinte multisystémique dont hépatique), imposant l'arrêt immédiat de ces traitements et leur contre-indication définitive.

phénobarbital

GARDENAL 10 mg cp
GARDENAL 100 mg cp
GARDENAL 200 mg/4 ml pdre/solv p sol inj
GARDENAL 40 mg/2 ml pdre/solv p sol inj
GARDENAL 50 mg cp
KANEURON 5,4 % sol buv en gte
PHENOBARBITAL RICHARD 100 mg cp séc

phénobarbital + caféine

ALEPSAL 100 mg cp
ALEPSAL 15 mg cp
ALEPSAL 150 mg cp
ALEPSAL 50 mg cp

phénytoïne

DI-HYDAN 100 mg cp séc
DIPHANTOINE 100 mg cp (remplace DI-HYDAN 100 mg cp séc, en rupture de stock)

primidone

MYSOLINE 250 mg cp séc

Médicaments non cités dans les références

Autres médicaments

D'**autres médicaments** disposent d'une indication d'AMM dans le traitement de l'épilepsie mais sont moins utilisés ou de maniement très spécialisé dans le cadre d'un traitement de fond prolongé : clobazam, clonazépam, éthosuximide.

Afin de favoriser le bon usage du clonazépam administré par voie orale (risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné), l'ANSM a décidé de soumettre ce médicament à certaines conditions de prescription et de délivrance relevant de la réglementation des stupéfiants. La prescription initiale annuelle du clonazépam est désormais réservée aux neurologues et aux pédiatres (ANSM, décembre 2011).

clobazam

URBANYL 10 mg cp séc
URBANYL 20 mg cp

clonazépam

RIVOTRIL 2 mg cp quadriséc

éthosuximide

ZARONTIN 250 mg/5 ml sirop

Traitements non médicamenteux cités dans les références

Traitement chirurgical curatif

Un traitement chirurgical curatif, avec résection corticale, doit être envisagé, après bilan préchirurgical, dans toutes les épilepsies partielles éligibles, spécialement l'épilepsie mésiotemporale avec sclérose hippocampique. **Grade A**

Un bilan préchirurgical est indiqué devant toute épilepsie partielle réfractaire après échec d'un traitement médicamenteux de 2 ans bien conduit.

Stimulation intermittente du nerf vague gauche

Une stimulation intermittente du nerf vague gauche sur son trajet cervical peut être proposée comme traitement adjuvant des épilepsies réfractaires, avec mise en place chirurgicale d'une électrode sur le nerf vague et d'un générateur sus-claviculaire. On observe une réduction de 50 % de la fréquence des crises chez 50 % des patients, mais les facteurs prédictifs d'une bonne réponse thérapeutique sont toujours mal connus.

Références

« Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte », Société française de neurologie, janvier 2015.
http://www.sf-neuro.org/sites/sfn.prod/files/files/recommandations.pdf

« Épilepsies graves », Guide ALD n° 9, HAS, juillet 2007.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_586168/ald-n-9-guide-medecin-sur-epilepsi...

« Prise en charge des épilepsies partielles pharmacorésistantes », HAS, 2004.
http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_267858

« Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs : an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry », Tomson T. *et al.*, *The Lancet Neurology*, 2011, n° 10, pp. 609-617.

Mise à jour de la Reco : 21/01/2016
Mise à jour des listes de médicaments : 15/12/2015

Épilepsie de l'enfant

La maladie

Poser le diagnostic d'épilepsie chez un enfant ayant des convulsions est souvent difficile et toujours lourd de conséquences pour l'enfant et ses parents. Environ 70 % des épilepsies sont stabilisées, avec ou sans traitement, et compatibles avec une qualité de vie satisfaisante. Cette Reco est centrée sur le traitement de fond de la maladie ; la prise en charge de la crise d'épilepsie est présentée en cas particulier.

Physiopathologie

Une crise épileptique est la manifestation clinique de l'hyperactivité paroxystique d'un groupe de neurones. Les crises provoquées par un stimulus identifié, comme les convulsions fébriles, ne constituent pas une épilepsie.

Epidémiologie

L'épilepsie survient plus fréquemment chez l'enfant de moins de 1 an, avec 120 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an.

Complications

Elles sont liées aux crises (perte de conscience, chute dans des situations à risque telles baignade, bicyclette, etc.) ou à la maladie : risque de séquelles neuropsychologiques. Au fil de l'évolution, des complications cognitives ou comportementales peuvent survenir. Certains médicaments risquent d'aggraver l'épilepsie.

Diagnostic

Le diagnostic d'épilepsie de l'enfant repose sur la survenue d'au moins 2 crises convulsives, dont une au moins sans fièvre, associées à des anomalies de l'électroencéphalogramme (EEG). Il doit être confirmé, dans la mesure du possible, par un neuropédiatre.

Certaines épilepsies de l'enfant sont caractérisées par des altérations infracliniques et persistantes de l'EEG et un retentissement sur le développement psychomoteur et le comportement.

D'autres explorations (IRM, bilan génétique, bilan métabolique) peuvent être nécessaires au diagnostic syndromique et étiologique.

Quels patients traiter ?

Toute épilepsie de l'enfant confirmée nécessite un traitement de fond, excepté certaines formes (voir Cas particuliers).

Objectifs de la prise en charge

Suppression ou diminution de la fréquence des crises.

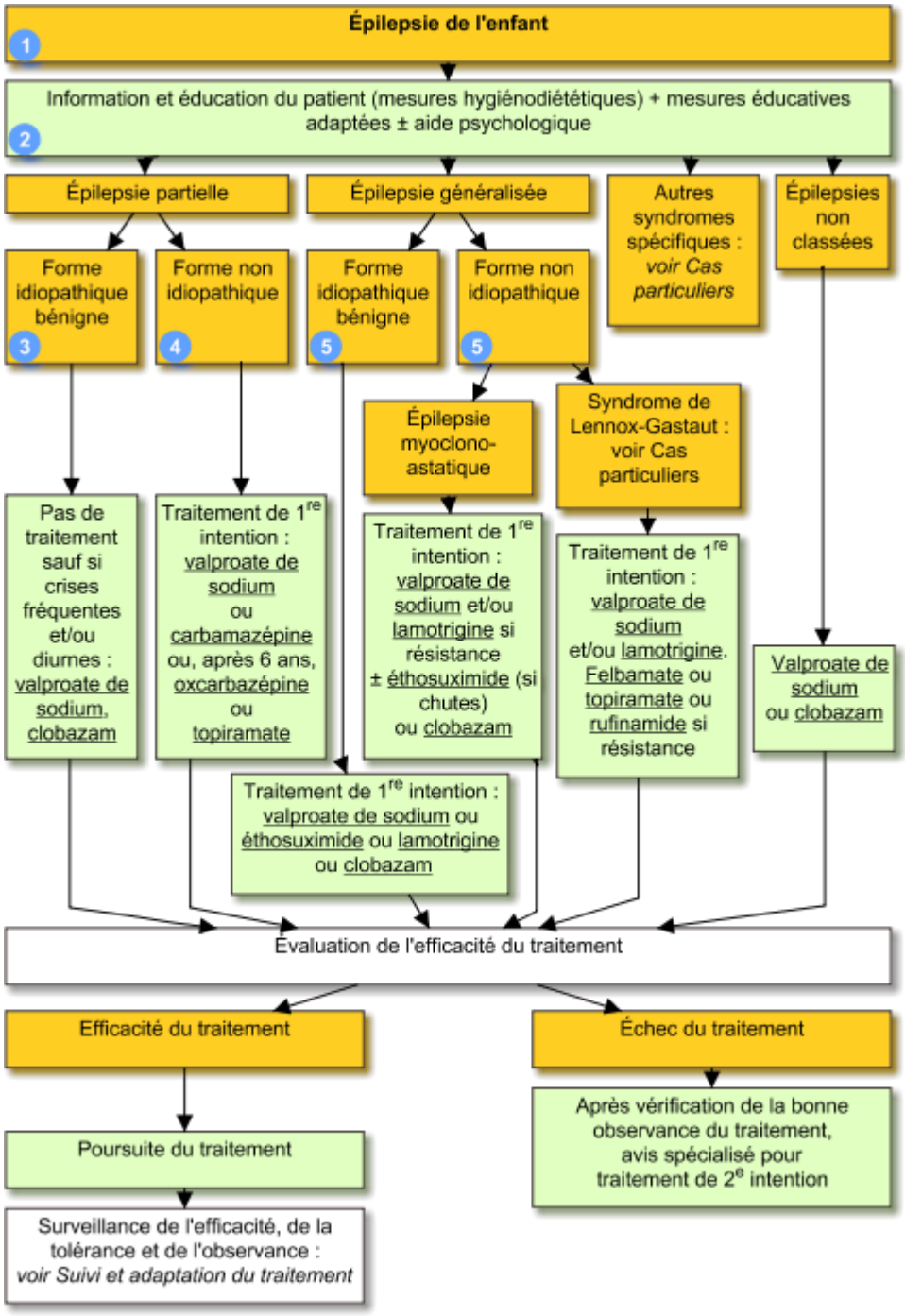
Prévention des risques fonctionnels et des séquelles neuropsychologiques.

Maintien d'un rapport bénéfice/risque positif du traitement, la tolérance étant un critère majeur dans le choix d'un antiépileptique chez l'enfant.

Limitation du retentissement de l'épilepsie sur la scolarité.

Prise en charge

Épilepsie de l'enfant



Diagnostic syndromique

Plusieurs axes permettent de classer les syndromes épileptiques de l'enfant et de guider les choix thérapeutiques. Le premier axe distingue les épilepsies généralisées des épilepsies partielles. Le deuxième les subdivise en épilepsies idiopathiques ou non.

Des syndromes ont été individualisés en raison de leur profil électroclinique et de leur réponse au traitement. Certains correspondent à des épilepsies idiopathiques bénignes : épilepsie à paroxysmes rolandiques (EPR) par exemple. D'autres ont un pronostic plus sévère tels que l'épilepsie myoclono-astatique, le syndrome de Lennox-Gastaut, les spasmes infantiles, le syndrome des pointes-ondes continues du sommeil ou le syndrome de Dravet (voir Cas particuliers).

L'épilepsie peut rester inclassée, notamment lors des premières crises ; des molécules à large spectre, telles que le valproate de sodium et le clobazam, sont alors recommandées.

Information et éducation du patient et de son entourage

Des mesures hygiénodiététiques et éducatives adaptées, ainsi qu'une aide psychologique, sont à mettre en place (voir Traitements non médicamenteux). Voir Conseils aux patients.

Épilepsies partielles idiopathiques bénignes

Les plus fréquentes sont l'EPR et l'épilepsie occipitale bénigne précoce. Peu invalidantes, elles ne nécessitent pour la plupart pas de traitement, sauf en cas de crises diurnes et/ou répétées interférant avec la vie quotidienne.

Le valproate de sodium (voir Traitements) ou le clobazam sont prescrits en 1re intention. Le lévétiracétam est parfois proposé. Dans 10 % des cas, il y a un risque d'aggravation avec la carbamazépine.

Épilepsies partielles non idiopathiques

Leur point de départ est focal et la symptomatologie de la crise dépend de celui-ci.

Épilepsies généralisées

On distingue les épilepsies généralisées idiopathiques (épilepsie myoclonique bénigne du nourrisson, épilepsie absence de l'enfant, épilepsie myoclonique juvénile et épilepsie grand mal du réveil) des épilepsies généralisées non idiopathiques (épilepsie myoclono-astatique et syndrome de Lennox-Gastaut, voir Cas particuliers).

Cas particuliers

Prise en charge de la crise convulsive

Au cours d'une crise généralisée, la prise en charge comporte la prévention des traumatismes et la préservation de la liberté des voies aériennes. Si la crise persiste plus de 5 minutes, une benzodiazépine ayant l'AMM dans cette indication (diazépam, midazolam), d'efficacité rapide, doit être administrée.

En préhospitalier (domicile, institution), en l'absence d'accès veineux, les benzodiazépines doivent être administrées par voie transmuqueuse : diazépam par voie rectale ou midazolam par voie buccale. La persistance de la crise nécessite l'intervention d'une équipe médicale d'urgence, qui sera rapidement appelée par le soignant avant, ou juste après l'administration du médicament, en cas de 1re utilisation, ou si l'enfant a des difficultés respiratoires. La seringue vide sera remise au professionnel de santé, afin qu'il soit informé de la dose reçue par le patient. L'utilisation du midazolam par voie buccale est plus appropriée au traitement ambulatoire en particulier chez le grand enfant et l'adolescent. En cas d'échec, une seconde dose ne doit pas être administrée sans avis médical.

En milieu hospitalier ou lors d'un transport médicalisé, l'utilisation du diazépam par voie rectale ou du midazolam par voie buccale peut s'avérer pertinente lorsque l'abord veineux est difficile et retarde l'administration du médicament.

Chez le nourrisson de 3 à 6 mois, le midazolam ne doit être administré qu'en milieu hospitalier afin d'assurer une surveillance adéquate et de disposer d'un équipement de réanimation.

État de mal épileptique

L'état de mal épileptique se définit par une crise de durée > 30 minutes ou par des crises répétées sans reprise de la conscience entre les crises, nécessitant une prise en charge diagnostique et thérapeutique urgente comprenant des mesures générales (monitoring cardiorespiratoire, voie d'abord, surveillance neurologique) et des médicaments spécifiques.

Quatre molécules peuvent être utilisées en première intention par voie parentérale : le diazépam, le clonazépam, la phénytoïne (et sa prodrogue, la fosphénytoïne, chez l'enfant de plus de 5 ans), et le phénobarbital. Le clonazépam et le diazépam ont un spectre d'action large et sont particulièrement indiqués en cas d'état de mal généralisé, de type myoclonique ; la phénytoïne est plutôt prescrite en cas d'état de mal partiel, de type tonique ; le phénobarbital est administré de préférence en cas d'état de mal au décours d'une pathologie infectieuse et d'un œdème cérébral.

En cas d'état de mal inaugural, il convient de rechercher et de traiter une cause occasionnelle (infection, tumeur, traumatisme, cause métabolique).

En cas d'état de mal survenant dans un contexte d'épilepsie connue, il est judicieux de rechercher un facteur déclenchant (infection, vomissements, changement de traitement) et de procéder à un dosage des antiépileptiques (lorsque cela est possible). Il convient de maintenir le traitement en cours, sauf en cas de surdosage évident ou de nette aggravation lors de l'introduction d'un antiépileptique. Le clonazépam et le diazépam sont préférés au phénobarbital en raison de leur large spectre et de leur moindre risque d'interactions médicamenteuses.

La fosphénytoïne administrée par voie injectable a une AMM dans cette indication chez l'enfant de plus de 5 ans, mais il n'y a pas actuellement de données pharmacocinétiques chez le jeune enfant.

Spasmes infantiles (syndrome de West)

La triade classique associe les spasmes en flexion, une régression psychomotrice et une hypsarythmie (tracé typique sur l'EEG), mais des présentations atypiques tant sur le plan des crises que sur l'aspect EEG doivent être reconnues, et le recours à un EEG-vidéo durant le sommeil est un outil majeur du diagnostic. La vigabatrine dispose d'une AMM en monothérapie dans cette indication, à la dose initiale de 50 mg/kg par jour, puis jusqu'à une dose pouvant aller jusqu'à 150 mg/kg par jour. La corticothérapie est également utilisée de façon usuelle en 1re ou 2e intention, mais il n'y a pas de consensus sur le choix de la molécule, la posologie et la durée du traitement. Le choix de l'hydrocortisone est retenu par certains spécialistes, mais ce médicament ne dispose pas d'AMM dans cette indication. En revanche, le tétracosactide, hormone corticotrope, a une AMM spécifique dans le traitement des spasmes infantiles. Il convient d'éviter les médicaments aggravants : phénobarbital, carbamazépine, oxcarbamazépine.

Pointes-ondes continues du sommeil

Ce syndrome associe une régression psychomotrice (tableau neuropsychologique dissocié), des crises qui peuvent être rares, voire absentes, et un aspect typique à l'EEG : pointes-ondes continues présentes pendant 80 % de la durée du sommeil, diffuses, à prédominance focale. Le clobazam et l'éthosuximide sont les médicaments de 1re intention, mais leur efficacité est rarement suffisante. La corticothérapie est souvent nécessaire, l'hydrocortisone étant le plus souvent prescrite hors indication d'AMM : 10 mg/kg par jour (avant 4 ans), 5 mg/kg par jour (après 4 ans), en association à une supplémentation vitamino-D calcique et potassique, avec une décroissance progressive sur 12 à 18 mois. Il faut éviter les médicaments aggravants : phénobarbital, carbamazépine, lamotrigine, vigabatrine.

Épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet)

Ce syndrome se manifeste durant la première année par des crises épileptiques prolongées, de type tonico-cloniques généralisées ou unilatérales, alternant le plus souvent d'un côté ou de l'autre, difficilement contrôlées, survenant le plus souvent dans un contexte fébrile chez un enfant dont le développement psychomoteur initial est normal. L'EEG et l'IRM sont normaux. L'évolution ultérieure se fait dès la deuxième année de vie vers une épilepsie sévère (crises tonico-cloniques généralisées, absences, myoclonies) associée à une stagnation des acquisitions, un important retard psychomoteur concernant essentiellement le langage, associé à une ataxie. Le diagnostic précoce est important. Le valproate de sodium est administré dès la première crise, puis associé au clobazam. En cas de répétition de crises prolongées, il convient d'associer rapidement du stiripentol (prescription initiale hospitalière semestrielle réservée aux pédiatres ou neurologues), en diminuant de moitié les doses de valproate de sodium et de clobazam. En cas de persistance de crises courtes et fréquentes, il peut être utile d'associer du topiramate. Les médicaments aggravants à éviter sont les suivants : phénobarbital, carbamazépine, lamotrigine, vigabatrine.

Syndrome de Lennox-Gastaut

Il s'agit d'une encéphalopathie épileptique sévère qui débute entre 3 et 10 ans, généralement avant 8 ans. Ce syndrome représente 1 à 2 % des épilepsies de l'enfant avec une incidence annuelle estimée entre 1/67 000 et 1/50 000.

Il est caractérisé par une triade symptomatique comportant :

- des crises souvent toniques, axiales, diurnes et nocturnes, parfois atoniques et, rarement, des absences atypiques ;
- un tracé EEG associant des bouffées de pointes ondes lentes diffuses lors de la veille et des bouffées de pointes ondes rapides et polypointes lentes et, surtout, des rythmes rapides généralisés pendant le sommeil ;
- un ralentissement du développement intellectuel et des troubles de la personnalité.

Le syndrome de Lennox-Gastaut survient chez des enfants ayant un retard du développement (42 %), une autre épilepsie (38 %) ou sans antécédents (20 %).

L'acide valproïque (associé ou non aux benzodiazépines) ou la lamotrigine sont prescrits en 1re intention. L'association acide valproïque et lamotrigine est utilisée en 2e intention avec adjonction du rufinamide (à partir de 4 ans) si les crises persistent. D'autres antiépileptiques (topiramate, felbamate) peuvent être utilisés en association.

L'évolution se fait souvent vers une épilepsie pharmacorésistante et un retard cognitif.

Formes d'épilepsie ne justifiant pas systématiquement un traitement de fond

Certaines formes de la maladie sont dans ce cas, par exemple :

- les épilepsies partielles idiopathiques bénignes de l'enfant et de l'adolescent telles que les épilepsies à paroxysmes rolandiques (EPR), l'épilepsie occipitale bénigne précoce (syndrome de Panayiotopoulos) ;
- les épilepsies avec crises grand mal du réveil de l'adolescent.

Étiologie des épilepsies

L'épilepsie de l'enfant est caractérisée par la diversité des syndromes épileptiques et des étiologies sous-jacentes. Elles peuvent aussi bien être l'expression de situations bénignes transitoires liées à la maturation cérébrale que liées à des pathologies telles que des malformations, des causes acquises (séquelles d'anoxie, de méningites, post-traumatiques, tumeurs, etc.), d'anomalies génétiques ou métaboliques, parfois extrêmement sévères. La prise en charge des encéphalopathies épileptiques (syndrome d'Ohtahara, syndrome de West, pointes ondes continues du sommeil, syndrome de Lennox-Gastaut) représente un enjeu majeur pour les neuropédiatres en raison du risque particulièrement important de conséquences sur les fonctions cognitives liées aux anomalies intercritiques.

Suivi et adaptation du traitement

L'abord de la prise en charge de l'épilepsie de l'enfant se distingue de celle de l'adulte en raison de la diversité des syndromes épileptiques, de leur évolution avec l'âge et la maturation cérébrale et des restrictions d'âge spécifiées dans les AMM des molécules de nouvelle génération (peu d'AMM chez les enfants de moins de 2 ans).

La surveillance du traitement comprend l'évaluation de son efficacité, de sa tolérance et de son observance. Elle doit être adaptée en fonction du type d'épilepsie et du traitement prescrit.

La fréquence des consultations est rythmée par la stabilité de l'épilepsie ; en cas d'épilepsie bien équilibrée, une consultation spécialisée peut être semestrielle ou annuelle : dans l'intervalle, le concours du pédiatre ou médecin généraliste est primordial dans le suivi. Il peut assurer le renouvellement des ordonnances de tous les médicaments.

Certaines molécules peuvent être dosées dans le sang (phénobarbital, phénytoïne, valproate de sodium, carbamazépine). Toutefois, les dosages sanguins ne sont pas réalisés de façon systématique, mais sont recommandés en cas de recrudescence de crises, de modification de doses ou adjonction d'un autre anti-épileptique, de suspicion d'intolérance ou de mauvaise observance.

Il convient, lors de l'initiation ou du changement du traitement antiépileptique, de vérifier qu'il dispose d'une AMM compatible avec l'âge.

Après 2 ans sans crise d'épilepsie, la question de la diminution du traitement antiépileptique se pose. La décision dépend toutefois de chaque situation individuelle, notamment du syndrome épileptique et de l'étiologie sous-jacente.

Le pourcentage d'épilepsies pharmacorésistantes demeure stable, autour de 20 à 30 %, malgré la mise à disposition de nombreux médicaments antiépileptiques.

Conseils aux patients

Le traitement nécessitant une observance rigoureuse, un accord éclairé du patient et/ou des parents doit être obtenu avant toute prescription. Une explication aussi claire que possible de la maladie et des enjeux du traitement doit être apportée aux parents et à l'enfant, en insistant sur le pourcentage très important d'épilepsies bien équilibrées, compatibles avec une vie quasi normale. Les parents doivent être bien informés des effets secondaires possibles du traitement. En particulier, selon le traitement prescrit, expliquer aux parents les signes annonciateurs des effets indésirables nécessitant une consultation en urgence (voir Traitements médicamenteux).

Deux mesures sont systématiquement préconisées : abstinence d'alcool (chez l'adolescent) et respect d'une durée de sommeil satisfaisante. Les recommandations pour les jeux vidéo et la télévision sont à évaluer en fonction du type d'épilepsie et de la photosensibilité.

Il est important d'insister sur la nécessité de maintenir un mode de vie et une intégration scolaire et sociale aussi normale que possible. La plupart des activités, notamment sportives, sont rarement contre-indiquées, hormis les précautions d'usage concernant la natation sans surveillance et les sports en hauteur ou motorisés.

En cas de risque de survenue de crise à l'école, une information adaptée doit être faite auprès de l'équipe enseignante, et un protocole d'accueil individualisé peut faciliter l'intégration.

En cas de crise, conseiller aux proches d'écarter du patient tout objet contre lequel il pourrait se blesser, ou de l'en protéger (couvertures, vêtements pour amortir les chocs) ; de ne pas tenter de lui mettre quoi que ce soit dans la bouche ; de le placer dès que possible en position latérale de sécurité et ne pas le laisser seul dans les minutes qui suivent la crise.

Les modalités d'administration et les doses du diazépam par voie intrarectale à administrer en cas de nouvelle convulsion, doivent faire l'objet d'une démonstration aux parents et aux personnes en charge de l'enfant.

En cas d'utilisation du midazolam, il convient de définir avec précision les modalités de préparation et d'utilisation du médicament avec les parents (ANSM, avril 2013). Un document destiné au patient et à son entourage explique comment administrer le midazolam. Un carnet de suivi est mis à disposition sur le site de l'ANSM. Il reprend les conseils d'administration, les gestes à faire en cas de crise, et permet de noter les différentes caractéristiques des crises afin d'assurer un meilleur suivi.

Traitements

Médicaments cités dans les références

Traitement de fond

Valproate de sodium

Le **valproate de sodium** dispose d'une AMM en monothérapie et en association dans les épilepsies généralisées et/ou partielles. En monothérapie, il représente un traitement de 1re intention.

poso La posologie recommandée chez l'enfant et le nourrisson est de 30 mg/kg par jour, en 2 à 3 prises, de préférence au cours des repas. La mise en route du traitement s'effectue par paliers de 2 à 3 jours pour atteindre la dose optimale. La dose usuelle est de 20 à 30 mg/kg par jour chez l'adolescent.

Ses avantages sont une bonne tolérance générale, son absence d'induction enzymatique, l'efficacité dans les myoclonies, la possibilité de mesurer en routine la concentration plasmatique (notamment pour en vérifier l'observance en cas d'inefficacité).

En raison du risque élevé de malformations dans 10 % des cas (anomalies de fermeture du tube neural, dysmorphie faciale, fente labiale, malformations cardiaques) et de troubles graves du développement (30 à 40 %) chez les enfants exposés *in utero*, le valproate de sodium ne doit pas être prescrit chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Dans ce cas, les patientes en âge de procréer doivent impérativement utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Dans ces populations, la prescription initiale dans l'épilepsie est réservée aux neurologues et pédiatres et nécessite un accord de soins signé après information de la patiente. Le renouvellement peut être fait par tout médecin, dans la limite d'un an. La réévaluation du rapport bénéfice/risque par le spécialiste est requise au moins 1 fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, qu'une femme envisage une grossesse, et en urgence en cas de grossesse. Le médicament ne peut être délivré que si la prescription initiale est conforme et qu'un accord de soins est signé (ANSM, mai 2015).

Le valproate de sodium est contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique (hépatite aiguë, hépatite chronique, antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse, porphyrie hépatique).

Chez l'enfant, une attention toute particulière doit être portée aux risques d'un traitement par valproate de sodium en cas de maladie métabolique, trouble de la bêta-oxydation, maladie mitochondriale.

Son association avec la lamotrigine augmente le risque de toxicité cutanée de la lamotrigine.

Des thrombopénies dose-dépendantes ayant été décrites, une NFS-plaquettes, un bilan de coagulation et un temps de saignement sont recommandés avant la mise en route du traitement et avant une intervention chirurgicale. Des troubles digestifs (en début de traitement), une alopécie, une augmentation de poids ont été rapportés.

Des atteintes hépatiques, d'évolution sévère, parfois mortelle, ont été rapportées. Avant 3 ans, les enfants présentant une épilepsie sévère, un retard psychique et/ou une maladie métabolique ou dégénérative d'origine génétique sont les plus exposés à ce risque. Ces atteintes hépatiques ont été observées généralement pendant les 6 premiers mois de traitement et au cours de polythérapies antiépileptiques. Il est donc nécessaire de surveiller la fonction hépatique (transaminases, taux de prothrombine) avant la mise en route du traitement et pendant les 6 premiers mois, ainsi qu'en cas de signes d'appel qui peuvent précéder l'ictère : d'une part signes généraux non spécifiques, généralement d'apparition soudaine, tels que asthénie, anorexie, abattement, somnolence, accompagnés parfois de vomissements répétés et de douleurs abdominales, d'autre part réapparition des crises épileptiques alors que le traitement est correctement suivi.

valproate de sodium

DEPAKINE 200 mg cp gastrorésis Ré
DEPAKINE 200 mg/ml sol buv Ré
DEPAKINE 400 mg/4 ml prép inj IV
DEPAKINE 500 mg cp gastrorésis Ré
DEPAKINE 57,64 mg/ml sirop
DEPAKINE CHRONO 500 mg cp pellic séc LP Ré
VALPROATE DE SODIUM 200 mg cp gastrorés GG
VALPROATE DE SODIUM 200 mg/ml sol buv GG
VALPROATE DE SODIUM 500 mg cp gastrorés GG
VALPROATE DE SODIUM 500 mg cp pellic séc LP GG
VALPROATE DE SODIUM AGUETTANT 400 mg/4 ml sol inj

valproate de sodium + acide valproïque

MICROPAKINE LP 100 mg glé LP
MICROPAKINE LP 1000 mg glé LP
MICROPAKINE LP 250 mg glé LP
MICROPAKINE LP 500 mg glé LP
MICROPAKINE LP 750 mg glé LP

Carbamazépine

La **carbamazépine** a une AMM dans le traitement des épilepsies partielles et/ou généralisées, en monothérapie ou en association. En monothérapie, elle constitue un traitement de 1re intention dans les épilepsies partielles.

poso La posologie est de 10 à 20 mg/kg par jour chez l'enfant (pouvant être augmentée à 20 à 30 mg/kg par jour chez le nourrisson), en 2 prises pour les formes à libération prolongée (LP), ou en 2 à 3 prises pour les autres.

L'établissement de la dose optimale de la carbamazépine peut être rendu plus aisé par le dosage plasmatique (4 à 10 mg/l), en particulier en cas de polythérapie antiépileptique.

Ses avantages sont une bonne tolérance générale et la possibilité de mesurer en routine la concentration plasmatique. Il s'agit toutefois d'un inducteur enzymatique, à l'origine de la diminution de la concentration de certains médicaments (estroprogestatifs, certains antiépileptiques associés, etc.). Par ailleurs, certains médicaments (isoniazide, érythromycine) augmentent la concentration de la carbamazépine. La carbamazépine doit être arrêtée immédiatement en cas d'éruption cutanée devant faire suspecter une nécrolyse épidermique toxique (NET), ou si l'éruption s'accompagne de signes d'hypersensibilité (fièvre, adénopathies, œdème de la face, etc.), ou devant un syndrome DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). Dans ces situations, il est recommandé de ne pas réutiliser la carbamazépine. Par ailleurs, il existe sous carbamazépine un risque d'hyponatrémie.

La titration doit être progressive. La présence de signes de surdosage (céphalées, diplopie, sédation, instabilité) ou l'inefficacité du traitement nécessitent la mesure de la concentration plasmatique et la recherche d'une interaction médicamenteuse.

La prescription de carbamazépine doit être prudente chez le jeune enfant, en raison du risque d'aggravation de certaines épilepsies telles que les spasmes, certaines épilepsies généralisées (absence, myoclonie, etc.), les pointes-ondes continues du sommeil.

carbamazépine

CARBAMAZEPINE LP 200 mg cp séc GG
CARBAMAZEPINE LP 400 mg cp GG
TEGRETOL 20 mg/ml susp buv
TEGRETOL 200 mg cp séc Ré
TEGRETOL LP 200 mg cp pellic séc LP Ré
TEGRETOL LP 400 mg cp pellic séc LP Ré

Oxcarbazépine

L'**oxcarbazépine** dispose d'une AMM, en monothérapie ou en association pour le traitement des épilepsies partielles à partir de 6 ans.

poso La posologie chez l'enfant est de 30 à 40 mg/kg par jour (dose d'entretien).

Ses avantages sont une bonne tolérance générale et une dose initiale immédiatement efficace. Il s'agit toutefois d'un inducteur enzymatique à l'origine d'interactions médicamenteuses. L'oxcarbazépine doit être arrêtée immédiatement en cas d'éruption cutanée devant faire suspecter une nécrolyse épidermique toxique (NET), ou si l'éruption s'accompagne de signes d'hypersensibilité (fièvre, adénopathies, œdème de la face, etc.), un syndrome DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). Dans ces situations, il est recommandé de ne pas réutiliser l'oxcarbazépine. Par ailleurs, il existe sous oxcarbazépine un risque d'hyponatrémie.

Le risque d'allergie croisée avec la carbamazépine est d'environ 20 %.

oxcarbazépine

OXCARBAZEPINE 150 mg cp pellic GG
OXCARBAZEPINE 300 mg cp pellic GG
OXCARBAZEPINE 600 mg cp pellic GG
TRILEPTAL 150 mg cp pellic Ré
TRILEPTAL 300 mg cp pellic Ré
TRILEPTAL 60 mg/ml susp buv Ré
TRILEPTAL 600 mg cp pellic Ré

Benzodiazépines par voie orale

Les **benzodiazépines par voie orale** ont une action rapide et sont faciles d'utilisation. Leur spectre d'efficacité est large, en dehors des états de mal toniques du syndrome de Lennox-Gastaut. Par voie orale, elles disposent d'une AMM dans les épilepsies généralisées et partielles.

poso La posologie du clobazam chez l'enfant est de 0,3 à 1 mg/kg par jour par voie orale.

poso La posologie du clonazépam est de 0,05 à 0,1 mg/kg par jour par voie orale.

Les effets indésirables sont : somnolence, excitation paradoxale, sensations d'ébriété, troubles de l'équilibre pour le clobazam, hypotonie, troubles de déglutition, syndrome de sevrage à l'arrêt brutal.

Afin de favoriser le bon usage du clonazépam administré par voie orale (risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné), ce médicament est soumis à certaines conditions de prescription et de délivrance relevant de la réglementation des stupéfiants. Depuis mars 2012, la prescription initiale annuelle est réservée aux neurologues et aux pédiatres (ANSM, mars 2012).

clobazam

URBANYL 10 mg cp séc
URBANYL 20 mg cp

clonazépam

RIVOTRIL 2,5 mg/ml sol buv en gte
RIVOTRIL 2 mg cp quadriséc

Lamotrigine

La **lamotrigine** dispose d'une AMM, en association, chez l'enfant de 2 à 12 ans, dans le traitement de première intention des épilepsies généralisées et partielles et dans les crises liées au syndrome de Lennox-Gastaut. Elle doit être associée à un autre antiépileptique quand celui-ci est insuffisamment efficace, excepté dans les absences typiques où elle peut être utilisée en monothérapie. Après 12 ans, elle peut être utilisée en monothérapie. L'association au valproate de sodium peut avoir un intérêt dans le traitement de certaines épilepsies généralisées (épilepsie myoclono-astatique), mais doit être réservée à des services spécialisés. En effet, elle nécessite de modifier le schéma posologique de la lamotrigine et requiert une surveillance particulière en raison du risque accru de toxicité cutanée. La posologie de la lamotrigine est trop dépendante de l'âge, des médicaments coprescrits, du moment du traitement (initiation), pour être résumée ici. Il convient de se reporter à la monographie Vidal, où elle est détaillée. Les avantages de la lamotrigine sont une bonne tolérance générale, et particulièrement cognitive, ainsi que l'absence d'induction enzymatique et de risque tératogène.

La survenue de nécrolyses épidermiques toxiques ou NET (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens Johnson) mettant en jeu le pronostic vital est imprévisible, mais favorisée par l'association au valproate de sodium ou au divalproate de sodium, ainsi que par une posologie soit d'emblée trop élevée, soit dont l'augmentation a été trop rapide (ANSM, février 2010). La posologie de la lamotrigine prescrite seule doit donc être augmentée de façon très progressive, dans le respect de l'AMM. En association au valproate de sodium, qui double sa demi-vie, le schéma posologique de la lamotrigine doit également être modifié. La survenue d'une NET impose l'arrêt immédiat et définitif du médicament.

La lamotrigine doit être arrêtée immédiatement en cas d'éruption cutanée, *a fortiori* si celle-ci s'accompagne de signes d'hypersensibilité (fièvre, adénopathies, œdème de la face, etc.), constituant un syndrome *DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)*. Dans ce cas, il est recommandé de ne pas réutiliser la lamotrigine.

lamotrigine

LAMICTAL 100 mg cp à croquer/dispers Ré
LAMICTAL 2 mg cp à croquer/dispers

LAMICTAL 200 mg cp à croquer/dispers Ré
LAMICTAL 25 mg cp à croquer/dispers Ré
LAMICTAL 5 mg cp à croquer/dispers Ré
LAMICTAL 50 mg cp à croquer/dispers Ré
LAMOTRIGINE 100 mg cp dispers croq GG
LAMOTRIGINE 200 mg cp dispers croq GG
LAMOTRIGINE 25 mg cp dispers croq GG
LAMOTRIGINE 5 mg cp dispers croq GG
LAMOTRIGINE 50 mg cp dispers croq GG

Éthosuximide

L'**éthosuximide** a une AMM, en monothérapie ou en association, dans le traitement des épilepsies généralisées (absence, épilepsie myoclonique ou crise atonique) de l'enfant à partir de 3 ans.

poso La posologie est de 20 à 30 mg/kg par jour, avec une dose maximale de 1 g par jour.

Ce médicament peut entraîner des troubles digestifs et des éruptions cutanées (urticaire).

éthosuximide

ZARONTIN 250 mg/5 ml sirop

Gabapentine

La **gabapentine** dispose d'une AMM dans le traitement des épilepsies partielles, en association avec d'autres traitements chez l'enfant à partir de 6 ans, et en monothérapie à partir de 12 ans.

poso La posologie est de 25 à 35 mg/kg par jour.

Les dosages à 600 et 800 mg sont réservés à l'enfant à partir de 12 ans.

Ses avantages sont une bonne tolérance, l'absence d'interactions significatives et l'absence d'induction enzymatique.

gabapentine

GABAPENTINE 100 mg gél GG
GABAPENTINE 300 mg gél GG
GABAPENTINE 400 mg gél GG
GABAPENTINE 600 mg cp pellic GG
GABAPENTINE 800 mg cp pellic GG
GABAPENTINE PFIZER 300 mg gél
NEURONTIN 100 mg gél Ré
NEURONTIN 300 mg gél Ré
NEURONTIN 400 mg gél Ré
NEURONTIN 600 mg cp pellic Ré
NEURONTIN 800 mg cp pellic Ré

Topiramate

Le **topiramate** a une AMM, en monothérapie, chez l'enfant à partir de 6 ans, ou en association chez l'enfant à partir de 2 ans, dans le traitement des épilepsies partielles et généralisées, y compris en association dans le syndrome de Lennox-Gastaut. Son efficacité n'a pas été démontrée dans les absences. Il s'agit d'un inducteur enzymatique. La dose et l'adaptation posologique chez l'enfant doivent être guidées par la réponse clinique. Il convient de se reporter à la monographie Vidal où la posologie est détaillée. Parmi les effets indésirables sont rapportés des lithiases rénales (inhibiteur de l'anhydrase carbonique), acidose métabolique (surveillance des bicarbonates sériques), myopie aiguë associée à un glaucome secondaire à angle fermé, perte de poids. Des problèmes de tolérance cognitive et comportementale (dont dépression), sont observés chez environ 25 % des patients et imposent de surveiller le comportement, le langage, le poids et l'appétit. L'arrêt du traitement doit se faire sur une période de 2 à 8 semaines pour minimiser le risque de crise convulsive ou leur recrudescence.

topiramate

EPITOMAX 100 mg cp pellic Ré
EPITOMAX 15 mg gél
EPITOMAX 200 mg cp pellic Ré
EPITOMAX 25 mg gél Ré
EPITOMAX 50 mg cp pellic Ré
EPITOMAX 50 mg gél Ré
TOPIRAMATE 100 mg cp GG
TOPIRAMATE 200 mg cp GG
TOPIRAMATE 25 mg gél GG
TOPIRAMATE 50 mg cp GG

Vigabatrine

La **vigabatrine** dispose d'une AMM, en association et après échec des autres traitements, dans les épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées, et en monothérapie dans les spasmes infantiles (syndrome de West).

poso La posologie est de 100 à 150 mg/kg par jour chez le nourrisson ; de 50 à 70 mg/kg par jour chez l'enfant.

Son principal inconvénient est une réduction concentrique du champ visuel non réversible et asymptomatique. La surveillance du champ visuel n'est possible que chez l'enfant de plus de 8 ans, coopérant. Cette complication en limite l'utilisation.

vigabatrine

SABRIL 500 mg cp pellic
SABRIL 500 mg glé p sol buv

Lévétiracétam

Le **lévétiracétam** a une AMM en association dans les épilepsies partielles, avec ou sans généralisation, chez l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois, dans le traitement des crises myocloniques de l'épilepsie myoclonique juvénile de l'adolescent, à partir de 12 ans, et dans le traitement des crises généralisées tonicocloniques primaires de l'adolescent, ayant une épilepsie généralisée idiopathique, à partir de 12 ans. Le lévétiracétam est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire, chez les patients à partir de 16 ans, en cas d'épilepsie nouvellement diagnostiquée. Le lévétiracétam peut être utilisé par voie injectable chez l'enfant à partir de 4 ans lorsque la prise par voie orale est momentanément impossible. La posologie du lévétiracétam étant très dépendante du poids chez le nourrisson et l'enfant, il convient de se reporter à la monographie Vidal où elle est détaillée.

Des conséquences cognitives ou comportementales ont pu être observées dans 10 à 20 % des cas. Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse avec de médicament.

lévétiracétam

KEPPRA 100 mg/ml sol buv Ré
KEPPRA 100 mg/ml sol diluer p perf Ré
KEPPRA 1000 mg cp pellic Ré
KEPPRA 250 mg cp pellic Ré
KEPPRA 500 mg cp pellic Ré
LEVETIRACETAM 100 mg/ml sol buv GG
LEVETIRACETAM 100 mg/ml sol diluer p perf GG
LEVETIRACETAM 1000 mg cp pellic GG
LEVETIRACETAM 250 mg cp pellic GG
LEVETIRACETAM 500 mg cp pellic GG
LEVETIRACETAM ACCORD 1000 mg cp pellic
LEVETIRACETAM ACCORD 250 mg cp pellic
LEVETIRACETAM ACCORD 500 mg cp pellic
LEVIDCEN 1000 mg glé enr en sachet
LEVIDCEN 250 mg glé enr en sachet
LEVIDCEN 500 mg glé enr en sachet
LEVIDCEN 750 mg glé enr en sachet

Phénytoïne par voie orale

La **phénytoïne par voie orale** est de moins en moins souvent prescrite dans le traitement de fond d'une épilepsie. AE Les raisons sont multiples ; son effet inducteur enzymatique est responsable de nombreuses interactions médicamenteuses (en particulier la réduction des concentrations, donc de l'effet des antiépileptiques associés), sa cinétique non linéaire rend l'équilibration du traitement difficile, enfin ses effets indésirables sont nombreux. Parmi ceux-ci, l'hypertrophie gingivale est fréquente (20 % des cas), le syndrome d'hypersensibilité (fièvre, éruption cutanée, éosinophilie, atteinte multisystémique dont hépatique) est rare, et les symptômes cérébelleux (vertiges, syndrome vestibulaire) doses dépendants doivent faire rechercher un surdosage. La mesure de la concentration plasmatique (examen de routine) doit être réalisée pendant les 3 premiers mois. La phénytoïne doit être arrêtée immédiatement en cas d'éruption cutanée devant faire suspecter une nécrolyse épidermique toxique (NET), ou si l'éruption s'accompagne de signes d'hypersensibilité (fièvre, adénopathies, œdème de la face, etc.), un syndrome DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). Dans ce cas, il est recommandé de ne pas réutiliser la phénytoïne.

poso La posologie est de 3 à 8 mg/kg par jour en 1 ou 2 prises *per os*. Chez l'enfant de moins de 6 ans, le comprimé doit être écrasé et mélangé aux aliments avant administration.

phénytoïne

DI-HYDAN 100 mg cp séc
DIPHANTOINE 100 mg cp (remplace DI-HYDAN 100 mg cp séc, en rupture de stock)

Phénobarbital par voie orale

Le **phénobarbital par voie orale** est de moins en moins souvent prescrit dans le traitement de fond d'une épilepsie AE, en raison de ses effets indésirables, de ses nombreuses interactions médicamenteuses liées à son effet inducteur enzymatique (en particulier réduction des concentrations, donc de l'effet des antiépileptiques associés). Parmi les effets indésirables, la sédation est fréquente (20 % des cas), les nécrolyses épidermiques toxiques (NET) sont rares mais très graves, ainsi que le syndrome d'hypersensibilité (fièvre, éruption cutanée, éosinophilie, atteinte multisystémique dont hépatique), imposant l'arrêt immédiat du traitement et sa contre-indication définitive.

poso La posologie répartie en 1 ou 2 prises par jour par voie orale est variable selon le poids (< 20 kg : 5 mg/kg par jour, entre 20 et 30 kg : 3 à 4 mg/kg par jour, > 30 kg : 2 à 3 mg/kg par jour). Chez l'enfant de moins de 6 ans, le comprimé sera écrasé et mélangé aux aliments avant administration.

phénobarbital

GARDENAL 10 mg cp
GARDENAL 100 mg cp
GARDENAL 50 mg cp
KANEURON 5,4 % sol buv en gte
PHENOBARBITAL RICHARD 100 mg cp séc

phénobarbital + caféine

ALEPSAL 100 mg cp
ALEPSAL 15 mg cp
ALEPSAL 150 mg cp
ALEPSAL 50 mg cp

Felbamate

Le **felbamate** dispose d'une AMM, en association et après échec des autres traitements, dans le syndrome de Lennox-Gastaut.

poso La posologie, chez l'enfant à partir de 4 ans, est de 7,5 à 15 mg/kg par jour (à réduire de 20 à 30 % chez les patients déjà traités par

carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital et/ou valproate de sodium), avec une augmentation par paliers de 7,5 à 15 mg/kg par jour à intervalles d'une semaine au moins, jusqu'à un maximum de 45 mg/kg par jour (soit moins de 3 600 mg par jour).

Un contrôle de la NFS et un bilan hépatique sont nécessaires avant l'instauration du traitement, puis tous les 15 jours. Le felbamate est contre-indiqué en cas d'antécédent de troubles hématologiques ou hépatiques, en raison d'un risque d'aplasie médullaire et d'hépatite fulminante.

felbamate

TALOXA 600 mg cp
TALOXA 600 mg/5 ml susp buv

Stiripentol

Le **stiripentol** a une AMM dans l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet), telle que définie par la classification internationale, en addition à l'association valproate de sodium et clobazam, lorsque celle-ci s'avère insuffisante pour contrôler les crises. Les effets indésirables les plus fréquents sont : anorexie, perte de poids, insomnie, somnolence, ataxie, hypotonie et dystonie et, beaucoup plus rarement thrombopénies et anomalies des fonctions hépatiques. Le stiripentol étant un puissant inhibiteur de plusieurs isoenzymes du CYP 450 (notamment 3A4 et 2C19), il est nécessaire de surveiller de près les patients qui reçoivent des associations de traitements variés afin d'ajuster au mieux les posologies des antiépileptiques prescrits et d'en optimiser le rapport bénéfice/risque (il ne peut être exclu que l'efficacité du stiripentol soit la conséquence d'une augmentation des concentrations plasmatiques des antiépileptiques associés, notamment du clobazam). La prescription initiale de stiripentol doit être hospitalière et est réservée à certains spécialistes (pédiatre ou neuropédiatre).

stiripentol

DIACOMIT 250 mg gél
DIACOMIT 250 mg pdre p susp buv
DIACOMIT 500 mg gél
DIACOMIT 500 mg pdre p susp buv

Tétracosactide

Le **tétracosactide** dispose d'une AMM dans les spasmes infantiles, en 2e intention, après échec de la vigabatrine et d'une corticothérapie par voie orale.

poso La posologie est de 0,1 mg/kg par jour pendant 15 jours, suivis d'une décroissance progressive des doses sur une période de 15 jours, pour arriver à une posologie de 0,8 mg par jour.

Une surveillance spécialisée est nécessaire (tension artérielle, comportement, kaliémie, éventuelle infection, etc.). Une supplémentation vitamino-D calcique et potassique doit être associée.

tétracosactide

SYNACTHENE 0,25 mg/1 ml sol inj

tétracosactide + zinc

SYNACTHENE RETARD 1 mg/1 ml susp inj IM

Rufinamide

Le **rufinamide**, antiépileptique dérivé du carboxamide, dispose d'une AMM comme traitement adjuvant dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 4 ans ou plus.

Les événements indésirables les plus fréquents sont : céphalées, vertiges, fatigue, somnolence, nausées et vomissements. Des atteintes oculaires de type diplopie et vision trouble ont également été rapportées. Selon la HAS, les patients chez lesquels persistent des crises toniques-atoniques malgré l'association acide valproïque + lamotrigine pourraient bénéficier de l'adjonction de rufinamide (synthèse d'avis de la commission de la transparence, HAS, février 2009).

rufinamide

INOVELON 100 mg cp pellic
INOVELON 200 mg cp pellic
INOVELON 40 mg/ml susp buv
INOVELON 400 mg cp pellic

Zonisamide

Le **zonisamide** dispose d'une AMM en association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants à partir de 6 ans, les adolescents et les adultes.

Les effets indésirables fréquents sont : fatigue, perte de poids, diminution de l'appétit, sensations vertigineuses. La perte de poids, avec diminution de l'appétit affectant potentiellement le développement de l'enfant, entraîne parfois l'arrêt du traitement et nécessite un suivi adéquat (avis de la commission de la transparence, HAS, décembre 2014). Des effets indésirables plus rares ont été rapportés : cutanés (éruptions graves dont une nécro-épidermolyse bulleuse aiguë et un syndrome DRESS), acidose métabolique, lithiase rénale et effets indésirables hématologiques.

Par ailleurs, l'attention des enfants et des parents doit être attirée sur le risque d'hyperthermie et de déshydratation décrits chez l'enfant (diminution de la transpiration provoquant une chaleur excessive), ce risque étant augmenté si la température ambiante est élevée.

zonisamide

ZONEGRAN 100 mg gél
ZONEGRAN 25 mg gél
ZONEGRAN 50 mg gél

Pérampanel

Le **pérampanel** est un antagoniste sélectif non compétitif des récepteurs ionotropiques au glutamate de type AMPA (acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique) présents sur les neurones post-synaptiques. Il dispose d'une AMM en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des patients âgés de 12 ans et plus. Selon la HAS, le pérampanel,

en association à d'autres antiépileptiques, constitue à partir de 12 ans un moyen thérapeutique supplémentaire pour le traitement des crises d'épilepsie partielles, avec ou sans généralisation secondaire, en cas d'échec des monothérapies (synthèse d'avis de la commission de la transparence, HAS, juillet 2013). Il a également une AMM en association dans le traitement des crises généralisées tonicocloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique. Les effets indésirables les plus fréquents sont les vertiges et la somnolence. Un comportement agressif et hostile ayant été décrit chez des patients traités par le pérampanel, tout changement important de l'humeur ou du comportement nécessite d'alerter immédiatement un professionnel de santé afin que la posologie soit diminuée, voire le traitement arrêté immédiatement si ces troubles sont graves.

poso Le pérampanel s'administre par voie orale, une fois par jour avant le coucher. La dose doit être augmentée progressivement jusqu'à une posologie efficace comprise entre 4 mg par jour et 12 mg par jour.

pérampanel

FYCOMPA 10 mg cp pellic
FYCOMPA 12 mg cp pellic
FYCOMPA 2 mg cp pellic
FYCOMPA 4 mg cp pellic
FYCOMPA 6 mg cp pellic
FYCOMPA 8 mg cp pellic

Traitement de la crise

Benzodiazépines

Les **benzodiazépines** ayant une AMM dans le traitement de la crise convulsive sont le diazépam et le midazolam.

diazépam injectable administré par voie intrarectale

Le **diazépam injectable administré par voie intrarectale** dispose d'une AMM dans le traitement d'urgence des crises convulsives du nourrisson et de l'enfant.

poso La dose est de 0,5 mg/kg par voie intrarectale. La quantité voulue est prélevée à l'aide d'une seringue et injectée dans le rectum à l'aide d'une canule adaptable à la seringue.

Poids	Dose	Volume d'ampoule	soit en ml
5 kg	2,5 mg	¼ d'ampoule	0,5 ml
10 kg	5 mg	½ ampoule	1 ml
15 kg	7,5 mg	¾ d'ampoule	1,5 ml
20 kg	10 mg	1 ampoule	2 ml

L'administration intrarectale peut être renouvelée 1 fois si la crise persiste après 5 à 10 minutes, sans dépasser une dose totale de 10 mg, soit une ampoule.

diazépam

DIAZEPAM RENAUDIN 10 mg/2 ml sol inj
VALIUM ROCHE 10 mg/2 ml sol inj

midazolam en solution buccale

Le **midazolam en solution buccale** dispose d'une AMM entre 3 mois et 18 ans dans la prise en charge des crises convulsives aiguës prolongées de l'enfant et de l'adolescent.

poso Une seule dose de midazolam doit être administrée, adaptée à l'âge. De 3 à 6 mois : une seringue préremplie de 2,5 mg (administration en milieu hospitalier uniquement) ; de 6 mois à moins de 1 an : une seringue préremplie de 2,5 mg ; de 1 an à moins de 5 ans : une seringue préremplie de 5 mg ; de 5 ans à 10 ans : seringue préremplie de 7,5 mg ; de 10 ans à 18 ans : seringue préremplie de 10 mg.

Si la crise convulsive n'a pas cessé dans les 10 minutes suivant l'administration de la dose de midazolam, un service d'urgences médicales doit être appelé immédiatement. La seringue vide doit être remise aux professionnels de santé afin qu'il soit informé de la dose reçue par le patient. Une seconde dose ou une dose répétée en cas de réapparition de la crise après une réponse initiale ne doit pas être administrée sans avis médical.

midazolam

BUCCOLAM 10 mg sol bucc
BUCCOLAM 2,5 mg sol bucc
BUCCOLAM 5 mg sol bucc
BUCCOLAM 7,5 mg sol bucc

Traitement de l'état de mal épileptique

Benzodiazépines

Les **benzodiazépines** sont prescrites pour leurs propriétés anticonvulsivantes, par voie IV, dans le traitement de l'état de mal convulsif. Lors d'une administration par voie IV, une surveillance continue de la fonction respiratoire (risque de dépression, voire d'arrêt respiratoire), de la pression artérielle et de la conscience est nécessaire. La voie d'administration IV devrait être réservée aux personnels entraînés et ayant accès au matériel de réanimation respiratoire. Le clonazépam est plus volontiers utilisé dans cette indication.

clonazépam

RIVOTRIL 1 mg/1 ml sol diluer/solv p sol inj

diazépam

DIAZEPAM RENAUDIN 10 mg/2 ml sol inj
VALIUM ROCHE 10 mg/2 ml sol inj

Phénytoïne administrée par voie IV

La **phénytoïne administrée par voie IV** dispose d'une AMM dans le traitement de l'état de mal. Sa cinétique non linéaire rend son maniement difficile et nécessite un contrôle fréquent des concentrations sanguines. En plus des effets décrits avec la voie orale, il existe un risque d'hypotension artérielle et de brûlures au point d'injection.

poso Dose de charge de 10 à 15 mg/kg en 20 à 60 minutes par voie IV. En cas d'inefficacité, cette dose peut être suivie par une ou plusieurs doses de 5 mg/kg, sans dépasser 30 mg/kg par jour par voie IV et sous contrôle des taux plasmatiques.

La fosphénytoïne administrée par voie injectable est la prodrogue de la phénytoïne, dont elle partage les indications chez l'enfant de plus de 5 ans et les effets indésirables. Les posologies sont exprimées en équivalents de phénytoïne sodique (EP), sachant que 1,5 mg de fosphénytoïne = 1 mg d'EP.

fosphénytoïne
PRODILANTIN 75 mg/ml sol inj

phénytoïne
DILANTIN 250 mg/5 ml sol inj

Phénobarbital par voie IV

Le **phénobarbital par voie IV** est utilisé dans l'état de mal, notamment du nourrisson. En plus des effets décrits avec la voie orale, il existe un risque de dépression respiratoire, d'hypotension et de troubles de conscience. La posologie doit être déterminée par un spécialiste de l'épilepsie de l'enfant.

phénobarbital
GARDENAL 200 mg/4 ml pdre/solv p sol inj

Médicaments non cités dans les références

Tiagabine

La **tiagabine** a une AMM en association dans les épilepsies partielles de l'enfant de plus de 12 ans, après échec d'une ou plusieurs monothérapies.

Des problèmes de tolérance cognitive, des risques de sédation et de vertiges ont été observés. Une encéphalopathie toxique est possible, avec anomalies à l'électroencéphalogramme. Elle n'est en pratique pas utilisée chez l'enfant.

tiagabine
GABITRIL 10 mg cp pellic
GABITRIL 15 mg cp pellic
GABITRIL 5 mg cp pellic

Primidone

La **primidone** dispose d'une AMM en monothérapie et en association dans les épilepsies partielles ou généralisées de l'enfant. Elle n'est en pratique pas utilisée chez l'enfant.

primidone
MYSOLINE 250 mg cp séc

Traitements non médicamenteux cités dans les références

Mesures hygiénodiététiques

La prise en charge d'une épilepsie ne se limite pas à un traitement médicamenteux, mais doit être globale, en intégrant des mesures hygiénodiététiques afin de lutter contre les facteurs favorisants : éviter la dette de sommeil, la consommation d'alcool, prendre des précautions en cas de photosensibilité (limiter les expositions aux stimulations lumineuses, conseiller le port de lunettes teintées, diminuer le contraste de l'écran de télévision, etc.).

Mesures éducatives

Des mesures éducatives adaptées sont parfois nécessaires. Les conséquences neuropsychologiques potentielles (retard mental, troubles neuropsychologiques plus spécifiques associés notamment aux épilepsies partielles) doivent être, en cas de doute, dépistées par des personnes habilitées (neuropsychologues). Les enfants doivent pouvoir bénéficier d'une prise en charge adaptée (orthophonie, psychomotricité, soutien scolaire, aide d'un auxiliaire d'intégration, etc.). Des structures telles que les CAMSP (Centres d'action médico-sociale précoce), CMP (Centres médico-psychologiques), SESSAD (Services d'éducation spécialisée et de soins à domicile) peuvent assurer cette prise en charge multidisciplinaire en lien avec l'école. Lorsque les difficultés cognitives sont trop importantes, une orientation scolaire peut être proposée (CLISS : Classes primaires d'intégration scolaire spécialisée, SEGPA : Sections d'enseignement professionnel adapté, UPI : Unités pédagogiques d'intégration, IME : Instituts médico-éducatifs) adaptée au niveau de l'enfant. Certains établissements peuvent prendre en charge des enfants présentant une épilepsie rebelle, avec déficience mentale, mais accueillent parfois également des enfants dont le niveau cognitif est normal ou subnormal.

Aide psychologique

L'aide psychologique est utile pour rétablir la confiance en soi de l'enfant, pour lutter contre la surprotection et le repli sur soi, et permettre de dépister une éventuelle dépression.

Références

« Épilepsies graves », Guide ALD n° 9, HAS, juillet 2007.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_586168/ald-n-9-guide-medecin-sur-epilepsi...

« Prise en charge des épilepsies partielles pharmacorésistantes », HAS, mars 2004.

http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_267858

Neurologie pédiatrique, Arthuis M., Pinsart N., Ponsot G., Dulac O., Mancini J., 2e édition, 1998, Flammarion Médecine-Sciences, 1070 pages.

Les Syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent, Bureau M. *et al.*, 5e édition, 2013, John Libbey édition, 644 pages.

Mise à jour de la Reco : 20/01/2016
Mise à jour des listes de médicaments : 15/12/2015

Infarctus cérébral

La maladie

L'infarctus cérébral (IC), ou accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, est une nécrose du parenchyme cérébral secondaire à l'occlusion d'une artère cérébrale. Cette Reco présente la prise en charge précoce et le suivi post-IC.

Physiopathologie

Les causes les plus fréquentes d'IC sont l'artériolopathie (lipohyalinose des artérioles < 500 microns) cérébrale, l'athérosclérose et les cardiopathies emboligènes (fibrillation auriculaire surtout).

Epidémiologie

Il y a environ 120 000 nouveaux cas d'IC par an en France. C'est la 1re cause de handicap acquis de l'adulte et la 3e cause de mortalité. La mortalité à 1 an est de 30 %, et 30 % des survivants gardent un handicap. L'incidence augmente avec l'âge, son risque doublant chaque décennie après 55 ans. Le sexe masculin n'est pas un facteur de risque majeur : l'incidence des IC est un peu plus élevée chez l'homme pour les moins de 75 ans, ensuite la tendance s'inverse.

Complications

Elles sont fréquentes, surtout à la phase aiguë : complications infectieuses (pneumopathie d'inhalation, infection urinaire, etc.), thromboemboliques (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, etc.), neurologiques (œdème cérébral, épilepsie, transformation hémorragique, hydrocéphalie, etc.), autres (troubles respiratoires, dénutrition, escarres, rétractions tendineuses, etc.).

Diagnostic

Le diagnostic d'infarctus cérébral (IC) est suspecté devant l'apparition brutale de signes neurologiques focaux. Les signes les plus fréquents sont un déficit moteur ou une perte de la sensibilité touchant tout ou partie de l'hémicorps. Les 4 membres peuvent parfois être touchés. Des troubles visuels (hémianopsie latérale homonyme) ou des troubles cognitifs (aphasie ou négligence) peuvent être observés. Des troubles de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma ou des convulsions peuvent également être constatés mais ils sont rares, surtout d'emblée, et doivent faire évoquer d'autres diagnostics (hémorragie cérébrale, méningée, etc.).

L'imagerie cérébrale, réalisée en urgence, permet de confirmer le diagnostic et d'exclure une hémorragie intracérébrale. L'examen le plus sensible est l'IRM cérébrale avec séquence de diffusion, dont la sensibilité est de 98 % et qui montre des anomalies sous la forme d'un hypersignal dès la première heure après le début des symptômes. Le scanner sans injection peut mettre en évidence une hypodensité correspondant au territoire artériel atteint. Il peut également être normal, surtout si l'infarctus est de petite taille ou si l'examen est réalisé précocement.

Quels patients traiter ?

Tout patient présentant des signes d'IC doit être hospitalisé et traité en urgence, si possible dans une unité neurovasculaire.

Objectifs de la prise en charge

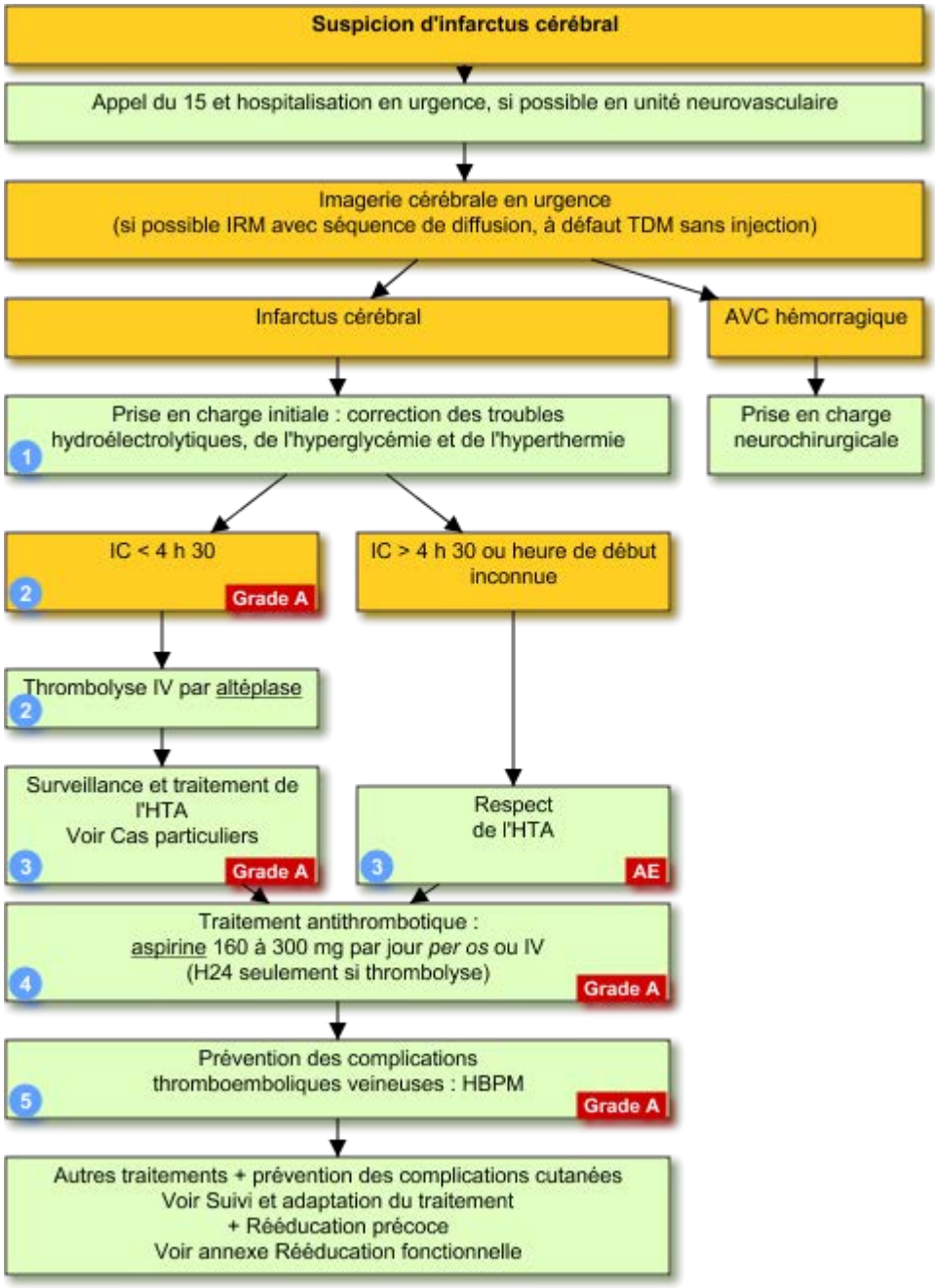
Reperméabilisation artérielle la plus rapide possible pour augmenter les chances de récupération fonctionnelle.

Prévention et traitement des complications neurologiques et générales.

Diagnostic étiologique et prévention des récidives.

Prise en charge

Suspicion d'infarctus cérébral



Correction des troubles hydroélectrolytiques, de l'hyperglycémie et de l'hyperthermie

L'élévation de la température et l'hyperglycémie pouvant être des facteurs aggravants, un traitement par paracétamol est recommandé si la température dépasse 37,5 °C **AE**, et par insuline si la glycémie dépasse 10 mmol/l **Grade C**.

Certains patients ayant des troubles de la déglutition et/ou ne pouvant s'hydrater en raison de l'hémiplégie ou des troubles de la vigilance, l'administration d'un soluté intraveineux prévient la déshydratation. Les solutés glucosés sont à éviter compte tenu du rôle toxique de l'hyperglycémie. On utilise le soluté de Nacl 9 ‰. **AE**

Thrombolyse

Elle est recommandée pour les IC de moins de 4 heures 30 en l'absence de contre-indication. L'altéplase doit être administrée par un neurologue aux compétences neurovasculaires reconnues dans une unité neurovasculaire. **Grade A**

Prise en charge de la pression artérielle (PA)

En cas de thrombolyse, elle doit être mesurée toutes les 15 minutes durant les 2 heures suivant le traitement, puis toutes les 30 minutes pendant 2 heures, puis toutes les heures pendant 24 heures. Elle doit être maintenue < 180 mmHg pour la systolique et < 105 mmHg pour la diastolique. **Grade A**

En l'absence de thrombolyse, la PA doit être respectée à la phase aiguë d'un IC. Une réduction prudente est envisagée si PAS > 220 mmHg et/ou PAD > 120 mmHg et/ ou insuffisance cardiaque sévère et/ou insuffisance rénale aiguë et/ou dissection aortique et/ou HTA maligne. **AE**

Traitement antithrombotique **Grade A**

L'aspirine 160 à 300 mg par jour doit être donnée immédiatement par voie orale ou IV, sauf en cas de thrombolyse où elle est administrée 24 heures plus tard.

Prévention des complications thromboemboliques veineuses **Grade A**

Tout patient alité avec une paralysie du membre inférieur doit recevoir un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose

préventive et porter des bas de contention. En cas de contre-indication aux anticoagulants, la compression intermittente des membres inférieurs est une bonne alternative.

Cas particuliers

IC et hypertension artérielle (HTA)

L'objectif est, en cas de thrombolyse, le maintien d'une pression artérielle systolique (PAS) < 180 mmHg et d'une pression artérielle diastolique (PAD) < 105 mmHg. En l'absence de thrombolyse, une réduction prudente est envisagée en cas de PAS > 220 mmHg et/ou de PAD > 120 mmHg et/ou d'insuffisance cardiaque sévère et/ou d'insuffisance rénale aiguë et/ou de dissection aortique et/ou d'HTA maligne.

Niveau de PA	Traitement
PAD > 140 mmHg	Perfusion IV de nitroprussiate de sodium 0,5 à 8 µg/kg par minute.
PAS > 230 mmHg et/ou PAD entre 121 et 140 mmHg	Injection IV de labétalol 10 mg en 1 à 2 minutes. À renouveler si besoin toutes les 10 minutes sans dépasser 150 mg. En l'absence de réponse, perfusion IV de nitroprussiate de sodium 0,5 à 10 µg/kg par minute.
PAS entre 180 et 230 mmHg et/ou PAD entre 105 et 120 mmHg	Injection IV de labétalol 10 mg en 1 à 2 minutes. À renouveler si besoin toutes les 10 minutes sans dépasser 150 mg.

NB : d'autres antihypertenseurs peuvent être administrés par voie injectable, comme l'urapidil ou la nicardipine.

IC et troubles de la déglutition

La recherche d'un trouble de la déglution est systématique avant d'envisager une reprise de l'alimentation par voie orale en raison du risque de pneumopathie d'inhalation. Dans l'impossibilité d'une reprise de l'alimentation après 48 heures, une sonde nasogastrique doit être posée pour débuter l'alimentation entérale afin de prévenir dénutrition, escarres et infections. **Grade B**

IC et épilepsie

L'utilisation d'antiépileptiques est recommandée en cas de crise survenue au décours d'un IC afin de prévenir les récidives. **Grade A** Il n'y a pas de recommandation sur l'antiépileptique à utiliser.

IC et hypertension intracrânienne

En cas d'hypertension intracrânienne, le sujet doit être maintenu en décubitus dorsal, la tête relevée à 30°. Un contrôle des stimuli nociceptifs, de la douleur, une oxygénation appropriée et une normalisation de la température corporelle sont nécessaires. Le mannitol IV (25 à 50 g toutes les 3 à 6 heures) peut être utilisé en attendant un geste chirurgical. **Grade C**

Une décompression chirurgicale dans les 48 heures qui suivent le début des symptômes est recommandée chez les patients de moins de 60 ans et qui présentent un infarctus cérébral malin et évolutif, dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne. **Grade A**

Il est recommandé d'envisager une ventriculostomie ou une décompression chirurgicale en cas d'infarctus cérébelleux volumineux comprimant le tronc cérébral. **Grade C**

Suivi et adaptation du traitement

Prise en charge des facteurs de risque vasculaire (prévention secondaire)

Hypertension artérielle : un traitement hypotenseur est recommandé chez tout hypertendu après un IC ou un accident ischémique transitoire (AIT), avec un objectif de pression artérielle (PA) < 140/90 mmHg (< 130/80 mmHg en cas d'insuffisance rénale ; < 140/90 en cas de diabète). **Grade A** Le traitement des sujets normotendus (PA < 140/90 mmHg) peut être envisagé. **Grade B** En effet, la réduction de la PA de 10 mmHg pour la systolique et de 5 mmHg pour la diastolique est associée à une réduction du risque vasculaire quel que soit le niveau initial de la PA. Certaines données sont en faveur de l'utilisation de l'association diurétiques et IEC **Grade A**, mais le choix de la classe médicamenteuse dépend des comorbidités associées. Les apports en sel doivent être diminués à moins de 6 g par jour. Lire HTA (hypertension artérielle).

Hypercholestérolémie : un traitement par statine doit être prescrit chez les patients avec un IC non cardioembolique et un LDL-cholestérol (LDL-c) ≥ 1 g/l **Grade A** avec comme cible un LDL-c < 1 g/l, et chez les patients avec un IC et un antécédent coronarien, quel que soit le taux de LDL-c **Grade A**. Il peut être envisagé chez des patients avec un IC, une athérosclérose symptomatique et un LDL-c < 1 g/l. Lire Dyslipidémies.

Diabète : un contrôle glycémique strict est recommandé pour réduire les complications microvasculaires **Grade A** et macrovasculaires **Grade B**. L'objectif est la quasi-normalisation glycémique (HbA1c < 7 %) **Grade B**, objectif à adapter au profil du patient (âge, ancienneté du diabète, comorbidités, etc.). La PA doit être maintenue < 140/90 mmHg. Lire HTA (hypertension artérielle). Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine doivent être utilisés en cas de microalbuminurie en raison de leur effet bénéfique sur la néphroprotection. **Grade B** Un traitement par statine est recommandé quel que soit le niveau de LDL-c (objectif < 1 g/l). **Grade B**

Règles hygiénodiététiques

Le sevrage tabagique est recommandé **Grade B**, avec des aides en cas de dépendance.

La consommation d'alcool doit être limitée à 30 g par jour chez les hommes et 20 g par jour chez les femmes.

La réduction du poids corporel doit être envisagée pour tout patient avec IC ayant une obésité abdominale (tour de taille > 88 cm chez la femme ou > 102 cm chez l'homme).

Une activité physique régulière d'au moins 30 minutes par jour, adaptée aux possibilités du patient, est recommandée.

Traitement antithrombotique après un IC

En cas d'IC associé à une fibrillation auriculaire, un traitement anticoagulant oral par AVK est recommandé **Grade A**, avec un objectif d'INR entre 2

et 3 Grade B . Les anticoagulants sont contre-indiqués à la phase aiguë d'un IC en raison du risque de transformation hémorragique de l'infarctus. Ce risque doit être mis en balance avec le risque de récidive embolique ou de thrombose de valve mécanique. Il doit être évalué au cas par cas par les neurologues en discussion avec les cardiologues. Un IC jugé comme étendu par le neurologue est une contre-indication formelle ; dans les infarctus de plus petite taille, le risque de récidive embolique rentre en compte (risque de thrombose de valve mécanique, thrombus intracardiaque, etc.). Une échographie cardiaque par voie transthoracique et souvent transœsophagienne est nécessaire en urgence. Le délai idéal de reprise des anticoagulants n'est pas connu ; il dépend là encore de la taille de l'infarctus, de son caractère hémorragique, de sa localisation, et doit être discuté au cas par cas. En général, on attend environ 8 jours. L'héparinothérapie n'est pas nécessaire en attente des AVK sauf en cas de risque embolique majeur. Il est recommandé de maintenir le traitement anticoagulant au long cours même en cas de retour en rythme sinusal. Grade A En cas de contre-indication aux anticoagulants oraux, un traitement par aspirine est indiqué. Grade B

En cas d'IC par athérosclérose, maladie des petites artères ou infarctus de cause inconnue, 3 options de traitement sont envisageables :

- l'aspirine (75 à 325 mg par jour),
- l'association aspirine-dipyridamole (gélules LP dosées à 25 mg d'aspirine et 200 mg de dipyridamole), à raison de 2 gélules par jour,
- le clopidogrel (75 mg par jour).

En cas d'IC lié à une sténose athéroscléreuse de la carotide interne > 50 %, une endartériectomie carotidienne doit être réalisée par un chirurgien expérimenté (complications < 6 %) chez des patients stables sur le plan neurologique et sans comorbidité majeure. Elle doit être réalisée le plus tôt possible, dans les 2 semaines, si l'état du patient le permet.

Conseils aux patients

Un infarctus cérébral peut être précédé de signes d'alerte (accidents ischémiques transitoires), qui régressent par définition en moins d'une heure mais ne doivent pas être négligés : paralysie temporaire ou trouble de la sensibilité d'un membre, déficit unilatéral de la vision, troubles du langage ou de la compréhension, troubles de l'équilibre, etc. La survenue de tels signes nécessite un avis médical rapide.

L'importance du déficit initial (hémiplégie, mutisme, langage incompréhensible, confusion, etc.) n'est pas nécessairement proportionnelle à celle des éventuelles séquelles : les capacités de récupération dépendent de la nature et du siège de l'atteinte neurologique, de la précocité de la prise en charge et de la persévérance avec laquelle sera menée la rééducation.

La rééducation (kinésithérapie, ergothérapie, orthophonie) doit idéalement commencer dès les premières heures d'hospitalisation, avant d'être poursuivie dans un centre spécialisé puis à domicile.

Les conseils aux soignants et aidants (famille par exemple) concernent la prise en charge des fonctions de base (alimentation en fonction des possibilités de déglutition, dépistage d'anomalie des mictions, de constipation parfois sévère) ainsi que, en cas d'aphasie, l'organisation d'un système de communication : matériel permettant au malade de signaler à l'entourage une douleur, une soif, une gêne dans son installation, etc.

Traitements

Médicaments cités dans les références

Altéplase

Utilisée pour la reperméabilisation artérielle, l'**altéplase** favorise la transformation du plasminogène en plasmine, ce qui entraîne la dissolution du caillot de fibrine.

poso La posologie est de 0,9 mg/kg, par voie IV (sans dépasser 90 mg) : 10 % de la dose en intraveineuse directe (IVD), puis 90 % par perfusion, le tout en 1 heure.

Les principaux effets secondaires sont les accidents hémorragiques profonds ou superficiels. À plus de 4 heures 30 du début des symptômes, le risque hémorragique est plus important que le bénéfice escompté du traitement. Selon la HAS, l'altéplase apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), dans la prise en charge de l'AVC ischémique, dans l'extension de la fenêtre thérapeutique (délai de 0 à 4 heures 30 au lieu de 0 à 3 heures) suivant l'apparition des symptômes (HAS, juillet 2012).

altéplase

ACTILYSE 10 mg pdre/solv p sol inj
ACTILYSE 20 mg pdre/solv p sol inj
ACTILYSE 50 mg pdre/solv p sol inj

Aspirine

L'**aspirine** est un antiagrégant plaquettaire qui inhibe la synthèse de la cyclo-oxygénase. En dépit du bénéfice modeste de ce traitement, les indications sont très larges, incluant tous les IC, sans préjuger de l'étiologie.

poso La posologie est de 160 à 300 mg par jour, *per os* ou par voie IV, dans les 48 premières heures de l'IC. Elle est ensuite de 75 à 325 mg par jour au long cours en cas d'IC par athérosclérose, maladie des petites artères ou IC de cause inconnue.

Les principaux effets secondaires sont gastro-intestinaux (ulcères, hémorragies) et hématologiques (syndrome hémorragique).

L'aspirine peut également être associée au dipyridamole, qui possède des propriétés antiagrégantes plaquettaires et vasodilatatrices coronariennes. Cette association est indiquée dans la prévention de l'IC après un infarctus cérébral ou un AIT, lié à l'athérosclérose, datant de moins de 3 mois.

acétylsalicylate de lysine

KARDEGIC 160 mg pdre p sol buv
KARDEGIC 300 mg pdre p sol buv
KARDEGIC 75 mg pdre p sol buv
MODIXIS 75 mg pdre p sol buv en sachet-dose

acide acétylsalicylique

ASPIRINE PROTECT 100 mg cp gastrorésis
ASPIRINE PROTECT 300 mg cp gastrorésis

acide acétylsalicylique + dipyridamole

ASASANTINE LP 200 mg/25 mg gél LP

Clopidogrel

Le **clopidogrel**, qui inhibe la voie de l'agrégation plaquettaire, peut être prescrit en prévention secondaire après un infarctus cérébral datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois. Il est recommandé en cas d'allergie à l'aspirine. **Grade B**

poso Il s'administre à raison de 75 mg par jour, en 1 prise.

Il n'y a pas d'indication à prescrire une association aspirine-clopidogrel. Le clopidogrel est contre-indiqué en cas de lésion hémorragique évolutive (ulcère gastroduodénal, hémorragie intracrânienne) ou d'insuffisance hépatique sévère. Du fait du risque de diminution de l'efficacité du clopidogrel par l'oméprazole et l'ésoméprazole, l'association de ces inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée chez un patient traité par clopidogrel, sauf en cas de nécessité absolue. Outre les risques hémorragiques attendus, il est parfois associé à des purpuras thrombopéniques thrombotiques. Plus récemment, d'exceptionnelles hémophilies acquises (le plus souvent A) mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportées chez des patients traités par clopidogrel (lettre aux professionnels de santé, ANSM, novembre 2013). L'évolution a été favorable après l'arrêt du clopidogrel et, parfois, un traitement correctif de l'hémophilie.

clopidogrel

CLOPIDOGREL 75 mg cp pellic GG
PLAVIX 75 mg cp pellic Ré

Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

Les **héparines de bas poids moléculaire (HBPM)** sont des anticoagulants qui agissent par inhibition du facteur Xa. Elles ne sont pas recommandées à visée thérapeutique à la phase aiguë de l'IC, mais peuvent être utilisées en prévention des complications veineuses thromboemboliques. Deux HBPM, l'énoxaparine et la daltéparine, sont indiquées dans le traitement prophylactique de la thrombose veineuse profonde chez des patients alités pour une affection médicale aiguë.

poso Elles s'administrent par voie SC 1 fois par jour, à dose préventive, chez des patients incapables de marcher.

Les principaux effets secondaires sont les accidents hémorragiques généraux (hémorragies digestives) ou intracérébraux et les thrombopénies. Elles nécessitent une surveillance hématologique étroite.

daltéparine sodique

FRAGMINE 5000 UI anti-Xa/0,2 ml sol inj

énoxaparine sodique

LOVENOX 4000 UI anti-Xa/0,4 ml sol inj seringue préremplie

Héparines non fractionnées

Les **héparines non fractionnées** sont des anticoagulants qui agissent par inhibition de l'antithrombine III. Elles ne sont pas recommandées à visée thérapeutique à la phase aiguë de l'IC, mais peuvent être utilisées en prévention des complications veineuses thromboemboliques.

héparine calcique

CALCIPARINE 12 500 UI/0,5 ml sol inj sous cutanée
CALCIPARINE 20 000 UI/0,8 ml sol inj sous cutanée
CALCIPARINE 25 000 UI/1 ml sol inj sous cutanée
CALCIPARINE 5000 UI/0,2 ml sol inj sous cutanée en seringue pré-remplie
CALCIPARINE 7500 UI/0,3 ml sol inj sous cutanée en seringue pré-remplie S.C.

Traitements antihypertenseurs

Les **traitements antihypertenseurs** doivent être utilisés uniquement en cas de thrombolyse, en cas de PA > 220/120 mmHg à plusieurs reprises, ou en cas d'HTA compliquée.

labétalol

Le **labétalol** est un bêtabloquant et un inhibiteur des récepteurs alpha-1 postsynaptiques, avec une activité vasodilatatrice modérée. Il s'agit du seul traitement recommandé dans la prise en charge de l'HTA après thrombolyse intraveineuse.

poso Il s'administre à raison de 10 mg en intraveineuse directe (IVD), suivis d'un relais en perfusion intraveineuse continue à la seringue électrique (IVSE), à adapter afin d'atteindre un objectif de tension artérielle < 180/105 mmHg dans les 24 heures suivant une thrombolyse.

Les effets secondaires sont la bradycardie, le bloc auriculoventriculaire, la chute de tension trop brutale et le bronchospasme.

labétalol

TRANDATE 5 mg/ml sol inj

nitroprussiate de sodium

Le **nitroprussiate de sodium** est un vasodilatateur.

poso Il s'administre en perfusion IV à raison de 0,5 à 8 µg/kg par minute.

nitroprussiate de sodium

NITRIATE pdre/solv p sol inj

urapidil

L'**urapidil** est un vasodilatateur avec effet central qui agit en bloquant les récepteurs alpha-1 postsynaptiques.

poso Il s'administre à la posologie de 10 mg IVD, puis 10 à 25 mg par heure IVSE.

C'est le traitement de choix lorsque la PA est > 220/120 mmHg à plusieurs reprises, ou qu'il existe des complications de l'HTA associées. Les principaux effets secondaires sont digestifs. Une hypotension est possible.

urapidil

EUPRESSYL 100 mg/20 ml sol inj Ré
EUPRESSYL 25 mg sol inj IV Ré

EUPRESSYL 50 mg sol inj IV Ré
URADIPIL 100 mg/20 ml sol inj GG
URADIPIL 25 mg/5 ml sol inj IV GG
URADIPIL 50 mg/10 ml sol inj IV GG
URAPIDIL NORDIC PHARMA 100 mg/20 ml sol inj

nicardipine

La **nicardipine** est un inhibiteur calcique avec une activité vasodilatatrice puissante. Elle peut être utilisée en 2e intention, avec prudence, car le risque de chute tensionnelle est majeur.

poso La posologie est de 2 à 4 mg par heure par voie IV, à adapter en vue de l'objectif tensionnel visé.

Les principaux effets secondaires sont les chutes de tension et les céphalées.

nicardipine

LOXEN 10 mg/10 ml sol inj IV Ré
NICARDIPINE 10 mg/10 ml sol inj (IV) GG

Agents osmotiques

Les **agents osmotiques** sont des substances osmotiquement actives dotées d'une activité anti-œdémateuse et diurétique.

Ces traitements peuvent être proposés en cas d'hypertension intracrânienne avec signes d'engagement cérébral, sans preuve de leur efficacité. **Grade B** Les principaux effets secondaires sont cardiaques, rénaux et digestifs.

mannitol

MANNITOL B BRAUN 10 % sol p perf
MANNITOL B BRAUN 20 % sol inj p perf en flacon verre hypertonique
MANNITOL LAVOISIER 20 % sol p perf
MANNITOL MACO PHARMA 10 % sol p perf
MANNITOL MACO PHARMA 20 % sol p perf

Traitements non médicamenteux cités dans les références

Installation du patient

Elle s'effectue en décubitus dorsal, tête surélevée à 30°, membre supérieur atteint surélevé sur un oreiller. Dans un second temps, le décubitus latéral alterné et la mise au fauteuil précoces sont recommandés pour tous les patients, sauf contre-indication (hémodynamique, par exemple).

Rééducation

Elle a démontré son efficacité sur les troubles moteurs et cognitifs, même en cas d'infarctus cérébral sévère, et doit débuter précocement. Lire Rééducation : Infarctus cérébral.

Tout patient ayant des troubles de motricité et/ou de sensibilité doit bénéficier au plus tôt d'une prise en charge kinésithérapique. Une mobilisation passive et/ou active doit être débutée rapidement. **Grade A** En cas de troubles de la déglutition, une évaluation et une rééducation doivent être débutées au plus tôt par le kinésithérapeute et/ou l'orthophoniste. Tout patient ayant des troubles du langage ou des troubles cognitifs (négligence, etc.) doit bénéficier d'un bilan neuropsychologique et orthophonique dès que son état le permet.

Références

« Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce », HAS, mai 2009.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/avc_prise_en...

« Recommandations 2008 pour la prise en charge des infarctus cérébraux et des accidents ischémiques transitoires », Comité exécutif de l'European Stroke Organization (ESO) et Comité de rédaction de l'ESO.
http://www.congrex-switzerland.com/fileadmin/files/2013/eso-stroke/pdf/ESO08_Gui...

« Stroke : Diagnosis and Initial Management of Acute Stroke and Transient Ischaemic Attack (TIA) », NICE, Clinical Guideline, n° 68, juillet 2008. Update Guideline 2009.
http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG68NICEGuideline.pdf

« Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire », Recommandations professionnelles, HAS, mars 2008 (suspendue par la HAS en septembre 2011 en l'attente d'actualisation).
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_666253/prevention-vasculaire-apres-infarc...

Mise à jour de la Reco : 02/12/2013
Mise à jour des listes de médicaments : 15/12/2015

Méningite aiguë de l'adulte

La maladie

L'infection méningée est toujours redoutée par le médecin de soins primaires. Elle est facilement évoquée, si elle est typique, mais souvent masquée chez le sujet âgé, alcoolique ou présentant des troubles psychiques.

Physiopathologie

Les méningites purulentes sont principalement bactériennes. Les méningites à liquide clair sont majoritairement virales, mais une origine bactérienne doit toujours être recherchée, surtout en présence d'une hypoglycorachie et/ou d'une protéinorachie élevée (> 1 g/l) : méningite tuberculeuse, listériose, bactérie banale à une phase très précoce, champignon, méningite décapitée.

Epidémiologie

L'incidence des méningites bactériennes est de 2,23 cas pour 100 000 habitants en France en 2006.

Trois germes sont le plus souvent en cause. *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque) est le plus fréquent (59 % des cas en 2006, et jusqu'à 70 % au-delà de 40 ans), avec une mortalité de 20 à 40 %. *Neisseria meningitidis* (méningocoque) est responsable de 25 % des cas avec une mortalité de 10 % et *Listeria monocytogenes* de 4 % des cas avec une mortalité de 20 à 30 %. Plus rares sont les méningites à *Haemophilus influenzae* et à streptocoques du groupe B. On observe des séquelles dans 30 % des cas. Les méningites virales ont des origines variées : entérovirus (coxsackie, échovirus), virus herpès (HSV, EBV, VZV, CMV), rougeole, oreillons, grippe, etc. D'autres agents peuvent être évoqués au retour de destinations exotiques : arbovirus (dengue, chikungunya), rickettsioses, parasitoses.

Complications

Les complications précoces sont neurologiques (coma, hypertension intracrânienne, hydrocéphalie, convulsions) et infectieuses (choc septique, coagulation intravasculaire disséminée, nécrose distale). Des séquelles neurologiques sont fréquentes. Les méningoencéphalites virales, notamment herpétiques, peuvent entraîner des complications graves.

Diagnostic

Une méningite aiguë est définie par l'association d'un syndrome méningé clinique et infectieux et la présence de plus de 10 cellules/mm^3 dans le liquide céphalorachidien.

Le syndrome méningé associe de façon variable fièvre, céphalée, photophobie, vomissements, raideur de la nuque. Des signes neurologiques (confusion, convulsions, signes de localisation, etc.) peuvent être observés. Les signes de Kernig et de Brudzinski ont une faible sensibilité. Un purpura, évocateur d'une origine méningococcique, doit être systématiquement recherché.

Tout syndrome méningé impose une hospitalisation en urgence. La ponction lombaire (PL) est indispensable au diagnostic de méningite bactérienne. La présence d'un liquide trouble impose une antibiothérapie en urgence, sans attente des résultats microbiologiques. Si le liquide est clair, les résultats de la biochimie, de la cytologie et de la microbiologie permettent de préciser le diagnostic.

Quels patients traiter ?

Tout patient avec un syndrome méningé doit être hospitalisé et avoir une PL en urgence.

Toute suspicion de *Purpura fulminans* nécessite une antibiothérapie préhospitalière.

Il doit être systématiquement recherché en cas de syndrome méningé, chez un patient entièrement dénudé. Le tableau clinique associe un purpura extensif comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de 3 mm de diamètre, ne s'effaçant pas à la vitropression, et un syndrome infectieux sévère non attribué à une autre étiologie. Les lésions doivent être entourées au feutre pour permettre d'en évaluer l'évolutivité. L'agent étiologique en cause est le plus souvent *Neisseria meningitidis*. Après une antibiothérapie probabiliste préhospitalière (ceftriaxone 1 à 2 g IV ou IM ou céfotaxime 1 g IV ou IM ou à défaut amoxicilline 1 g IV ou IM), le malade doit être transféré d'urgence dans une unité de soins intensifs par une équipe médicalisée (samu). Le service d'accueil doit être averti de l'état du patient (« Cas suspect de *Purpura fulminans* »). Le cas doit être signalé sans délai au médecin inspecteur de santé publique de la DDASS (article R11-3 du Code de la santé publique).

L'antibiothérapie d'une méningite bactérienne sûre ou suspectée doit être instaurée au plus tard dans les 3 heures (idéalement dans l'heure) suivant l'arrivée à l'hôpital.

Objectifs de la prise en charge

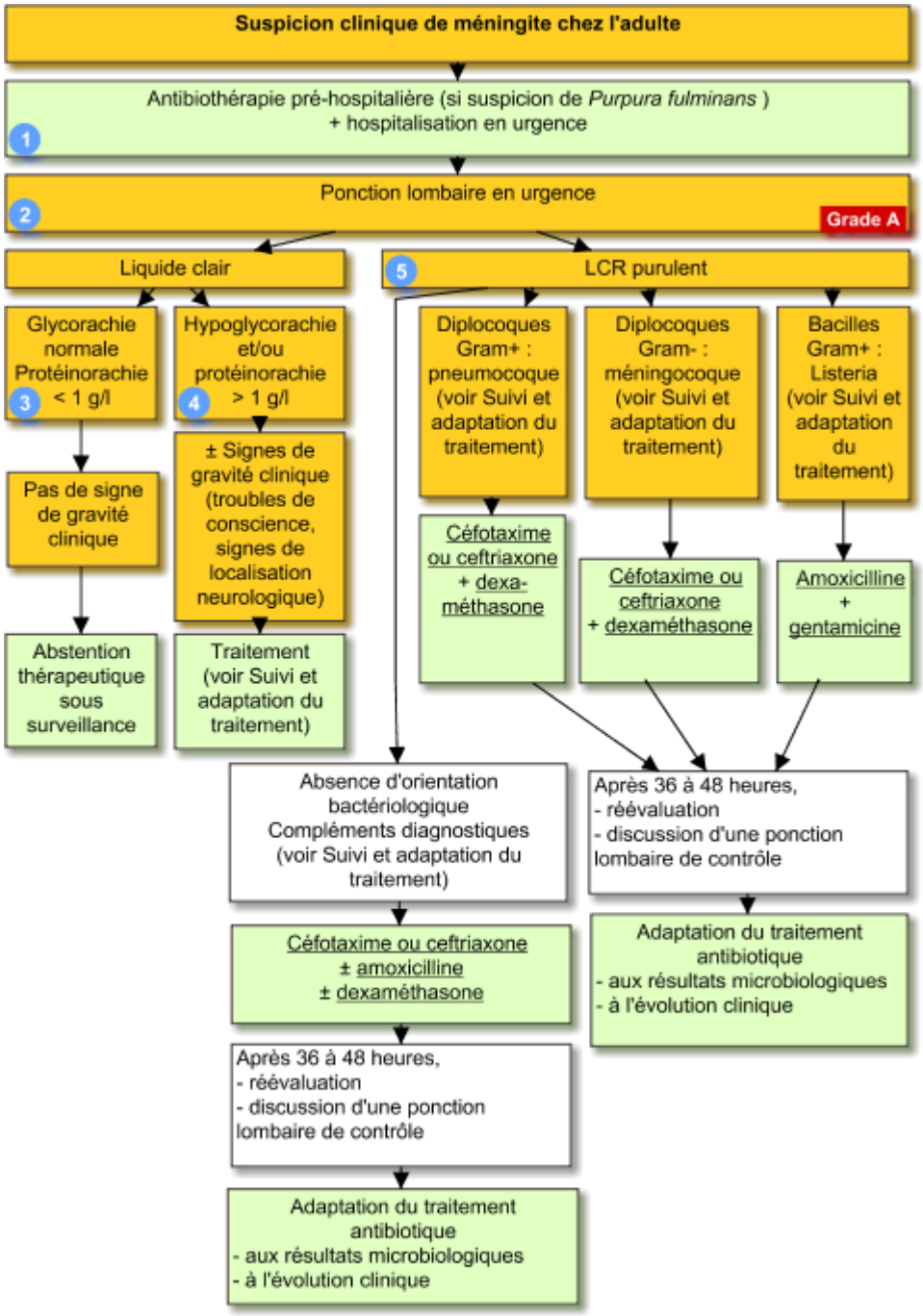
Guérison de l'infection et éradication du germe.

Prise en charge des complications et prévention des séquelles.

Prophylaxie de l'entourage en cas de méningite à méningocoque.

Prise en charge

Méningite aiguë de l'adulte



Antibiothérapie préhospitalière

Elle est indiquée en cas de *Purpura fulminans*, quel que soit l'état hémodynamique **Grade A** : ceftriaxone IV ou IM (1 à 2 g) ou céfotaxime IV ou IM (1 g) ou, à défaut, amoxicilline IV ou IM (1 g).

Bilan initial **Grade A**

La ponction lombaire (PL) est systématique. Elle ne nécessite ni fond d'œil ni imagerie cérébrale préalables, sauf en cas d'anamnèse douteuse (signes méningés, dont céphalées datant de plusieurs jours), de signes focalisés, de Glasgow ≤ 11, de convulsions. Elle doit comporter les analyses cytologique, biochimique, la coloration de Gram, puis la mise en culture. Le retour des résultats doit se faire dans l'heure.

Le bilan initial comprend également une hémoculture, la glycémie et le dosage de la procalcitonine (PCT) dans le sang, le dosage des lactates, la recherche d'antigènes solubles et une PCR dans le LCR.

LCR en faveur d'une étiologie virale non compliquée

Le LCR est clair, la glycorachie est > à la moitié de la glycémie prélevée au même moment, la protéinorachie est < 1 g/l et les éléments sont à prédominance lymphocytaire.

LCR « suspect »

Un LCR clair avec une glycorachie abaissée et une protéinorachie > 1 g/l font douter d'une origine virale.

Les situations intermédiaires sont à interpréter en fonction de données complémentaires : en pratique, un taux de lactate < 3,2 mmol/l dans le LCR a une valeur prédictive négative de 100 %, et une spécificité de 89 %. La PCT sérique au seuil de 0,5 ng/ml permet de distinguer méningite bactérienne et virale avec une sensibilité de 99 % et une spécificité de 83 %.

LCR purulent

Il contient typiquement 1 000 à 5 000 cellules/mm^3, dont > 50 % de PNN, avec une hypoglycorachie < 2 mmol/l et une protéinorachie > 1 g/l.

Suivi et adaptation du traitement

Purpura fulminans

Il doit être systématiquement recherché en cas de syndrome méningé, chez un patient entièrement dénudé. Le tableau clinique associe un purpura extensif comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de 3 mm de diamètre, ne s'effaçant pas à la vitropression, et un syndrome infectieux sévère non attribué à une autre étiologie. Les lésions doivent être entourées au feutre pour permettre d'en évaluer l'évolutivité. L'agent étiologique en cause est le plus souvent *Neisseria meningitidis*. Après une antibiothérapie probabiliste préhospitalière (ceftriaxone 1 à 2 g IV ou IM ou céfotaxime 1 g IV ou IM ou à défaut amoxicilline 1 g IV ou IM), le malade doit être transféré d'urgence dans une unité de soins intensifs par une équipe médicalisée (samu). Le service d'accueil doit être averti de l'état du patient (« Cas suspect de *Purpura fulminans* »). Le cas doit être signalé sans délai au médecin inspecteur de santé publique de la DDASS (article R11-3 du Code de la santé publique).

Traitement d'une méningite à pneumocoque

Le traitement initial de référence de la méningite à pneumocoque est une céphalosporine de 3e génération : céfotaxime (300 mg/kg par jour en 4 perfusions ou en continu) ou ceftriaxone (100 mg/kg par jour en 1 ou 2 perfusions). L'association à la vancomycine, qui était recommandée depuis 1996, ne paraît plus justifiée, en tout cas chez l'adulte.

Un traitement par dexaméthasone est recommandé immédiatement avant, ou de façon concomitante à la 1re injection d'antibiotique. La dose initiale est de 10 mg, répétée toute les 6 heures durant les 4 premiers jours.

Traitement d'une méningite à méningocoque

Le traitement initial de référence de la méningite à méningocoque est une céphalosporine de 3e génération : céfotaxime (200 mg/kg par jour en 4 perfusions ou en continu) ou ceftriaxone (75 mg/kg par jour en 1 ou 2 perfusions).

Un traitement par dexaméthasone est recommandé immédiatement avant, ou de façon concomitante à la 1re injection d'antibiotiques. La dose initiale est de 10 mg, répétée toute les 6 heures durant les 4 premiers jours.

Traitement d'une méningite à *Listeria*

Le traitement de référence de la méningite à *Listeria* est l'amoxicilline (200 mg/kg par jour en 4 perfusions ou en continu) associée à la gentamicine (3 à 5 mg/kg par jour en 1 perfusion).

Le sulfaméthoxazole-triméthoprime IV n'est envisagé en monothérapie qu'en cas d'allergie certaine aux pénicillines.

Traitement d'une méningite à LCR purulent en absence d'orientation bactériologique : examen direct négatif

Le choix de l'antibiothérapie dépend de la présence ou non de signes de gravité : *Purpura fulminans*, coma, convulsions, tension artérielle < 90 mmHg, polypnée > 30/min. Des examens optionnels pourront aider : test immunochromatographique (Binax) détectant en quelques minutes des polysaccharides de paroi des pneumocoques, PCR dans le LCR pour méningocoque, pneumocoque, entérovirus, biopsie cutanée (en cas de purpura, le méningocoque peut être retrouvé jusqu'à 24 heures après le début de l'antibiothérapie).

Traitement d'une méningite à liquide clair

L'abstention antibiotique est la règle si la biologie est en faveur, et s'il n'existe aucun signe de gravité clinique : pas de troubles de conscience, aucun signe de localisation.

Dans tous les autres cas, différentes règles de décision ont été proposées. Seule celle de Hoen a été validée chez l'adulte. Elle combine le nombre de leucocytes sanguins, la glycémie, la protéinorachie et le nombre de PNN dans le LCR.

Si le doute sur une cause bactérienne ne peut être levé, une antibiothérapie adaptée doit être débutée. Un traitement par aciclovir IV doit également être instauré au moindre doute de méningoencéphalite herpétique.

Traitement d'une méningoencéphalite herpétique

Ce diagnostic doit systématiquement être évoqué devant une méningite à liquide clair avec des signes de gravité (troubles de conscience, convulsions, et *a fortiori* signes de localisation). La suspicion du diagnostic impose, outre les examens de confirmation, un traitement probabiliste par l'aciclovir IV à la posologie de 10 mg/kg 3 fois par jour, pour une durée de 10 jours. Ce traitement en a profondément modifié le pronostic (mortalité et séquelles chez 2/3 des patients atteints en l'absence de traitement).

Principaux germes à l'origine des méningites chez l'adulte

Trois germes sont le plus souvent en cause. *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque) est le plus fréquent (59 % des cas en 2006, et jusqu'à 70 % au-delà de 40 ans), avec une mortalité de 20 à 40 %. *Neisseria meningitidis* (méningocoque) est responsable de 25 % des cas avec une mortalité de 10 % et *Listeria monocytogenes* de 4 % des cas avec une mortalité de 20 à 30 %. Plus rares sont les méningites à *Haemophilus influenzae* et à streptocoques du groupe B. On observe des séquelles dans 30 % des cas. Les méningites virales ont des origines variées : entérovirus (coxsackie, échovirus), virus herpès (HSV, EBV, VZV, CMV), rougeole, oreillons, grippe, etc. D'autres agents peuvent être évoqués au retour de destinations exotiques : arbovirus (dengue, chikungunya), rickettsioses, parasitoses.

Réévaluation du traitement antibiotique initial

Après documentation microbiologique et détermination de la sensibilité du germe causal, le traitement antibiotique peut être modifié de la façon suivante, selon la 17e conférence de consensus de la SPILF, novembre 2008.

Bactérie, sensibilité	Antibiotique	Dose par jour	Durée totale
Pneumocoque, CMI à amoxicilline < 0,1 mg/l	De préférence amoxicilline	300 mg/kg	10 à 14 jours(1)
	ou céfotaxime	200 mg/kg	10 à 14 jours(1)
	ou ceftriaxone	75 mg/kg	10 à 14 jours(1)
Pneumocoque, CMI à amoxicilline ≥ 0,1 mg/l	Céfotaxime	300 mg/kg	10 à 14 jours(1)
	ou ceftriaxone	75 à 100 mg/kg	
	± discussion d'association de 2 antibiotiques parmi :		
	céfotaxime ou ceftriaxone	(voir plus haut)	
	rifampicine	20 mg/kg	
	vancomycine	60 mg/kg	
	fosfomycine	200 mg/kg	

Méningocoque, CMI à amoxicilline < 0,1 mg/l	Amoxicilline ou maintien C3G	200 mg/kg	4 à 7 jours(2)
Méningocoque, CMI à amoxicilline ≥ 0,1 mg/l	Céfotaxime	200 mg/kg	4 à 7 jours(2)
	ou ceftriaxone	75 mg/kg	
Listeria	Amoxicilline + gentamicine les 7 premiers jours	200 mg/kg 3 à 5 mg/kg	21 jours
Streptocoque B	Amoxicilline	200 mg/kg	14 à 21 jours
Escherichia coli	Céfotaxime	200 mg/kg	21 jours
	ou ceftriaxone	75 mg/kg	
	+ gentamicine les 2 premiers jours chez le nourrisson < 3 mois	3 à 5 mg/kg	
Haemophilus influenzae	Céfotaxime ou ceftriaxone	200 mg/kg 75 mg/kg	7 jours

(1) Plutôt 10 jours en cas d'évolution rapidement favorable (dès H48) et CMI aux C3G ≤ 0,5 mg/l.
(2) Plutôt 4 jours en cas d'évolution rapidement favorable (dès H48).

Prise en charge des sujets-contacts en cas d'infection à méningocoque

Tous les sujets ayant été en contact, dans les 10 jours précédant le diagnostic, avec le malade atteint d'une infection à méningocoque (entourage proche, collectivité d'enfants, milieu scolaire, situations impliquant des adultes), doivent bénéficier d'une prise en charge spécifique, définie par la circulaire DGS/RI1/DUS/2014/301 du 24 octobre 2014.

Les contacts familiaux sont pris en charge par le médecin généraliste et/ou le médecin hospitalier ayant diagnostiqué le cas.

Les contacts extrafamiliaux sont pris en charge par le médecin inspecteur de santé publique de la DDASS.

Les sujets-contacts doivent bénéficier d'une antibiothérapie qui vise à éradiquer le portage pharyngé du méningocoque. Le traitement doit être administré dans les plus brefs délais, et au plus tard dans les 10 jours après le dernier contact avec le cas.

En cas de survenue d'un nouveau cas d'infection invasive à méningocoque dans une même communauté, il est recommandé de prescrire une nouvelle cure d'antibioprophylaxie aux sujets-contacts, avec un antibiotique différent de celui utilisé précédemment. Cette recommandation est applicable pendant les 5 mois qui suivent le cas index.

Le traitement de référence est la rifampicine *per os* 600 mg, 2 fois par jour chez l'adulte, pendant 2 jours. Chez le nourrisson et l'enfant (1 mois à 15 ans), la dose est de 10 mg/kg (sans dépasser la dose adulte de 600 mg) 2 fois par jour, et avant 1 mois de 5 mg/kg, 2 fois par jour, pendant 2 jours. Ce traitement peut être prescrit chez la femme enceinte. En cas de contraception orale, le traitement peut en diminuer l'efficacité (par un mécanisme d'induction enzymatique), une contraception de type mécanique doit être transitoirement proposée.

En cas de contre-indication ou de résistance documentée à la rifampicine, on peut avoir recours à la ceftriaxone en dose unique (250 mg chez l'adulte, 125 mg chez l'enfant) ou à la ciprofloxacine *per os* (dose unique de 500 mg).

La vaccination, pour les sérogroupes non B, est indiquée uniquement pour les sujets-contacts d'un cas d'infection invasive à méningocoque (IIM) de sérogroupe A, C, Y, ou W en complément de l'antibioprophylaxie : vaccin conjugué méningococcique C en cas d'IIM due au sérogroupe C ; vaccin tétravalent conjugué ACYW135 en cas d'IIM liée aux sérogroupes A, Y, W, à partir de l'âge de 1 ou 2 ans selon les AMM des vaccins. Elle doit être réalisée dans les 10 jours suivant le début de l'hospitalisation du cas index. Elle est inutile au-delà. Elle confère une protection à plus long terme mais retardée, afin de couvrir la période de sur-risque d'environ 20 jours, à partir de l'hospitalisation du malade. La vaccination pour les sérogroupes B n'est pas indiquée sauf recommandation particulière.

L'infection à méningocoque ou sa suspicion est une maladie à déclaration obligatoire (fiche Cerfa 12201 01 à remplir par le médecin constatant le cas).

Traitement complémentaire pour un sujet ayant eu une méningite à méningocoque

À la suite de l'antibiothérapie à but curatif, il n'y a pas lieu de prescrire un traitement complémentaire pour éradiquer le portage pharyngé de la souche incriminée si le malade a été traité par une céphalosporine de 3e génération.

En revanche, s'il est traité par une autre famille d'antibiotiques, un traitement prophylactique complémentaire par rifampicine pendant 2 jours doit lui être administré dès qu'il est en état de le prendre *per os*. En cas de contre-indication et/ou de résistance documentée à la rifampicine, un traitement par céphalosporine de 3e génération est alors conseillé.

La maladie induisant une immunité, la vaccination du malade contre le sérogroupe en cause n'est pas justifiée.

Méningites aiguës bénignes

On regroupe sous ce terme les méningites virales pures, sans atteinte encéphalitique ni signes de gravité. Elles ne justifient aucun traitement antibiotique. Leur évolution est spontanément favorable, guérissant sans séquelles avec le repos et un traitement symptomatique. Elles posent toutefois 3 problèmes :

le diagnostic initial est difficile, car il faut pouvoir éliminer avec certitude une méningite d'une autre origine. De ce fait l'hospitalisation, qui permet de faire une ponction lombaire, est décidée au moindre doute ;

si le syndrome méningé est en général modeste, des céphalées intenses sont souvent présentes ;

l'évolution clinique est brève (3 à 6 jours), mais certains symptômes, en particulier les céphalées, peuvent durer plus longtemps (elles sont d'ailleurs souvent mises sur le compte d'un syndrome post-PL).

Hyperendémie d'infections à méningocoques

Des infections invasives à méningocoque (souche B:14:P1.7,16) ont touché depuis 2003 certains cantons du département de la Seine-Maritime, puis de la Somme, avec par endroits un taux d'incidence largement supérieur à l'incidence nationale (jusqu'à 12 cas pour 100 000 habitants dans la région de Dieppe en 2006 alors que l'incidence nationale est constamment < 2/100 000 habitants).

L'évolution en juin 2014 de l'épidémiologie de cette souche permet de recommander l'arrêt de la campagne de vaccination dans les zones ciblées des départements de la Seine-Maritime, de la Somme et des Pyrénées-Atlantiques.

Traitements

Médicaments cités dans les références

Amoxicilline

L'**amoxicilline**, antibiotique de la famille des bêtalactamines, est bactéricide, notamment sur les bactéries à Gram+ (streptocoque,

pneumocoque), sur le méningocoque lorsqu'elles sont sensibles, et sur *Listeria monocytogenes*.

poso Elle a une bonne diffusion neuroméningée qui permet une concentration > CMI à fortes posologies : 200 mg/kg par jour en 4 à 6 injections par jour par voie veineuse uniquement.

Elle constitue le traitement de référence des méningites listériennes. Sa place se réduit en 1re intention dans les méningites à *S. pneumoniae*, compte tenu de la prévalence accrue de souches de moindre sensibilité à la pénicilline G, qui ont aussi une moindre sensibilité à l'amoxicilline. On lui préfère une céphalosporine de 3e génération par voie injectable en 1re intention.

L'amoxicilline est contre-indiquée en cas d'allergie aux antibiotiques de la famille des bêtalactamines. Ses principaux effets indésirables sont cutanés (allergie) et digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleur abdominale). Plus exceptionnellement, les manifestations allergiques peuvent être graves avec œdème de Quincke et choc anaphylactique.

amoxicilline

AMOXICILLINE PANPHARMA 1 g pdre p sol inj
AMOXICILLINE PANPHARMA 1 g/5 ml pdre/solv p sol inj IM
AMOXICILLINE PANPHARMA 2 g pdre p sol inj
CLAMOXYL 1 g pdre p sol inj IM IV
CLAMOXYL 1 g pdre/solv p sol inj IM
CLAMOXYL 2 g pdre p sol inj IV
CLAMOXYL 500 mg pdr p sol inj IM IV

Céphalosporines de 3e génération (C3G)

Les **céphalosporines de 3e génération (C3G)** injectables, antibiotiques de la famille des bêtalactamines, sont bactéricides sur *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* et les bactéries Gram- sensibles. En revanche, *L. monocytogenes* est naturellement résistant aux céphalosporines de 3e génération.

poso Les C3G ont une diffusion neuroméningée qui permet une concentration > CMI (≥ 0,5 mg/l) à fortes posologies : céfotaxime 200 à 300 mg/kg par jour en 4 perfusions IV par jour, ceftazidime 1 à 2 g toutes les 8 heures, ceftriaxone 75 à 100 mg/kg par jour en 1 à 2 perfusions IV par jour.

Pour les méningites purulentes communautaires, seuls sont recommandés le céfotaxime et la ceftriaxone. Leur différence principale se situe au niveau de la demi-vie d'élimination et de la fixation protéique (céfotaxime : 40 min/20-40 %, ceftriaxone : 8 h/80-95 %), entraînant des modalités d'administration différentes et un pic dans le LCR plus tardif avec la ceftriaxone.

La ceftazidime n'est indiquée que dans le traitement des méningites à bactéries Gram- sensibles (en particulier *P. aeruginosa*), ce qui limite son utilisation aux méningites nosocomiales.

poso La posologie est de 1 à 2 g toutes les 8 heures.

Les C3G sont contre-indiquées en cas d'allergie aux antibiotiques de la famille des bêtalactamines. L'allergie aux céphalosporines n'est croisée avec celle des pénicillines que dans 5 à 15 % des cas.

céfotaxime

CEFOTAXIME MYLAN 1 g pdre p sol inj IM/IV
CEFOTAXIME MYLAN 2 g pdre p sol inj IM/IV
CEFOTAXIME MYLAN 500 mg pdre p sol inj IM IV
CEFOTAXIME PANPHARMA 0,5 g pdre p sol inj IM IV
CEFOTAXIME PANPHARMA 1 g pdre p sol inj IM IV

ceftazidime

CEFTAZIDIME 1 g pdre p sol inj GG
CEFTAZIDIME 2 g pdre p sol inj GG
FORTUM 1 g pdre p sol inj IM/IV Ré
FORTUM 2 g pdre p sol inj IV Ré
FORTUMSET 1 g pdre p sol p perf IV
FORTUMSET 2 g pdre p sol p perf IV

ceftriaxone

CEFTRIAXONE 1 g poudre p sol inj SC/IM/IV GG
CEFTRIAXONE 1 g/3,5 ml sol inj IM GG
CEFTRIAXONE 1g/10 ml sol inj IV GG
CEFTRIAXONE 2 g pdre p sol p perf IV GG
CEFTRIAXONE 500 mg/2 ml sol inj IM GG
CEFTRIAXONE 500 mg/5 ml sol inj IV GG
CEFTRIAXONE MYLAN 2 g pdre p sol inj IV
CEFTRIAXONE MYLAN 500 mg pdre p sol inj
ROCEPHINE 1 g/10 ml pdre/solv p sol inj IV Ré
ROCEPHINE 1 g/3,5 ml pdre/solv p sol inj IM Ré
ROCEPHINE 500 mg/2 ml pdre/solv p sol inj IM Ré
ROCEPHINE 500 mg/5 ml pdre/solv p sol inj IV Ré

Vancomycine

La **vancomycine** a été le glycopeptide de référence dans le traitement des méningites bactériennes purulentes communautaires, recommandée par la conférence de consensus de 1996, mais sans AMM dans cette indication. Cette utilisation était justifiée par son activité sur *S. pneumoniae*, particulièrement en cas de suspicion de moindre sensibilité aux céphalosporines de 3e génération parentérales, et ce, jusqu'au résultat de la CMI à ces molécules.

poso La posologie recommandée était de 40 à 60 mg/kg par jour en 4 perfusions IV par jour d'au moins une heure chacune ou une perfusion IV continue après une dose de charge de 15 mg/kg.

La conférence de consensus de novembre 2008 est revenue sur cette recommandation. La proposition actuelle est que l'adjonction de vancomycine au traitement initial d'une méningite bactérienne à pneumocoque ou à méningocoque n'est plus justifiée, en tout cas chez l'adulte. Cependant, en cas d'allergie aux céphalosporines, en interdisant l'usage, ce qui est une situation exceptionnelle, on préconise d'associer à la

vancomycine de la fosfomycine, et éventuellement de la rifampicine.

En l'absence d'indication d'AMM spécifique dans la pathologie concernée, les médicaments correspondants ne sont pas listés.

Gentamicine

La **gentamicine** est un aminoside dont la très faible diffusion limite l'indication à la phase initiale dans le traitement de la listériose neuroméningée, où son intérêt est son pouvoir bactéricide sérique lors de la diffusion hématogène de *Listeria* contemporaine de l'ensemencement méningé. Elle n'est jamais utilisée en monothérapie, mais en association avec l'amoxicilline. Ses contre-indications sont l'allergie aux aminosides et la myasthénie. Ses principaux effets secondaires sont la néphrotoxicité et l'ototoxicité.

poso Sa posologie est de 4 mg/kg par jour en 1 à 2 injections par jour par voie IV pendant les 3 à 5 premiers jours de traitement.

gentamicine

GENTAMICINE PANPHARMA 10 mg sol inj
GENTAMICINE PANPHARMA 80 mg sol inj

Association sulfaméthoxazole-triméthoprime

L'**association sulfaméthoxazole-triméthoprime** a une activité bactéricide synergique sur *Listeria* et une bonne diffusion méningée.

poso La posologie est 6 à 8 mg/kg par jour de triméthoprime et 30 à 40 mg/kg par jour de sulfaméthoxazole, soit 2 ampoules IV, 3 fois par jour, chez un patient de 60 kg.

Elle ne doit être utilisée qu'en seconde intention en cas d'intolérance ou d'allergie à l'amoxicilline. Elle peut être utilisée seule ou en association avec l'amoxicilline, à la place de la gentamicine. Ses effets secondaires sont : allergie, urticaire, leuconeutropénie, nécrolyse épidermique toxique ou NET (syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell) imposant l'arrêt immédiat du médicament et en contre-indiquant formellement la reprise.

sulfaméthoxazole + triméthoprime

BACTRIM sol inj p perf IV

Rifampicine

La **rifampicine** est utilisée pour la chimioprophylaxie des sujets-contacts d'une infection ou d'une suspicion d'infection invasive à méningocoque (éradication du portage pharyngé du méningocoque).

poso Sa posologie est de 600 mg, 2 fois par jour, pendant 2 jours chez l'adulte. Elle doit être administrée *per os* dans les 24 à 48 heures après le diagnostic, et au plus tard dans les 10 jours après le dernier contact avec le cas.

Elle peut être administrée par voie veineuse, pour le traitement de méningites à pneumocoque, en cas d'évolution clinique défavorable, en association avec une C3G, ou la vancomycine, ou la fosfomycine. Elle est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses, notamment avec les œstroprogestatifs et les progestatifs. Elle peut entraîner une coloration rouge des sécrétions (urines, salive, larmes) et comporte un risque de coloration permanente des lentilles de contact souples. Elle est contre-indiquée en cas d'allergie à la rifampicine ou de porphyrie.

rifampicine

RIFADINE 2 % susp buv
RIFADINE 300 mg gél
RIFADINE 600 mg pdre/solv p sol p perf IV
RIMACTAN 300 mg gél

Fosfomycine

La **fosfomycine** est un antibiotique bactéricide naturel qui agit en inhibant les premiers stades de la synthèse de la paroi bactérienne. Dans les infections systémiques, elle ne doit jamais être utilisée seule. Dans les méningites communautaires, elle est recommandée en traitement de 2e intention, après échec pour les méningites à pneumocoque, en association avec une C3G, ou en cas d'allergie avec la vancomycine, ou la rifampicine.

poso La posologie est de 200 mg/kg par jour en perfusion de 4 heures, 3 fois par jour.

La teneur élevée en sodium de la fosfomycine (14,4 mEq/g) devra être prise en compte chez les patients sévères.

fosfomycine

FOSFOCINE 1 g pdre p sol p perf IV
FOSFOCINE 4 g pdre p sol p perf IV

Spiramycine

La **spiramycine** est un antibiotique antibactérien de la famille des macrolides agissant par l'inhibition de la synthèse des protéines, caractérisée par une bonne tolérance et peu d'interactions médicamenteuses. En raison de l'augmentation des résistances de *Neisseria meningitidis*, cette molécule n'est plus recommandée pour l'antibioprophylaxie des sujets-contacts d'un cas de méningocoque.

spiramycine

ROVAMYCINE 1 500 000 UI cp pellic
ROVAMYCINE 3 MUI cp pellic
SPIRAMYCINE 3 MUI cp

Ciprofloxacine

La **ciprofloxacine** est un antibiotique antibactérien de la famille des fluoroquinolones. Elle est proposée dans la circulaire de la DGS (direction générale de la Santé) n° DGS/5C/2006/458 du 23 octobre 2006 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque. Elle y est recommandée dans la chimioprophylaxie chez des sujets-contacts, en cas de contre-indication et/ou de résistance documentée à la rifampicine.

poso La posologie est de 1 dose unique de 500 mg par voie orale.

Dans la mesure où l'information contenue dans les AMM des spécialités recommandées est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer, au moment de la prescription de l'antibiotique, du respect des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard tout particulier sur les interactions médicamenteuses.

ciprofloxacine

CIFLOX 250 mg cp pellic séc Ré
CIFLOX 500 mg cp pellic séc Ré
CIFLOX 500 mg/5 ml glé/solv p susp buv
CIFLOX 750 mg cp pellic Ré
CIPROFLOXACINE 250 mg cp pellic GG
CIPROFLOXACINE 500 mg cp pellic séc GG
CIPROFLOXACINE 750 mg cp pellic GG
CIPROFLOXACINE QUIVER 750 mg cp pellic
UNIFLOX 500 mg cp pellic séc

Aciclovir

L'**aciclovir** est le traitement présomptif ou documenté de la méningoencéphalite herpétique.

poso Sa posologie sous forme intraveineuse est de 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 10 jours.

Il inhibe l'ADN-polymérase virale, enzyme assurant la réplication des chaînes virales. Il doit être systématiquement administré en cas de méningite à liquide clair avec des signes de gravité (troubles de conscience, convulsions, signes de localisation), même en l'absence de documentation virologique. Ses principaux effets indésirables sont digestifs, rénaux (vérification de l'état d'hydratation du patient et adaptation des doses selon la clairance de la créatinine) et neurologiques. Son administration précoce et systématique a significativement amélioré le pronostic de la méningoencéphalite herpétique.

aciclovir

ACICLOVIR 250 mg pdre p sol inj GG
ACICLOVIR 500 mg pdre p sol inj GG
ZOVIRAX 250 mg pdre p sol inj IV Ré
ZOVIRAX 500 mg pdre p sol inj IV Ré

vaccination antiméningococcique

La **vaccination antiméningococcique** est recommandée pour les sujets contacts d'un cas d'infection invasive à méningocoque (IIM) de sérogroupe A, C, Y, ou W135, dans les conditions prévues par l'instruction relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque. D'une manière générale, l'utilisation des vaccins conjugués doit être privilégiée : vaccin conjugué méningococcique C en cas d'IIM due au sérogroupe C ; vaccin tétravalent conjugué ACYW135 en cas d'IIM liée aux sérogroupes A, Y, W135 à partir de l'âge de 1 ou 2 ans selon les AMM des vaccins. Entre 6 mois et un an, seul le vaccin méningococcique bivalent non conjugué A+C peut être actuellement utilisé contre les infections invasives à méningocoque du groupe A ; dans ce cas, l'avantage de cette vaccination précoce doit être pesé au regard des risques théoriques liés à l'induction d'une hyporéactivité lors de vaccinations ultérieures, notamment contre le méningocoque C. La vaccination doit être alors réalisée au plus tard dans les 10 jours suivant le dernier contact avec le cas index. Pour plus de détails sur la réalisation de la vaccination des sujets contacts d'un cas d'IIM, se reporter à l'instruction relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.

Si un sujet a reçu antérieurement un vaccin polyosidique non conjugué, un délai minimum de 3 ans est recommandé avant de le vacciner avec un vaccin conjugué, sauf s'il est nécessaire de le protéger contre un sérogroupe non couvert par le précédent vaccin.

Un nouveau vaccin protéique complexe monovalent immunise contre une large majorité de méningocoques de sérogroupe B (78 %, selon le résumé des caractéristiques du produit). Il n'est recommandé que dans des situations marginales. Il dispose d'une AMM dans l'« immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B ». Il est actuellement recommandé pour certaines populations cibles dans le cadre de situations spécifiques, notamment épidémiques et d'hyperendémie. Il n'est pas recommandé pour les sujets-contacts de cas sporadiques d'infections invasives à méningocoque B.

vaccins conjugués

Il existe des **vaccins méningococciques conjugués** monovalents (C) et tétravalents (ACYW135) :

- monovalent C :
  - nourrissons âgés de 2 à 11 mois révolus : 2 doses à au moins 2 mois d'intervalle et un rappel au cours de la 2e année de vie,
  - enfants à partir de l'âge de 1 an, adolescents et adultes : une dose unique ;
- tétravalent ACYW135, à partir de l'âge de 1 ou 2 ans (selon l'AMM du vaccin) : une dose unique.

vaccin monovalent Neisseria meningitidis gpe C

MENINGITEC susp inj en seringue préremplie
MENJUGATE 10 µg susp inj en seringue préremplie
MENJUGATEKIT 10 µg pdre/solv p susp inj
NEISVAC susp inj en seringue préremplie

vaccin tétravalent Neisseria meningitidis gpe A + gpe C + gpe W135 + gpe Y

MENVEO pdre/sol p sol inj
NIMENRIX pdre/solv p sol inj en seringue préremplie

vaccins non conjugués polyosidiques

Il existe un **vaccin méningococcique non conjugué polyosidique** bivalent sur les méningocoques A et C, pouvant être utilisé chez l'adulte et chez l'enfant dès 2 ans, et recommandé (hors AMM) à partir de 6 mois si une protection contre la méningite à sérogroupe A est nécessaire.

Neisseria meningitidis gpe A + Neisseria meningitidis gpe C

VACCIN MENINGOCOCCIQUE A+C POLYOSIDIQUE pdre/solv p susp inj

vaccin protéique antiméningococcique B

Le **vaccin protéique antiméningococcique B** nécessite :

- pour les nourrissons de 2 à 5 mois révolus : 3 doses à au moins 1 mois d'intervalle ;
- pour les nourrissons à partir de 6 mois, les enfants, les adolescents et les adultes : 2 doses à au moins 2 mois d'intervalle.

Les conditions de rappel sont mal établies, d'autant que 12 mois après la dernière injection, on observe une diminution importante du

pourcentage de sujets ayant des taux d'anticorps hSBA ≥ 1:5, considérés comme séropositifs (voir le résumé des caractéristiques du produit).

Si l'administration de ce vaccin est possible avec les autres vaccinations, il semble qu'il y ait une majoration de certains effets indésirables, en particulier la fièvre. Le HCSP (Haut Conseil de la santé publique), dans son avis du 25 octobre 2013, recommande de réserver actuellement ce vaccin à des situations particulières. Pour la population générale, il ne recommande pas actuellement l'utilisation du vaccin antiméningococcique B en prévention des infections invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de groupe B (IIM B) en France chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte. Pour les personnes à risque élevé de contracter une IIM B et pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques, la vaccination est recommandée dans des circonstances précises détaillées dans l'avis (Avis du HCSP relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero, 25 octobre 2013).

Neisseria meningitidis gpe B

BEXSERO susp inj en seringue préremplie

Dexaméthasone

La **dexaméthasone** est le seul adjuvant au traitement des méningites bactériennes correctement évalué dans des études cliniques. Son intérêt repose sur la réduction de l'inflammation des espaces sous-arachnoïdiens et de l'œdème vasogénique induits par la méningite et dont les effets sont potentiellement délétères. Cette action anti-inflammatoire s'exprime si la dexaméthasone est administrée avant l'antibiotique. Une méta-analyse d'études randomisées a conclu, chez l'enfant, au bénéfice de la dexaméthasone sur la diminution de fréquence de la surdité profonde, lorsque la bactérie en cause était *Haemophilus influenzae* ou le pneumocoque et que la 1re injection était réalisée avant ou avec les antibiotiques. Une étude européenne randomisée en double aveugle et contrôlée contre placebo chez 301 patients adultes atteints de méningite bactérienne a montré qu'un traitement précoce par dexaméthasone (avant ou avec la 1re dose d'antibiotique) était associé à une réduction du risque de mortalité de 15 à 7 % (RR 0,42 IC 95 % 0,24-0,96) et du risque de séquelles neurologiques estimées à la 8e semaine, à l'aide du *Glasgow Outcome Scale* de 25 à 15 % (RR 0,59 IC 95 % 0,370,94).

Le bénéfice de la dexaméthasone était plus élevé chez les patients atteints de méningite à pneumocoque et non contrebalancé par une incidence accrue de séquelles neurologiques ou cognitives sévères ou de complications induites par les stéroïdes. Son utilisation en durée courte réduit le risque de freination de l'axe hypothalamo-hypophysaire et ne justifie pas un arrêt progressif à doses dégressives.

poso Sa posologie est de 10 mg toutes les 6 heures pendant 4 jours.

En l'absence d'indication d'AMM dans la pathologie concernée, les médicaments correspondants ne sont pas listés.

Médicaments non cités dans les références

Autres antibiotiques

D'**autres antibiotiques** disposent d'une AMM dans le traitement des infections neuroméningées (sans précision).

amikacine

AMIKACINE MYLAN 1 g pdre p sol inj
AMIKACINE MYLAN 250 mg pdre p sol inj
AMIKACINE MYLAN 500 mg pdre p sol inj

benzylpénicilline

PENICILLINE G PANPHARMA 1 MUI pdre p us parentér
PENICILLINE G PANPHARMA 5 MUI pdre p us parentér

cloxacilline

CLOXACILLINE PANPHARMA 1 g pdre p sol inj IV
CLOXACILLINE PANPHARMA 500 mg pdre p sol inj IV
ORBENINE 1 g pdre p sol inj IV

colistiméthate sodique

COLIMYCINE 1 000 000 UI pdre/solv p sol inj

méropénem

MERONEM 1 g pdre p sol inj/p perf Ré
MEROPENEM 1 g pdre p sol inj ou p perf GG

oxacilline

BRISTOPEN 1 g/5 ml pdre/solv p sol inj IV

péfloxacine

PEFLACINE 400 mg cp pellic séc
PEFLACINE 400 mg sol inj p perf IV

pipéracilline

PIPERACILLINE PANPHARMA 1 g pdre p sol inj IM/IV
PIPERACILLINE PANPHARMA 4 g pdre p sol inj IM/IV

thiamphénicol

THIOPHENICOL 250 mg cp
THIOPHENICOL 750 mg pdre/solv p sol inj

tobramycine

NEBCINE 100 mg sol inj
NEBCINE 25 mg sol inj
NEBCINE 75 mg sol inj
TOBRAMYCINE MYLAN 25 mg/2,5 ml sol inj en flacon IM IV
TOBRAMYCINE MYLAN 75 mg/1,5 ml sol inj en flacon IM IV

Références

« Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né) », 17e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. SPILF (Société de pathologie infectieuse de langue française), novembre 2008.
http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2008-Men...

« Les infections invasives à méningocoque », Guide d'investigation devant une augmentation d'incidence ou des cas groupés, Institut de veille sanitaire, 2006.
http://www.invs.sante.fr/publications/2006/guide_iim/guide_iim.pdf

« Instruction N° DGS/RI1/DUS/2014/301 du 24 octobre 2014 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque, et annexe », Direction générale de la santé.
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/cir_38936.pdf

« Analysis of the Surveillance Situations for Viral Encephalitis and Meningitis in Europe », Donoso Mantke O., *et al.*, janvier-mars 2008, n° 13, pp. 1-10.
http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=8017

« Viral Meningitis », Chadwick DR., *British Medical Bulletin*, février 2006, n° 10, pp. 75-76 et 1-14.
http://bmb.oxfordjournals.org/cgi/content/full/75-76/1/1

Mise à jour de la Reco : 18/11/2015
Mise à jour des listes de médicaments : 15/12/2015

Méningite de l'enfant

La maladie

La méningite est une inflammation des méninges d'origine infectieuse.

Physiopathologie

La gravité de l'infection peut être liée à l'extension aux structures cérébrales de proximité ou, pour certains germes, à un choc septique avec purpura et coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Epidémiologie

La vaccination antihæmophilus a permis une réduction de 98 % des méningites dues à ce germe. Avec les vaccins conjugués antipneumococciques (7 puis 13 valents), une diminution d'incidence est constatée chez les enfants < 2 ans entre 2011 et 2012 de 5,1 à 4,4 cas/100 000. L'introduction du vaccin antiméningococcique C dans le calendrier vaccinal est trop récente (2010) pour que l'impact de cette nouvelle politique soit évaluable. Les méningites virales sont communes chez le jeune enfant ; leur incidence diminue avec l'âge. Les entérovirus (échovirus et coxsackievirus) sont les plus souvent en cause sous forme sporadique ou épidémique durant l'été. Les autres virus sont les virus herpétiques : herpès simplex types 1, 2 et HHV6, et virus de la varicelle.

Hors période néonatale, 3 pathogènes se partagent les étiologies bactériennes avec, depuis l'introduction de la vaccination en 1992, une quasi disparition des méningites à *Haemophilus influenzae* (réduction de 98 %). Dans la 1re année de vie, malgré la baisse d'incidence liée à la vaccination antipneumococcique (- 25,7 %), le pneumocoque, en raison de l'émergence de sérotypes non vaccinaux, reste responsable de 47 % des cas ; 38 % sont dus au méningocoque (données Epibac 2011). Après 1 an, le méningocoque augmente progressivement pour atteindre 90 % des étiologies après 14 ans, alors que le pneumocoque diminue de 27 % des cas au cours de la 2e année de vie à 7 % après 14 ans. Le sérogroupe B reste prédominant (68 %) dans toutes les classes d'âge et surtout avant 1 an (incidence quasi stable : 1 cas pour 100 000 habitants) ; le sérogroupe C est de l'ordre de 15 % (stable de 2010 à 2014) ; 2 autres sérogroupes sont faiblement présents : W135 (incidence quasi stable) et Y.

Complications

Le taux de mortalité des méningites bactériennes est proche de 10 %. Les complications sont l'œdème cérébral, les convulsions. Le taux de séquelles est d'environ 30 %.

Diagnostic

La méningite de l'enfant associe un syndrome infectieux, des signes méningés plus ou moins marqués (céphalées, photophobie, raideur de nuque) et la présence de plus de 10 éléments/mm3 dans le liquide céphalorachidien (LCR) à la ponction lombaire (PL). Chez le nourrisson, ces signes peuvent être moins francs : enfant irritable, gémissant, douloureux à la mobilisation (hyperesthésie cutanée), hypotonique, alternant somnolence et agitation ; bombement de la fontanelle.

Tout trouble de la conscience, un purpura, une convulsion, ou encore des signes neurologiques de localisation survenant en contexte fébrile, un état de choc, des signes d'hypertension intracrânienne (signes de gravité) doivent faire évoquer une méningite.

La mauvaise tolérance de ces symptômes et l'intensité du syndrome infectieux avec un état septicémique orientent vers une étiologie bactérienne. La conservation de l'état général, sans trouble de la conscience ni hémodynamique, plaide pour une étiologie virale. L'utilisation d'une des règles à la décision clinique (Méningitest, ou autre) est recommandée.

Quels patients traiter ?

Tout enfant présentant un syndrome méningé dans un contexte fébrile doit être hospitalisé en urgence, et une ponction lombaire doit être pratiquée.

Tout patient atteint d'une méningite présumée bactérienne doit recevoir au plus tôt une antibiothérapie adaptée, instaurée dans les 3 heures, mais idéalement dans l'heure qui suit l'arrivée à l'hôpital **Grade B**.

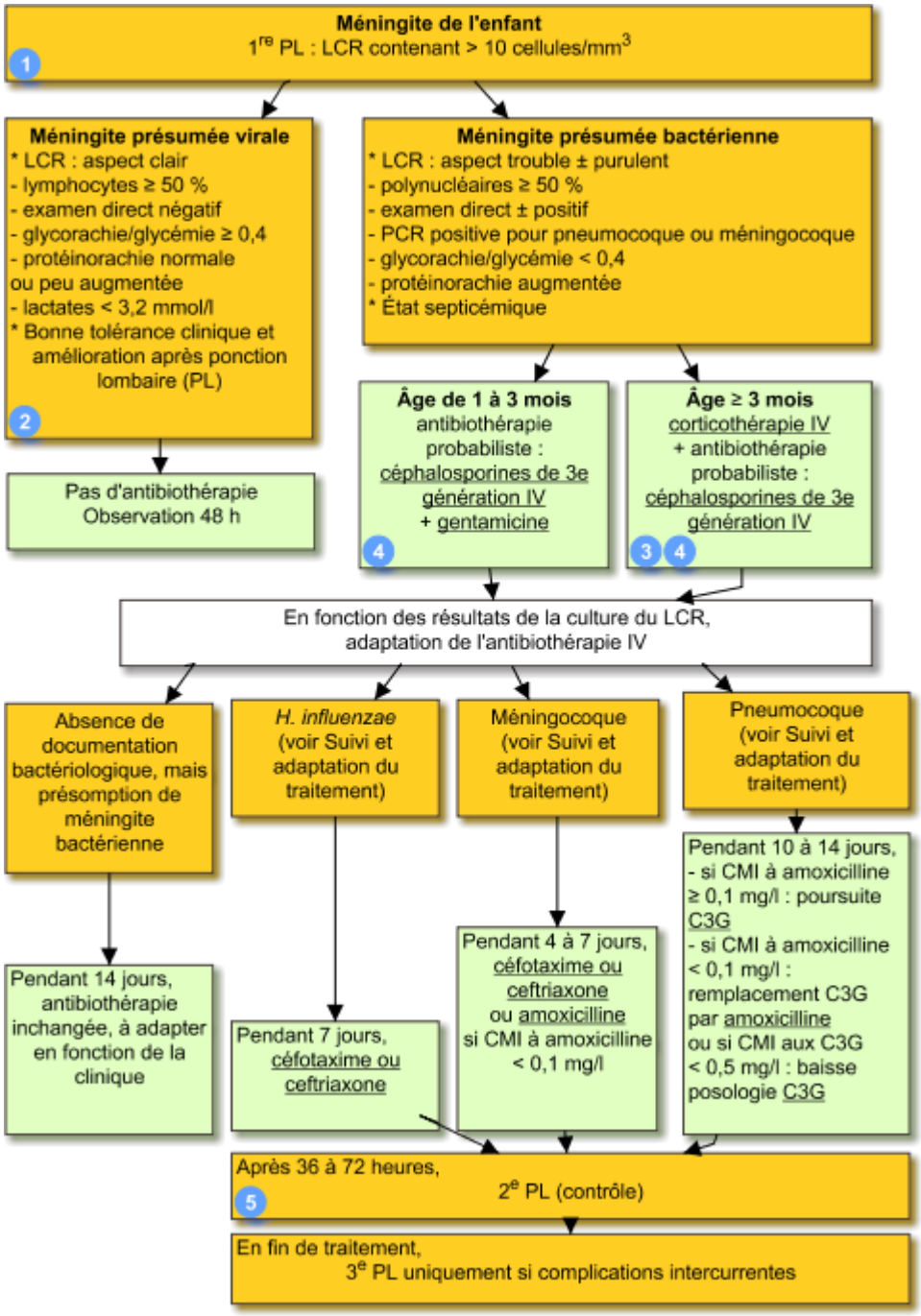
Objectifs de la prise en charge

Méningites virales : amélioration du confort de l'enfant.

Méningites purulentes : préservation des fonctions vitales et diminution du risque de séquelles neurologiques et sensorielles.

Prise en charge

Méningite de l'enfant



Antibiothérapie avant réalisation de la ponction lombaire (PL)

Elle doit être administrée avant toute PL dans 3 situations :

Purpura fulminans (voir Suivi et adaptation du traitement).

Prise en charge hospitalière impossible à réaliser dans les 90 minutes.

Contre-indication à la PL : anomalie de l'hémostase, risque élevé d'engagement cérébral, instabilité hémodynamique.

Méningite lymphocytaire

Une méningite lymphocytaire avec une glycorachie abaissée doit faire évoquer une méningite à *Listeria* (voir Suivi et adaptation du traitement), une méningite tuberculeuse ou une méningite bactérienne décapitée.

Corticothérapie précoce

Une 1re injection de dexaméthasone (0,15 mg/kg) est recommandée immédiatement avant, ou de façon concomitante à la 1re injection d'antibiotique. Si un méningocoque est isolé, arrêter la corticothérapie. Si un pneumocoque ou *H. influenzae* sont isolés, la dose initiale sera répétée toutes les 6 heures pendant 4 jours **Grade A** .

Antibiothérapie probabiliste

Céfotaxime : 300 mg/kg par jour en 4 injections IV lentes de 15 minutes, ou en administration continue après dose de charge de 50 mg/kg en 1 heure.

Ceftriaxone : 100 mg/kg par jour en 1 à 2 injections IV de 60 minutes.

Avant 3 mois, association à la C3G de gentamicine : 5 mg/kg IV en 1 perfusion unique journalière.

2e ponction lombaire

Elle est nécessaire si :

en cas de pneumocoque, la concentration minimale inhibitrice (CMI) à la C3G est > 0,5 mg/l ;

si l'évolution clinique est non favorable, quelle que soit la bactérie en cause, après imagerie cérébrale à la recherche d'un empyème ou d'une complication intracérébrale.

Un renforcement du traitement antibiotique sera alors discuté, avec pour le pneumocoque une association avec rifampicine (20 mg/kg toutes les 12 heures), ou vancomycine (15 mg/kg en 1 heure en dose de charge, puis 60 mg/kg par jour en continu, si cet antibiotique n'a pas été initialement prescrit conformément aux recommandations actuelles).

Suivi et adaptation du traitement

Principaux germes à l'origine des méningites chez l'enfant

Hors période néonatale, 3 pathogènes se partagent les étiologies bactériennes avec, depuis l'introduction de la vaccination en 1992, une quasi disparition des méningites à *Haemophilus influenzae* (réduction de 98 %). Dans la 1re année de vie, malgré la baisse d'incidence liée à la vaccination antipneumococcique (- 25,7 %), le pneumocoque, en raison de l'émergence de sérotypes non vaccinaux, reste responsable de 47 % des cas ; 38 % sont dus au méningocoque (données Epibac 2011). Après 1 an, le méningocoque augmente progressivement pour atteindre 90 % des étiologies après 14 ans, alors que le pneumocoque diminue de 27 % des cas au cours de la 2e année de vie à 7 % après 14 ans. Le sérogroupe B reste prédominant (68 %) dans toutes les classes d'âge et surtout avant 1 an (incidence quasi stable : 1 cas pour 100 000 habitants) ; le sérogroupe C est de l'ordre de 15 % (stable de 2010 à 2014) ; 2 autres sérogroupes sont faiblement présents : W135 (incidence quasi stable) et Y.

Purpura fulminans

Un purpura cutané oriente vers une étiologie méningococcique et doit faire évoquer le risque de *purpura fulminans*.

Diagnostic : présence d'au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de diamètre ≥ 3 mm dans un contexte septique sévère et extension rapide.

Prise en charge urgente : 1re injection d'antibiotique de préférence en IV, ou à défaut en IM. Privilégier ceftriaxone (50 mg/kg sans dépasser 1 g) ou en cas d'indisponibilité céfotaxime (50 mg/kg sans dépasser 1 g) ou à défaut amoxicilline (50 mg/kg sans dépasser 1 g). Transfert en service de réanimation dans un délai ne devant pas excéder 20 minutes.

Imagerie cérébrale

Une imagerie cérébrale (TDM, IRM) n'est justifiée qu'en cas de :

Anamnèse douteuse (signes méningés datant de plusieurs jours), de signes focalisés, de crises d'épilepsie en cours ou récentes.

Méningites à bactérie autre que pneumocoque et méningocoque.

Méningite à pneumocoque chez l'enfant, en particulier après 2 ans, en l'absence de toute infection bactérienne ORL, ou si le sérotype en cause était inclus dans le vaccin reçu.

En cas d'évolution clinique défavorable :

persistance, au-delà de 72 heures de fièvre, de troubles de conscience ;

augmentation du périmètre crânien chez l'enfant de moins de 2 ans.

Traitement d'une méningite à *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque)

Si la CMI à l'amoxicilline est < 0,1 mg/l, on donnera de préférence l'amoxicilline à la dose de 200 mg/kg par jour IV (en 4 à 6 perfusions ou en continu) ; ou bien on maintient la C3G du traitement probabiliste initial en diminuant la dose de céfotaxime à 200 mg/kg par jour, ou de ceftriaxone à 75 mg/kg par jour, si la CMI à la C3G est < 0,5 mg/l.

Aucune prophylaxie, déclaration non obligatoire.

Traitement d'une méningite à *Neisseria meningitidis* (méningocoque)

Céfotaxime 200 mg/kg par jour en 4 injections IV lentes de 15 minutes, ou en continu après dose de charge de 50 mg/kg en 1 heure, ou ceftriaxone 75 mg/kg par jour, ou amoxicilline 200 mg/kg par jour (si la CMI à l'amoxicilline est < 0,1 mg/l).

Prophylaxie de l'entourage : rifampicine 20 mg/kg par jour en 2 prises pendant 2 jours (si âge < 1 mois : 10 mg/kg par jour). Vaccination si méningocoque A, C, W135 ou Y. La vaccination contre le méningocoque B n'est pas recommandée pour les sujets-contacts de cas sporadiques d'IIM B. Lire Vaccinations. La déclaration est obligatoire.

Traitement d'une méningite à *Haemophilus influenzae* b

Céfotaxime 200 mg/kg par jour en 4 injections IV lentes de 15 minutes, ou en continu après dose de charge de 50 mg/kg en 1 heure, ou ceftriaxone 75 mg/kg par jour en 1 à 2 injections IV de 60 minutes.

Prophylaxie de l'entourage (uniquement pour les enfants non vaccinés) : rifampicine 20 mg/kg par jour en 1 prise pendant 4 jours. Déclaration non obligatoire.

Traitement d'une méningite à *Listeria*

La méningite à *Listeria* est exceptionnelle chez l'enfant en dehors de la période néonatale. Elle associe fréquemment des signes d'atteinte du tronc cérébral. Le LCR montre une hyperlymphocytose, une hyperprotéinorachie et une hypoglycorachie. Le traitement associe amoxicilline 50 mg/kg 4 fois par jour en IV lente (ou en administration continue) et gentamicine 5 mg/kg par jour pendant les 7 premiers jours. La durée totale du traitement est de 21 jours.

Méningo-encéphalite herpétique

Elle doit être évoquée en présence de troubles fluctuants de la conscience, de signes neurologiques focalisés ou de convulsions. Le LCR montre une réaction cellulaire discrète à prédominance lymphocytaire, avec une protéinorachie normale ou à peine augmentée et une glycorachie normale. Le moindre doute doit conduire à un traitement immédiat par aciclovir sans attendre les résultats des explorations complémentaires.

Traitement prophylactique d'une infection à méningocoque

Il concerne tous les sujets-contacts et vise à éradiquer le portage pharyngé. Il doit être administré dans les plus brefs délais, et au plus tard dans les 10 jours après le dernier contact avec le cas.

Le traitement de référence est la rifampicine *per os* 600 mg 2 fois par jour chez l'adulte, pendant 2 jours. Chez le nourrisson et l'enfant (1 mois à 15 ans), la dose est de 10 mg/kg (sans dépasser la dose adulte de 600 mg) et, avant 1 mois, de 5 mg/kg, 2 fois par jour, pendant 2 jours. Ce traitement peut être prescrit chez la femme enceinte. En cas de contraception orale, le traitement peut en diminuer l'efficacité (par un mécanisme d'induction enzymatique), une contraception de type mécanique doit donc être transitoirement proposée.

En cas de contre-indication ou de résistance documentée à la rifampicine ou en cas d'infection répétée dans une même communauté, on aura

recours à :

ceftriaxone en dose unique : 250 mg chez l'adulte, et 125 mg chez l'enfant ;

ciprofloxacine *per os*, en dose unique de 500 mg chez l'adulte, et 20 mg/kg chez l'enfant.

Ce traitement de recours est à prescrire pour les sujets contacts qui auraient déjà reçu une chimioprophylaxie autour d'un précédent cas et ce depuis plus de 10 jours et moins de 5 mois.

L'infection à méningocoque ou sa suspicion est une maladie à déclaration obligatoire (fiche Cerfa 12201 01 à remplir par le médecin constatant le cas).

Prise en charge des sujets-contacts en cas d'infection à méningocoque

Les sujets-contacts, c'est-à-dire ayant été en contact, dans les 10 jours précédant le diagnostic, avec le malade atteint d'une infection à méningocoque (entourage proche, collectivité d'enfants, milieu scolaire, situations impliquant des adultes), doivent bénéficier d'une prise en charge adaptée :

les contacts familiaux sont pris en charge par le médecin généraliste et/ou le médecin hospitalier ayant diagnostiqué le cas ;

les contacts extrafamiliaux sont pris en charge par le médecin inspecteur de santé publique de l'ARS.

Les sujets-contacts doivent bénéficier d'une antibiothérapie pour éradiquer le portage pharyngé du méningocoque. La vaccination est indiquée uniquement pour les sujets-contacts d'un cas d'infection invasive à méningocoque (IIM) de sérogroupe A, C, Y, ou W en complément de l'antibioprophylaxie : vaccin conjugué méningococcique C en cas d'IIM due au sérogroupe C (si patient déjà vacciné par un vaccin conjugué depuis plus de 5 ans, un rappel n'est à faire que si la vaccination a été faite avant l'âge de 5 ans ; pas de rappel si le vaccin conjugué date de moins de 5 ans) ; vaccin tétravalent conjugué ACYW135 en cas d'IIM liée aux sérogroupes A, Y, W, à partir de l'âge de 1 ou 2 ans selon les AMM des vaccins. Elle doit être réalisée dans les 10 jours suivant le début de l'hospitalisation du cas index. Elle est inutile au-delà. Elle confère une protection à plus long terme mais retardée afin de couvrir la période de sur-risque d'environ 20 jours, à partir de l'hospitalisation du malade.

La vaccination contre le méningocoque B n'est pas recommandée pour les sujets contacts de cas sporadiques d'IIM B. Lire Vaccinations.

En cas de survenue d'un nouveau cas d'infection invasive à méningocoque dans une même communauté, le HCSP (Haut Conseil de la santé publique) recommande (avis du 16 avril 2012) de prescrire une nouvelle cure d'antibioprophylaxie aux sujets-contacts, avec un antibiotique différent de celui utilisé précédemment. Cette recommandation est applicable pendant les 5 mois qui suivent le cas index.

Il n'y a pas, en mai 2013, de recommandations du Haut Conseil de la santé publique précisant la stratégie chez des sujets préalablement vaccinés.

Hyperendémie d'infections à méningocoques

Des infections invasives à méningocoque (souche B:14:P1.7,16) ont touché depuis 2003 certains cantons du département de la Seine-Maritime, puis de la Somme, avec par endroits un taux d'incidence largement supérieur à l'incidence nationale (jusqu'à 12 cas pour 100 000 habitants dans la région de Dieppe en 2006 alors que l'incidence nationale est constamment < 2/100 000 habitants).

L'évolution en juin 2014 de l'épidémiologie de cette souche permet de recommander l'arrêt de la campagne de vaccination dans les zones ciblées des départements de la Seine-Maritime, de la Somme et des Pyrénées-Atlantiques.

Conseils aux patients

La différence entre une méningite virale (le plus souvent bénigne) et une méningite bactérienne (pronostic immédiat incertain et risque de séquelles) doit être clairement énoncée aux parents de l'enfant.

En cas de méningite bactérienne, le risque de contagion pour la famille, l'entourage, la classe ou la crèche doit être mentionné, ainsi que la nécessité d'un traitement prophylactique de l'entourage en fonction du germe (voir Cas particuliers).

Traitements

Médicaments cités dans les références

Céphalosporines de 3e génération

Les **céphalosporines de 3e génération (C3G)** injectables se caractérisent par une diffusion à concentration efficace dans la plupart des secteurs, notamment le LCR. Pour les méningites purulentes communautaires, le céfotaxime et la ceftriaxone sont les C3G les plus utilisées (à l'exclusion des méningites à Listéria). Le ceftazidime est indiqué dans le traitement des méningites à bactéries Gram- sensibles (en particulier *Pseudomonas aeruginosa*), ce qui limite son utilisation aux méningites nosocomiales. La demi-vie est comprise entre 1 et 2 heures pour le céfotaxime, supérieure à 8 heures pour la ceftriaxone, autorisant ainsi une seule administration quotidienne pour cette molécule. Les C3G sont utilisées en perfusion intraveineuse courte de 15 à 30 minutes, mais une administration continue est validée pour le céfotaxime.

Leur spectre d'activité englobe les bactéries responsables de la quasi-totalité des méningites de l'enfant avec des concentrations dans le LCR suffisantes pour le traitement des méningites à pneumocoque intermédiaire ou résistant à la pénicilline, mais sensible au céfotaxime : en 2012, 3 % de souches de sensibilité diminuée et aucune souche résistante.

L'allergie vraie est rare, avec des manifestations à prédominance cutanée, plus exceptionnellement graves avec œdème de Quincke et choc anaphylactique. L'allergie aux pénicillines est croisée dans 5 à 15 % des cas à celle des céphalosporines.

céfotaxime

CEFOTAXIME MYLAN 1 g pdre p sol inj IM/IV
CEFOTAXIME MYLAN 2 g pdre p sol inj IM/IV
CEFOTAXIME MYLAN 500 mg pdre p sol inj IM IV
CEFOTAXIME PANPHARMA 0,5 g pdre p sol inj IM IV
CEFOTAXIME PANPHARMA 1 g pdre p sol inj IM IV

ceftazidime

CEFTAZIDIME 1 g pdre p sol inj GG
CEFTAZIDIME 250 mg pdre p sol inj GG
CEFTAZIDIME 500 mg pdre p sol inj GG
FORTUM 1 g pdre p sol inj IM/IV Ré
FORTUM 250 mg pdre p sol inj IM/IV enfant nourrisson Ré
FORTUM 500 mg pdre p sol inj IM/IV enfant nourrisson Ré
FORTUMSET 1 g pdre p sol p perf IV

ceftriaxone

CEFTRIAXONE 1 g poudre p sol inj SC/IM/IV GG
CEFTRIAXONE 1 g/3,5 ml sol inj IM GG
CEFTRIAXONE 1g/10 ml sol inj IV GG
CEFTRIAXONE 2 g pdre p sol p perf IV GG
CEFTRIAXONE 500 mg/2 ml sol inj IM GG
CEFTRIAXONE 500 mg/5 ml sol inj IV GG
CEFTRIAXONE MYLAN 2 g pdre p sol inj IV
CEFTRIAXONE MYLAN 250 mg pdre p sol inj
CEFTRIAXONE MYLAN 500 mg pdre p sol inj
ROCEPHINE 1 g/10 ml pdre/solv p sol inj IV Ré
ROCEPHINE 1 g/3,5 ml pdre/solv p sol inj IM Ré
ROCEPHINE 500 mg/2 ml pdre/solv p sol inj IM Ré
ROCEPHINE 500 mg/5 ml pdre/solv p sol inj IV Ré

Pénicillines du groupe A

Les **pénicillines du groupe A** injectables ne sont plus utilisées en 1re intention dans le traitement des méningites purulentes en raison de la résistance d'environ 14 % des souches d'*Haemophilus influenzae* à l'ampicilline (données 2013) et de la diminution de sensibilité aux pénicillines des méningocoques (24 % des souches en 2012) et des pneumocoques (10 % des souches en 2012). Cependant, le passage à l'amoxicilline peut être envisagé en relais des C3G si la CMI du germe (méningocoque ou pneumocoque) est < 0,1 mg/l. L'amoxicilline est également utilisée dans le traitement des méningites à Listéria, en association à la gentamicine.

amoxicilline

AMOXICILLINE PANPHARMA 2 g pdre p sol inj
CLAMOXYL 1 g pdre p sol inj IM IV
CLAMOXYL 2 g pdre p sol inj IV
CLAMOXYL 500 mg pdr p sol inj IM IV

Vancomycine

La **vancomycine**, antibiotique de la classe des glycopeptides, associée à de fortes doses de C3G, permet d'obtenir dans le LCR une activité bactéricide contre des souches de pneumocoques de haut niveau de résistance aux C3G. Cet effet n'est pas corrélé aux taux d'antibiotiques obtenus et est plus élevé que ne le voudraient les concentrations de vancomycine et de C3G, d'autant que le passage méningé des glycopeptides est médiocre. Cependant, des souches de pneumocoques tolérants à la vancomycine ont été rapportées.

L'utilisation de la vancomycine dans les méningites est recommandée en association aux C3G, bien que les méningites ne fassent pas partie de ses indications d'AMM, en cas d'échec thérapeutique. L'adjonction systématique de vancomycine lors des traitements probabilistes de 1re intention n'est plus recommandée.

poso 60 mg/kg par jour en 4 injections IV lentes > 1 heure ou en perfusion continue après dose de charge de 15 mg/kg.

En revanche, en cas de suspicion de pneumocoque résistant (prise d'antibiotiques, notamment pénicilline ou amoxicilline, dans les semaines précédant la méningite) l'association est encore, chez l'enfant, recommandée d'emblée.

En l'absence d'indication d'AMM dans la pathologie concernée, les médicaments correspondants ne sont pas listés.

Gentamicine

La **gentamicine** est un aminoside dont la très faible diffusion limite l'indication à la phase initiale dans le traitement de la listériose neuroméningée. Son intérêt réside dans son pouvoir bactéricide sérique lors de la diffusion hématogène de *Listeria* contemporaine de l'ensemencement méningé. Elle n'est jamais utilisée en monothérapie, mais en association avec l'amoxicilline.

poso 5 mg/kg par jour pendant les 7 premiers jours.

Les principaux effets secondaires de la gentamicine sont la néphrotoxicité et l'ototoxicité.

gentamicine

GENTAMICINE PANPHARMA 10 mg sol inj
GENTAMICINE PANPHARMA 160 mg sol inj
GENTAMICINE PANPHARMA 80 mg sol inj

Aciclovir

L'**aciclovir** est le traitement présomptif ou documenté de la méningo-encéphalite herpétique.

poso Il s'administre sous forme intraveineuse à la posologie, pour l'enfant, de 500 mg/m^2 toutes les 8 heures (soit environ 20 mg/kg toutes les 8 heures) pendant 10 jours, alors que chez l'adulte, la posologie est de 10 mg/kg toutes les 8 heures.

L'aciclovir inhibe l'ADN-polymérase virale, enzyme assurant la réplication des chaînes virales. Il doit être systématiquement administré en cas de méningite à liquide clair avec des signes de gravité (troubles de conscience, convulsions, signes de localisation), même en l'absence de documentation virologique. Ses principaux effets indésirables sont digestifs, rénaux (vérification de l'état d'hydratation du patient et adaptation des doses selon la clairance de la créatinine) et neurologiques. Son administration précoce et systématique a significativement amélioré le pronostic de la méningo-encéphalite herpétique.

aciclovir

ACICLOVIR 250 mg pdre p sol inj GG
ACICLOVIR 500 mg pdre p sol inj GG
ZOVIRAX 250 mg pdre p sol inj IV Ré
ZOVIRAX 500 mg pdre p sol inj IV Ré

Corticothérapie

La **corticothérapie** repose sur la dexaméthasone. Son intérêt est déterminé par la réduction de l'inflammation des espaces sous-arachnoïdiens

et de l'œdème vasogénique induits par la méningite et dont les effets sont potentiellement délétères. Cette action anti-inflammatoire s'exprime si la dexaméthasone est administrée avant l'antibiotique. Elle n'empêche pas l'obtention de taux d'antibiotiques adaptés dans le LCR. Le bénéfice de la dexaméthasone est reconnu chez les patients non immunodéprimés et dont le diagnostic microbiologique est établi.

L'injection de dexaméthasone est recommandée, immédiatement avant ou de façon concomitante à la 1re injection d'antibiotique en cas de :

- diagnostic microbiologique initial de méningite à pneumocoque **Grade A** ou à méningocoque **Grade B** chez l'adulte ou de méningite à pneumocoque ou à *Haemophilus influenzae* chez l'enfant et le nourrisson de 3 à 12 mois **Grade A** ;
- diagnostic présumé de méningite bactérienne sans certitude microbiologique, mais décision de traitement probabiliste par antibiotique.

poso La dose initiale chez l'adulte est de 10 mg, et chez l'enfant de 0,15 mg/kg ; cette dose est répétée toutes les 6 heures pendant 4 jours (SPILF, 2008).

Ce traitement n'est pas recommandé chez les patients immunodéprimés et ceux qui ont reçu préalablement un antibiotique par voie parentérale.

En l'absence d'indication d'AMM dans la pathologie concernée, les médicaments correspondants ne sont pas listés.

Antipyrétique

Un **traitement antipyrétique** est administré en cas de température > 38,5 °C.

Lire Fièvre de l'enfant.

Anticonvulsivant

Un **anticonvulsivant** n'est prescrit qu'en traitement d'une crise convulsive, ou en prévention de récidives.

Son bénéfice en prévention primaire n'est pas démontré.

phénobarbital

GARDENAL 10 mg cp
GARDENAL 100 mg cp
GARDENAL 50 mg cp
KANEURON 5,4 % sol buv en gte

Prophylaxie antibiotique

Une **prophylaxie antibiotique** doit être administrée à l'entourage lorsque la méningite est due à un méningocoque ou à *Haemophilus influenzae*, dans les cas suivants :

Méningocoque : est considérée comme sujet-contact toute personne (adulte ou enfant) ayant eu des contacts proches et prolongés ou répétés avec le malade dans les 10 jours précédant son hospitalisation. Administrer de la rifampicine 20 mg/kg par jour en 2 prises pendant 2 jours, ou 10 mg/kg par jour en 2 prises pendant 2 jours si nourrisson de moins de 1 mois. En cas de contre-indication ou de résistance documentée à la rifampicine ou en cas d'infection répétée dans une même communauté, on aura recours à :

- ceftriaxone en injection unique de 250 mg chez l'adulte et 125 mg chez l'enfant ;
- ciprofloxacine *per os* en dose unique de 500 mg chez l'adulte et 20 mg/kg chez l'enfant.

Haemophilus influenzae : administrer de la rifampicine 20 mg/kg par jour en 1 prise pendant 4 jours uniquement chez les enfants non vaccinés.

rifampicine

RIFADINE 2 % susp buv
RIFADINE 300 mg gél
RIMACTAN 300 mg gél

vaccination antiméningococcique

La **vaccination antiméningococcique** est recommandée pour les sujets contacts d'un cas d'infection invasive à méningocoque (IIM) de sérogroupe A, C, Y, ou W135, dans les conditions prévues par l'instruction relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque. D'une manière générale, l'utilisation des vaccins conjugués doit être privilégiée : vaccin conjugué méningococcique C en cas d'IIM due au sérogroupe C ; vaccin tétravalent conjugué ACYW135 en cas d'IIM liée aux sérogroupes A, Y, W135 à partir de l'âge de 1 ou 2 ans selon les AMM des vaccins. Entre 6 mois et un an, seul le vaccin méningococcique bivalent non conjugué A+C peut être actuellement utilisé contre les infections invasives à méningocoque du groupe A ; dans ce cas, l'avantage de cette vaccination précoce doit être pesé au regard des risques théoriques liés à l'induction d'une hyporéactivité lors de vaccinations ultérieures, notamment contre le méningocoque C. La vaccination doit être alors réalisée au plus tard dans les 10 jours suivant le dernier contact avec le cas index. Pour plus de détails sur la réalisation de la vaccination des sujets contacts d'un cas d'IIM, se reporter à l'instruction relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.

Si un sujet a reçu antérieurement un vaccin polyosidique non conjugué, un délai minimum de 3 ans est recommandé avant de le vacciner avec un vaccin conjugué, sauf s'il est nécessaire de le protéger contre un sérogroupe non couvert par le précédent vaccin.

Un nouveau vaccin protéique complexe monovalent immunise contre une large majorité de méningocoques de sérogroupe B (78 %, selon le résumé des caractéristiques du produit). Il n'est recommandé que dans des situations marginales. Il dispose d'une AMM dans l'« immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B ». Il est actuellement recommandé pour certaines populations cibles dans le cadre de situations spécifiques, notamment épidémiques et d'hyperendémie. Il n'est pas recommandé pour les sujets-contacts de cas sporadiques d'infections invasives à méningocoque B.

vaccins conjugués

Il existe des **vaccins conjugués** monovalents (C) et tétravalents (ACYW135).

vaccin monovalent Neisseria meningitidis gpe C

MENINGITEC susp inj en seringue préremplie
MENJUGATE 10 µg susp inj en seringue préremplie
MENJUGATEKIT 10 µg pdre/solv p susp inj
NEISVAC susp inj en seringue préremplie

vaccin tétravalent Neisseria meningitidis gpe A + gpe C + gpe W135 + gpe Y

MENVEO pdre/sol p sol inj
NIMENRIX pdre/solv p sol inj en seringue préremplie

vaccins non conjugués polyosidiques

Il existe un **vaccin non conjugué polyosidique** bivalent sur les méningocoques A et C, pouvant être utilisé dès 2 ans et recommandé (hors AMM) à partir de 6 mois si une protection contre la méningite à sérogroupe A est nécessaire.

Neisseria meningitidis gpe A + Neisseria meningitidis gpe C

VACCIN MENINGOCOCCIQUE A+C POLYOSIDIQUE pdre/solv p susp inj

vaccin protéique antiméningococcique B

Le **vaccin protéique antiméningococcique B** nécessite :

pour les nourrissons de 2 à 5 mois révolus : 3 doses à au moins 1 mois d'intervalle ;

pour les nourrissons à partir de 6 mois, les enfants, les adolescents et les adultes : 2 doses à au moins 2 mois d'intervalle.

Les conditions de rappel sont mal établies, d'autant que 12 mois après la dernière injection, on observe une diminution importante du pourcentage de sujets ayant des taux d'anticorps hSBA ≥ 1:5, considérés comme séropositifs (voir le résumé des caractéristiques du produit).

Si l'administration de ce vaccin est possible avec les autres vaccinations, il semble qu'il y ait une majoration de certains effets indésirables, en particulier la fièvre. Le HCSP (Haut Conseil de la santé publique), dans son avis du 25 octobre 2013, recommande de réserver actuellement ce vaccin à des situations particulières. Pour la population générale, il ne recommande pas actuellement l'utilisation du vaccin antiméningococcique B en prévention des infections invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de groupe B (IIM B) en France chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte. Pour les personnes à risque élevé de contracter une IIM B et pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques, la vaccination est recommandée dans des circonstances précises détaillées dans l'avis (Avis du HCSP relatif à l'utilisation du vaccin BEXSERO, 25 octobre 2013).

Neisseria meningitidis gpe B

BEXSERO susp inj en seringue préremplie

Médicaments non cités dans les références

Autres antibiotiques

D'**autres antibiotiques** disposent d'une AMM dans le traitement des infections neuroméningées (sans précision).

amikacine

AMIKACINE MYLAN 1 g pdre p sol inj
AMIKACINE MYLAN 250 mg pdre p sol inj
AMIKACINE MYLAN 50 mg/1 ml sol inj enfant nourrisson
AMIKACINE MYLAN 500 mg pdre p sol inj

benzylpénicilline

PENICILLINE G PANPHARMA 1 MUI pdre p us parentér
PENICILLINE G PANPHARMA 5 MUI pdre p us parentér

cloxacilline

CLOXACILLINE PANPHARMA 1 g pdre p sol inj IV
CLOXACILLINE PANPHARMA 500 mg pdre p sol inj IV
ORBENINE 1 g pdre p sol inj IV

colistiméthate sodique

COLIMYCINE 1 000 000 UI pdre/solv p sol inj

méropénem

MERONEM 1 g pdre p sol inj/p perf Ré
MEROPENEM 1 g pdre p sol inj ou p perf GG

oxacilline

BRISTOPEN 1 g/5 ml pdre/solv p sol inj IV

péfloxacine

PEFLACINE 400 mg sol inj p perf IV

pipéracilline

PIPERACILLINE PANPHARMA 1 g pdre p sol inj IM/IV
PIPERACILLINE PANPHARMA 4 g pdre p sol inj IM/IV

tobramycine

NEBCINE 100 mg sol inj
NEBCINE 25 mg sol inj
NEBCINE 75 mg sol inj
TOBRAMYCINE MYLAN 25 mg/2,5 ml sol inj en flacon IM IV
TOBRAMYCINE MYLAN 75 mg/1,5 ml sol inj en flacon IM IV

Certains antibiotiques

Certains antibiotiques disposent d'une AMM dans le traitement de certaines formes de méningites (indication d'AMM plus précise, évoquant certains germes, etc.).

fosfomycine

FOSFOCINE 1 g pdre p sol p perf IV
FOSFOCINE 4 g pdre p sol p perf IV

sulfaméthoxazole + triméthoprime

BACTRIM sol inj p perf IV

thiamphénicol
THIOPHENICOL 750 mg pdre/solv p sol inj

Spiramycine

La **spiramycine**, autrefois préconisée en prophylaxie, n'est plus recommandée.

spiramycine
ROVAMYCINE 1 500 000 UI cp pellic

Références

« Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né) », 17e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), novembre 2008.
http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2008-Men...

« Instruction N° DGS/RI1/DUS/2014/301 du 24 octobre 2014 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque, et annexe », Direction générale de la santé.
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/cir_38936.pdf

Infections invasives d'origine bactérienne, réseau Epibac, données 2013, INVS (Institut de veille sanitaire).
http://www.invs.sante.fr/content/download/61467/243858/version/4/file/Epibac_Don...

Mise à jour de la Reco : 18/11/2015
Mise à jour des listes de médicaments : 15/12/2015

Migraine

La maladie

La migraine est une maladie qui peut être handicapante en raison de la fréquence des crises, de leur durée, de leur intensité, des signes d'accompagnement digestifs et du retentissement sur la vie quotidienne, professionnelle, sociale et familiale.

Physiopathologie

La crise de migraine serait liée à une vasodilatation et à la libération de différents neurotransmetteurs à l'origine de la douleur.

Epidémiologie

En France, la prévalence globale de la migraine est estimée à 12 % de la population âgée de 18 à 65 ans avec une prédominance féminine (sex-ratio de 3/1). Elle est sous-diagnostiquée (30 à 45 % des sujets traitent leurs symptômes en ignorant leur statut de migraineux). Chez l'enfant, la prévalence de la migraine est de 3 à 10 %.

Complications

La fréquence des crises, leur intensité et leur durée peuvent retentir sur la qualité de vie et l'activité professionnelle ou scolaire. L'automédication peut déboucher sur des abus médicamenteux et entraîner l'apparition de céphalées chroniques quotidiennes.

Diagnostic

Le diagnostic de migraine repose sur un trépied clinique : évolution par crises séparées par des intervalles libres de toute douleur, caractéristiques sémiologiques propres, examen clinique normal entre les crises. AE

L'utilisation des critères diagnostiques de l'*International Headache Society* (IHS) est recommandée. AE

Migraine sans aura (ex-commune)	Migraine avec aura (ex-accompagnée)
A. Au moins 5 crises répondant aux critères B à D. **B.** Crises de céphalées de 4 à 72 heures (sans traitement). **C.** Céphalées ayant au moins 2 des caractéristiques suivantes : unilatérales, pulsatiles, modérées ou sévères, aggravées par les activités physiques de routine. **D.** Durant les céphalées, au moins l'un des signes suivants : nausée et/ou vomissement, photophobie et phonophobie. **E.** Examen clinique normal entre les crises.	**A.** Au moins 2 crises répondant au critère B. **B.** Au moins 3 des 4 caractéristiques suivantes : 1 ou plusieurs symptômes de l'aura totalement réversibles, développement progressif du symptôme de l'aura sur plus de 4 minutes, durée de chaque symptôme de l'aura n'excèdant pas 60 minutes, intervalle libre de moins de 60 minutes entre l'aura et la céphalée. **C.** Examen clinique normal entre les crises.

Quels patients traiter ?

Traitement de la crise : tous les patients.

Traitement de fond : les patients dont les crises sont fréquentes ou handicapantes.

Objectifs de la prise en charge

Traitement de la crise : disparition de la céphalée et des symptômes associés.

Traitement de fond : diminution de la fréquence et/ou de la sévérité des crises, prévention d'un abus médicamenteux.

Prise en charge

Migraine : traitement de la crise



Traitement de la crise

Il doit être le plus précoce possible.

Selon l'intensité de la crise et l'efficacité des médicaments lors des crises antérieures, il peut être :

- soit non spécifique (AINS ou aspirine **Grade A** ou paracétamol seul **Grade C**) en cas de crise légère à modérée ;
- soit spécifique (triptan ou dérivé ergoté, dihydroergotamine en spray **Grade A** ou ergotamine **Grade B**), en cas de crise sévère d'emblée ou résistant aux AINS.

Les dérivés ergotés et la dihydroergotamine peuvent être utilisés chez les patients non répondeurs aux triptans (échec du traitement de 3 crises avec 2 triptans différents).

En cas de crise avec aura, il est recommandé d'attendre le début de la céphalée pour utiliser les triptans ou les dérivés ergotés. **AE**

Évaluation du traitement après 2 heures

En cas de soulagement significatif et de bonne tolérance du traitement 2 heures après 1 prise unique, le traitement ne doit pas être modifié. **AE**

Si le patient est un migraineux connu et que l'évaluation de son précédent traitement non spécifique révèle une inefficacité à 2 heures, et/ou plusieurs prises, et/ou une mauvaise tolérance, et/ou une reprise d'activité retardée et anormale, l'ordonnance pour la crise suivante comportera un AINS à prendre d'emblée et un triptan ou un dérivé ergoté à prendre en l'absence de soulagement 2 heures après la prise de l'AINS.

Une 2e prise de triptan n'est justifiée qu'en cas de récurrence (récidive de la crise de migraine dans les 24 heures après le soulagement de la crise initiale).

Les médicaments associant la caféine au paracétamol ou à l'aspirine ne sont pas recommandés : risque d'abus médicamenteux. **AE**

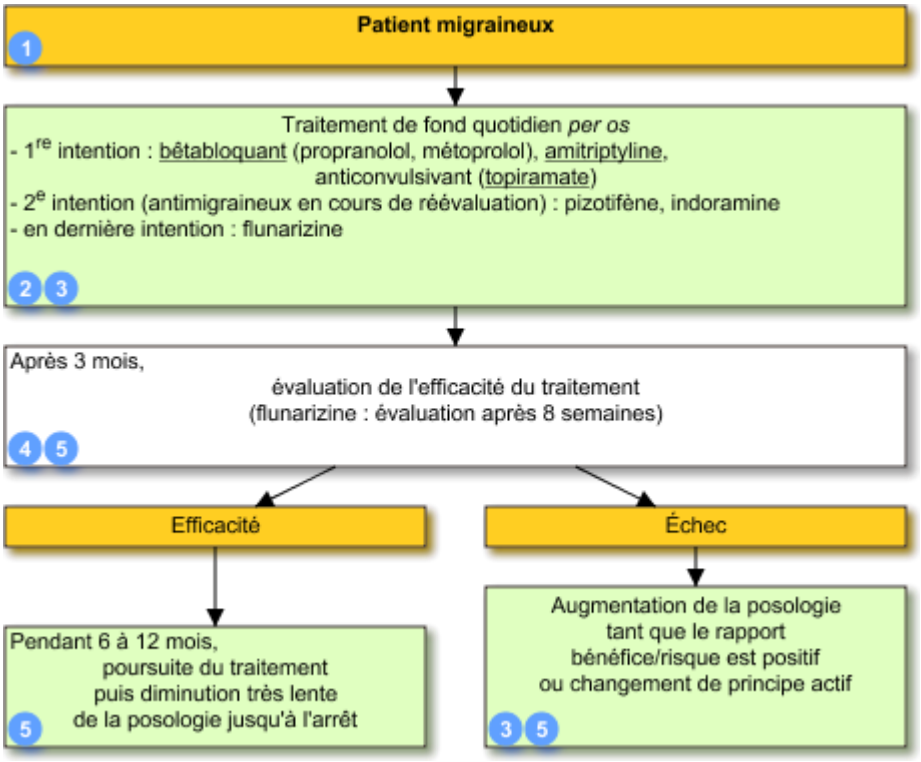
Il est recommandé d'éviter les opioïdes seuls ou en association : risque d'abus médicamenteux, voire d'une addiction. **AE**

Évaluation de la fréquence des crises

La tenue d'un agenda des crises est recommandée pendant 6 mois (date de survenue, durée, intensité de la douleur, traitement prescrit ou non). **AE**

Il est recommandé de comptabiliser le nombre des prises mensuelles d'antimigraineux, spécifiques ou non spécifiques, pour dépister un éventuel abus médicamenteux.

Migraine : traitement de fond



Indication d'un traitement de fond

Elle repose sur l'analyse des crises (fréquence, intensité, sévérité, retentissement sur la qualité de vie) et de la consommation médicamenteuse (> 6 à 8 prises mensuelles depuis 3 mois, même efficaces). Ces données sont recueillies sur un agenda de migraine et un questionnaire de qualité de vie (HIT-6).

Mise en route du traitement

Elle s'accompagne d'explications sur son délai d'action (4 à 6 semaines) et son objectif : diminution de la fréquence ou de l'intensité des crises. La suppression complète des crises est exceptionnelle.

Le traitement doit commencer à dose faible, progressivement croissante.

Choix du traitement

Aucune molécule n'a démontré de supériorité en terme d'efficacité par rapport aux autres. **Grade A**

Le choix du traitement tient compte :

des contre-indications, des traitements associés et des effets indésirables, qui priment sur son efficacité présumée ;
du facteur aggravant à l'origine de l'augmentation de la fréquence des crises.

Ont une AMM : bêtabloquants, topiramate, amitriptyline. Le rapport bénéfice/risque du pizotifène est en cours de réévaluation.

La flunarizine, ne doit être utilisée que lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées pendant une période n'excédant pas 6 mois. En absence de réponse après 8 semaines, le traitement sera arrêté.

Il n'y a pas de preuve de l'intérêt d'associer 2 traitements de fond.

Évaluation du traitement après 3 mois

Le traitement de fond est jugé efficace quand la fréquence des crises est réduite de 50 %, et/ou si les crises sont moins sévères et/ou moins longues et/ou moins handicapantes.

Crises au décours d'un traitement de fond

Si des crises réapparaissent 6 à 12 mois après l'arrêt d'un traitement de fond qui s'est avéré efficace, le même traitement de fond peut être réinstauré.

Cas particuliers

Migraine avec aura

Le traitement de la crise pendant l'aura est soit un antalgique, soit un AINS. Le triptan ou le dérivé ergoté ne sera pris qu'au cours de la phase céphalalgique.

Migraine et grossesse

Les crises de migraine sont moins fréquentes, voire disparaissent chez la majorité des femmes à la fin du 1er trimestre.

En cas de crise, le paracétamol peut être utilisé pendant toute la grossesse. Les AINS, dont l'aspirine et l'ibuprofène, sont formellement contre-indiqués à partir du début du 6e mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée), quelles que soient la dose et la voie d'administration.

Les données de l'utilisation du sumatriptan administré pendant la grossesse sont rassurantes. Son utilisation ponctuelle pendant la grossesse est admise, d'après les données du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), si elle est indispensable.

Un traitement de fond par bêtabloquant peut être prescrit pendant la grossesse, si nécessaire. En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée. L'amitriptyline peut être

prescrite quel que soit le terme de la grossesse. En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance du nouveau-né est recommandé.

Le topiramate est tératogène et donc contre-indiqué pendant la grossesse. Il est recommandé que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception adéquate.

Migraine et allaitement

L'utilisation du paracétamol à dose thérapeutique est possible pendant l'allaitement.

Les triptans étant excrétés dans le lait maternel, leur utilisation est à évaluer au cas par cas.

Les AINS, également excrétés dans le lait maternel, sont déconseillés chez les femmes qui allaitent.

Le propranolol et l'amitriptyline peuvent être utilisés en traitement de fond chez la femme qui allaite selon les données du CRAT.

Migraine de l'enfant et de l'adolescent

Les crises de migraine de l'enfant et de l'adolescent sont plus courtes, la céphalée plus souvent bilatérale, les troubles digestifs plus sévères, avec des douleurs abdominales et une pâleur inaugurale fréquente. S'y associent souvent des céphalées de tension. Comme chez l'adulte, l'identification des facteurs déclenchants et l'évaluation du retentissement sur la vie quotidienne sont essentielles.

Traitement de la crise de l'enfant de moins de 12 ans :

- Il est recommandé d'utiliser la voie rectale en cas de nausées ou de vomissements.
- Le traitement de 1re intention chez l'enfant âgé de plus de 6 mois est l'ibuprofène. **AE**
- Peuvent être prescrits en 2e intention : aspirine ou paracétamol seuls, ou éventuellement associés avec métoclopramide ; tartrate d'ergotamine (âge > 10 ans) à prendre au début de la céphalée pour traiter une crise avec aura.

Traitement de la crise de migraine de l'adolescent (12 à 18 ans) : chez l'adolescent (âge ≥ 12 ans ou poids > 35 kg), le sumatriptan en solution pour pulvérisation nasale peut être utilisé. Il est efficace dans le traitement de la crise modérée à sévère. **Grade A**

Traitement de fond de la migraine de l'enfant et de l'adolescent :

- La relaxation, le rétrocontrôle et les thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress sont préférables aux traitements médicamenteux en 1re intention. **Grade B**
- Il y a peu d'études concernant le traitement de fond de la migraine chez l'enfant, et les médicaments utilisés dérivent de la pratique adulte : propranolol, métoprolol, pizotifène et amitriptyline. Le pizotifène est indiqué chez l'enfant (> 12 ans). La plus faible dose doit être utilisée pour limiter son effet sédatif.

Céphalées chroniques quotidiennes

La prise régulière d'antalgiques peut entraîner, par un mécanisme non élucidé, la répétition des douleurs et, par voie de conséquence, l'installation d'un trouble auto-entretenu : les « céphalées chroniques quotidiennes ».

En pratique, il faut l'évoquer lorsqu'un patient se plaint plus de 15 jours par mois, depuis plus de 3 mois, de céphalées qui durent plus de 4 heures par jour et qu'aucune cause organique encéphalique n'explique.

Un interrogatoire précis est alors indispensable, aidé de la tenue d'un agenda des douleurs et des prises médicamenteuses.

Il est possible de déceler un abus d'antalgiques. Celui-ci est notamment retenu si le patient prend un antalgique de palier I (paracétamol, aspirine ou AINS) plus de 15 jours par mois depuis plus de 3 mois, ou encore un opioïde, un traitement ergoté ou un triptan plus de 10 jours par mois.

Les abus comportent volontiers l'association de médicaments prescrits et d'antalgiques disponibles sans ordonnance.

Le sevrage, qui doit tenir compte du profil psychologique du patient, est basé sur l'arrêt progressif (ou parfois rapide) de la prise d'antalgiques ou d'antimigraineux spécifiques.

Migraine chronique

Elle est définie par une douleur migraineuse existant plus de 15 jours par mois pendant 3 mois.

La cause la plus fréquente du passage à la chronicité d'une migraine est l'abus médicamenteux. Dans ce cas, la première mesure thérapeutique est le sevrage.

Aucun médicament n'a à ce jour une indication d'AMM spécifique dans la migraine chronique.

Migraine hémiplégique

La migraine hémiplégique est rare, familiale ou sporadique.

Elle associe un déficit moteur à au moins un autre signe de l'aura.

L'aura se manifeste par des troubles visuels, puis sensitifs, puis par des troubles du langage et un déficit moteur (hémiparésie) de 10 minutes à plusieurs heures. La céphalée s'installe pendant ou après le déficit.

Le diagnostic doit éliminer toute cause vasculaire ou infectieuse. L'interrogatoire, surtout si le patient connaît sa maladie, est capable de parler, ou est porteur d'une carte spécifiant qu'il est atteint de migraine hémiplégique, permet de poser le diagnostic.

Il n'existe pas de traitement efficace sur l'aura.

La céphalée doit être traitée dès que possible (voir traitement de la crise).

Céphalées et algie vasculaire de la face

L'algie vasculaire de la face est une maladie vasculaire avec vasodilatation aiguë des branches d'une artère carotide interne et libération de neurotransmetteurs. Le mécanisme exact est méconnu. Distincte de la migraine, elle en est un diagnostic différentiel, parfois difficile à établir.

Elle débute entre 20 et 40 ans et touche entre 10 000 et 50 000 personnes en France (4 fois plus d'hommes que de femmes).

La crise douloureuse unilatérale s'installe en quelques minutes. Centrée sur un œil, elle est très intense, décrite « comme un fer rouge enfoncé dans l'œil », « à se jeter par la fenêtre ». Elle peut diffuser à la moitié du visage, voire au cou, à l'épaule. L'œil est rouge, en myosis, larmoyant. Nausées et vomissements sont rares. La durée de la crise varie de 15 minutes à 3 ou 4 heures.

La crise est rarement isolée. Le plus souvent, elle se répète au bout de quelques heures ou le lendemain à la même heure. L'implication d'un processus chronobiologique est notable. Dans les formes sévères, les crises sont multiples (jusqu'à 7 fois par 24 heures) et quotidiennes. La poussée (ou salve) peut durer de 1 à 3 mois. Puis les crises cessent mais réapparaissent après un intervalle libre de plusieurs mois à plusieurs années. Les périodes de rechutes sont souvent à date fixe dans l'année.

L'évolution à long terme est variable. Le retentissement sur la qualité de vie familiale, sociale et professionnelle est évidemment majeur. Cette maladie est vécue comme un handicap.

Le traitement de la crise fait appel au sumatriptan injectable ou à l'oxygène en inhalation nasale à 7 litres/min.

Le traitement de fond, visant à limiter la durée de la poussée, peut comporter vérapamil, indométacine (hors AMM), corticoïdes (hors AMM), lithium (hors AMM) ou propranolol. L'efficacité en est variable.

Conseils aux patients

La migraine est une maladie fréquente et sans gravité, mais dont le retentissement sur la qualité de vie et l'activité professionnelle peut devenir invalidant.

Le traitement peut permettre de diminuer la fréquence, l'intensité et la durée des crises, sans toutefois les faire complètement disparaître.

Chaque patient doit apprendre à identifier les facteurs déclenchants de ses crises : stress, alcool, tabac, privation de sommeil, etc.

La tenue d'un agenda des crises et des prises de médicaments facilite la prise en charge de la maladie.

Les posologies, les rythmes de prise et les règles de non-association entre médicaments (notamment en cas de crise) doivent être scrupuleusement respectés.

Les principales complications de la migraine sont liées à une utilisation inappropriée des médicaments, et pas à la maladie elle-même.

Traitements

Médicaments cités dans les références

Traitement de la crise

Les médicaments de la crise de la migraine sont soit non spécifiques ; anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aspirine et antalgiques (paracétamol) ; soit spécifiques : triptans et dérivés ergotés.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** recommandés sont l'ibuprofène, le kétoprofène, le naproxène et le diclofénac. Grade A
Certains médicaments à base d'ibuprofène ou de kétoprofène disposent d'une AMM spécifique pour le traitement de la crise de migraine légère à modérée. Lire AINS (traitement par).

ibuprofène

ADVIL 200 mg cp enr Ré
ADVIL 400 mg cpr enr
ADVILCAPS 200 mg caps molle
ADVILCAPS 400 mg caps molle
ADVILMED 100 mg cp enr
ADVILMED 20 mg/1 ml susp buv en flacon
ADVILMED 400 mg cp enr Ré
ANTARENE 100 mg cp pellic
HEMAGENE TAILLEUR 200 mg cp pellic
IBUPROFENE 20 mg/ml susp buv enf/nour GG
IBUPROFENE 20 mg/ml susp buv sans sucre enf/nour GG
IBUPROFENE 200 mg cp (Gpe NUREFLEX) GG
IBUPROFENE 400 mg cp (Gpe ADVIL) GG
IBUPROFENE ISOMED 200 mg cp enr
IBUPROFENE NEPENTHES 200 mg cp pellic
IBUPROFENE RATIOPHARM CONSEIL 200 mg cp enr
IBUPROFENE SANDOZ CONSEIL 400 mg cp pellic
INTRALGIS 200 mg cp pellic
NUREFLEX 200 mg cp enr Ré
NUREFLEX 400 mg cp enr
NUROFEN 200 mg cp enr
NUROFEN 400 mg cp enr
NUROFENCAPS 400 mg caps molle
NUROFENPRO 20 mg/ml susp buv enfant nourrisson sans sucre édulcorée au maltitol et saccharine sodique Ré
NUROFENTABS 200 mg cp orodispers
SPEDIFEN 200 mg cp
SPEDIFEN 400 mg cp pellic
SPEDIFEN 400 mg glé p sol buv en sachet-dose
SPIFEN 200 mg cp
SPIFEN 400 mg cp pellic
SPIFEN 400 mg glé p sol buv en sachet-dose
UPFEN 200 mg cp pellic

ibuprofène + lysine

IBUPROFENE MYLAN CONSEIL 400 mg cp pellic Gé
NUROFENFEM 400 mg cp pellic
NUROFENFLASH 200 mg cp pellic Ré
NUROFENFLASH 400 mg cp pellic Ré

kétoprofène

PROFEMIGR 150 mg cp séc Ré

Aspirine

L'**aspirine** peut être utilisée en monothérapie ou en association. L'association du métoclopramide à l'aspirine diminue les troubles digestifs dus à la migraine Grade A, mais ne potentialise pas l'effet de l'aspirine AE (le métoclopramide est un antiémétique et un modificateur du comportement digestif appartenant à la classe des neuroleptiques). En raison des recommandations de la HAS, qui conseillent d'éviter les

antalgiques contenant de la caféine, ces associations n'ont pas été listées ci-dessous.

acide acétylsalicylique

ALKA SELTZER cp efferv
ASPIRINE DU RHONE 500 mg cp
ASPIRINE DU RHONE 500 mg cp à croquer
ASPIRINE PH 8 500 mg cp gastrorésis
ASPIRINE RICHARD 500 mg cp
ASPIRINE UPSA 500 mg cp efferv
ASPIRINE UPSA TAMPONNEE EFFERVESCENTE 1000 mg cp efferv
ASPRO 320 mg cp
ASPRO 500 mg cp efferv
ASPROFLASH 500 mg cp enr

acide acétylsalicylique + lysine

ASPEGIC 1000 mg pdre p sol buv en sachet-dose adulte
ASPEGIC 250 mg pdre p sol buv
ASPEGIC 500 mg pdre p sol buv en sachet-dose
HUVANOF 1000 mg pdre p sol buv en sachet-dose adulte
HUVANOF 250 mg pdre p sol buv en sachet-dose enfant
HUVANOF 500 mg pdre p sol buv en sachet-dose

acide acétylsalicylique + lysine + métoclopramide

MIGPRIV pdre p sol buv

Paracétamol

Le **paracétamol** peut également être utilisé en monothérapie. **Grade C** En raison des recommandations de la HAS, qui conseillent d'éviter les antalgiques contenant un opioïde (codéine, tramadol, morphine et autres opioïdes forts) et la caféine, ces associations n'ont pas été listées ci-dessous.

paracétamol

ALGODOL 500 mg cp
CLARADOL 500 mg cp efferv séc
CLARADOL 500 mg cp séc
DAFALGAN 1 g cp efferv
DAFALGAN 1 g cp pellic
DAFALGAN 150 mg pdre efferv p sol buv
DAFALGAN 150 mg suppos
DAFALGAN 250 mg pdre efferv p sol buv
DAFALGAN 300 mg suppos
DAFALGAN 500 mg cp
DAFALGAN 500 mg cp efferv séc
DAFALGAN 500 mg gél
DAFALGAN 600 mg suppos
DAFALGAN 80 mg pdre efferv p sol buv
DAFALGAN 80 mg suppos
DAFALGAN PEDIATRIQUE 3 % sol buv
DAFALGANHOP 1 g cp efferv
DOLIPRANE 100 mg pdre p sol buv
DOLIPRANE 100 mg suppos sécable
DOLIPRANE 1000 mg cp
DOLIPRANE 1000 mg cp efferv séc
DOLIPRANE 1000 mg gél
DOLIPRANE 1000 mg pdre p sol buv
DOLIPRANE 1000 mg suppos adulte
DOLIPRANE 150 mg pdre p sol buv
DOLIPRANE 150 mg suppos
DOLIPRANE 2,4 % susp buv sans sucre
DOLIPRANE 200 mg pdre p sol buv
DOLIPRANE 200 mg suppos
DOLIPRANE 300 mg pdre p sol buv
DOLIPRANE 300 mg suppos
DOLIPRANE 500 mg cp
DOLIPRANE 500 mg cp efferv
DOLIPRANE 500 mg gél
DOLIPRANE 500 mg pdre p sol buv
DOLIPRANECAPS 1000 mg gél
DOLIPRANELIQUIZ 200 mg susp buv en sachet sans sucre édulcorée au maltitol liquide et au sorbitol
DOLIPRANELIQUIZ 300 mg susp buv en sachet édulcorée au maltitol liquide et au sorbitol
DOLIPRANEORODOZ 500 mg cp orodispers
DOLIPRANETABS 1000 mg cp pellic séc
DOLIPRANETABS 500 mg cp pellic séc
DOLKO 1 g cp séc
DOLKO 500 mg cp séc
DOLKO 500 mg pdre p sol buv

DOLKO 60 mg/2 ml sol buv
EFFERALGAN 1 g cp pellic
EFFERALGAN 1 g glé en sachet cappuccino
EFFERALGAN 250 mg glé en sachet vanille-fraise
EFFERALGAN 500 mg cp orodispers
EFFERALGAN 500 mg glé en sachet vanille-fraise
EFFERALGANMED 1 g cp efferv
EFFERALGANMED 500 mg cp
EFFERALGANMED 500 mg cp efferv séc
GELUPRANE 500 mg gél
PANADOL 500 mg cp pellic séc
PARACETAMOL AHCL 1 g cp efferv
PARACETAMOL ALMUS 1 g cp
PARACETAMOL ALMUS 500 mg cp
PARACETAMOL ALTER 1 g cp
PARACETAMOL ARROW 1 g cp
PARACETAMOL ARROW 1 g cp efferv séc
PARACETAMOL ARROW 1000 mg pdre p sol buv en sachet-dose
PARACETAMOL ARROW 300 mg pdre p sol buv en sachet-dose
PARACETAMOL ARROW 500 mg pdre p sol buv en sachet-dose
PARACETAMOL ARROW 500 mg cp
PARACETAMOL ARROW 500 mg cp efferv
PARACETAMOL ARROW 500 mg gél
PARACETAMOL ARROW CONSEIL 500 mg cp
PARACETAMOL BIOGARAN 1 g cp
PARACETAMOL BIOGARAN 1 g cp efferv séc
PARACETAMOL BIOGARAN 1000 mg pdre p sol buv en sachet-dose
PARACETAMOL BIOGARAN 300 mg pdre p sol buv en sachet-dose
PARACETAMOL BIOGARAN 500 mg cp
PARACETAMOL BIOGARAN 500 mg cp efferv
PARACETAMOL BIOGARAN 500 mg gél
PARACETAMOL BIOGARAN 500 mg pdre p sol buv en sachet-dose
PARACETAMOL CRISTERS 1 g cp séc
PARACETAMOL CRISTERS 500 mg cp
PARACETAMOL CRISTERS 500 mg gél
PARACETAMOL EG 1 g cp
PARACETAMOL EG 1000 mg cp efferv séc
PARACETAMOL EG 500 mg cp efferv
PARACETAMOL EG 500 mg gél
PARACETAMOL EG LABO 500 mg cp
PARACETAMOL GNR 1 g cp efferv séc
PARACETAMOL GNR 500 mg cp efferv
PARACETAMOL ISOMED 1000 mg cp
PARACETAMOL ISOMED 500 mg cp séc
PARACETAMOL MYLAN 1 g cp séc
PARACETAMOL MYLAN 1000 mg cp efferv séc
PARACETAMOL MYLAN 500 mg cp
PARACETAMOL MYLAN 500 mg cp efferv
PARACETAMOL MYLAN 500 mg gél
PARACETAMOL RANBAXY 500 mg gél
PARACETAMOL RATIOPHARM 500 mg cp séc
PARACETAMOL RATIOPHARM 500 mg gél
PARACETAMOL RPG 1 g cp séc
PARACETAMOL SANDOZ 1 g cp séc
PARACETAMOL SANDOZ 500 mg cp
PARACETAMOL SANDOZ 500 mg gél
PARACETAMOL SANDOZ CONSEIL 500 mg cp
PARACETAMOL SMITHKLINE BEECHAM 2,4 % susp buv
PARACETAMOL TEVA 1 g cp
PARACETAMOL TEVA 500 mg cp
PARACETAMOL TEVA 500 mg gél
PARACETAMOL TEVA CONSEIL 500 mg cp
PARACETAMOL TEVA SANTE 1000 mg cp efferv séc
PARACETAMOL TEVA SANTE 500 mg cp efferv
PARACETAMOL ZENTIVA 1000 mg cp
PARACETAMOL ZENTIVA 1000 mg cp efferv séc
PARACETAMOL ZENTIVA 500 mg cp
PARACETAMOL ZENTIVA 500 mg cp
PARACETAMOL ZYDUS 1 g cp
PARACETAMOL ZYDUS 500 mg cp
PARACETAMOL ZYDUS 500 mg gél
PARALYOC 250 mg lyoph oral
PARALYOC 500 mg lyoph oral

Triptans

Les **triptans** sont agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT1B/D et inhibent l'inflammation neurogène et la vasodilatation supposées être à l'origine de la céphalée migraineuse. L'efficacité des triptans porte sur la céphalée et les symptômes associés (nausées, vomissements, photophobie, phonophobie). **Grade A** Les différents triptans présentent des différences minimes en terme d'efficacité et de tolérance. **Grade B** Avant de conclure à l'inefficacité d'un triptan, il est recommandé de le tester sur 3 crises, sauf s'il est mal toléré. Un patient non répondeur à un triptan peut l'être à un autre **AE**, et un patient non répondeur à un triptan lors de la première crise peut être répondeur ensuite **Grade A**. Les comprimés orodispersibles et le spray sont à privilégier en cas de vomissements en début de crise. La solution injectable sous-cutanée n'est pas remboursée dans l'indication migraine.

almotriptan

ALMOGRAN 12,5 mg cp pellic Ré
ALMOTRIPTAN 12,5 mg cp pellic GG

élétriptan

RELPAX 20 mg cp pellic
RELPAX 40 mg cp pellic

frovatriptan

ISIMIG 2,5 mg cp pellic
TIGREAT 2,5 mg cp pellic

naratriptan

NARAMIG 2,5 mg cp pellic Ré
NARATRIPTAN 2,5 mg cp pellic GG

rizatriptan

MAXALT 10 mg cp Ré
MAXALT 5 mg cp Ré
MAXALTLYO 10 mg lyoph oral Ré
MAXALTLYO 5 mg lyoph oral Ré
RIZATRIPTAN 10 mg cp GG
RIZATRIPTAN 10 mg lyoph oral GG
RIZATRIPTAN 5 mg cp GG

sumatriptan

IMIGRANE 10 mg sol p pulv nasal
IMIGRANE 20 mg/0,1 ml sol p pulv nasal
IMIGRANE 50 mg cp pellic Ré
IMIGRANE 6 mg/0,5 ml sol inj Ré
SUMATRIPTAN 50 mg cp GG
SUMATRIPTAN 6 mg/0,5 ml sol inj SC GG

zolmitriptan

ZOLMITRIPTAN 2,5 mg cp orodispers GG
ZOLMITRIPTAN 2,5 mg cp pellic GG
ZOMIG 2,5 mg cp pellic Ré
ZOMIGORO 2,5 mg cp orodispers Ré

Dérivés ergotés

Les **dérivés ergotés** exercent une action agoniste puissante sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT1D et inhibent l'inflammation neurogène et la vasodilatation supposées à l'origine de la céphalée. Ce sont des vasoconstricteurs. L'ergotamine a une action tonique sur la musculature lisse vasculaire **Grade B** et une affinité particulière pour les récepteurs monoaminergiques, en particulier carotidiens externes. La caféine augmente l'absorption intestinale de l'ergotamine. La dihydroergotamine s'administre par voie pernasale **Grade A** ou injectable dans le traitement de la crise de migraine. Les dérivés ergotés sont utilisés en 2e intention, chez les patients ne répondant pas aux triptans.

dihydroergotamine

DIERGOSPRAY 4 mg/ml sol p pulv nasal
DIHYDROERGOTAMINE AMDIPHARM 1 mg/ml sol inj en ampoule

ergotamine + caféine

GYNERGENE CAFEINE cp

Métoclopramide

Le **métoclopramide** dispose d'une AMM chez l'adulte, en traitement symptomatique des nausées et vomissements induits par une crise migraineuse. Il s'agit d'un neuroleptique qui, à ce titre, prévient les vomissements par blocage des sites dopaminergiques, au prix des risques liés aux neuroleptiques, en particulier la survenue de symptômes extrapyramidaux (dystonie, dyskinésie, syndrome parkinsonien, akathisie), y compris après dose unique.

métoclopramide

METOCLOPRAMIDE 0,1 % sol buv sans sucre GG
METOCLOPRAMIDE 10 mg cp séc GG
METOCLOPRAMIDE 10 mg/2 ml sol inj amp GG
PRIMPERAN 0,1 % sol buv édulcorée au cyclamate sod et saccharine sod Ré
PRIMPERAN 10 mg cp séc Ré
PRIMPERAN 10 mg/2 ml sol inj en ampoule Ré

Traitement de fond

Des médicaments de classes pharmacologiques différentes ont une AMM dans le traitement de fond de la migraine. Les bêtabloquants (propranolol

et métoprolol), l'amitriptyline et le topiramate sont efficaces. Le rapport bénéfice/risque du pizotifène est en cours de réévaluation.

Bêtabloquants

Parmi les **bêtabloquants**, le métoprolol et le propranolol sont efficaces Grade A et sont les seuls à disposer d'une indication spécifique dans le traitement de fond de la migraine. D'autres bêtabloquants, tels l'aténolol, le nadolol et le timolol, sont également considérés comme efficaces Grade A, mais n'ont pas d'AMM dans cette indication. Les effets indésirables sont ceux de cette classe pharmacologique : bradycardie, bronchospasme, hypotension, cauchemars, impuissance. Les bêtabloquants sont particulièrement intéressants lorsque le stress est un facteur déclenchant, et ils n'ont pas d'activité sur la vigilance et la mémoire. En cas de traitement de fond par bêtabloquant, le traitement de la crise de migraine par triptan est possible. Seule la posologie du rizatriptan doit être diminuée (interaction médicamenteuse).

métoprolol

LOPRESSOR LP 200 mg cp séc LP
SELOKEN LP 200 mg cp LP

propranolol

AVLOCARDYL 40 mg cp séc Ré
PROPRANOLOL 40 mg cp GG
PROPRANOLOL RATIOPHARM LP 160 mg gél LP

Amitriptyline

Un antidépresseur, l'**amitriptyline**, médicament prescrit pour les algies rebelles, est considéré comme efficace. Grade A Ce médicament est particulièrement préconisé dans les céphalées mixtes associant migraine et céphalées de tension. L'effet antimigraineux est obtenu avec des doses très inférieures (moins de 50 mg) à celles utilisées dans la dépression. Les effets secondaires sont la somnolence, la prise de poids, la sécheresse de la bouche et la constipation. En revanche, les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, dont l'efficacité n'est pas démontrée dans la migraine, ne sont pas recommandés.

amitriptyline

LAROXYL 25 mg cp pellic
LAROXYL 40 mg/ml sol buv
LAROXYL 50 mg cp pellic

Anticonvulsivants

Les **anticonvulsivants** sont efficaces dans le traitement de fond de la migraine. Seul le topiramate dispose d'une indication d'AMM dans le traitement prophylactique de la crise migraineuse. La gabapentine et le valproate de sodium sont efficaces. Grade A Ils n'ont pas d'AMM dans le traitement de fond de la migraine en France.

topiramate

EPITOMAX 100 mg cp pellic Ré
EPITOMAX 15 mg gél
EPITOMAX 200 mg cp pellic Ré
EPITOMAX 25 mg gél Ré
EPITOMAX 50 mg cp pellic Ré
EPITOMAX 50 mg gél Ré
TOPIRAMATE 100 mg cp GG
TOPIRAMATE 200 mg cp GG
TOPIRAMATE 25 mg gél GG
TOPIRAMATE 50 mg cp GG

Antimigraineux

Les **antimigraineux spécifiques du traitement de fond** de la migraine sont tous anciens, et les études les concernant ne répondent pas aux exigences actuelles. Parmi eux, le pizotifène et l'oxétorone ont un rapport efficacité/effets indésirables estimé moyen par la HAS (avis de la commission de la transparence, mars 2012, pour le pizotifène et pour l'oxétorone). La réévaluation du rapport bénéfice/risque de ces médicaments indiqués dans le traitement de fond de la migraine est en cours à l'ANSM. La flunarizine pouvant induire des syndromes extrapyramidaux, son rapport efficacité/effets indésirables a été estimé faible par la HAS (avis de la commission de la transparence, mars 2012), et elle ne doit être utilisée que lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées, et pendant une période ne dépassant pas 6 mois. En l'absence de réponse au bout de 8 semaines, le traitement sera arrêté. L'ANSM a estimé que le rapport bénéfice-risque de la flunarizine dans le traitement de fond de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées reste positif chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus, à condition que les contre-indications du traitement soient respectées, notamment en cas d'antécédents de dépression et chez les patients présentant des symptômes extrapyramidaux. Si une dépression, des symptômes extrapyramidaux ou un autre effet indésirable grave apparaissent, le traitement devra être arrêté (ANSM, mars 2015).

flunarizine

SIBELIUM 10 mg cp séc

oxétorone

NOCERTONE 60 mg cp pellic séc

pizotifène

SANMIGRAN 0,50 mg cp enr

Traitements non médicamenteux cités dans les références

Autres traitements

La relaxation, le rétrocontrôle (*biofeedback*) et les thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress ont fait preuve d'efficacité Grade B et peuvent être envisagés dans certains cas, selon le profil psychologique du patient.

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité de l'acupuncture, de l'homéopathie et des manipulations cervicales

dans la prévention de la migraine.

L'hypnose est une technique intéressante, notamment dans la prise en charge des céphalées chroniques quotidiennes et de la migraine chronique.

Références

« CCQ (céphalées chroniques quotidiennes) : diagnostic, rôle de l'abus médicamenteux, prise en charge », HAS, septembre 2004.
http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_451077

« Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques », HAS, octobre 2002.
http://www.urgences-serveur.fr/IMG/pdf/migraine.pdf

La Migraine : connaissances descriptives, traitements et prévention, Éditions de l'Inserm, coll. Expertise collective, 1998.

The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version), Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) Cephalalgia, 2013, vol. 33, n° 9 : pp. 629-808.
http://www.ihs-classification.org/_downloads/mixed/International-Headache-Classi...

Mise à jour de la Reco : 19/01/2016
Mise à jour des listes de médicaments : 15/12/2015

Narcolepsie et hypersomnie idiopathique

La maladie

Devant une somnolence diurne excessive (SDE) chronique, 2 maladies sont à évoquer : la narcolepsie (maladie de Gélineau), clairement définie, et l'hypersomnie idiopathique, individualisée plus récemment et de diagnostic plus difficile.

Physiopathologie

La narcolepsie, probablement d'origine auto-immune, serait due à une dégénérescence de neurones situés dans l'hypothalamus et sécrétant un neurotransmetteur, l'hypocrétine ou orexine, responsable de l'activation de l'état d'éveil. Par ailleurs, 98 % des personnes atteintes de narcolepsie-cataplexie sont porteuses de l'antigène HLA DR1501 DQB1*0602, marqueur sensible mais non spécifique de la maladie. La physiopathologie de l'hypersomnie idiopathique est inconnue.

Epidémiologie

La narcolepsie est une maladie rare dont la prévalence est de 0,025 % en France, avec une légère prédominance masculine. L'âge de début varie de l'enfance à 50 ans, avec des pics de fréquence vers 15 ans et 37 ans.

Complications

Les complications associées à la narcolepsie sont : surpoids et obésité fréquents, diminution des performances (scolaires, professionnelles) et accidents (voiture, machine) liés à la SDE, syndrome dépressif. Celles liées à l'hypersomnie idiopathique sont essentiellement socioprofessionnelles, liées à l'incapacité à se lever le matin.

Diagnostic

La narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique sont des troubles sévères de l'éveil à évoquer devant une somnolence diurne excessive (SDE) chronique, dont l'intensité doit être évaluée par la clinique et à l'aide d'une échelle de somnolence.

L'intensité de la SDE chronique est évaluée par la clinique et à l'aide d'une échelle subjective de somnolence. La plus utilisée est l'échelle d'Epworth. Elle comporte 8 questions, auquel le patient doit répondre par : jamais (0), faible risque de somnoler (1), risque modéré (2), risque élevé (3).

La narcolepsie est suspectée devant une SDE avec des accès de sommeil irrépressibles et réparateurs, survenant plusieurs fois par jour. Les cataplexies sont pathognomoniques de la maladie mais parfois difficiles à mettre en évidence : pertes du tonus musculaire brèves (d'une seconde à quelques minutes), partielles (muscles du visage, du cou, des membres) ou complètes. Déclenchées par des émotions le plus souvent agréables (rire), elles peuvent être impressionnantes, avec parfois chute, sans perte de conscience. D'autres signes sont inconstants : hallucinations auditives, visuelles, sensitives, souvent désagréables, à l'endormissement ou au réveil, paralysies du sommeil (incapacité à bouger) et mauvais sommeil nocturne. Hallucinations et paralysies du sommeil sont des troubles du sommeil paradoxal.

L'hypersomnie idiopathique se caractérise par une SDE avec des accès de sommeil moins irrépressibles que dans la narcolepsie, mais de longue durée et non réparateurs. Le sommeil nocturne peut être allongé (≥ 10 heures) ou non. Le réveil est tardif et laborieux, parfois marqué par une « ivresse du sommeil » avec désorientation temporospatiale et ralentissement psychomoteur.

Le diagnostic est clinique, mais doit être confirmé par des examens complémentaires en centre du sommeil.

Quels patients traiter ?

Du fait du retentissement important de la SDE sur la qualité de vie, tous les patients atteints de narcolepsie ou d'hypersomnie idiopathique doivent être traités.

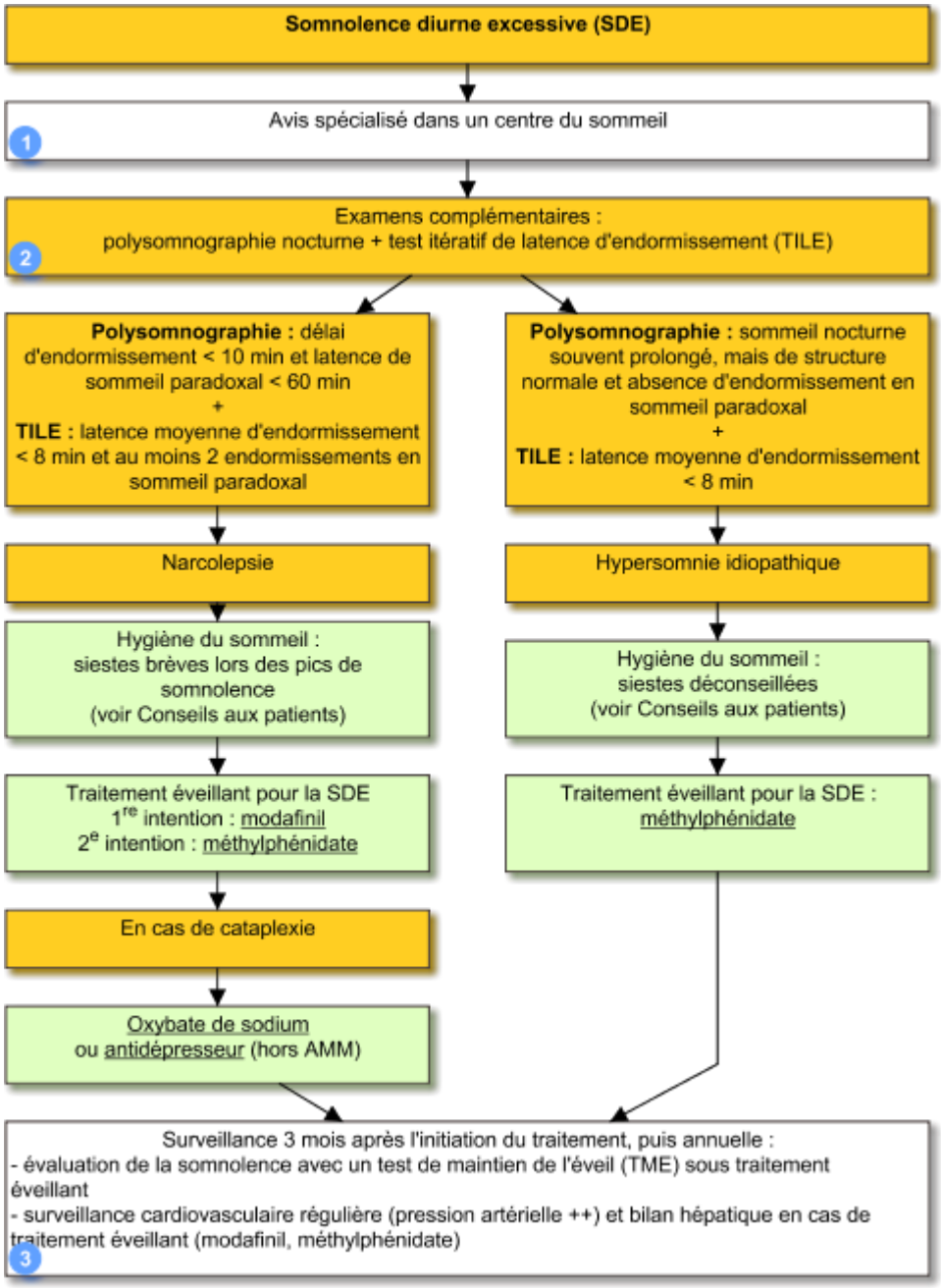
Objectifs de la prise en charge

Amélioration de la vigilance et diminution de la fréquence et de la durée des accès de sommeil.

Dans la narcolepsie : traitement des cataplexies, hallucinations, paralysies du sommeil et mauvais sommeil.

Prise en charge

Narcolepsie et hypersomnie idiopathique



Prise en charge dans un centre du sommeil

L'interrogatoire élimine la prise de toxiques et les autres causes de SDE (manque de sommeil, syndrome d'apnées obstructives du sommeil), recherche l'existence de cataplexies, d'hallucinations au réveil ou à l'endormissement, de paralysies du sommeil, d'un mauvais sommeil nocturne, d'un surpoids, et évalue le retentissement de la SDE.

Polysomnographie nocturne et test itératif de latence d'endormissement (TILE)

La polysomnographie est réalisée la nuit (à l'hôpital ou en ambulatoire) pendant au moins 6 heures. Elle comporte un électroencéphalogramme (EEG), un électro-oculogramme, un électromyogramme (EMG) mentonnier et des jambes, et un enregistrement des événements cardiorespiratoires (débit nasal, saturation en O_2, fréquence cardiaque, ampliation thoracique et abdominale). Un cycle de sommeil normal comporte 5 stades successifs : 1 et 2 (sommeil léger), 3 (sommeil profond), REM (Rapid Eye Movement) ou sommeil paradoxal caractérisé par des mouvements oculaires rapides, une atonie musculaire à l'EMG et une activité onirique intense. Les sujets normaux s'endorment en sommeil léger ; les narcoleptiques souvent directement en sommeil paradoxal, anomalie détectée par la polysomnographie.

Le TILE est réalisé en journée, en laboratoire du sommeil. Plus une personne est somnolente, plus elle s'endort rapidement. Le patient, muni des mêmes capteurs que pour la polysomnographie, est allongé au calme, dans l'obscurité, et doit essayer de dormir sans lutter contre le sommeil. Cinq tests de 20 minutes chacun sont réalisés. La latence moyenne d'endormissement (LME), moyenne des temps d'endormissement aux différents tests, est de 15 à 20 minutes chez un sujet normal, de 10 à 15 minutes en cas de somnolence légère, de 7 à 10 minutes en cas de somnolence modérée et < 7 minutes en cas de somnolence sévère.

La survenue d'au moins 2 endormissements en sommeil paradoxal au TILE est en faveur d'une narcolepsie.

Surveillance

Pour contrôler l'efficacité des traitements éveillants, un test de maintien de l'éveil (TME) peut être réalisé en laboratoire du sommeil. La méthode d'enregistrement est la même que celle du TILE, mais le patient doit garder les yeux ouverts et rester éveillé malgré des conditions propices à l'endormissement (position assise, sous une faible lumière). Une latence moyenne d'endormissement aux différents tests de la journée est considérée comme pathologique si elle est inférieure à 33 minutes.

Cas particuliers

Hypersomnie secondaire

Bien que l'hypersomnie soit généralement idiopathique, il peut être nécessaire dans certains cas d'éliminer, par des examens d'imagerie, une hypersomnie symptomatique d'une tumeur cérébrale ou du tronc cérébral.

Femme en âge de procréer ou femme enceinte

Chez les femmes qui envisagent une grossesse, comme chez les femmes enceintes, les médicaments stimulants doivent être arrêtés.

Narcolepsie et hypersomnie idiopathique de l'enfant

Une hypersomnie est suspectée chez l'enfant devant :

- un temps de sommeil prolongé de plus de 3 heures par rapport au temps moyen pour l'âge ;
- la persistance ou la réapparition d'une sieste régulière après l'âge de 6 ans ;
- des endormissements inhabituels et parfois irrépressibles dans la journée, associés ou non à une agitation anormale, une agressivité, une baisse des résultats scolaires.

Le diagnostic étiologique nécessite, comme chez l'adulte, des examens complémentaires en milieu spécialisé. Au moindre doute à l'examen clinique, il faut éliminer des pathologies organiques par des examens orientés (EEG, IRM cérébrale, etc.).

Évaluation

Échelle d'Epworth

L'intensité de la SDE chronique est évaluée par la clinique et à l'aide d'une échelle subjective de somnolence. La plus utilisée est l'échelle d'Epworth. Elle comporte 8 questions, auquel le patient doit répondre par : jamais (0), faible risque de somnoler (1), risque modéré (2), risque élevé (3).

« Pensez-vous être susceptible de vous endormir dans les situations suivantes » :

- Assis en train de lire ?
- Devant la télévision ?
- Assis inactif dans un lieu public (salle d'attente, théâtre) ?
- Assis comme passager pour un trajet de 1 heure sans interruption (voiture) ?
- En position allongée pour une sieste dans l'après-midi lorsque les circonstances le permettent ?
- En position assise au cours d'une discussion avec quelqu'un ?
- Au volant d'une voiture immobilisée depuis quelques minutes dans un embouteillage ?
- Tranquillement assis à table à la fin d'un repas sans alcool ?

Un score > 10 témoigne d'une somnolence diurne accrue.

Classification de l'*International Classification Sleep Disorders* (*Third Edition, American Academy of Sleep Medicine*, 2014)

Cette nouvelle classification distingue deux formes de narcolepsie (type 1 et type 2), mais elle ne conditionne pas actuellement la stratégie thérapeutique qui reste identique (prescription de molécules éveillantes).

Dans les 2 types de narcolepsie, il existe :

- Une SDE avec accès de sommeil quasi quotidiens depuis au moins 3 mois, sans autre cause de somnolence retrouvée.
- Une latence moyenne d'endormissement inférieure ou égale à 8 minutes et au moins deux endormissements en sommeil paradoxal aux TILE.
- Un endormissement en sommeil paradoxal la nuit précédant les TILE peut remplacer un SOREM des TILE.

La narcolepsie de type 1 se caractérise par l'existence de cataplexie et par un dosage d'hypocrétine (ou oréxine) dans le LCR inférieur à 110 pg/ml.

Dans la narcolepsie de type 2, il n'existe pas de cataplexie et le taux d'hypocrétine dans le LCR est normal ou le dosage n'est pas pratiqué.

Conseils aux patients

En cas de narcolepsie, une bonne gestion des siestes est conseillée : pour éviter la SDE et les accès de sommeil irrésistibles, plusieurs siestes brèves (15 minutes environ) au moment des pics de somnolence sont nécessaires, impliquant souvent une adaptation du temps de travail. Les horaires veille/sommeil doivent aussi être réguliers.

Le port d'une carte de soins et d'urgence Maladies rares, fournie par le ministère de la Santé, est utile.

La conduite automobile est dangereuse. Toutefois, elle est possible pour les patients traités : il leur est conseillé de passer devant la commission médicale départementale du permis de conduire qui peut leur délivrer une aptitude temporaire à la conduite, après vérification de l'efficacité du traitement éveillant par un test de maintien de l'éveil (TME).

Certains emplois nécessitant une vigilance importante sont déconseillés : chauffeur de poids lourds, poste de sécurité, pompier, conducteur d'engin, etc.

Avec le médecin du travail, et en collaboration avec le médecin spécialiste, une réorientation professionnelle ou des adaptations du poste de travail peuvent être envisagées, pour minimiser le risque d'accident.

L'entourage du patient doit être informé sur la maladie et la conduite à tenir en cas d'aggravation des symptômes (chutes fréquentes, augmentation du nombre d'accès de somnolence).

Le traitement ne doit pas être interrompu sans avis médical.

Pour les enfants narcoleptiques, il est conseillé de :

- privilégier un rythme veille/sommeil régulier et observer un temps de sommeil suffisant ;
- proposer des temps de repos et/ou de sieste en milieu scolaire ;
- proposer un tiers temps pour les contrôles et les examens, éventuellement la mise en place d'un protocole d'accueil individualisé (PAI) à l'école

et la possibilité de faire des siestes ;
éviter les activités potentiellement dangereuses en cas de survenue d'une cataplexie (natation, etc.).

Conseiller au patient et à son entourage de s'informer auprès d'une association : « ANC narcolepsie », « Je dors trop », sur internet.

En cas d'hypersomnie idiopathique, les siestes ne sont plus réparatrices et sont donc déconseillées.

Traitements

Médicaments cités dans les références

Modafinil

Le **modafinil** est un sympathomimétique d'action centrale, médicament éveillant, ayant une AMM dans le traitement de la narcolepsie (avec ou sans cataplexie) de l'adulte. L'Agence européenne du médicament (EMA), lors d'une décision prise en octobre 2010, a retiré l'indication hypersomnie idiopathique pour le modafinil, la réservant aux seuls narcoleptiques. Toutefois, en l'absence de toute autre molécule éveillante disposant d'une AMM, les centres de référence labellisés « hypersomnies maladies rares » sont habilités à prescrire du modafinil hors AMM, sous réserve d'un bilan cardiaque normal pour éliminer toute contre-indication (en particulier l'existence d'un trouble du rythme cardiaque). Le modafinil doit être initialement prescrit par un médecin du sommeil ou un neurologue sur une ordonnance de médicament d'exception. La prescription peut être renouvelée par un médecin généraliste, mais une consultation annuelle spécialisée doit être réalisée pour valider la poursuite du traitement.

poso La posologie journalière recommandée varie de 200 à 400 mg, de préférence au cours des repas, en 1 prise (300 mg par prise au maximum) ou en 2 prises quotidiennes (matin et midi). Il est parfois nécessaire d'augmenter la posologie à 600 mg par jour (hors AMM), en 2 prises.

Le modafinil diminue l'efficacité des contraceptifs estroprogestatifs (minidosés) en raison de son effet potentiel inducteur enzymatique. Il convient donc d'utiliser des contraceptifs oraux normodosés (contenant 0,050 mg ou plus d'éthinylestradiol) ou d'autres moyens contraceptifs.

Les principaux effets indésirables sont des céphalées et des nausées. Un bilan cardiovasculaire incluant un électrocardiogramme devra être effectué avant l'instauration du traitement, afin de dépister une hypertension artérielle, un trouble du rythme cardiaque, des signes d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance coronarienne. Une surveillance cardiovasculaire régulière est nécessaire sous traitement par modafinil. D'autres effets indésirables, notamment psychiatriques (idées suicidaires, manies, hallucinations), cardiaques et cutanés (nécrolyse épidermique toxique ou NET : syndrome de Stevens-Johnson) ont été observés. La suspicion d'une NET impose l'arrêt immédiat du médicament et en contre-indique formellement la reprise.

Suite à la réévaluation des données d'efficacité et de sécurité de ce médicament, l'EMA recommande de ne pas l'utiliser chez l'enfant (avant 18 ans), le risque de survenue d'effets indésirables graves cutanés ou allergiques étant plus élevé dans cette population que chez l'adulte, et de le contre-indiquer chez les patients ayant une hypertension modérée à sévère non contrôlée, ainsi que chez les patients souffrant d'arythmie cardiaque (ANSM, juillet 2010).

modafinil

MODAFINIL 100 mg cp GG
MODIODAL 100 mg cp Re

Méthylphénidate

Le **méthylphénidate** est un sympathomimétique, stimulant du système nerveux central. Il a une AMM dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. Il est utilisé dans le traitement de l'hypersomnie idiopathique (hors AMM). Le traitement est soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie et pédiatrie, et aux médecins exerçant en centre du sommeil. La prescription peut être renouvelée par tout médecin.

poso Dans la narcolepsie, la posologie moyenne est de 20 à 30 mg par jour, certains patients nécessitant une posologie de 40 à 60 mg par jour (dose maximale), répartie en 2 à 3 prises, la dernière s'effectuant à distance du coucher.

La consommation d'alcool est formellement déconseillée durant le traitement. L'usage du produit doit être prudent en cas d'instabilité émotionnelle ou d'antécédents de dépendance aux médicaments, aux drogues ou à l'alcool. En raison d'un risque de mésusage, la prescription, sur ordonnance sécurisée, est limitée à 28 jours (médicament soumis à la législation des stupéfiants).

Les contre-indications du méthylphénidate sont : angoisse, état dépressif, manifestations psychotiques, comportement et/ou idées suicidaires, hyperthyroïdie, pathologies cardiovasculaires sévères, HTA sévère, glaucome, antécédents personnels ou familiaux de tics et de syndrome de Gilles de la Tourette, intolérance au gluten. L'association aux inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) non sélectifs, aux autres sympathomimétiques indirects (éphédrine, phényléphrine, phénylpropalamine) et aux sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) est contre-indiquée.

Les principaux effets indésirables sont une diminution de l'appétit et des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements).

méthylphénidate

RITALINE 10 mg cp séc

Oxybate de sodium

L'**oxybate de sodium**, sel de sodium du gamma-hydroxybutyrate, est un dépresseur du système nerveux central dont le mécanisme d'action est mal connu. Il est indiqué dans le traitement de la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie et un mauvais sommeil de nuit. Il est inscrit sur la liste des stupéfiants (risque de mésusage, d'abus et de dépendance). La prescription est donc limitée à 28 jours. Le traitement doit être initié et suivi par un médecin spécialiste des troubles du sommeil. Il n'est délivré que par les pharmacies hospitalières.

poso La posologie initiale est de 4,5 g par jour, répartie en 2 prises : 1 dose au coucher (à prendre dans le lit) et 1 dose à renouveler 2 heures et demi à 4 heures plus tard. La posologie sera adaptée par paliers de 1,5 g par jour (soit 0,75 g par dose), toutes les 1 à 2 semaines, jusqu'à 1 dose maximale de 9 g par jour (2 prises de 4,5 g par jour). Chez l'insuffisant hépatique, la posologie sera réduite de moitié.

Chez l'insuffisant rénal et l'insuffisant cardiaque, il faudra encore réduire les apports sodés (9 g d'oxybate de sodium apportant 1,6 g de sodium). La conduite automobile est déconseillée pendant une durée minimale de 6 heures après la prise du traitement. La prise d'alcool avec l'oxybate de sodium est à éviter, ainsi que l'association aux benzodiazépines.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : nausées, étourdissements, céphalées, somnambulisme.

oxybate de sodium

XYREM 500 mg/ml sol buv

Antidépresseurs

Les **antidépresseurs** sont proposés par une recommandation européenne dans le traitement des cataplexies, en 2e intention, après l'oxybate de sodium. Les médicaments cités dans cette recommandation appartiennent à différentes classes thérapeutiques : les antidépresseurs tricycliques (ou imipraminiques, notamment la clomipramine), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA).

En l'absence d'indication d'AMM dans la pathologie concernée, les médicaments correspondants ne sont pas listés.

Médicaments en attente d'évaluation à long terme

Pitolisant

Le **pitolisant** est un médicament disponible dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'adulte, en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux thérapeutiques actuellement disponibles. Il s'agit d'un antagoniste/agoniste inverse du récepteur H3 de l'histamine. Le pitolisant renforce l'activité des neurones histaminergiques cérébraux, un système d'éveil majeur à projection cérébrale diffuse. Chez des patients narcoleptiques avec ou sans cataplexie, les mesures objectives de la capacité à maintenir l'état de veille ont montré que le pitolisant améliore le niveau et la durée de l'état d'éveil et de la vigilance diurne.

pitolisant

WAKIX 20 mg cp pellic quadriséc [ATUc]

Références

« EFNS Guidelines on Management of Narcolepsy », *European Journal of Neurology*, 2006, n° 13, pp. 1035-1048. http://www.efns.org/fileadmin/user_upload/guidline_papers/EFNS_guideline_2006_ma...

« Les Hypersomnies », *Les Troubles du sommeil*, M. Billiard, Y. Dauvilliers, Éditions Masson, 2005.

« Somnolence diurne excessive », M. Billiard, *La Revue du praticien*, 2007, n° 57, pp. 1555-1564.

Mise à jour de la Reco : 16/04/2015
Mise à jour des listes de médicaments : 15/12/2015

Parkinson (maladie de)

La maladie

La maladie de Parkinson, affection neurodégénérative encéphalique, d'évolution progressive, est un handicap difficile à vivre. Elle peut être très améliorée, au moins durant une période initiale, par la prise en charge thérapeutique si celle-ci est minutieusement adaptée aux symptômes (qui peuvent être variables dans la journée).

Physiopathologie

Elle se caractérise par une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriatale. Des lésions dégénératives sont également retrouvées, avec un degré de sévérité variable selon les patients, dans d'autres noyaux sous-corticaux, non dopaminergiques et/ou dans le cortex.

Epidémiologie

La prévalence est de 2 ‰ dans la population générale, et de 2 % au-delà de 65 ans. La moitié des cas débute avant l'âge de 58 ans.

Complications

La maladie s'aggrave progressivement. Rigidité et tremblements s'accentuent. Des troubles de l'équilibre, de la déglutition, une dysarthrie, des altérations cognitives peuvent survenir. Le traitement dopaminergique peut lui aussi entraîner des effets indésirables moteurs ou psychiques.

Diagnostic

Le tableau clinique associe à des degrés divers une akinésie-bradykinésie (ralentissement à l'initiation et à l'exécution des mouvements, amimie, micrographie), une rigidité dite plastique (perte du ballant, gêne à la marche) et un tremblement de repos. D'autres signes peuvent orienter le diagnostic : dépression, arthralgies, dystonie, anosmie, troubles de la déglutition, troubles cognitifs, etc.

Le diagnostic clinique est confirmé par la notion d'une nette amélioration des symptômes (> 30 %) par traitement dopaminergique (données de l'anamnèse ou test à la L-dopa).

Le diagnostic est souvent difficile, en particulier à la phase initiale de la maladie : la symptomatologie est fruste, la réponse au traitement dopaminergique n'est pas toujours marquée et le test à la L-dopa n'a que peu d'intérêt à ce stade. Le recours à un neurologue est recommandé.

Le diagnostic repose dans la majorité des cas sur la seule clinique. Seules les formes débutant avant l'âge de 40 ans et les formes atypiques justifient d'une imagerie cérébrale (IRM). Dans quelques situations diagnostiques difficiles (du ressort du spécialiste) une scintigraphie au DAT-scan permet de confirmer l'existence d'une dénervation dopaminergique.

Quels patients traiter ?

Tous les patients présentant une symptomatologie gênante.

Objectifs de la prise en charge

Amélioration des symptômes moteurs (rigidité, tremblements, etc.) et des autres symptômes (dépression, troubles du sommeil, douleurs, troubles cognitifs, etc.).

Amélioration du vécu de la maladie pour le patient et ses proches.

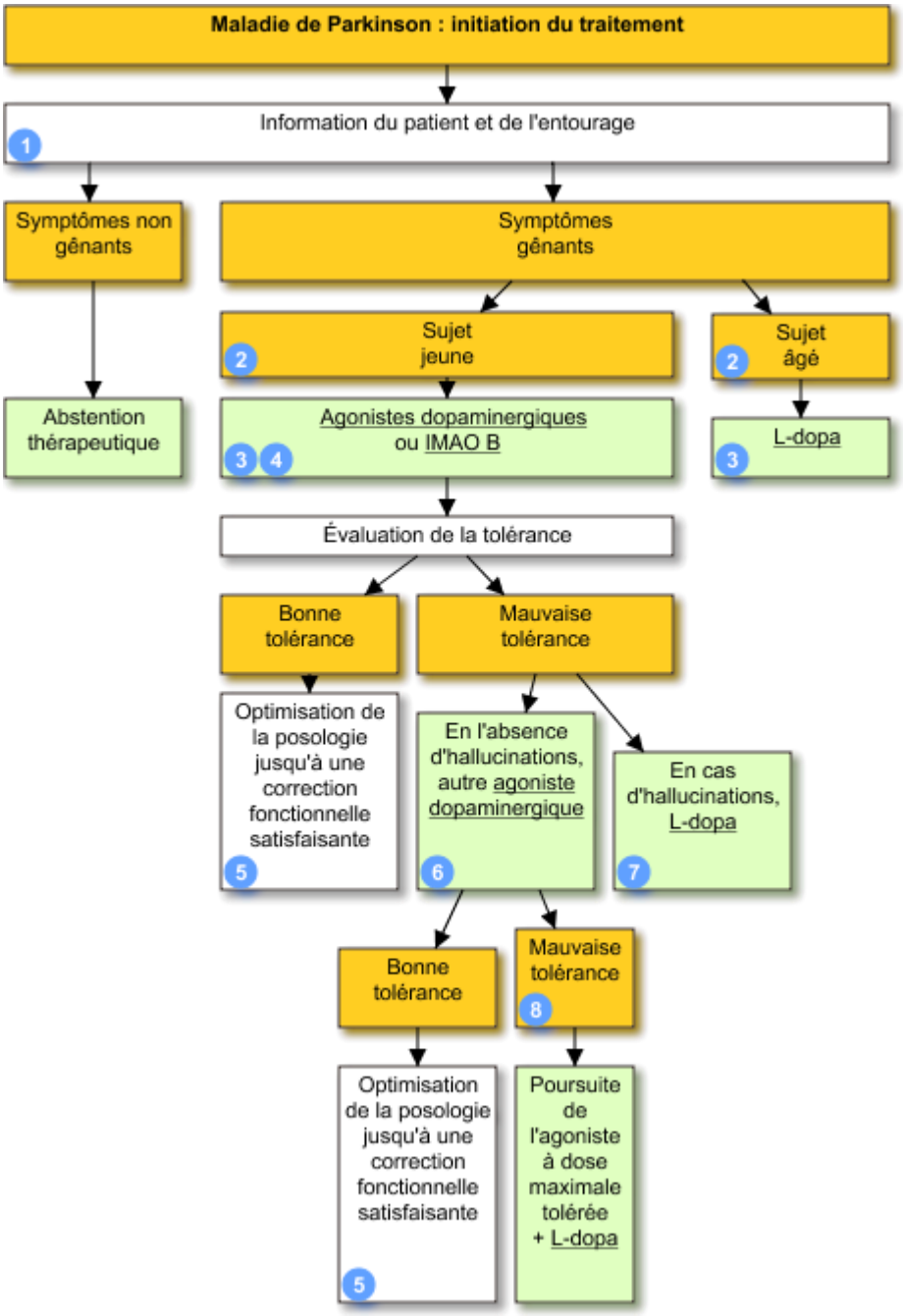
Optimisation du maintien à domicile.

Prévention des complications liées au traitement.

Recherche du meilleur rapport efficacité/effets indésirables.

Prise en charge

Maladie de Parkinson : initiation du traitement



Information du patient et de l'entourage

Un avis neurologique est nécessaire pour la confirmation diagnostique et le choix thérapeutique initial. Dès le diagnostic, et quel que soit le traitement choisi, le mécanisme et l'évolution de la maladie doivent être expliqués en détail au patient et à son entourage. Une parfaite adhésion à la prise en charge est indispensable pour le suivi du traitement. L'existence d'associations de patients doit être signalée.

Âge du patient

Un patient est considéré comme jeune avant 60 ans et âgé après 70 ans. Entre les deux, la décision dépend du tableau clinique. Dans la forme typique, sans altérations cognitives ni troubles de la marche, le patient est considéré comme jeune. Dans le cas contraire, il est considéré comme âgé.

Traitement dopaminergique

Qu'il s'agisse d'un agoniste dopaminergique ou de L-dopa, il est introduit à posologie croissante, jusqu'à l'obtention d'une efficacité suffisante, avec une tolérance satisfaisante.

Traitement par IMAO-B

Les IMAO-B sont proposés en monothérapie à la phase initiale de la maladie de Parkinson, lorsque la gêne est minime. Des études réalisées notamment avec la rasagiline suggèrent l'intérêt d'un traitement précoce *versus* un traitement débuté à la 36e semaine.

Optimisation de la posologie

L'augmentation posologique de l'agoniste dopaminergique se fait jusqu'à la dose maximale recommandée tant que la tolérance est correcte.

Intolérance à l'agoniste dopaminergique

Une hypotension sévère ou une somnolence diurne marquée doivent faire changer d'agoniste.

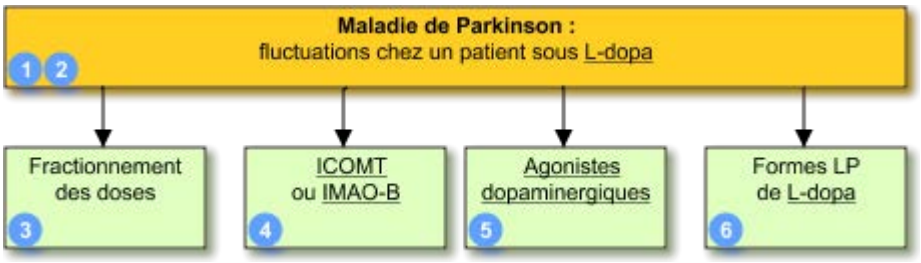
Hallucinations ou syndrome confusionnel

La substitution se fait dans ce cas directement vers la L-dopa.

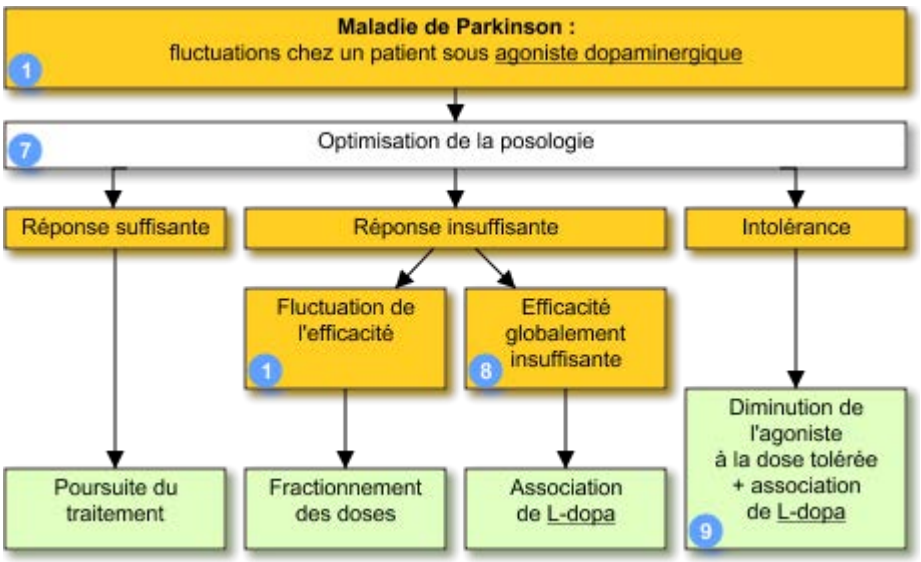
Intolérance au second agoniste dopaminergique

L'agoniste est maintenu à la posologie maximale tolérée, associé à la L-dopa.

Maladie de Parkinson : fluctuations sous L-dopa



Maladie de Parkinson : fluctuations sous agoniste



Fluctuations d'efficacité

L'effet thérapeutique de la L-dopa et des agonistes dopaminergiques est purement symptomatique sur les troubles moteurs, et de durée limitée.

La variabilité de cet effet dans le temps peut entraîner des périodes de relative inefficacité (fin de dose) et des périodes de variation brusque de motricité (effet *on-off*).

Gestion des fluctuations d'efficacité sous L-dopa

Plusieurs options se présentent : fractionnement du traitement par L-dopa, utilisation d'un inhibiteur de la catéchol-O-méthyl-transférase (ICOMT) ou de la mono-amine-oxydase-B (IMAO-B), utilisation d'un agoniste dopaminergique ou renforcement de la dose de celui déjà utilisé, utilisation des formes L-dopa à libération prolongée. Les 4 solutions sont possibles, le choix final étant dicté par l'expérience.

Fractionnement des doses de L-dopa AE

Cette méthode consiste à augmenter le nombre de prises en réduisant la posologie unitaire de chacune d'entre elles, la dose totale quotidienne restant identique.

Inhibiteurs de la COMT ou MAO-B Grade A

La COMT et la MAO-B sont des enzymes qui interviennent dans la dégradation périphérique et centrale de la L-dopa et de la dopamine.

Utilisation d'un agoniste dopaminergique Grade A

Elle peut s'accompagner d'effets indésirables, en particulier si le choix antérieur de mise sous L-dopa se caractérisait déjà par une mauvaise tolérance.

L-dopa à libération prolongée Grade B

Cette option donne rarement de bons résultats.

Optimisation de la posologie de l'agoniste dopaminergique Grade A

Elle se fait jusqu'à la dose maximale recommandée, tant que la tolérance est satisfaisante.

Résultat globalement insuffisant

Le patient garde une symptomatologie gênante, même au mieux de son état.

Intolérance au traitement

La posologie de l'agoniste est diminuée, avec addition de L-dopa.

Cas particuliers

Syndrome parkinsonien provoqué par les neuroleptiques

Lors du diagnostic, il est important d'éliminer une étiologie médicamenteuse, en particulier liée aux neuroleptiques (phénothiazine et butyrophénone), et apparentée aux neuroleptiques (métoclopramide à posologie élevée, flunarizine). Les syndromes parkinsoniens induits par les médicaments peuvent être précoces et cèdent partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques. Les dyskinésies tardives surviennent surtout lors des cures prolongées, parfois à l'arrêt du neuroleptique.

Autres syndromes parkinsoniens dégénératifs

Un syndrome parkinsonien peut être le fait d'autres maladies neurodégénératives que la maladie de Parkinson. Il s'agit de maladies rares (prévalence < 5 000 cas en France). Les principales sont : la paralysie supranucléaire progressive avec, outre le syndrome parkinsonien, des troubles de l'équilibre et une atteinte de l'oculomotricité verticale ; l'atrophie multisystématisée avec, outre le syndrôme parkinsonien, des troubles de l'équilibre et une atteinte du système neurovégétatif (hypotension, troubles sphinctériens). Ces syndromes parkinsoniens sont souvent peu améliorés par le traitement dopaminergique, qui repose essentiellement sur la L-dopa.

Un syndrome parkinsonien peut être aussi précocément présent ou apparaître au cours de l'évolution de la démence à corps de Lewy. Cette affection est fréquente (de l'ordre de 20 % des démences). Sa présentation typique est un « syndrome confusionnel chronique » avec une fluctuation des performances cognitives, des troubles de vigilance et des désordres visuo-constructifs (difficultés par exemple à placer les heures sur le cadran d'une horloge). Il s'y associe volontiers un syndrome parkinsonien, parfois révélé à l'occasion d'un traitement neuroleptique.

Syndrome parkinsonien d'origine vasculaire

Il est le fait de lésions vasculaires multiples des noyaux gris centraux (état lacunaire). La symptomatologie parkinsonienne est surtout marquée en axial, avec une marche à petits pas. Il existe souvent une altération des fonctions cognitives (frontales). La symptomatologie est souvent assez peu améliorée par le traitement dopaminergique, qui repose sur la seule L-dopa. A signaler, la fréquence des formes mixtes, associant une authentique maladie de Parkinson et un syndrome parkinsonien vasculaire. Ces formes expliquent la fréquence des réponses partielles des sujets âgés au traitement dopaminergique. Une imagerie cérébrale (scanner) permet d'apporter des arguments en faveur de ce diagnostic.

Démence associée à la maladie de Parkinson

Elle est une complication fréquente de la maladie et toucherait jusqu'à 80 % des patients après 15 à 20 ans d'évolution. L'expression clinique peut être proche de celle de la démence à corps de Lewy, ou se traduire par un syndrome frontal déficitaire (apathie).

Dans les formes légères à modérément sévères de démence, la rivastigmine peut être utilisée comme traitement symptomatique. **Grade B**

Évaluation

Différentes échelles d'évaluation sont utilisées lors de l'initiation du traitement et de son suivi. La plus utilisée est l'*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), téléchargeable sur internet.

La maladie se caractérise souvent par des fluctuations motrices (*on/off*), avec une succession de phases durant lesquelles le traitement est peu efficace (phases *off*) et de phases mieux contrôlées (phases *on*). L'identification et la surveillance de ces phases conditionnent les choix thérapeutiques.

Suivi et adaptation du traitement

Avis neurologique

Il est nécessaire pour la confirmation diagnostique et le choix thérapeutique initial. Une consultation annuelle suffit chez le patient non fluctuant. Deux à quatre consultations annuelles peuvent être nécessaires en cas de fluctuations d'efficacité du traitement, en particulier pour l'ajustement du traitement dopaminergique. Vingt-quatre centres experts en maladie de Parkinson ont été mis en place en 2012 dans le cadre d'un plan national dédié à cette maladie. L'objectif est à terme d'optimiser le suivi des patients entre l'ensemble des intervenants médicaux (médecin généraliste, neurologue ou gériatre de proximité, centre expert) et paramédicaux (kinésithérapeute, infirmier, orthophoniste, etc.).

Complications psychiatriques

Des complications psychiatriques peuvent survenir au cours de la maladie de Parkinson : il peut s'agir d'hallucinations, de troubles psychotiques et de troubles du comportement. Les hallucinations, en particulier visuelles isolées, et critiques, jusqu'à un authentique délire, peuvent survenir au cours de l'évolution de la maladie. Leur survenue est souvent annonciatrice d'une atteinte cognitive débutante. Elles peuvent être aggravées par le traitement dopaminergique, avec par ordre décroissant de iatrogénicité : anticholinergiques, agonistes dopaminergiques, IMAO-B, L-dopa. La simplification du traitement avec réduction des doses et utilisation de la seule L-dopa suffit dans un grand nombre de cas à résoudre ces complications. La clozapine, neuroleptique dit atypique, exerce une action antihallucinatoire et antidélirante sans aggraver le syndrome parkinsonien. Elle peut être un traitement utile dans ce cadre. Son principal effet indésirable est le risque d'agranulocytose, qui impose une surveillance stricte de l'hémogramme.

Troubles du comportement

Des troubles du comportement peuvent survenir lors de traitements par agonistes dopaminergiques. Ils peuvent concerner une addiction au jeu, des achats compulsifs, une hypersexualité. Le patient ou son entourage ne les rapportent pas toujours spontanément. La nécessité du dépistage de ces troubles doit rester à l'esprit du prescripteur et peut imposer un avis spécialisé. Une réduction ou un arrêt de l'agoniste dopaminergique permet le plus souvent la résolution de ces troubles.

Conseils aux patients

Expliquer au patient (notamment au début de la maladie) que, bien que cette affection soit considérée comme grave, de nombreuses formes sont d'évolution très lente et que les traitements médicamenteux sont souvent très efficaces (au moins au début de la maladie).

L'importance d'une bonne observance et du respect de l'horaire des prises doit être rappelée. L'utilisation d'un pilulier peut être souhaitable.

Lorsque c'est nécessaire, il peut être utile de demander au patient de tenir un agenda d'autoévaluation de la symptomatologie (horaires de périodes de blocage et de dyskinésie sur quelques jours).

Expliquer que certains médicaments ont une action spécifique sur certains troubles (périodes de blocage, etc.).

Conseiller l'organisation de la vie avec maintien de contacts sociaux, de sorties, d'activités physiques régulières (marche, bicyclette).

Expliquer aux aidants, lorsque le moment est venu, la possibilité d'anomalies psychologiques.

Traitements

Médicaments cités dans les références

L-dopa

La **L-dopa** est le précurseur direct de la dopamine. Cet acide aminé, qui passe la barrière hématoencéphalique, est transformé au niveau cérébral en dopamine. Toutes les formes galéniques de L-dopa comportent aussi un inhibiteur de dopadécarboxylase (bensérazide, carbidopa) qui évite une partie de sa dégradation périphérique. La L-dopa existe également sous forme à libération prolongée. C'est le traitement de référence, avec le meilleur rapport efficacité/effets indésirables. Il expose néanmoins plus précocement que les agonistes aux dyskinésies, d'où son utilisation en 2e ligne chez le sujet jeune. **Grade A**

Les effets indésirables sont : nausées et vomissements, en particulier à l'initiation du traitement, hypotension, hallucinations, délire et somnolence (avec risque pour la conduite automobile). Comme tous les médicaments dopaminergiques, la L-dopa expose à des troubles graves du comportement (dépendance aux jeux, comportements répétitifs, achats compulsifs, hypersexualité) favorisés par des doses élevées et lors d'association de plusieurs dopaminergiques. Ces troubles sont généralement réversibles après la diminution des doses ou l'arrêt du traitement dopaminergique (ANSM, juillet 2009).

lévodopa + bensérazide

LEVODOPA/BENSERAZIDE 100 mg/25 mg gél GG
LEVODOPA/BENSERAZIDE 200 mg/50 mg gél GG
LEVODOPA/BENSERAZIDE 50 mg/12,5 mg gél GG
MODOPAR 125 (100 mg/25 mg) cp séc p susp buv dispersible
MODOPAR 125 (100 mg/25 mg) gél Ré
MODOPAR 250 (200 mg/50 mg) gél Ré
MODOPAR 62,5 (50 mg/12,5 mg) gél Ré
MODOPAR LP 125 (100 mg/25 mg) gél LP

lévodopa + carbidopa

CARBIDOPA LEVODOPA TEVA 10/100 mg cp séc
CARBIDOPA LEVODOPA TEVA 25/250 mg cp séc
CARBIDOPA/LEVODOPA 25 mg/100 mg cp LP GG
CARBIDOPA/LEVODOPA 50 mg/200 mg cp LP GG
DUODOPA 20 mg/ml + 5 mg/ml gel intestin
SINEMET 100 mg/10 mg cp Ré
SINEMET 250 mg/25 mg cp Ré
SINEMET LP 100 mg/25 mg cp LP Ré
SINEMET LP 200 mg/50 mg cp LP Ré

lévodopa + carbidopa + entacapone

STALEVO 100 mg/25 mg/200 mg cp pellic Ré
STALEVO 125 mg/31,25 mg/200 mg cp pellic Ré
STALEVO 150 mg/37,5 mg/200 mg cp pellic Ré
STALEVO 175 mg/43,75 mg/200 mg cp pellic Ré
STALEVO 200 mg/50 mg/200 mg cp pellic Ré
STALEVO 50 mg/12,5 mg/200 mg cp pellic Ré
STALEVO 75 mg/18,75 mg/200 mg cp pellic Ré

Agonistes dopaminergiques

Les **agonistes dopaminergiques** exercent une action directe sur les récepteurs à la dopamine. Par rapport à la L-dopa, ils ont l'avantage d'une demi-vie plasmatique plus longue et de complications motrices moins fréquentes.

Les divers agonistes dopaminergiques oraux ont des indications dans les situations suivantes :

- traitement de 1re intention en monothérapie chez le sujet jeune **Grade A** ;
- traitement de 1re intention, en association à la lévodopa, pour diminuer la posologie de chacun des 2 principes actifs ;
- traitement en cours d'évolution en association à la lévodopa en cas d'épuisement de l'effet de celle-ci, en cas de survenue de fluctuations de l'effet thérapeutique (notamment fluctuations de type fin de dose ou effets *on/off*).

Il n'y a pas de différence d'efficacité démontrée entre agonistes.

Les effets indésirables sont proches de ceux de la L-dopa : nausées ou vomissements, hypotension, hallucinations, délire, somnolence et accès de sommeil (avec risque pour la conduite automobile). Comme tous les médicaments dopaminergiques, les agonistes dopaminergiques exposent à des troubles graves du comportement (dépendance aux jeux, comportements répétitifs, achats compulsifs, hypersexualité) favorisés par des doses élevées et lors d'association de plusieurs dopaminergiques. Ces troubles sont généralement réversibles après la diminution des doses ou l'arrêt du traitement dopaminergique (ANSM, juillet 2009).

agonistes dopaminergiques oraux, dérivés de l'ergot de seigle

Les **agonistes dopaminergiques oraux, dérivés de l'ergot de seigle**, présentent un risque d'ischémie distale, de fibrose rétropéritonéale et de

valvulopathie.

bromocriptine

BROMOCRIPTINE 10 mg gél GG
BROMOCRIPTINE 2,5 mg cp GG
BROMOCRIPTINE 5 mg gél GG
PARLODEL 10 mg gél Ré
PARLODEL 2,5 mg cp séc Ré
PARLODEL 5 mg gél Ré

agonistes dopaminergiques oraux non ergotés

Les **agonistes dopaminergiques oraux non ergotés** sont listés ci-dessous.

piribédil

TRIVASTAL 20 mg cp enr
TRIVASTAL LP 50 mg cp enr LP

pramipexole

PRAMIPEXOLE 0,18 mg cp GG
PRAMIPEXOLE 0,26 mg cp LP GG
PRAMIPEXOLE 0,52 mg cp LP GG
PRAMIPEXOLE 0,7 mg cp GG
PRAMIPEXOLE 1,05 mg cp LP GG
PRAMIPEXOLE 2,1 mg cp LP GG
PRAMIPEXOLE ACCORD 0,18 mg cp séc
PRAMIPEXOLE ACCORD 0,7 mg cp séc
SIFROL 0,18 mg cp Ré
SIFROL 0,26 mg cp LP Ré
SIFROL 0,52 mg cp LP Ré
SIFROL 0,7 mg cp Ré
SIFROL 1,05 mg cp LP Ré
SIFROL 2,1 mg cp LP Ré

ropinirole

REQUIP 0,25 mg cp pellic Ré
REQUIP 0,50 mg cp pellic Ré
REQUIP 1 mg cp pellic Ré
REQUIP 2 mg cp pellic Ré
REQUIP 5 mg cp pellic Ré
REQUIP LP 2 mg cp LP Ré
REQUIP LP 4 mg cp LP Ré
REQUIP LP 8 mg cp LP Ré
ROPINIROLE 0,25 mg cp pellic (Gpe REQUIP) GG
ROPINIROLE 0,25 mg cpr pell (Gpe ADARTREL) GG
ROPINIROLE 0,5 mg cp pell (Gpe ADARTREL) GG
ROPINIROLE 0,5 mg cp pellic (Gpe REQUIP) GG
ROPINIROLE 1 mg cp pellic (Gpe REQUIP) GG
ROPINIROLE 1 mg cp pellic (Grpe ADARTREL) GG
ROPINIROLE 2 mg cp LP GG
ROPINIROLE 2 mg cp pell (Grpe ADARTREL) GG
ROPINIROLE 2 mg cp pellic (Gpe REQUIP) GG
ROPINIROLE 4 mg cp LP GG
ROPINIROLE 5 mg cp pellic (Gpe REQUIP) GG
ROPINIROLE 8 mg cp LP GG

autres agonistes dopaminergiques

Les **autres agonistes dopaminergiques** sont administrés par voies injectable ou transdermique.

L'apomorphine s'administre par voie sous-cutanée et permet une correction rapide de la symptomatologie. Elle est administrée dans des cas sévères et dans le traitement des fluctuations (périodes de blocage impromptues, akinésie matinale prolongée). **Grade B**

La rotigotine, administrée par voie transdermique, est proposée en vue d'une stimulation dopaminergique continue et non pulsatile, dans la prise en charge précoce de la maladie de Parkinson, en monothérapie ou en association à la lévodopa au cours de l'évolution de la maladie, jusqu'aux stades avancés.

apomorphine

APOKINON 10 mg/ml sol inj SC
APOKINON 30 mg/3 ml (1 %) sol inj en stylo prérempli
APOKINON 5 mg/ml sol inj

rotigotine

NEUPRO 2 mg/24h disp transderm
NEUPRO 4 mg/24 h disp transderm
NEUPRO 6 mg/24 h disp transderm
NEUPRO 8 mg/24 h disp transderm

Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (ICOMT)

Les **inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (ICOMT)** sont un traitement adjuvant à la L-dopa au stade des fluctuations d'efficacité. En réduisant sa dégradation périphérique, ils améliorent sa biodisponibilité et prolongent son effet. Les principaux effets indésirables sont un syndrome diarrhéique et les dyskinésies. Ces dernières sont prévenues ou traitées par une réduction concomitante des posologies de L-dopa. En raison du risque d'insuffisance hépatique aiguë, l'utilisation de la tilcapone (selon son AMM) est restreinte au traitement des patients atteints de maladie de Parkinson idiopathique avec des fluctuations motrices répondant à la lévodopa, et qui n'ont pas répondu ou ont été intolérants à d'autres inhibiteurs de la COMT.

entacapone

COMTAN 200 mg cp pellic Ré
ENTACAPONE 200 mg cp pellic GG

tolcapone

TASMAR 100 mg cp pellic

Inhibiteurs de la MAO-B (IMAO-B)

Les **inhibiteurs de la mono-amine-oxydase-B (IMAO-B)**, rasagiline et sélégiline, réduisent la dégradation centrale et périphérique de la L-dopa. Ils peuvent être utilisés en monothérapie en début de maladie si la symptomatologie est peu gênante et ils sont adjoints à la L-dopa au stade des fluctuations. La tolérance est généralement bonne. Le principal effet indésirable est le risque de syndrome confusionnel. Comme tous les médicaments dopaminergiques, ils exposent à des troubles graves du comportement (dépendance aux jeux, comportements répétitifs, achats compulsifs, hypersexualité) favorisés par des doses élevées et par l'association de plusieurs dopaminergiques. La biodisponibilité de la sélégiline est améliorée par l'administration par voie sublinguale, permettant d'éviter l'effet de premier passage hépatique.

rasagiline

AZILECT 1 mg cp

sélégiline

DEPRENYL 5 mg cp séc Ré
SELEGILINE 5 mg cp GG

Médicaments non cités dans les références

Anticholinergiques

Les **anticholinergiques** sont moins utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson en raison d'un rapport efficacité/effets indésirables défavorable. Les effets indésirables sont la rétention urinaire, le glaucome aigu et un syndrome confusionnel. Ils peuvent être utilisés dans le traitement des syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques.

bipéridène

AKINETON LP 4 mg cp enr LP

trihexyphénidyle

ARTANE 0,4 % sol buv
ARTANE 10 mg/5 ml sol inj
ARTANE 2 mg cp
ARTANE 5 mg cp
PARKINANE LP 2 mg gél LP
PARKINANE LP 5 mg gél LP
TRIHEXY RICHARD 2 mg cp
TRIHEXY RICHARD 5 mg cp

tropatépine

LEPTICUR 10 mg cp

Amantadine

L'**amantadine** peut être utilisée chez les patients traités par lévodopa et ayant des dyskinésies. Son mécanisme d'action est mal connu. Elle a une place limitée dans l'arsenal thérapeutique actuel de la maladie de Parkinson et des syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques, en raison de son faible niveau de preuve d'efficacité (synthèse d'avis de la commission de la transparence, HAS, mai 2013).

amantadine

AMANTADIN AL 100 mg cp pellic (remplace MANTADIX 100 mg caps, en rupture de stock)
MANTADIX 100 mg caps

Traitements non médicamenteux cités dans les références

Exercices physiques

Au stade initial de la maladie, le maintien des activités et la pratique régulière d'exercices physiques (en particulier assouplissement, étirement, respiration, équilibre) sont recommandés.

À un stade plus avancé, la kinésithérapie vise à solliciter la motricité volontaire (la motricité automatique étant altérée) : préparation mentale, concentration sur la tâche, décomposition des gestes complexes en séquences.

Au stade des fluctuations :

- en phase de bonne correction symptomatique (*on*), même travail que précédemment ;
- en phase de symptomatologie parkinsonienne (*off*), travail sur la gestion des inconforts et des insécurités rencontrés dans la vie quotidienne (transferts, retournement dans un lit, contrôle des chutes, mise en évidence des possibilités résiduelles d'autonomie).

La kinésithérapie est utile pour travailler l'équilibre, de façon préventive, et traiter les troubles ostéoarticulaires souvent présents.

Au stade évolué, des manœuvres de *nursing* seront nécessaires en prévention des complications du décubitus. Lire Rééducation : Parkinson (maladie de).

Orthophonie Grade C

Elle est indiquée en cas de dysarthrie parkinsonienne. Elle vise à favoriser le contrôle volontaire (le contrôle automatique du langage est défaillant) et à améliorer la respiration. Des techniques spécifiques respiratoires et laryngées ont été proposées, en particulier la méthode de Lee-Siverman (focalisée sur un seul paramètre, la phonation).

Soutien psychologique

Il est utile en cas d'anxiété et de syndrome dépressif, souvent présents chez les patients.

Traitement chirurgical

Il consiste en l'application d'une stimulation électrique continue dans les noyaux subthalamiques grâce à des électrodes implantées par chirurgie. Ce traitement est très efficace dans les formes dopaminergiques pures insuffisamment contrôlées par le traitement médicamenteux. En fait, il concerne un petit nombre de patients, la majorité gardant un contrôle satisfaisant par le seul traitement médicamenteux ou, surtout, développant assez rapidement des signes non dopaminergiques (altération cognitive, troubles de l'équilibre) qui contre-indiquent ce type de traitement.

Références

« Maladie de Parkinson », Guide du parcours de soins, HAS, juin 2014.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcou...

« Syndrome parkinsonien dégénératif ou secondaire non réversible », Guide ALD n° 16, HAS, avril 2007.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_546218/ald-n-16-guide-medecin-sur-le-synd...

« La maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques », HAS, mars 2000.
http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_267084

« Parkinson's Disease, Diagnosis an Management in Primary and Secondary Care », NICE Clinical Guideline, n° 35, juin 2006.
http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10984/30088/30088.pdf

Mise à jour de la Reco : 16/10/2015
Mise à jour des listes de médicaments : 15/12/2015

Sclérose en plaques

La maladie

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique et évolutive du système nerveux central.

Physiopathologie

L'interaction de facteurs génétiques et environnementaux est probablement à l'origine d'une réaction auto-immune faisant intervenir des lymphocytes T CD4+ helpers activés, qui libèrent des cytokines pro-inflammatoires dans le SNC. Il en résulte une destruction de la gaine de myéline (atteinte de la conduction nerveuse) ou de l'oligodendrocyte (cellule synthétisant la myéline), puis de l'axone (atteinte irréversible conduisant au handicap neurologique). Ce processus peut toucher le nerf optique, les voies sensitives, pyramidales, cérébelleuses, vestibulaires et oculomotrices.

Epidémiologie

70 000 à 90 000 personnes sont atteintes de SEP en France. L'incidence annuelle de la maladie est de 4 à 6 pour 100 000 habitants.

Complications

La SEP est la première cause de handicap non traumatique du sujet jeune. Elle est à l'origine de déficits moteur et sensitifs, de troubles de l'équilibre, de douleurs, de troubles vésicosphinctériens et sexuels, visuels et cognitifs. Les complications les plus fréquentes sont orthopédiques, sphinctériennes (vessie neurologique) ou de décubitus (troubles circulatoires et trophiques). Le retentissement de la SEP sur la vie familiale et professionnelle est souvent majeur.

Diagnostic

La sclérose en plaques (SEP) débute le plus souvent entre 20 et 40 ans et touche plus les femmes que les hommes (ratio 3/2). Les signes cliniques initiaux sont polymorphes : fatigue, douleurs, déficit moteur ou sensitif, baisse de l'acuité visuelle, vertiges, troubles vésicosphinctériens, etc. L'IRM encéphalique et médullaire avec injection de gadolinium recherche des foyers de démyélinisation (hypersignal en T2). La ponction lombaire (à la recherche d'une inflammation) et l'étude des potentiels évoqués (à la recherche d'une atteinte des voies visuelles, auditives ou somesthésiques), complètent, si nécessaire, le bilan initial.

Il n'y a pas de marqueur diagnostique spécifique. Le diagnostic s'appuie sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Trois paramètres permettent de poser le diagnostic : le nombre de poussées (dissémination temporelle), de lésions (dissémination spatiale) et l'existence d'une inflammation du système nerveux central (SNC). Ces paramètres constituent les critères diagnostiques de McDonald (révisés en 2005).

Bien que révisés en 2010, les critères de 2005 restent utilisés et sont la base de la plupart des libellés d'AMM.

Critères de McDonald révisés en 2005

Tableau clinique	Éléments requis pour le diagnostic
2 poussées ou plus + signes cliniques en faveur de 2 lésions ou plus	Aucun autre élément
2 poussées ou plus + signes cliniques en faveur d'une lésion	Dissémination spatiale démontrée par l'IRM(1) ou par 2 lésions IRM(1) ou plus évocatrices de SEP avec LCR positif ou Attente d'une 2e poussée dans une localisation différente de la 1re
1 poussée + signes cliniques en faveur de 2 lésions ou plus	Dissémination temporelle démontrée par l'IRM(1) ou par une 2e poussée
1 poussée + signes cliniques en faveur d'une lésion	Dissémination spatiale démontrée par l'IRM ou 2 lésions IRM(1) ou plus évocatrices de SEP et LCR positif et Dissémination temporelle démontrée par IRM(1) ou une 2e poussée
Progression neurologique insidieuse évocatrice de SEP	Progression continue pendant 1 an + 2 des éléments suivants : a) IRM cérébrale positive (9 lésions T2 ou 4 lésions T2 ou plus avec potentiels évoqués visuels positifs) b) IRM médullaire positive (2 lésions focales T2) c) LCR positif

(1) Selon les critères de Barkhof et coll., Tintoret et coll.

Critères de McDonald révisés en 2010*

Les critères de McDonald révisés en 2010, ou critères de Swanton, sont moins exigeants que ceux de 2005 sur le nombre de lésions nécessaires à l'IRM pour poser le diagnostic. De fait, ils sont plus dépendants de l'expérience du radiologue.

Il permettent un diagnostic de SEP plus précoce, sur la base d'un syndrome clinique isolé.

Ces critères, bien que validés, sont encore peu utilisés.

Tableau clinique	Éléments requis pour le diagnostic
2 poussées ou plus + signes cliniques objectifs évidents en faveur de 2 lésions ou plus, ou signes cliniques en faveur d'une lésion avec poussée antérieure évidente	Aucun autre élément
2 poussées ou plus	Dissémination spatiale démontrée par : 1 lésion T2 ou plus dans au moins 2 des 4 régions suivantes : périventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle, médullaire ou

+ signes cliniques en faveur d'une lésion	Attente d'une nouvelle poussée avec signes cliniques supplémentaires impliquant un site différent d'atteinte du SNC
1 poussée + signes cliniques en faveur de 2 lésions ou plus	Dissémination temporelle démontrée par : Présence simultanée de lésions réhaussées ou non par le gadolinium à tout moment ou Présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou lésion(s) réhaussée(s) par le gadolinium dans une IRM de suivi indépendamment de sa date de réalisation par rapport à une IRM de référence ou Attente d'une nouvelle poussée clinique
1 poussée + signes cliniques en faveur d'une lésion (syndrome clinique isolé)	Dissémination temporelle et spatiale démontrée par : pour la dissémination spatiale : 1 lésion T2 ou plus dans au moins 2 des 4 régions suivantes : périventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle, médullaire, ou attente d'une nouvelle poussée avec signes cliniques supplémentaires impliquant un site différent d'atteinte du SNC ; pour la dissémination temporelle : présence simultanée de lésions réhaussées ou non par le gadolinium à tout moment ou présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou lésion(s) réhaussée(s) par le gadolinium dans une IRM de suivi, indépendamment de sa date de réalisation par rapport à une IRM de référence ou attente d'une nouvelle poussée clinique
Progression neurologique insidieuse évocatrice de SEP primitivement progressive (PP)	Progression d'une atteinte sur un an (prospectivement ou rétrospectivement déterminée) + 2 des 3 critères suivants : dissémination spatiale évidente basée sur 1 lésion T2 ou plus dans les régions caractéristiques de SEP (périventriculaire, juxtacorticale, soustentorielle) ; dissémination spatiale évidente au niveau médullaire basée sur 2 lésions T2 ou plus dans la moelle ; LCR positif (bandes oligoclonales à l'isoélectrofocalisation et/ou élévation de l'index IgG)

* « Revisions MS Diagnosis », Polman C.H. *et al.*, *Annals of Neurology*, 2010.

Il existe 3 formes de SEP. La forme récurrente-rémittente (SEP-RR), la plus fréquente (85 % des cas), se caractérise par la survenue de poussées qui régressent plus ou moins complètement. Cinquante pour cent des SEP-RR évoluent après environ 10 ans vers une forme secondairement progressive (SEP-SP), avec une progression plus ou moins rapide du handicap associée ou non à des poussées surajoutées. La forme progressive primaire (SEP-PP) est caractérisée par cette évolution d'emblée. Elle concerne 15 % des patients.

Quels patients traiter ?

Tous les patients atteints d'une SEP doivent bénéficier d'une prise en charge adaptée aux stades de la maladie.

Objectifs de la prise en charge

Réduction de la fréquence, de l'intensité et de la durée des poussées.

Ralentissement de la progression de la maladie.

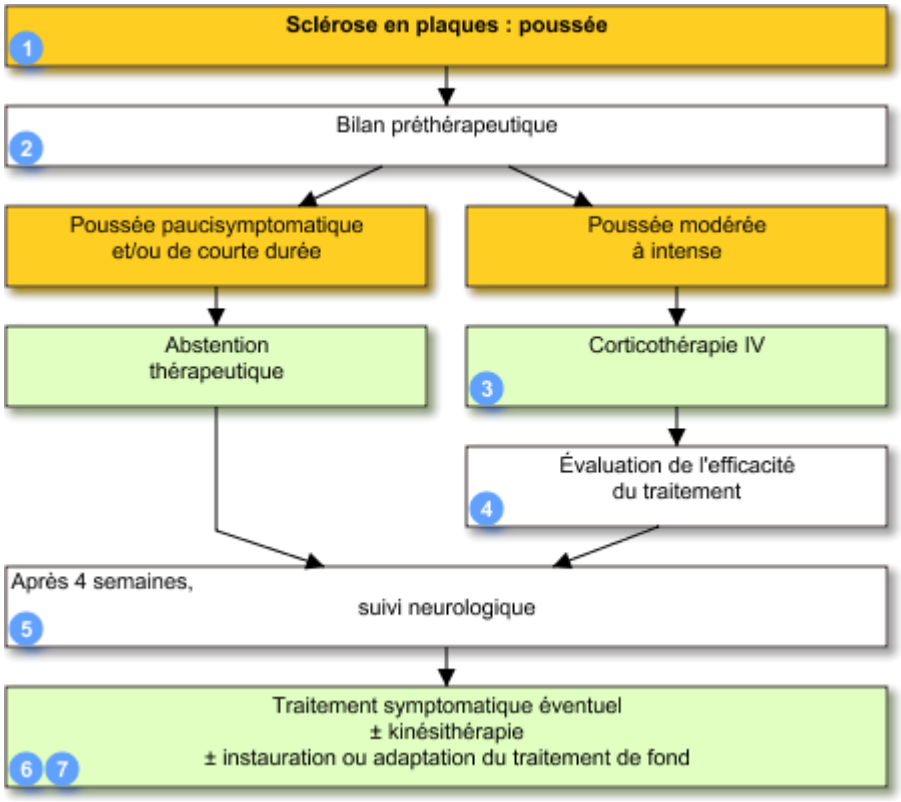
Traitement des symptômes.

Prévention des complications liées au handicap.

Soutien et accompagnement social des patients et de leurs aidants.

Prise en charge

Poussée de SEP



Poussée de SEP

Elle est définie par l'apparition, la réapparition ou l'aggravation de symptômes neurologiques ou de douleurs, persistant plus de 24 heures et distants de plus d'un mois de la dernière poussée.

Bilan préthérapeutique

La recherche et le traitement d'un foyer infectieux intercurrent, risquant d'aggraver la poussée et susceptible de s'aggraver avec la corticothérapie, est systématique.

Corticothérapie IV

L'intérêt des glucocorticoïdes IV en bolus en cas de poussée est consensuel. La méthylprednisolone intraveineuse, à la dose de 1 g par jour pendant 3 à 5 jours, permet de réduire la durée et l'intensité des poussées. Le relais *per os* n'est pas validé par des essais cliniques.

Les corticoïdes n'ont pas démontré leur intérêt dans la prévention des poussées, ni leur influence sur le pronostic à moyen et à long termes.

En cas d'administration IV impossible, les corticoïdes peuvent être pris *per os*, sur une durée équivalente.

Évaluation du traitement

Les premiers effets du traitement par glucocorticoïdes sont classiquement ressentis après 8 à 10 jours. La récupération peut prendre plusieurs semaines.

Suivi neurologique

Il s'effectue habituellement à 4 semaines du traitement. Il permet d'évaluer les symptômes résiduels ou les séquelles pouvant bénéficier de traitements symptomatiques, médicamenteux ou non.

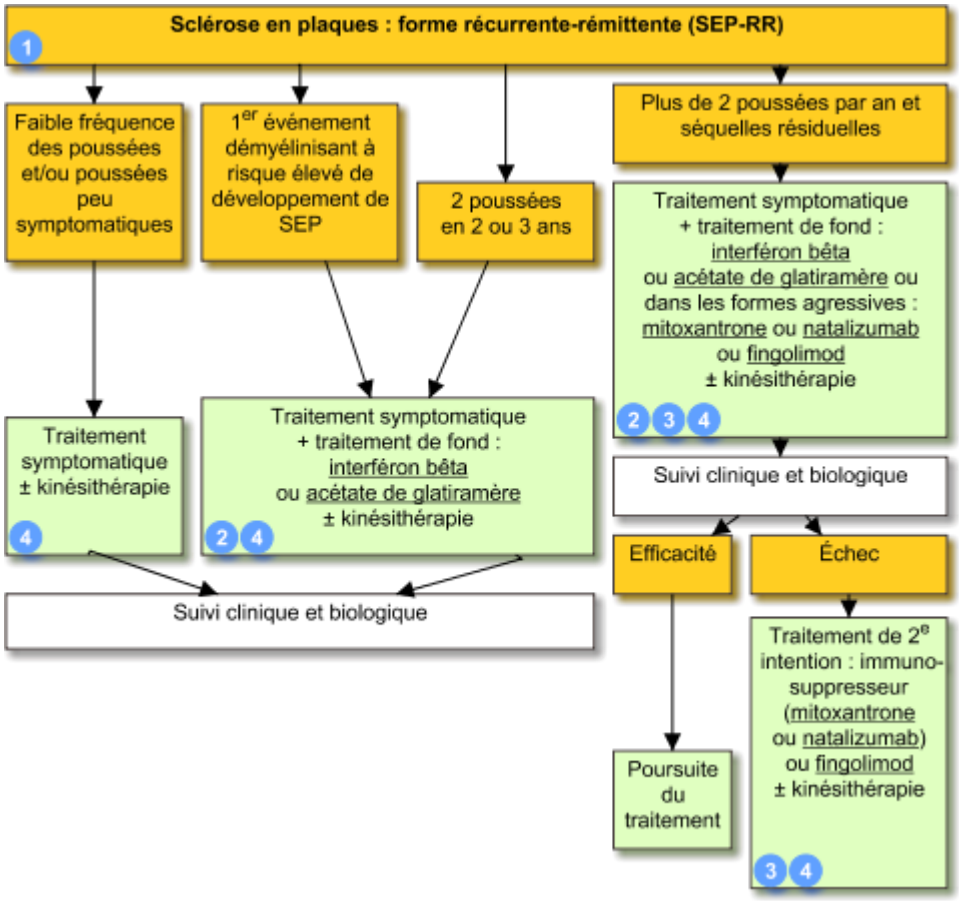
Kinésithérapie

Elle est passive lors de la poussée de SEP : lutte contre une éventuelle spasticité et contre les pathologies d'immobilisation.

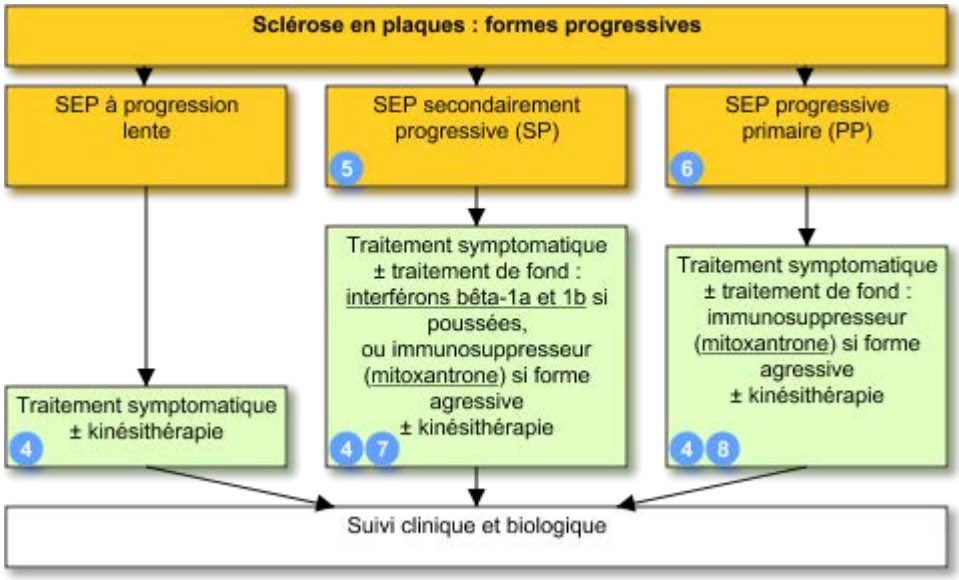
Traitement symptomatique

La prise en charge des différentes manifestations de la SEP est nécessaire : traitement de la fatigue, de la douleur, des troubles anxiodépressifs, des tremblements et mouvements anormaux, de la spasticité, des troubles vésicosphinctériens (voir Cas particuliers).

SEP récurrente-rémittente (SEP-RR)



Formes progressives de SEP



SEP récurrente-rémittente (SEP-RR)

Définie par des poussées bien individualisées, avec ou sans séquelles, sans progression du handicap entre les poussées.

Traitement de fond de 1re intention

Les interférons bêta-1a et bêta-1b, ainsi que l'acétate de glatiramère, ont une AMM en 1re intention chez des patients ambulatoires ayant fait 2 poussées en 2 ou 3 ans. Tous ces médicaments (sauf le peginterféron) sont également indiqués après un 1er événement démyélinisant considéré à haut risque de développement d'une SEP. Le choix est guidé par les modalités d'administration (IM ou SC) et les effets indésirables.

Un changement de molécule est envisageable en cas d'intolérance, de non-diminution ou d'augmentation de la fréquence des poussées. La durée de traitement n'est pas définie. Il est poursuivi tant qu'il permet un contrôle clinique et radiologique de la maladie et qu'il est bien toléré.

Traitement immunosuppresseur

Il est utilisé en cas d'échec aux interférons ou à l'acétate de glatiramère, ou en 1re intention dans les formes agressives d'emblée. Mitoxantrone et natalizumab sont réservés à l'usage hospitalier et ne peuvent être prescrits que par un neurologue en raison des risques liés à leur usage (toxicités hématologique et cardiaque pour la mitoxantrone, risques infectieux et allergique pour le natalizumab). Le fingolimod est également

disponible, sur prescription par un neurologue. Le cyclophosphamide est parfois utilisé hors AMM.

Kinésithérapie

Elle a pour objectifs de maintenir le plus longtemps possible l'autonomie du patient, puis de prévenir les complications liées à l'immobilisation. En l'absence de handicap, elle permet de limiter la spasticité et ses complications (attitude vicieuse, etc.), de travailler la marche, la posture, l'équilibre, et de réaliser un renforcement musculaire doux. Lors des poussées sévères, au décours du traitement médicamenteux, elle aide à la récupération. Lors de l'installation du handicap, elle nécessite des aides techniques adaptées et un aménagement de l'environnement privé et professionnel. En cas de troubles cognitifs et de déglutition, une rééducation orthophonique peut aussi être proposée, ainsi qu'une rééducation respiratoire à un stade avancé. Une rééducation périnéale ou anale est aussi utile pour diminuer les troubles sphinctériens. Lire Rééducation : Sclérose en plaques.

SEP secondairement progressive (SEP-SP)

Elle apparaît après une phase rémittente initiale de 5 à 20 ans chez 50 % des patients. Elle est définie par une progression, avec ou sans poussées.

SEP progressive primaire (SEP-PP)

Elle est d'emblée progressive chez 10 à 15 % des patients, avec ou sans poussées, souvent sous forme de myélopathie ou d'ataxie cérébelleuse d'aggravation insidieuse.

Traitement de fond de la SEP-SP

Les IFN bêta (sauf le peginterféron) sont indiqués dans la SEP-SP avec poussées. La mitoxantrone ou le cyclophosphamide (hors AMM) peuvent être utilisés dans les formes agressives.

Traitement de fond de la SEP-PP

Immunosuppresseurs pour les formes évoluant rapidement : mitoxantrone ou cyclophosphamide (hors AMM).

Cas particuliers

Parallèlement au traitement des poussées et aux éventuels traitements de fond, une prise en charge symptomatique des différentes manifestations de la SEP est nécessaire à tous les stades de la maladie.

Sclérose en plaques et fatigue

C'est un symptôme fréquent, très différent de la fatigue ressentie avant la maladie et indépendant de la forme clinique. Devant une fatigue aiguë, concomitante à une poussée, le traitement est celui de la poussée. La fatigue chronique ne contre-indique ni la kinésithérapie, ni l'effort physique, mais elle peut être améliorée par le fractionnement des efforts et l'adaptation du rythme de vie. La fampridine a une AMM pour améliorer la capacité de marche chez les patients présentant un handicap à la marche. Elle peut être utilisée en cas de fatigabilité à la marche. L'amantadine est parfois utilisée (hors AMM), ainsi que la L. carnitine (hors AMM). Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine n'ont leur place qu'en cas de troubles dépressifs associés.

Sclérose en plaques et douleur

Sa prise en charge dépend du mécanisme en cause (douleurs neuropathiques, algies rebelles, douleurs de type cordonnal postérieur ou spinothalamique, liées à la spasticité, aux troubles posturaux, aux escarres, etc.). Les antidépresseurs tricycliques sont utilisés dans les douleurs neuropathiques ou cordonales postérieures. Ils auraient montré une efficacité antalgique, y compris à de petites doses. Les antiépileptiques agiraient sur les névralgies aiguës et les douleurs chroniques neuropathiques et cordonales postérieures.

Sclérose en plaques et troubles anxiodépressifs

Une psychothérapie et/ou une relaxation peuvent être proposées, en association avec un traitement antidépresseur si besoin.

Sclérose en plaques, tremblements et mouvements anormaux

Différents traitements sont utilisés, hors AMM : clonazépam, primidone, isoniazide, propranolol (seules les spécialités dosées à 40 mg de propranolol disposent d'une AMM dans le tremblement).

Sclérose en plaques et spasticité

Elle est à respecter si elle est discrète car elle peut en partie compenser la gêne fonctionnelle liée au déficit moteur. Plus marquée, elle peut majorer une incapacité motrice et provoquer des douleurs et une perte d'autonomie. Les traitements *per os* d'une spasticité diffuse sont le baclofène, le dantrolène, les benzodiazépines (hors AMM, pouvant entraîner une aggravation du déficit moteur), la gabapentine (hors AMM) ou, en cas d'inefficacité, la tinazidine (Sirdalud), qui fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU de cohorte). En cas de spasticité permanente et rebelle rendant difficile la rééducation et le *nursing* : le baclofène peut être administré par voie intrathécale, par pompe SC. En cas de spasticité focale avec retentissement fonctionnel : la toxine botulique par voie IM est parfois utilisée.

Lire Spasticité.

Sclérose en plaques et troubles vésicosphinctériens

En l'absence de résidu postmictionnel, différents traitements peuvent être proposés : anticholinergiques oraux (traitement de 1re intention de l'hyperactivité vésicale), chlorure de trospium, flavoxate, oxybutinine, éventuellement imipraminiques (AMM pour énurésie nocturne de l'enfant). En présence d'un résidu : alphabloquants (hors AMM), toxine botulinique dans le sphincter strié, auto ou hétérosondage intermittent.

Évaluation et principes de prise en charge

Critères de McDonald

Bien que révisés en 2010, les critères de 2005 restent utilisés et sont la base de la plupart des libellés d'AMM.

Critères de McDonald révisés en 2005

Tableau clinique	Éléments requis pour le diagnostic
2 poussées ou plus + signes cliniques en faveur de 2 lésions ou plus	Aucun autre élément
2 poussées ou plus + signes cliniques en faveur d'une lésion	Dissémination spatiale démontrée par l'IRM(1) ou par 2 lésions IRM(1) ou plus évocatrices de SEP avec LCR positif ou Attente d'une 2e poussée dans une localisation différente de la 1re
1 poussée + signes cliniques en faveur de 2 lésions ou plus	Dissémination temporelle démontrée par l'IRM(1) ou par une 2e poussée
1 poussée + signes cliniques en faveur d'une lésion	Dissémination spatiale démontrée par l'IRM ou 2 lésions IRM(1) ou plus évocatrices de SEP et LCR positif et Dissémination temporelle démontrée par IRM(1) ou une 2e poussée
Progression neurologique insidieuse évocatrice de SEP	Progression continue pendant 1 an + 2 des éléments suivants : a) IRM cérébrale positive (9 lésions T2 ou 4 lésions T2 ou plus avec potentiels évoqués visuels positifs) b) IRM médullaire positive (2 lésions focales T2) c) LCR positif

(1) Selon les critères de Barkhof et coll., Tintoret et coll.

Critères de McDonald révisés en 2010*

Les critères de McDonald révisés en 2010, ou critères de Swanton, sont moins exigeants que ceux de 2005 sur le nombre de lésions nécessaires à l'IRM pour poser le diagnostic. De fait, ils sont plus dépendants de l'expérience du radiologue.

Il permettent un diagnostic de SEP plus précoce, sur la base d'un syndrome clinique isolé.

Ces critères, bien que validés, sont encore peu utilisés.

Tableau clinique	Éléments requis pour le diagnostic
2 poussées ou plus + signes cliniques objectifs évidents en faveur de 2 lésions ou plus, ou signes cliniques en faveur d'une lésion avec poussée antérieure évidente	Aucun autre élément
2 poussées ou plus + signes cliniques en faveur d'une lésion	Dissémination spatiale démontrée par : 1 lésion T2 ou plus dans au moins 2 des 4 régions suivantes : périventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle, médullaire ou Attente d'une nouvelle poussée avec signes cliniques supplémentaires impliquant un site différent d'atteinte du SNC
1 poussée + signes cliniques en faveur de 2 lésions ou plus	Dissémination temporelle démontrée par : Présence simultanée de lésions réhaussées ou non par le gadolinium à tout moment ou Présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou lésion(s) réhaussée(s) par le gadolinium dans une IRM de suivi indépendamment de sa date de réalisation par rapport à une IRM de référence ou Attente d'une nouvelle poussée clinique
1 poussée + signes cliniques en faveur d'une lésion (syndrome clinique isolé)	Dissémination temporelle et spatiale démontrée par : pour la dissémination spatiale : 1 lésion T2 ou plus dans au moins 2 des 4 régions suivantes : périventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle, médullaire, ou attente d'une nouvelle poussée avec signes cliniques supplémentaires impliquant un site différent d'atteinte du SNC ; pour la dissémination temporelle : présence simultanée de lésions réhaussées ou non par le gadolinium à tout moment ou présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou lésion(s) réhaussée(s) par le gadolinium dans une IRM de suivi, indépendamment de sa date de réalisation par rapport à une IRM de référence ou attente d'une nouvelle poussée clinique
Progression neurologique insidieuse évocatrice de SEP primitivement progressive (PP)	Progression d'une atteinte sur un an (prospectivement ou rétrospectivement déterminée) + 2 des 3 critères suivants : dissémination spatiale évidente basée sur 1 lésion T2 ou plus dans les régions caractéristiques de SEP (périventriculaire, juxtacorticale, soustentorielle) ; dissémination spatiale évidente au niveau médullaire basée sur 2 lésions T2 ou plus dans la moelle ; LCR positif (bandes oligoclonales à l'isoélectrofocalisation et/ou élévation de l'index IgG)

* « Revisions MS Diagnosis », Polman C.H. *et al.*, *Annals of Neurology*, 2010.

Principes de prise en charge

La SEP nécessite une prise en charge pluridisciplinaire bien coordonnée entre les différents intervenants.

La prescription initiale et le renouvellement du traitement appartiennent au neurologue, qui suit également l'évolution de la maladie et évalue l'efficacité des traitements.

Le médecin généraliste est chargé de la surveillance du traitement, du suivi des effets indésirables et du dépistage des complications (attitude vicieuse liée à la spasticité, complication d'une vessie neurologique, etc.). Il prescrit également les traitements symptomatiques, conjointement

avec le neurologue.

Le médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR), connaissant les spécificités de la maladie, prend en charge la rééducation fonctionnelle, en coordination avec le kinésithérapeute, l'ergothérapeute, l'orthophoniste et le podologue. Lire Rééducation : Sclérose en plaques. Un psychologue clinicien, spécifiquement formé, prend en charge le soutien psychologique. Des infirmiers interviennent pour la réalisation des actes de soins.

Conseils aux patients

Le patient et son entourage doivent recevoir, dès l'annonce du diagnostic, une information claire et intelligible sur la maladie et les traitements disponibles, les effets indésirables possibles, la planification des examens de routine ou de dépistage de complications éventuelles et leurs résultats. Des programmes d'éducation thérapeutique se développent dans ce but au sein des réseaux SEP, des consultations pluridisciplinaires SEP, des cliniques de la SEP et des services de neurologie.

Le retentissement prévisible de la maladie sur la vie personnelle, familiale et socioprofessionnelle doit être anticipé.

Différentes techniques peuvent être enseignées : autorééducation, renforcement musculaire, injections, sondages, etc.

Traitements

Médicaments cités dans les références

Glucocorticoïdes par voie IV

Les **glucocorticoïdes par voie IV** utilisés à fortes doses pour traiter les poussées sont le plus souvent bien tolérés. Les effets indésirables les plus fréquents sont : rétention hydrosodée, hypokaliémie, ulcères gastroduodénaux, euphorie, excitation, insomnie ou asthénie et rougeur du visage. Avant chaque perfusion, un électrocardiogramme est pratiqué en raison du risque de survenue de tachycardie et, exceptionnellement, de troubles du rythme cardiaque.

méthylprednisolone

METHYLPREDNISOLONE MYLAN 1 g pdre p sol inj IV
METHYLPREDNISOLONE MYLAN 500 mg pdre p sol inj
SOLUMEDROL 1 g pdre/solv p sol inj
SOLUMEDROL 500 mg pdre p sol inj

Interférons bêta (IFN bêta)

Les **interférons bêta (IFN bêta)** sont des molécules de la famille des cytokines, normalement présentes dans l'organisme, et dont l'action consiste à moduler la réponse inflammatoire dans le système nerveux central. La pégylation est un procédé chimique qui consiste à fixer l'interféron sur du polyéthylène glycol. En augmentant la durée d'élimination du produit, cette pégylation permet de diminuer la fréquences des injections (1 injection toutes les deux semaines). Des études multicentriques de bon niveau ont démontré que les interférons bêta-1a et bêta-1b diminuent de 30 % la fréquence des poussées, réduisent de 50 à 70 % le nombre de lésions à l'IRM et retardent de quelques mois la progression du handicap moteur chez les patients atteints de SEP-RR. L'IFN bêta-1a et l'IFN bêta-1b sont des traitements de fond de la SEP-RR. Ils s'administrent, selon les médicaments, par voie IM ou SC, une à plusieurs fois par semaine. Ils sont donc indiqués :

- chez des patients ambulatoires ayant fait 2 poussées en 2 ou 3 ans ;
- après un 1er événement démyélinisant ayant nécessité un traitement par corticoïdes par voie intraveineuse et considéré à haut risque de développement d'une SEP et après avoir écarté les autres diagnostics (tous sauf le peginterféron) ;
- chez les patients présentant une forme secondairement progressive avec persistance de poussées (tous sauf Avonex et peginterféron).

Syndrome pseudo-grippal postinjection, rougeurs ou ecchymoses au point d'injection (rarement nécrose cutanée), fatigue, céphalées, leucopénie, thrombopénie ou cytolyse hépatique peuvent survenir, souvent transitoirement, en début de traitement. La surveillance de l'hémogramme et des transaminases est nécessaire tous les mois pendant les 3 premiers mois, puis tous les 6 mois. Des microangiopathies thrombotiques (purpura thrombotique/thrombocytopénique ou syndrome hémolytique et urémique) et des syndromes néphrotiques ayant été rapportés après plusieurs semaines de traitement par interféron bêta, il est recommandé de surveiller régulièrement la fonction rénale et les signes cliniques évocateurs de ces pathologies (ANSM, septembre 2014). L'initiation de ces traitements est contre-indiquée pendant la grossesse. Les autres contre-indications sont la dépression sévère avec idées suicidaires et l'hypersensibilité au médicament. Les interférons doivent être utilisés avec précaution chez les patients épileptiques. Il s'agit de médicaments d'exception qui doivent être initiés et surveillés par un neurologue.

interféron bêta-1a

AVONEX 30 µg/0,5 ml sol inj
AVONEX 30 µg/0,5 ml sol inj en stylo prérempli
REBIF 22 µg sol inj en seringue préremplie
REBIF 22 µg sol inj en stylo prérempli
REBIF 22 µg/0,5 ml sol inj en cartouche
REBIF 44 µg sol inj en seringue préremplie
REBIF 44 µg sol inj en stylo prérempli
REBIF 44 µg/0,5 ml sol inj en cartouche
REBIF 8,8 µg/22 µg sol inj en seringue préremplie
REBIF 8,8 µg/22 µg sol inj en stylo prérempli

interféron bêta-1b

BETAFERON 250 µg/ml pdre/solv p sol inj solv ser adap fl
EXTAVIA 250 µg/ml pdre/solv p sol inj

peginterféron bêta-1a

PLEGRIDY 125 µg sol inj en stylo prérempli
PLEGRIDY 63 µg+94 µg sol inj en stylo prérempli

Glatiramère

Le **glatiramère** est indiqué dans la réduction de la fréquence des poussées chez les patients ambulatoires (pouvant marcher seuls) atteints de

SEP-RR caractérisée par au moins 2 poussées récurrentes de troubles neurologiques au cours des 2 années précédentes. Il a également obtenu une AMM chez les patients ayant présenté un 1er événement démyélinisant, et qui sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie. Il représente un traitement de choix pour des patients présentant une intolérance majeure aux interférons ou des contre-indications à ces médicaments. Hormis de rares réactions allergiques, il peut exister quelques indurations aux points d'injection et des adénopathies. Ce médicament s'administre une fois par jour par voie SC. L'utilisation du glatiramère est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement. Il s'agit d'un médicament d'exception qui ne peut être prescrit que par un spécialiste en neurologie.

glatiramère

COPAXONE 20 mg/ml sol inj en seringue préremplie

Mitoxantrone

La **mitoxantrone** est indiquée dans le traitement de 2e intention des formes agressives de sclérose en plaques de type récurrente-rémittente ou secondairement progressive.

poso Ce médicament est administré en perfusion pendant 6 mois à la dose de 12 mg/m^2 IV 1 fois par mois, sans dépasser 20 mg par perfusion par mois (soit au maximum 6 perfusions au total), avec une dose maximale cumulée limitée à 72 mg/m^2 et une dose totale cumulée de 120 mg.

La mitoxantrone paraît réduire notablement la fréquence des poussées, la progression du handicap et le nombre des lésions à l'IRM. Son efficacité à moyen et à long termes n'est pas connue. Ce médicament ne doit être utilisé qu'après évaluation du bénéfice/risque, et notamment du risque hématologique (leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie et à long terme leucémie myéloïde aiguë) et cardiaque (troubles du rythme auriculaire et/ou ventriculaire, myocardite et insuffisance cardiaque à long terme par altération du tissu myocardique). Avant de débuter le traitement, il est nécessaire d'éliminer un foyer infectieux, d'entreprendre une surveillance cardiaque incluant ECG et échographie cardiaque systématiques, de débuter une contraception (médicament contre-indiqué pendant la grossesse), et de contrôler les bêta-HCG (au cours du traitement également, en cas de doute sur une grossesse). La toxicité hématologique et cardiaque impose une surveillance de l'hémogramme chaque mois pendant le traitement, puis au minimum tous les 3 mois pendant 5 ans, et une échographie systématique tous les ans pendant 5 ans, à compléter en cas d'anomalie par une scintigraphie cardiaque avec mesure de la fraction d'éjection systolique (FEVG) au minimum en début et fin de traitement. Les effets indésirables du traitement sont à type de nausées, alopécie, fatigue, aménorrhée, leuconeutropénie, thrombopénie, cardiopathie et leucémie. Un cahier de surveillance avec recueil national des données de tolérance est obligatoire dans le cadre de sa prescription. Ce médicament, réservé à l'usage hospitalier, ne peut être prescrit que par un neurologue.

mitoxantrone

ELSEP 2 mg/ml sol diluer p perf

Natalizumab

Le **natalizumab** dispose d'une AMM en monothérapie limitée aux patients présentant une forme très active et n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta, ou une forme rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide définie par 2 poussées invalidantes et plus au cours d'une année. En comparaison avec un placebo, le natalizumab en monothérapie réduit les poussées, le nombre de nouvelles lésions et la progression du handicap.

Le natalizumab est contre-indiqué en cas d'infections opportunistes, de pathologies néoplasiques évolutives, et en association avec d'autres immunomodulateurs ou immunosuppresseurs. Son administration doit être discutée au cas par cas chez les patients ayant reçu précédemment un traitement immunosuppresseur. Le natalizumab ne doit pas être administré pendant la grossesse ou l'allaitement.

Avant l'instauration du traitement, il convient de réaliser une IRM dans les 3 mois précédant, et de s'assurer de l'absence d'immunodépression, de tuberculose latente ou évolutive et d'attendre au moins 6 mois en cas de traitement immunosuppresseur antérieur.

La prescription de natalizumab s'accompagne de l'obligation de délivrer aux patients une carte d'alerte expliquant le risque infectieux, en particulier de leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP), pouvant entraîner un handicap sévère ou le décès.

poso Le natalizumab est administré en perfusion d'une heure toutes les 4 semaines, sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion et l'heure qui suit (risque allergique).

Les patients ayant reçu du natalizumab pendant une période courte (1-2 perfusions), suivie d'une période prolongée sans traitement (3 mois ou plus), sont les plus à risque d'une réaction d'hypersensibilité lors de la réintroduction.

Ses effets indésirables sont des manifestations allergiques (urticaire ou choc anaphylactique), des céphalées, vertiges, nausées, vomissements, douleurs articulaires, fatigue, fièvre. Le risque de survenue de cancer, notamment de lymphome, est à prendre en compte. Des cas de LEMP ont été rapportés (taux de notification 1/1 000 patients traités pendant au moins 2 ans), dont les premiers symptômes peuvent être difficiles à différencier de ceux d'une poussée de SEP. En cas de suspicion de LEMP ou de toute infection opportuniste, le traitement devra être suspendu tant que le diagnostic n'aura pas été exclu. Le risque de LEMP augmentant avec la notion de prise antérieure d'immunosuppresseurs et avec la durée du traitement, particulièrement après 2 ans, le rapport bénéfice/risque de ce médicament doit être réévalué après 2 ans et le traitement peut être poursuivi si le patient l'accepte. Une IRM doit être réalisée annuellement. Le risque de LEMP étant accru chez les patients ayant des anticorps antivirus JC positifs (traduisant l'exposition à ce virus à ADN de la famille des polyomavirus dans le passé), l'ANSM recommande de faire une sérologie antivirus JC par test Elisa avant l'initiation du traitement, puis chaque année, une sérologie positive devant conduire à réfléchir à la pertinence d'initier ou de poursuivre le traitement par le natalizumab (ANSM, décembre 2011).

Le natalizumab ne peut être prescrit que par un neurologue. Il est réservé à l'usage hospitalier.

natalizumab

TYSABRI 300 mg sol diluer p perf

Fingolimod

Le **fingolimod** est un immunosuppresseur administré par voie orale. Il dispose d'une AMM en monothérapie limitée aux patients présentant une forme très active de sclérose en plaques et n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta, ou une forme rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide définie par 2 poussées invalidantes et plus au cours d'une année. Selon la HAS, les données cliniques ne permettent pas de préciser la place du fingolimod dans la stratégie thérapeutique par rapport aux autres immunosuppresseurs (synthèse d'avis de la commission de transparence, juillet 2011).

poso La posologie est de 1 gélule de 0,5 mg par voie orale une fois par jour.

Le risque de bradyarythmie, incluant des blocs auriculoventriculaires (BAV), observé lors d'une 1re administration du médicament, nécessite que cette administration soit effectuée sous surveillance médicale étroite. Suite à la réévaluation du bénéfice/risque du fingolimod, l'Agence

européenne du médicament (EMA) a déconseillé son utilisation chez les patients présentant un BAV du second degré de type Mobitz II ou de degré supérieur, une maladie du sinus ou un bloc sino-auriculaire, un allongement significatif de l'intervalle QT, certaines pathologies cardiovasculaires, ainsi que chez les patients recevant certains antiarythmiques ou médicaments bradycardisants. Les recommandations concernant la surveillance de ce médicament pendant les 6 premières heures ont également été révisées. L'EMA recommande la réalisation d'un ECG et une mesure de la pression artérielle avant la première administration et 6 heures après, ainsi qu'une mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque toutes les heures pendant les 6 heures suivant la première dose (ANSM, mai 2012). De nouvelles données ont incité l'EMA à renforcer la surveillance cardiovasculaire du fingolimod en cas de réintroduction de ce médicament après une interruption du traitement, ainsi qu'après la 1re dose chez des patients ayant été traités pour corriger des symptômes de bradyarythmie lors de l'instauration du traitement. Dans ces cas, les mesures de surveillance sont identiques à celles pratiquées lors de la 1re administration du natalizumab (ANSM, décembre 2012). Les risques d'infection sévère (augmentant avec la durée du traitement), d'œdème maculaire et d'élévation des enzymes hépatiques justifient une surveillance particulière pendant le traitement. Deux cas de syndrome hémophagocytaire d'issue fatale ont été rapportés dans un contexte d'infection chez des patients traités par fingolimod. Un diagnostic précoce est important. Les signes et symptômes du syndrome hémophagocytaire sont : fièvre, asthénie, hépato-splénomégalie et adénopathies (parfois associés à une insuffisance hépatique ou une détresse respiratoire), cytopénie progressive, élévation significative de la ferritinémie, hypertriglycéridémie, hypofibrinémie, troubles de la coagulation, cytolyse hépatique et hyponatrémie (lettre aux professionnels de santé, ANSM, novembre 2013). Le Comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a rapporté un premier cas de leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP), asymptomatique, sans traitement antérieur par natalizumab ou par un autre traitement immunosuppresseur, chez un patient traité par fingolimod depuis 4 ans (ANSM, avril 2015).

Le fingolimod ne peut être prescrit que par un neurologue. Sa prescription initiale doit s'effectuer à l'hôpital.

fingolimod

GILENYA 0,5 mg gél

Antispastiques

Certains **antispastiques** ont une indication spécifique dans le traitement de la spasticité liée à la SEP. Il s'agit du baclofène, myorelaxant à action centrale, et du dantrolène, myorelaxant périphérique, à action directe sur les fibres musculaires striées. Lire Spasticité.

baclofène

BACLOFENE 0,05 mg/ml sol inj en amp GG
BACLOFENE 10 mg cp GG
BACLOFENE 10 mg/20 ml sol inj p perf en amp GG
BACLOFENE 10 mg/5 ml sol inj p perf en amp GG
LIORESAL 0,05 mg/1 ml sol inj intrathécale Ré
LIORESAL 10 mg cp séc Ré
LIORESAL 10 mg/20 ml sol inj p perf intrathécale Ré
LIORESAL 10 mg/5 ml sol inj p perf intrathécale Ré

dantrolène

DANTRIUM 100 mg gél
DANTRIUM 25 mg gél

Toxine botulinique de type A

La **toxine botulinique de type A** agit par blocage de la jonction neuromusculaire en inhibant la libération d'acétylcholine. Elle est indiquée dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients adultes atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel. L'injection se fait dans le détrusor. Les injections doivent être effectuées après un repérage anatomique précis, sous visualisation cystoscopique, en évitant le trigone.

Seul un médicament à base de toxine botulinique de type A dispose de l'AMM dans cette indication.

Une traçabilité du produit injecté (numéro de lot, dose par muscle, dose totale, etc.) est fortement recommandée.

L'utilisation d'un carnet de suivi et d'une fiche d'information est recommandée. Une formation spécifique est nécessaire pour les praticiens avant de pratiquer un tel traitement. La surveillance porte notamment sur le risque d'infection urinaire et de rétention. L'amélioration clinique doit être évaluée après 2 semaines.

toxine botulinique type A

BOTOX 100 U ALLERGAN pdre p sol inj
BOTOX 200 U ALLERGAN pdre p sol inj
BOTOX 50 U ALLERGAN pdre p sol inj

Médicaments en attente d'évaluation à long terme

Fampridine

La **fampridine**, bloqueur des canaux potassiques voltage-dépendants, a une indication d'AMM pour améliorer la capacité de marche des adultes atteints de sclérose en plaques et présentant un handicap à la marche (EDSS 4-7). Selon la HAS, l'utilisation de la fampridine ne devrait être envisagée qu'en association à un programme de rééducation adapté, sans retarder la mise en place de ce programme, ni celle d'aides techniques de marche ou de traitements spécifiques comme celui de la spasticité. Elle souligne l'importance et la nécessité de réévaluer de façon rapprochée, à 3 ou 6 mois, l'effet et la tolérance du traitement. La HAS estime que la pertinence clinique du critère principal d'évaluation fondé sur l'amélioration de la vitesse de marche sur une distance limitée de 25 pieds (7,6 mètres) est discutable, et que le bénéfice apporté sur la capacité de marche des patients reste à étudier à l'aide d'autres échelles. Les effets indésirables les plus fréquents ont été neurologiques (dont névralgie du trijumeau et épilepsie), psychiatriques, infectieux (surtout urinaires) et allergiques. Le risque de crise convulsive, risque dose-dépendant, est le plus préoccupant (3,5/1000 patients-années), limitant la marge thérapeutique de la fampridine (synthèse d'avis de la commission de la transparence sur la fampridine, HAS, avril 2012 et mai 2015). Les modalités d'administration en 2 prises séparées de 12 heures et à distance des repas, à respecter strictement, constituent une contrainte importante pour des patients atteints d'une pathologie invalidante. La fampridine ne peut être prescrite que par un neurologue.

fampridine
FAMPYRA 10 mg cp LP

Diméthyl fumarate

Le **diméthyl fumarate** a une AMM dans le traitement des adultes atteints de SEP de forme rémittente récurrente. Il diminue, par rapport au placebo, le pourcentage de patients avec poussées (27 % *versus* 46 %), le taux annualisé de poussées (0,22 *versus* 0,40) et le risque de progression du handicap à 2 ans. Dans le cadre d'une comparaison réalisée *a posteriori*, il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre le diméthyl fumarate et l'acétate de glatiramère sur le taux annualisé de poussées et le risque de progression du handicap. Dans une méta-analyse ayant inclus très peu de comparaisons directes, l'efficacité du diméthyl fumarate a été supérieure à celle du placebo, des interférons bêta-1a et bêta-1b, de l'acétate de glatiramère et du tériflunomide sur le taux annualisé de poussées, mais non différente des autres traitements sur le risque de progression du handicap. Les effets indésirables les plus fréquents sont les bouffées congestives, les effets digestifs (diarrhées, nausées, douleurs abdominales) et les lymphopénies. D'exceptionnels cas de LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive) ont été rapportés sous diméthyl fumarate dans un contexte de lymphopénie sévère et prolongée. Une IRM initiale de référence (datant de moins de 3 mois) doit être disponible avant le début du traitement. L'Agence européenne recommande une surveillance étroite des patients lymphopéniques afin de détecter tout signe de trouble neurologique. L'hémogramme, avec numération des lymphocytes, doit être vérifié avant le traitement, puis à intervalles réguliers chez les patients traités. En cas de lymphopénie sévère (< 0,5 x 10^9/l) et prolongée (< 6 mois) : envisager l'arrêt du traitement, avec surveillance du retour à la normale des lymphocytes ; si le traitement est poursuivi, renforcer la détection de toute manifestation neurologique (motrice, cognitive ou psychiatrique) et réaliser une nouvelle IRM, le traitement devant être arrêté immédiatement en cas de suspiscion de LEMP (ANSM, novembre 2015).

Selon la HAS (avis du 7 mai 2014), le diméthyl fumarate est une alternative aux autres médicaments indiqués dans le traitement de fond de la SEP récurrente-rémittente (interférons bêta-1a et bêta-1b, acétate de glatiramère, et dans les formes très actives, natalizumab et fingolimod).

poso La dose initiale est de 120 mg, 2 fois par jour, augmentée après 7 jours à 240 mg, 2 fois par jour. La prise au moment des repas peut améliorer la tolérance digestive et les bouffées congestives. La réalisation d'un hémogramme est recommandée avant l'instauration du traitement, puis tous les 6 à 12 mois.

Il ne peut être prescrit que par les neurologues.

diméthyl fumarate
TECFIDERA 120 mg gél gastrorésis
TECFIDERA 240 mg gél gastrorésis

Tériflunomide

Le **tériflunomide** est un immunomodulateur qui a l'AMM dans le traitement des adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR). Ce médicament a réduit, par rapport au placebo, le taux annualisé de poussées mais n'a pas été supérieur à l'interféron bêta-1a sur le risque d'échec au traitement. Les données dans les formes très actives de SEP-RR sont très limitées pour recommander le tériflunomide dans ce groupe de malades. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : grippe, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, paresthésies, diarrhée, augmentation des ALAT, nausées et alopécie. Selon la HAS (synthèse d'avis de la commission de la transparence, HAS, 5 mars 2014), le tériflunomide n'a pas d'avantage clinique démontré dans le traitement de fond de la sclérose en plaques de forme rémittente récurrente (SEP-RR) par rapport aux traitements existants. Il s'agit d'une alternative thérapeutique par voie orale aux interférons bêta et à l'acétate de glatiramère. Le tériflunomide est contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et après un traitement par tériflunomide jusqu'à l'obtention de concentrations plasmatiques < 0,02 mg/l (dépourvues de risque pour le fœtus), ce qui peut être accéléré par l'administration de colestyramine ou de charbon actif (voir AMM).

poso La posologie est de 1 comprimé de 14 mg une fois par jour pris avec ou sans aliment. Un dosage des enzymes hépatiques doit être effectué à l'instauration du traitement, puis à intervalles réguliers.

La prescription est réservée aux neurologues.

tériflunomide
AUBAGIO 14 mg cp pellic

Médicaments non cités dans les références

Azathioprine

L'**azathioprine** n'a pas d'AMM dans la SEP. De moins en moins utilisé dans les formes rémittentes, il impose une surveillance de l'hémogramme tous les 3 à 6 mois. La poursuite de ce traitement au-delà de 10 ans n'est pas recommandée, en raison de l'augmentation du risque oncogène, avec le temps.

En l'absence d'indication d'AMM dans la pathologie concernée, les médicaments correspondants ne sont pas listés.

Cyclophosphamide

Le **cyclophosphamide** est utilisé hors AMM dans le traitement des formes agressives de SEP (rémittente ou progressive) en 1re ou en 2e intention. Les effets indésirables sont : fatigue, nausée, cystite hémorragique, stérilité, leuconeutropénie, augmentation du risque oncogène au-delà de 20 g par personne.

En l'absence d'indication d'AMM dans la pathologie concernée, les médicaments correspondants ne sont pas listés.

Glucocorticoïdes par voie orale

Les **glucocorticoïdes par voie orale** sont utilisés à fortes doses et en cures courtes dans le traitement des poussées. Une prise prolongée induit des effets indésirables supplémentaires sans bénéfice supérieur.

bétaméthasone
BETAMETHASONE 0,05 % sol buv GG
BETAMETHASONE 2 mg cp dispers séc GG
BETNESOL 0,50 mg cp efferv

CELESTENE 0,05 % sol buv en gte Ré
CELESTENE 2 mg cp dispers séc Ré

dexaméthasone

DECTANCYL 0,5 mg cp

méthylprednisolone

MEDROL 16 mg cp séc
MEDROL 4 mg cp séc

prednisolone

PREDNISOLONE 20 mg cp efferv GG
PREDNISOLONE 20 mg cp orodisp GG
PREDNISOLONE 5 mg cp efferv GG
SOLUPRED 1 mg/ml sol buv
SOLUPRED 20 mg cp efferv Ré
SOLUPRED 20 mg cp orodispers Ré
SOLUPRED 5 mg cp efferv Ré
SOLUPRED 5 mg cp orodispers

prednisone

CORTANCYL 1 mg cp Ré
CORTANCYL 20 mg cp séc Ré
CORTANCYL 5 mg cp Ré
PREDNISONE 1 mg cp GG
PREDNISONE 20 mg cp séc GG
PREDNISONE 5 mg cp GG

Traitements non médicamenteux cités dans les références

Kinésithérapie

Elle a pour objectifs de maintenir le plus longtemps possible l'autonomie du patient, puis de prévenir les complications liées à l'immobilisation. En l'absence de handicap, elle permet de limiter la spasticité et ses complications (attitude vicieuse, etc.), de travailler la marche, la posture, l'équilibre, et de réaliser un renforcement musculaire doux. Lors des poussées sévères, au décours du traitement médicamenteux, elle aide à la récupération. Lors de l'installation du handicap, elle nécessite des aides techniques adaptées et un aménagement de l'environnement privé et professionnel. En cas de troubles cognitifs et de déglutition, une rééducation orthophonique peut aussi être proposée, ainsi qu'une rééducation respiratoire à un stade avancé. Une rééducation périnéale ou anale est aussi utile pour diminuer les troubles sphinctériens. Lire Rééducation : Sclérose en plaques.

Ergothérapie

Elle est souhaitable lorsqu'une gêne apparaît aux membres supérieurs ou lorsqu'il existe un retentissement sur l'autonomie quotidienne (fonction ou adaptation).

Orthophonie

La rééducation orthophonique est souhaitable s'il existe des troubles cognitifs, des troubles de déglutition ou des difficultés à articuler.

Neurectomie et radicotomie

Elles peuvent être pratiquées dans certains cas de spasticité, ainsi qu'une chirurgie urologique dans certaines formes évoluées de troubles urinaires.

Stimulation

La stimulation pour les troubles sphinctériens, ainsi que la stimulation thalamique pour les tremblements sont en cours d'évaluation.

Références

« Sclérose en plaques », Guide ALD n° 25, HAS, septembre 2006.
http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_625971

« Consensus Conference Organized by the French Federation for Neurology », *Revue Neurologique*, 2001, n° 157, pp. 902-1192.

« Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald Criteria" », Polman C.H. *et al.*, *Annals of Neurology*, 2005, n° 58, vol. 6, pp. 840-6.

Mise à jour de la Reco : 21/01/2016
Mise à jour des listes de médicaments : 15/12/2015

Spasticité

La maladie

La spasticité est définie par une augmentation du réflexe tonique d'étirement, c'est à dire une contraction musculaire réflexe exagérée, déclenchée par l'étirement vif. Elle induit une hypertonie. Elle peut être à l'origine de douleurs et de spasmes et provoquer une impotence fonctionnelle des membres. Le terme de spasticité est cependant souvent employé de façon plus large pour décrire les différentes formes d'activité musculaire secondaires à une lésion du système nerveux central, à l'exception des hypertonies extrapyramidales (incluant notamment les dystonies spastiques, les réflexes d'automatisme médullaire, etc.).

Physiopathologie

La spasticité accompagne la plupart des troubles neurologiques déficitaires principalement secondaires aux pathologies suivantes : accidents vasculaires cérébraux, traumatismes crâniens, lésions médullaires, sclérose en plaques, paralysie cérébrale (Infirmité Motrice Cérébrale = IMC).

Complications

La survenue de rétractions musculaires, complication majeure, est possible. Les autres complications sont diverses : entrave de la motricité des antagonistes, trépidations, douleurs, retentissement sur la croissance chez l'enfant, retentissement sur la qualité de vie (affective et personnelle, sociale, professionnelle).

Diagnostic

La spasticité est un symptôme qui doit être analysé de manière systématique, et ce quelle que soit son étiologie. L'interrogatoire est essentiel car il permet d'évaluer son retentissement sur la vie du patient.

La mesure de la spasticité se fait à 2 niveaux :

- analyse rigoureuse du symptôme : importance, répartition anatomique des anomalies musculaires ;
- mesures du retentissement de la spasticité sur la qualité de vie : amplitudes articulaires, douleurs, gêne au nursing, gêne au repos, gêne au mouvement actif, etc.

L'examen doit répondre à 3 questions :

- La spasticité est-elle gênante et, si oui, en quoi ?
- Est-elle la cause principale de la gêne ?
- Est-elle localisée à un groupe musculaire ou largement diffuse ?

L'examen permet de définir une liste d'objectifs personnalisés, en fonction de la gêne fonctionnelle et de la répartition musculaire, objectifs dont dépendent les choix thérapeutiques.

Quels patients traiter ?

Tout malade spastique ne nécessite pas systématiquement de traitement. Celui-ci sera défini en fonction des objectifs personnalisés établis pour chaque cas.

Objectifs de la prise en charge

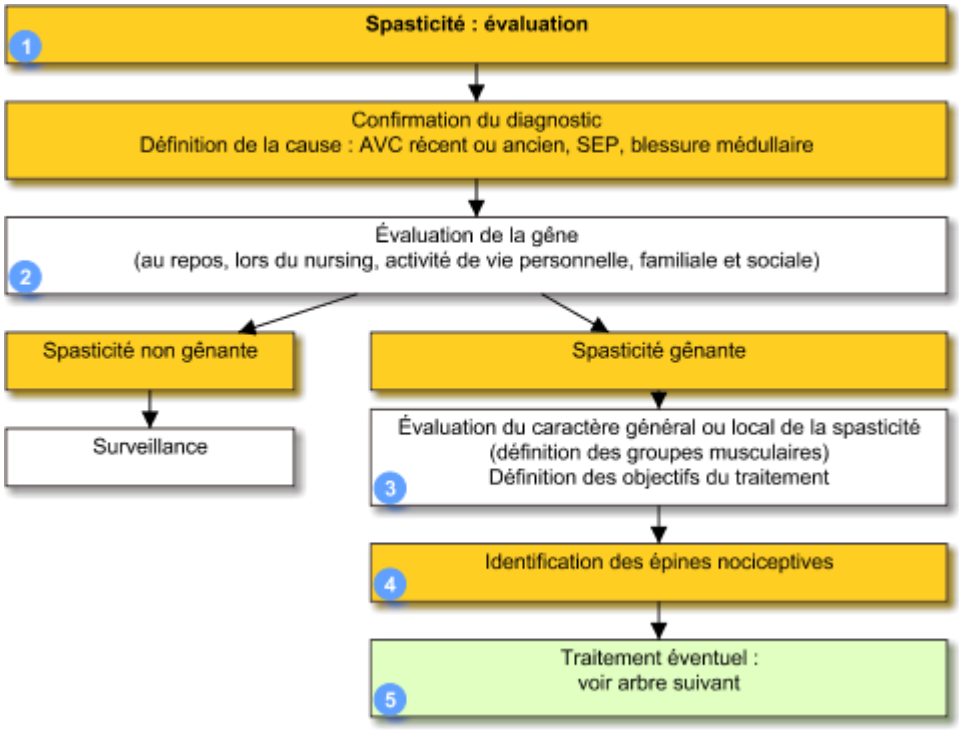
La stratégie thérapeutique est fondée sur l'approche par objectifs personnalisés, adaptés au contexte étiologique (voir Suivi et adaptation du traitement).

Elle vise globalement :

- l'amélioration de la motricité (un geste, la marche) ;
- le soulagement des douleurs secondaires à la spasticité ;
- l'amélioration du nursing.

Prise en charge

Évaluation de la spasticité



Évaluation

Elle doit être réalisée par un spécialiste, notamment, en médecine physique et de réadaptation.

La spasticité est-elle gênante ?

Évaluer le retentissement sur la qualité de vie au repos, lors du nursing, lors des diverses activités de la vie personnelle, familiale, sociale, et éventuellement professionnelle.

Définition des objectifs en fonction de la localisation

Définir si la spasticité est localisée à un ou plusieurs groupes musculaires ou si elle est largement diffuse.

Si la spasticité prédomine au membre supérieur :

- en cas de motricité correcte : le plus souvent, il s'agit d'améliorer l'extension active et l'ouverture de la main ;
- en cas de motricité nulle ou déficitaire : prévenir les complications orthopédiques et cutanées, réduire les douleurs, faciliter les soins de nursing et l'autonomie.

Si la spasticité prédomine au membre inférieur :

- en cas de motricité correcte : améliorer la marche ;
- en cas de motricité nulle ou déficitaire : faciliter les soins de nursing, prévenir les complications orthopédiques et cutanées.

Identification de causes aggravantes : épines nociceptives

Certaines affections, appelées épines nociceptives (escarres, infections, lithiase urinaire, etc.) sont « intriquées » et accentuent la spasticité. Leur traitement doit être associé à celui de la spasticité.

Stratégie thérapeutique générale d'une spasticité gênante

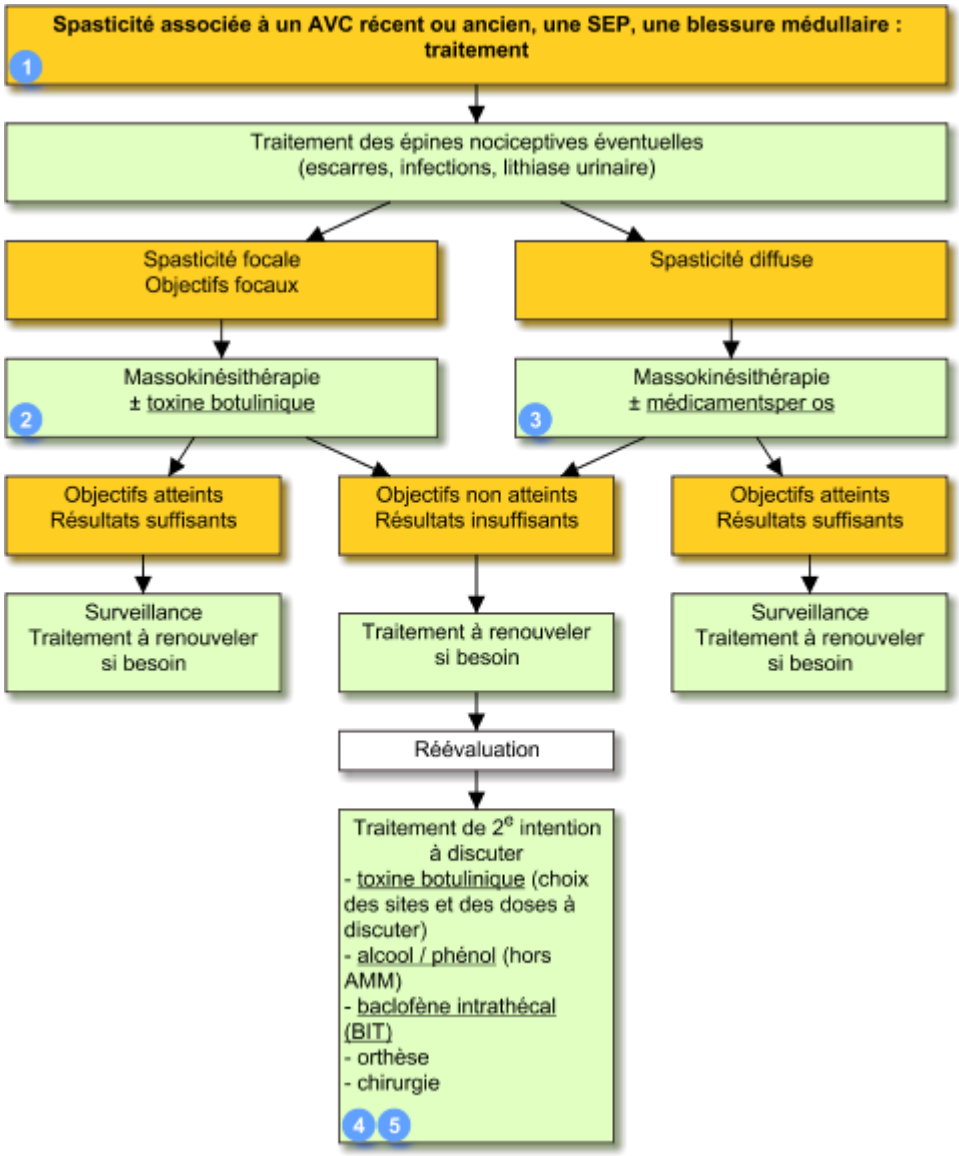
Les traitements médicamenteux sont une composante d'un programme thérapeutique devant associer, à des degrés divers : kinésithérapie (traitement de base pour tout patient spastique), ergothérapie, appareillage, autorééducation, chirurgie orthopédique et neurochirurgie.

Les traitements médicamenteux s'envisagent :

- dès que la spasticité est reconnue comme gênante, toute spasticité ne nécessitant pas un traitement médicamenteux ;
- après avoir éliminé une éventuelle cause nociceptive aggravante ;
- après avoir fixé des objectifs précis avec le patient ;
- selon le caractère localisé ou diffus de la spasticité ;
- en privilégiant l'approche focale.

Le traitement est aussi celui d'une éventuelle cause aggravante.

Traitement de la spasticité



Prise en charge

Elle relève du médecin spécialiste en médecine physique et de réadaptation, en collaboration avec les rééducateurs, chirurgiens, etc.

Toxine botulinique de type A

Elle est recommandée car il existe une preuve scientifique établie de son effet sur la réduction locale de la spasticité après injection intramusculaire. **Grade A**

Elle est utilisée en traitement de 1re intention de la spasticité, après AVC récent, que l'objectif soit focal ou multifocal. **AE**

Traitements médicamenteux *per os*

Deux molécules ont fait la preuve de leur action sur la réduction de la spasticité : le baclofène et la tizanidine, mais sans certitude sur le bénéfice fonctionnel. Le dantrolène n'a pas fait la preuve scientifique de son action clinique, mais reste souvent utilisé.

Ils sont recommandés en 1re intention dans la SEP et dans les spasticités d'origine médullaire, en attendant la correction d'éventuels facteurs favorisants. **Grade B**

Ils ne sont pas recommandés en 1re intention après AVC récent en raison de leur efficacité insuffisante et de leurs effets indésirables.

Ces médicaments doivent être réservés aux spasticités diffuses gênantes. **AE**

La tizanidine fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte : elle est recommandée en cas d'inefficacité, d'effet indésirable ou de contre-indication du baclofène. **AE**

Alcool et phénol

Alcool et phénol sont parfois utilisés (hors AMM), isolément ou en complément d'un autre traitement local (toxine botulinique), en 1re intention, dans certaines spasticités particulièrement diffuses et gênantes. **AE**

Baclofène intrathécal (BIT)

Il est réservé aux spasticités sévères au moins étendues à un membre inférieur : gênant les postures, le nursing, le repos ; interférant avec l'autonomie, voire la marche ; responsables de douleurs **AE** .

Il fait l'objet de tests destinés à évaluer son efficacité, sa tolérance et les doses nécessaires. L'implantation éventuelle d'une pompe dépend notamment de ces tests.

Cas particuliers

Patient sous antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants

L'injection de toxine botulinique est possible en cas de traitement antiagrégant plaquettaire. En revanche, il n'est pas recommandé de pratiquer cette injection chez un patient traité par anticoagulants à dose efficace. AE

Patient souffrant de spasticité après AVC récent (quelques semaines à quelques mois)

Le traitement *per os* n'est pas recommandé en 1re intention.

Le traitement local par toxine botulinique est recommandé.

Les objectifs comportent notamment l'amélioration de l'extension active du membre supérieur, l'ouverture de la main, l'amélioration de la marche, la prévention des complications orthopédiques et cutanées, le traitement des douleurs, la possibilité d'effectuer les actes personnels comme la toilette.

La réponse thérapeutique à ces objectifs est décrite dans la recommandation de bonne pratique de l'ANSM (juin 2009).

Patient souffrant de spasticité après AVC ancien

Les objectifs sont avant tout le nursing, le confort du patient, le soulagement de la douleur, et comportent également ceux cités plus haut pour les AVC récents. Les lésions sont parfois plus graves et fixées. La place de la chirurgie est parfois plus importante.

Patient souffrant de spasticité au cours de sclérose en plaques

Le traitement *per os* doit être privilégié durant quelques semaines ou mois.

Les objectifs sont très directement liés à l'état neurologique et orthopédique. Ils peuvent aller du maintien de l'amélioration de la fonction jusqu'au nursing.

La réponse thérapeutique à ces objectifs est décrite dans la recommandation de bonne pratique de l'ANSM (juin 2009).

Patient blessé médullaire

La spasticité est toujours présente, les spasmes dominant souvent le tableau clinique.

La mise en place de conditions optimales de prise en charge du patient est essentielle : transferts, installation au fauteuil, habillage, nursing, maintien de l'autonomie, etc.

La recherche d'épines nociceptives (infection urinaire, fécalome, atteinte articulaire) et leur traitement sont indispensables.

Le traitement médicamenteux peut comporter traitement *per os* et/ou toxine botulinique.

En cas de nécessité de traitement de spasticité diffuse, un test au baclofène intrathécal (BIT) est utile. S'il est positif, l'implantation d'une pompe de BIT est possible. Si le test est négatif ou si le patient ne peut supporter les contraintes d'un tel traitement, discuter toxine botulinique +/- alcoolisation. Des techniques neurochirurgicales peuvent être proposées.

La réponse thérapeutique à ces objectifs est décrite dans la recommandation de bonne pratique de l'ANSM (juin 2009).

Enfant

D'une façon générale, l'utilisation d'analgésiques est recommandée avant l'injection de toxine botulinique, notamment pour l'enfant chez qui une prémédication orale peut être proposée. AE

L'immobilisation transitoire dans des attelles de posture est parfois utile après traitement focal, sous surveillance attentive, notamment cutanée.

Une extrême prudence est recommandée dans l'utilisation d'alcool/phénol chez l'enfant de moins de 10 ans. Ces traitements sont utilisés uniquement au contact du nerf.

Le diazépam peut être recommandé sur de courtes périodes (hors AMM).

Enfant paralysé cérébral

Sa prise en charge en milieu spécialisé est calquée sur celles des adultes, mais l'évaluation des groupes musculaires atteints et la définition et le suivi des objectifs y sont d'une importance particulière.

En particulier, il faut identifier les groupes musculaires où la spasticité est :
- la plus gênante par rapport à des objectifs fonctionnels ou non ;
- la plus délétère par rapport à la croissance osseuse et à la prévention des déformations orthopédiques.

Le traitement comporte principalement la massokinésithérapie, ainsi que des appareillages de jour et/ou de nuit et/ou de posture, qui sont toujours indiqués.

La toxine botulinique peut être utilisée précocement en traitement de 1re intention de la spasticité, que l'objectif soit focal ou multifocal. AE

L'association alcool/phénol est parfois utilisée (hors AMM) en complément des autres traitements.

Il faut éviter si possible les traitements *per os* qui doivent être réservés aux spasticités diffuses gênantes. AE Seul le baclofène dispose d'une AMM chez l'enfant à partir de 6 ans.

Quant au baclofène intrathécal (BIT), il est réservé aux spasticités sévères :
- gênant les postures, le nursing, le repos ;
- interférant avec l'autonomie, voire la marche ;
- responsable de douleurs. AE

Une surveillance particulière de la croissance du rachis est recommandée.

Suivi et adaptation du traitement

Évaluation de la spasticité

Elle doit être précise et permettre la comparaison au cours de l'évolution.

La mesure de l'hypertonie est facilitée par l'utilisation d'échelles spécialisées, celle d'Ashworth étant la plus utilisée bien qu'elle ne mesure que l'hypertonie et la confonde avec les rétractions. L'échelle de Penn évalue les spasmes musculaires.

Les conséquences de la spasticité sont évaluées avec des outils adaptés :
- amplitudes articulaires par goniométrie ;
- douleurs par échelle visuelle analogique ;

gêne au nursing par échelles destinées au soignant ou au patient (par exemple : *Disability Assessment Scale*) ;
gêne au mouvement actif par échelles cliniques (par exemple : échelles pour évaluer la préhension, échelles de marche) et analyses cinématiques.

Liste des objectifs personnalisés

Il faut procéder, pour chaque patient, à l'établissement d'une liste d'objectifs personnalisés, évaluables séparément, après avoir démêlé les différentes composantes du trouble moteur et en avoir évalué la part respective dans la gêne fonctionnelle.

La stratégie thérapeutique est fondée sur cette approche par objectif.

Toute maladie spastique ne nécessite pas systématiquement de traitement.

Choix de la stratégie thérapeutique

Il repose sur les réponses aux 3 questions :

La spasticité est-elle gênante et, si oui, en quoi ?
Est-elle la cause principale de la gêne ?
Est-elle localisée à un groupe musculaire ou largement diffuse ?

Ces réponses sont fondées sur l'analyse clinique, l'analyse instrumentale (notamment cinétique) et, si nécessaire, sur les données observées à la suite de réalisation de blocs neuromusculaires.

Conseils aux patients

Le traitement de la spasticité est personnalisé pour chaque patient.

Les traitements médicamenteux sont une partie d'une prise en charge impliquant kinésithérapeute, ergothérapeute, chirurgien, etc. Il peut être important d'expliquer au patient le rôle de chacun dans son suivi.

En cas de traitement par toxine botulinique de type A, le patient et son entourage doivent être avertis de l'exceptionnel risque d'effets indésirables.

Dans l'éventualité de la pose d'une pompe implantable pour traitement par baclofène, le patient doit être parfaitement informé des contraintes liées à ce traitement, et de l'importance d'une bonne observance.

Les objectifs sont fixés avec le médecin spécialiste, notamment le médecin de médecine physique et de réadaptation, selon le caractère plus ou moins gênant de la spasticité, son caractère diffus ou localisé, le contexte étiologique.

Les traitements efficaces existent, le patient doit en connaître les limites et les effets secondaires.

Traitements

Médicaments cités dans les références

Toxine botulinique de type A

La **toxine botulinique de type A** agit par blocage de la jonction neuromusculaire en inhibant la libération d'acétylcholine. L'injection se fait en intramusculaire (s'assurer qu'elle ne se fait pas dans un vaisseau). La preuve de l'efficacité sur la réduction locale de spasticité est clairement établie. **Grade A** La toxine botulinique peut être envisagée quelle que soit la pathologie en cause, avec une indication plus symptomatique qu'étiologique. Les injections doivent être effectuées après un repérage anatomique précis : électrostimulation, échographie musculaire, etc.

Les unités des médicaments disponibles sont différentes (Unités Allergan, Unités Speywood et Unités DL50). Ce ne sont pas des unités internationales et il n'existe pas d'équivalence reconnue.

poso

Les doses initiales sont définies pour chaque groupe musculaire.

La dose totale maximale recommandée est :
chez l'adulte : 500 U Allergan pour BOTOX, 1 500 U Speywood pour DYSPORT, et 400 U DL50 pour XEOMIN ;
chez l'enfant : 20 U Allergan/kg pour BOTOX, et 30 U Speywood/kg pour DYSPORT.

Il est à noter que la dose maximale de BOTOX recommandée par session est supérieure à celle indiquée par l'AMM. **AE**

Une traçabilité du produit injecté (numéro de lot, dose par muscle, dose totale, etc.) est fortement recommandée.

Évaluer les résultats de l'injection avec le patient entre 3 et 6 semaines après la première injection, puis régulièrement. L'utilisation d'un carnet de suivi et d'une fiche d'information est recommandée. Le patient et son entourage doivent être avertis du risque exceptionnel d'effets indésirables pouvant survenir pendant les 3 premières semaines après chaque injection (troubles de déglutition, syndrome botulinique). Une formation spécifique est nécessaire pour les praticiens avant de pratiquer un tel traitement.

toxine botulinique type A

BOTOX 100 U ALLERGAN pdre p sol inj
BOTOX 200 U ALLERGAN pdre p sol inj
BOTOX 50 U ALLERGAN pdre p sol inj
DYSPORT 300 U SPEYWOOD pdre p sol inj
DYSPORT 500 U SPEYWOOD pdre p sol inj
XEOMIN 100 UNITES DL50 pdre p sol inj
XEOMIN 50 UNITES DL50 pdre p sol inj

Antispastiques per os

Parmi les **antispastiques *per os***, le baclofène est un analogue de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) dont l'action se situe sur les récepteurs GABA B en pré et postsynaptique, essentiellement au niveau médullaire ; la tizanidine est un agoniste alpha-2-adrénergique.

La tizanidine fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU de cohorte) : elle est recommandée en cas d'inefficacité, d'effet indésirable ou de contre-indication au baclofène. Seul le baclofène dispose d'une AMM chez l'enfant (à partir de 6 ans) dans le traitement des contractures spastiques. L'usage de ces produits est limité par leurs effets secondaires, notamment après lésion récente ou sur un système nerveux en cours de croissance (chez l'enfant). L'adaptation du traitement doit se faire de façon progressive en fonction de l'efficacité et des effets indésirables.

baclofène

BACLOFENE 10 mg cp GG

LIORESAL 10 mg cp séc Ré

tizanidine

SIRDALUD 4 mg cp séc [ATUc]

Baclofène administré par voie intrathécale (BIT)

Le **baclofène administré par voie intrathécale (BIT)** consiste en l'administration de baclofène au long cours, par diffusion continue intra-rachidienne par l'intermédiaire d'une pompe implantée.

Il est réservé aux spasticités :

- gênant les postures, le nursing, le repos ;
- interférant avec l'autonomie, voire la marche ;
- responsable de douleurs. AE

Il est particulièrement utile chez les blessés médullaires et dans la sclérose en plaques. Grade A La mise en place d'une pompe implantée exige évidemment une information précise et une bonne observance du patient aux contraintes du traitement. AE Un test (voire plusieurs) doit être effectué par injection (ponction lombaire ou site provisoire) avant la mise en place de la pompe. Le médecin qui a pratiqué l'injection doit évaluer son efficacité après 3 à 4 heures. AE

poso La première dose test recommandée est de 50 µg chez l'adulte et 25 µg chez l'enfant. La dose maximale pour un test à ne pas dépasser est de 150 µg chez l'adulte et 100 µg chez l'enfant, à atteindre respectivement en 3 et 4 jours. Grade B La dose de stabilisation peut aller de 20 à 1 500 µg.

Les risques de l'injection intrathécale de baclofène sont les risques de surdosage (troubles de vigilance, dépression respiratoire, etc.). Une surveillance précise des patients (paramètres vitaux) est nécessaire. Les risques de la procédure sont le déplacement du cathéter, l'infection.

La pose de la pompe, la surveillance et le suivi doivent être effectués par une équipe médicochirurgicale spécialisée.

À l'arrêt du traitement, un syndrome de sevrage est possible.

baclofène

BACLOFENE 0,05 mg/ml sol inj en amp GG
BACLOFENE 10 mg/20 ml sol inj p perf en amp GG
BACLOFENE 10 mg/5 ml sol inj p perf en amp GG
LIORESAL 0,05 mg/1 ml sol inj intrathécale Ré
LIORESAL 10 mg/20 ml sol inj p perf intrathécale Ré
LIORESAL 10 mg/5 ml sol inj p perf intrathécale Ré

Alcool et phénol

L'**alcool et le phénol** ont une action sur la spasticité par neurolyse chimique (destruction irréversible du nerf). Ils ne sont pas préconisés en 1re intention, mais peuvent être proposés en cas d'échec d'autres traitements (ou en complément). Si la 1re injection n'apporte pas le bénéfice escompté, il n'y a pas lieu de poursuivre. L'injection d'alcool ou de phénol doit être effectuée après repérage anatomique (électrostimulation, échographie). Les indications privilégiées sont le traitement de nerfs ayant un faible contingent sensitif et une large prédominance motrice (obturateur, musculocutané). Ce traitement est déconseillé pour les nerfs mixtes (nerf ischiatique, tibial postérieur, etc.) du fait du risque de troubles sensitifs post-thérapeutiques.

Il est recommandé de faire précéder ce traitement d'un bloc moteur pour s'assurer de son effet. AE

La discussion d'un traitement par alcool ou phénol doit être menée en même temps que celle d'un traitement chirurgical. En effet, l'alcoolisation induit une fibrose dès la première injection, rendant la chirurgie ultérieure plus difficile. À noter que ni le phénol ni l'alcool ne disposent d'une AMM dans la spasticité. Il n'y a pas d'étude concernant la quantité à injecter. Le phénol glycériné doit être préféré au phénol normal, qui diffuse plus et est donc moins bien toléré. Il n'y a pas d'argument en faveur du phénol par rapport à l'alcool.

En l'absence d'indication d'AMM dans la pathologie concernée, les médicaments correspondants ne sont pas listés.

Médicaments non cités dans les références

Dantrolène

Le **dantrolène**, en l'absence de niveau de preuve suffisant dans la littérature, n'est pas proposé dans la recommandation de l'ANSM. Toutefois, il reste utilisé par les spécialistes.

dantrolène

DANTRIUM 100 mg gél
DANTRIUM 25 mg gél

Benzodiazépines

Toutes les **benzodiazépines** sont réputées avoir une efficacité dans les cas d'hypertonie musculaire. Le clonazépam, le diazépam et le tétrazépam ont notamment été proposés (hors AMM), les données cliniques ne permettant pas de les situer avec précision dans la prise en charge de ces patients. En raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable, l'Agence européenne du médicament a décidé de suspendre les AMM des médicaments contenant du tétrazépam (ANSM, juillet 2013).

En l'absence d'indication d'AMM dans la pathologie concernée, les médicaments correspondants ne sont pas listés.

Références

« Traitements médicamenteux de la spasticité », ANSM, juin 2009.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9771c86bf98d7af8...

Mise à jour de la Reco : 28/01/2015
Mise à jour des listes de médicaments : 15/12/2015

Syncope

La maladie

La syncope est une perte de connaissance brutale et passagère liée à une hypoperfusion cérébrale. Elle nécessite une recherche étiologique.

Physiopathologie

On distingue 3 types de syncopes : les syncopes réflexes, celles liées à l'hypotension orthostatique et celles d'origine cardiovasculaire. Les syncopes réflexes regroupent les syncopes vasovagales (SVV, avec conjonction d'une vasodépression sympathique et d'une cardio-inhibition vagale), les syncopes par hypersensibilité du sinus carotidien et les syncopes situationnelles. Les syncopes par hypotension orthostatique peuvent être la conséquence d'une dysautonomie, d'une cause exogène ou d'une hypovolémie. Les syncopes de cause cardiovasculaire sont le plus souvent dues à des arythmies, des cardiopathies et des maladies vasculaires.

Epidémiologie

L'incidence et la récurrence de la syncope augmentent avec l'âge, plus particulièrement après 70 ans. La syncope représente 1 à 2 % des motifs de recours aux services d'urgence. Une cause est retrouvée dans 75 % des cas.

Complications

Mort subite (pour les syncopes d'origine cardiaque). Traumatismes liés à la chute, notamment chez les personnes âgées.

Diagnostic

Il repose sur l'interrogatoire du patient et de l'entourage.

La syncope est une perte de connaissance, à début rapide, de durée généralement brève, spontanément résolutive, s'accompagnant d'une perte du tonus postural, avec un retour rapide à un état de conscience normal.

Elle doit être différenciée de la lipothymie (malaise sans perte de connaissance) et de la crise d'épilepsie.

	Crise d'épilepsie probable	Syncope probable
Avant la perte de connaissance (PC)	Aura inconstante : hallucinations visuelles, auditives, mnésiques.	Nausées, vomissements, gêne abdominale, sensation de froid, transpiration, tête vide, vision trouble.
Pendant la PC	Durée longue. Mouvements tonicocloniques, en même temps que la PC, prolongés. Hypertonie. Morsure de la langue. Perte d'urine.	Durée courte. Mouvements myocloniques inconstants, brefs (< 15 secondes), toujours après le début de la PC. Hypotonie. Pâleur.
Après la PC	Confusion prolongée (plusieurs minutes). Douleurs musculaires.	Pas de confusion, ou confusion brève (quelques secondes).

Aucun score ou règle de décision clinique ne peut être recommandé à l'heure actuelle en pratique courante.

Quels patients traiter ?

Tous les patients ayant eu une syncope doivent bénéficier d'une investigation clinique : interrogatoire, examen clinique, mesure de la pression artérielle (PA) allongé et debout, électrocardiogramme (ECG).

Tous les patients ayant eu une syncope ne nécessitent pas un traitement.

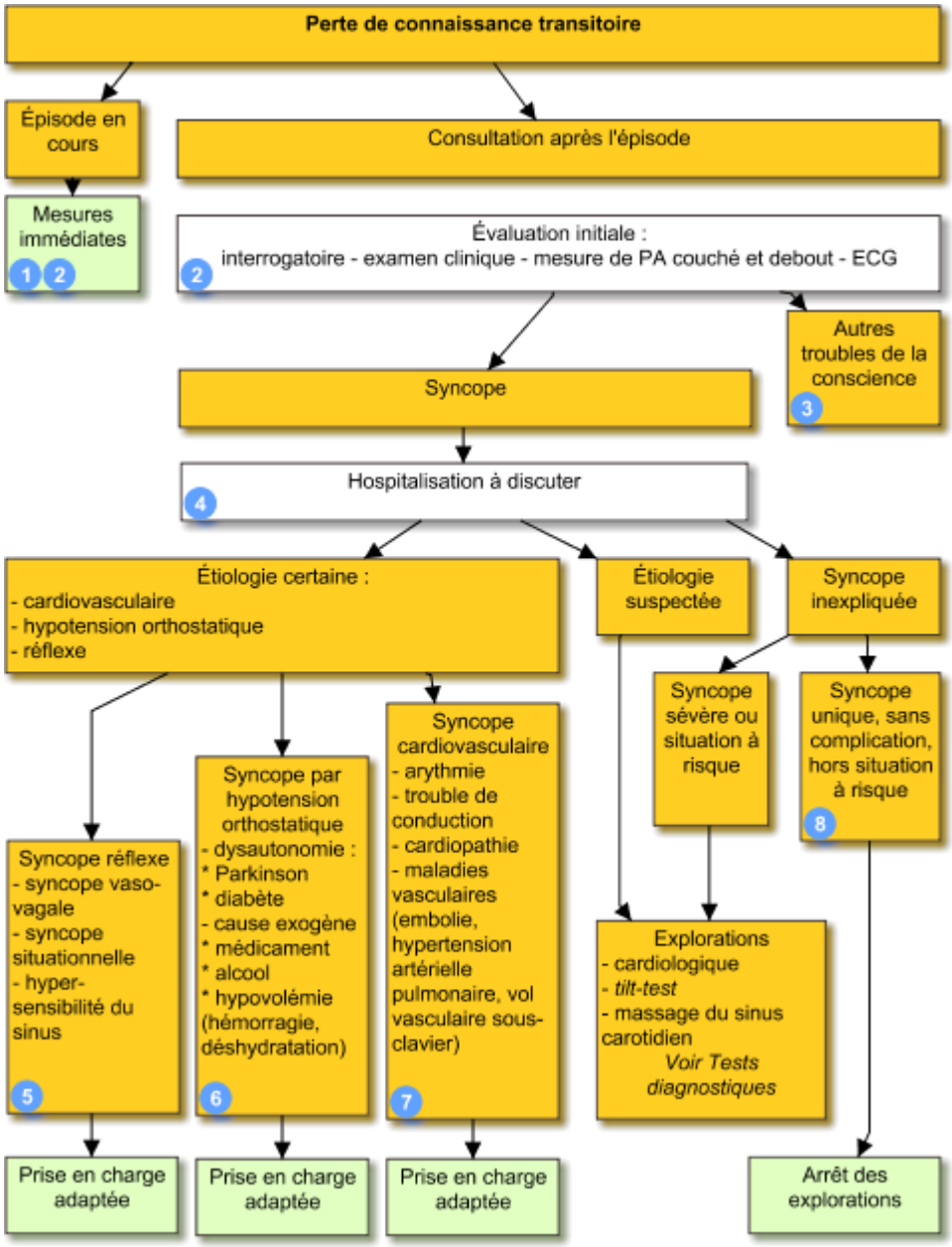
Objectifs de la prise en charge

Prévention des récidives syncopales en fonction de l'étiologie.

Recherche de la prise d'un médicament pouvant provoquer des syncopes.

Prise en charge

Perte de connaissance transitoire



Mesures immédiates si épisode en cours

Allonger le patient, vérifier l'activité cardiaque et la ventilation spontanée, mesurer la fréquence cardiaque, surélever les membres inférieurs, retirer les vêtements serrés.

Évaluation initiale

Elle comprend la recherche d'antécédents médicaux, l'examen clinique. La réalisation d'examens biologiques systématiques n'est pas recommandée.

Élimination des autres troubles de conscience

Les diagnostics différentiels de la syncope sont les altérations de la conscience sans perte de connaissance totale (lipothymies, vertiges ou certaines épilepsies temporales) et les autres pertes de connaissance totales (épilepsies, accidents vasculaires cérébraux, comas).

Quand hospitaliser ? Grade A

Si suspicion d'une cause cardiovasculaire (notamment cardiopathie sous-jacente, syncope à l'effort ou en décubitus ou accompagnée d'une douleur thoracique ou de palpitations, anomalies ECG), de risque vital immédiat, de récidive, de traumatisme syncopal ou de risque élevé de traumatisme, de contexte social défavorable ou si personne âgée.

Syncope réflexe

Les conditions de survenue de la syncope orientent le diagnostic (voir Cas particuliers).

Hypotension orthostatique (HO)

On parle d'HO si, après 5 à 10 minutes en position allongée, la PA systolique baisse de plus de 20 mmHg et/ou si la PA diastolique baisse de plus de 10 mmHg après 1, 2 ou 3 minutes d'orthostatisme. Une hypotension orthostatique peut être objectivée par le *tilt-test* (voir Cas particuliers et Tests diagnostiques). Lire Hypotension orthostatique.

Syncope d'origine cardiovasculaire

L'interrogatoire et l'examen clinique orientent vers une origine cardiaque (voir Cas particuliers).

L'électrocardiogramme (ECG) confirme parfois l'origine cardiaque de la syncope : ischémie aiguë, avec ou sans nécrose, trouble du rythme ou de la conduction, stimulateur cardiaque avec des pauses (voir Tests diagnostiques).

Syncope unique inexpliquée

Le diagnostic le plus probable reste celui de syncope réflexe. Après un seul épisode sans complication (hors contexte particulier lié à l'âge ou aux conditions sociales), les tests diagnotiques ne sont pas nécessaires.

Cas particuliers

Syncopes réflexes

Elles sont liées à 3 mécanismes :

- Les syncopes vasovagales (SVV) surviennent notamment en cas de douleur intense, émotion, exploration instrumentale, station debout prolongée, atmosphère confinée, etc. Elles sont le plus souvent précédées de prodromes : sensation de froid, sueurs, nausées, etc.
- Les syncopes situationnelles surviennent notamment lors de la miction, la défécation, la toux, la déglutition.
- Les syncopes par hypersensibilité du sinus carotidien surviennent notamment lors de la rotation de la tête, du port d'un col trop serré, du rasage, etc. Le massage du sinus carotidien peut dans certains cas être nécessaire (voir Tests diagnostiques). Dans certains cas à forme mixte ou cardio-inhibitrice, la pose d'un stimulateur cardiaque sera proposée.

Pour d'autres syncopes réflexes, la modification ou l'arrêt d'un traitement hypotenseur peut être nécessaire.

D'autres traitements des syncopes réflexes ont une efficacité moins bien établie **Grade B** : apports de sel, programmes d'exercices physiques, réentraînement progressif à l'orthostatisme chez les patients motivés ayant des SVV récidivantes.

Syncopes par hypotension orthostatique

Elles surviennent en même temps que l'hypotension, notamment au lever. Les principales causes sont les dysautonomies (maladie de Parkinson, diabète, syndrome de Shy Drager, etc.), les causes médicamenteuses (psychotropes dont antidépresseurs, antihypertenseurs, etc.), les hypovolémies (déshydratation, etc.). Le traitement est d'abord celui de la cause.

Il faut systématiquement rechercher un traitement médicamenteux causal et l'interrompre ou le diminuer. D'autres mesures peuvent être proposées : lever progressif, bas de contention, surélévation de la tête du lit la nuit, exercices physiques de contre-pression (croiser les jambes, s'accroupir), augmentation de la prise de sel et de liquide (2 à 2,5 l par jour). La midodrine bénéficie d'une AMM dans l'hypotension orthostatique avec dysautonomie avérée. La 9-alpha fludrocortisone (hors AMM) est également proposée.

Lire Hypotension orthostatique.

Syncopes d'origine cardiovasculaire

Elles sont liées aux troubles du rythme cardiaque (arythmie, troubles de conduction), à diverses cardiopathies (rétrécissement aortique serré, cardiopathie ischémique, cardiomyopathie hypertrophique, etc.) et aux situations de vol vasculaire (notamment du vol sous-clavier).

Elles doivent être recherchées en cas de survenues de syncopes sans prodromes, ou après palpitations, ou de syncopes d'effort, ou encore lors de mouvements d'élévation des membres supérieurs.

La cardiomyopathie hypertrophique, maladie génétique rare, se révèle dans l'enfance. Le traitement est essentiellement représenté par les bêtabloquants (Protocole national de soins, HAS, août 2011).

Le syndrome de vol vasculaire peut justifier une chirurgie ou une angioplastie après échec d'une rééducation spécifique. **Grade A**

Syncopes chez une personne âgée

Chez les personnes âgées, l'enquête étiologique identifie souvent plusieurs causes, ce qui peut nécessiter une évaluation approfondie. La modification des traitements susceptibles de provoquer la syncope est la première mesure à prendre, après évaluation de la balance bénéfice/risque. Après hospitalisation pour une syncope, il convient d'évaluer la possibilité du retour à domicile **Grade A** et l'intérêt d'une téléalarme.

Syncopes sans cause évidente

L'avis d'un neurologue sera utile en cas de suspicion de crise d'épilepsie et de bilan étiologique des syncopes d'origine dysautonomique. Des pathologies rares (mastocytoses, phéochromocytomes, tumeurs carcinoïdes, etc.) peuvent se révéler par des syncopes « inexpliquées » et peuvent nécessiter un avis spécialisé en médecine interne, notamment si les syncopes se répètent.

Tests diagnostiques

Électrocardiogramme (ECG)

L'ECG confirme parfois l'origine cardiaque de la syncope : ischémie aiguë, avec ou sans nécrose, trouble du rythme ou de la conduction, stimulateur cardiaque avec des pauses. En cas de négativité, l'exploration doit être approfondie :

- en cas de douleur thoracique suggérant une ischémie avant ou après la perte de connaissance, sont préconisés en 1re intention échocardiographie et surveillance ECG prolongée par Holter si les épisodes sont fréquents. Dans les autres cas, discuter la réalisation d'une épreuve d'effort et/ou d'une coronarographie avec recherche d'un éventuel spasme coronaire ;
- après une syncope survenue à l'électrocardiogramme (ECG d'effort), une échocardiographie et un test d'effort doivent être réalisés.

En l'absence de diagnostic, des études électrophysiologiques peuvent compléter le bilan.

Tilt-test

Il permet d'objectiver une hypotension orthostatique. Le patient, sous surveillance ECG et tensionnelle, est allongé sur une table basculante qui permet de reproduire les modifications hémodynamiques de la syncope.

Le test est considéré comme positif si la syncope survient. En cas de négativité, il peut être sensibilisé par l'administration d'isoprénaline par voie intraveineuse ou de dérivés nitrés par voie sublinguale.

Cet examen permet d'établir différents profils diagnostiques : réponse vasovagale, réponse dysautonomique, syndrome de tachycardie posturale orthostatique.

Massage du sinus carotidien

Il recherche une hypersensibilité du sinus carotidien. Ce test doit être évité en cas de pathologie carotidienne connue ou suspectée. Il doit être effectué en position couchée, puis debout sur une table basculante, sous surveillance ECG et tensionnelle. Le massage dure 5 à 10 secondes. Il concerne le côté droit, puis le gauche. Il est considéré comme positif si les symptômes sont reproduits durant ou immédiatement après : asystolie de 3 secondes ou plus et/ou chute de la PA systolique de 50 mmHg ou plus. En l'absence de tout autre diagnostic, une réponse positive permet d'attribuer la syncope à une hypersensibilité du sinus carotidien.

Conseils aux patients

Chez les patients présentant des syncopes réflexes, des mesures d'éducation thérapeutique ont une efficacité bien établie **Grade A** :

- explication du risque et réassurance à propos de la bénignité de la syncope vasovagale,
- limitation autant que possible des éléments déclenchants (ex. : bouleversement émotionnel, station debout prolongée).

Après une syncope, le médecin est tenu d'informer le patient sur les risques d'accidents liés à sa pathologie. Le patient doit faire évaluer sa situation auprès de la Commission départementale du permis de conduire.

Traitements

Médicaments cités dans les références

Médicaments de l'hypotension orthostatique

Les **médicaments de l'hypotension orthostatique** sévère sont la midodrine (AMM dans l'hypotension orthostatique sévère survenant notamment dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives : maladie de Parkinson, maladie de Shy-Drager, atrophie olivo-ponto-cérébelleuse, etc.) et la 9-alpha fludrocortisone (hors AMM). Ils n'ont pas une AMM spécifique dans la syncope mais ils traitent une éventuelle hypotension orthostatique lorsque le tableau clinique en est évocateur (gravité, mécanisme de la maladie d'origine). La midodrine, agoniste alpha-adrénergique, est contre-indiquée avec les autres médicaments alpha-adrénergiques par voies orale et/ou nasale. Elle est déconseillée en association avec le fingolimod ou les médicaments bradycardisants ou susceptibles de donner des torsades de pointe. Les effets indésirables les plus fréquents sont cardiaques (hypertension artérielle, bradycardie, angine de poitrine, cardiopathie ischémique). L'ANSM, considère que la midodrine doit être réservée aux maladies neurologiques dégénératives avec une dysautonomie avérée (ANSM, novembre 2015).

La midodrine et la 9-alpha fludrocortisone ne sont recommandées que dans les formes très invalidantes, en particulier avec dysautonomie, et sont difficiles à manier.

midodrine

GUTRON 2,5 mg cp

Médicaments non cités dans les références

Certains médicaments

Certains médicaments sont proposés dans le traitement de l'hypotension orthostatique. Aucun d'entre eux n'est spécifiquement recommandé dans les syncopes.

étiléfrine

EFFORTIL 5 mg cp
EFFORTIL sol buv
ETILEFRINE SERB 10 mg/1 ml sol inj en ampoule IV

heptaminol

CHLORHYDRATE D'HEPTAMINOL RICHARD 187,8 mg cp
HEPT A MYL 187,8 mg cp
HEPT A MYL 30,5 % sol buv en flacon
HEPTAMINOL RICHARD 30,5 % sol buv en gte

Traitements non médicamenteux cités dans les références

Stimulateur cardiaque

Les stimulateurs cardiaques (pacemaker) sont des générateurs d'impulsions électriques qui permettent d'assurer un rythme cardiaque suffisamment élevé lorsque le rythme spontané du patient est trop lent. Ils sont de 2 types : externes, utilisés en situation aiguë, et internes (implantés en sous-cutané), placés à demeure. Une surveillance cardiologique régulière est nécessaire après implantation d'un pacemaker interne (habituellement 2 fois par an), et l'interrogatoire s'assure notamment de l'absence de syncope.

Défibrillateur implantable

Le défibrillateur est un dispositif implanté en sous-cutané, qui délivre des stimulations électriques pour restaurer un rythme cardiaque en cas d'arythmie (tachycardie ou bradycardie).

Bas de contention

Les bas de contention peuvent être utiles en cas d'hypotension orthostatique, et ce, quel que soit l'état veineux des membres inférieurs. Ils doivent englober les cuisses et la taille, assurer une compression d'au moins 30-40 mmHg au niveau malléolaire. Ils sont mis en place le matin avant le lever et retirés le soir au coucher.

Références

« Guidelines for the Diagnosis of Syncope » (version 2009), European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal, 2009, vol. 30, n° 21, pp. 2631-2671.
http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/30/21/2631.full.pdf

« Pertes de connaissance brèves de l'adulte : prise en charge diagnostique et thérapeutique des syncopes », HAS, mai 2008.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_681730/syncopes-recommandations

Mise à jour de la Reco : 19/01/2016
Mise à jour des listes de médicaments : 15/12/2015

Vertiges

La maladie

Un « vertige vrai » est un symptôme subjectif défini par une sensation erronée de mouvement de l'environnement par rapport au patient, ou du patient par rapport à son environnement.

Physiopathologie

Le vertige vrai est la conséquence d'une discordance entre les informations fournies par les récepteurs sensoriels du système vestibulaire d'une part, et les informations visuelles et proprioceptives d'autre part. Le dysfonctionnement du système vestibulaire peut avoir une origine périphérique (atteinte du labyrinthe postérieur ou vestibule, atteinte du nerf cochléovestibulaire) ou centrale (atteinte des noyaux vestibulaires ou des voies centrales). Des phénomènes de compensation sont observés en cas d'atteinte vestibulaire unilatérale.

Epidémiologie

En l'absence d'études épidémiologiques françaises, des données britanniques évaluent le nombre de consultations annuelles pour vertige vrai à 8,5 pour 1 000 patients.

Complications

Le vertige vrai, symptôme parfois invalidant et anxiogène, peut être à l'origine, s'il récidive, d'un handicap socioprofessionnel (difficultés de déplacement, arrêt de la conduite automobile, etc.) et d'une dégradation de la qualité de vie. Il peut révéler des pathologies graves (neurinome du VIII, sclérose en plaques, etc.) nécessitant un traitement spécifique.

Diagnostic

Un « vertige vrai » est le plus souvent une sensation rotatoire (de l'environnement par rapport au patient, ou du patient par rapport à son environnement). Le vertige s'accompagne habituellement de signes neurovégétatifs (pâleur, sueurs, nausées, vomissements).

Le vertige vrai ne doit pas être confondu avec la sensation vertigineuse ou la lipothymie (en rapport avec une autre affection), ni avec un trouble de l'équilibre d'origine neurologique (hémiplégie, ataxie cérébelleuse, etc.).

La recherche d'un syndrome vestibulaire est systématique. Il associe vertige vrai, nystagmus (mouvement involontaire des globes oculaires composé d'une dérive lente du côté atteint et d'une secousse rapide du côté opposé, le sens du nystagmus étant donné par la secousse rapide), signe de Romberg labyrinthique positif (déviation à la marche du patient debout, les yeux fermés et les bras le long du corps, vers le côté atteint) et déviation des index (bras et index tendus, vers le côté atteint). Ces signes sont de préférence recherchés à distance de la crise vertigineuse.

L'examen neurologique et cochléaire oriente le diagnostic vers une origine périphérique (vertige positionnel paroxystique bénin, névrite vestibulaire, maladie de Ménière, labyrinthite, neurinome du VIII) ou centrale (AVC, dissection artérielle, tumeur, sclérose en plaques, etc.).

L'interrogatoire précise notamment les circonstances de survenue du vertige et son évolution.

Quels patients traiter ?

Tout patient atteint de vertiges vrais, associés ou non à un syndrome vestibulaire, doit bénéficier d'un traitement symptomatique et si nécessaire étiologique.

Objectifs de la prise en charge

Disparition du vertige et des symptômes neurovégétatifs associés.

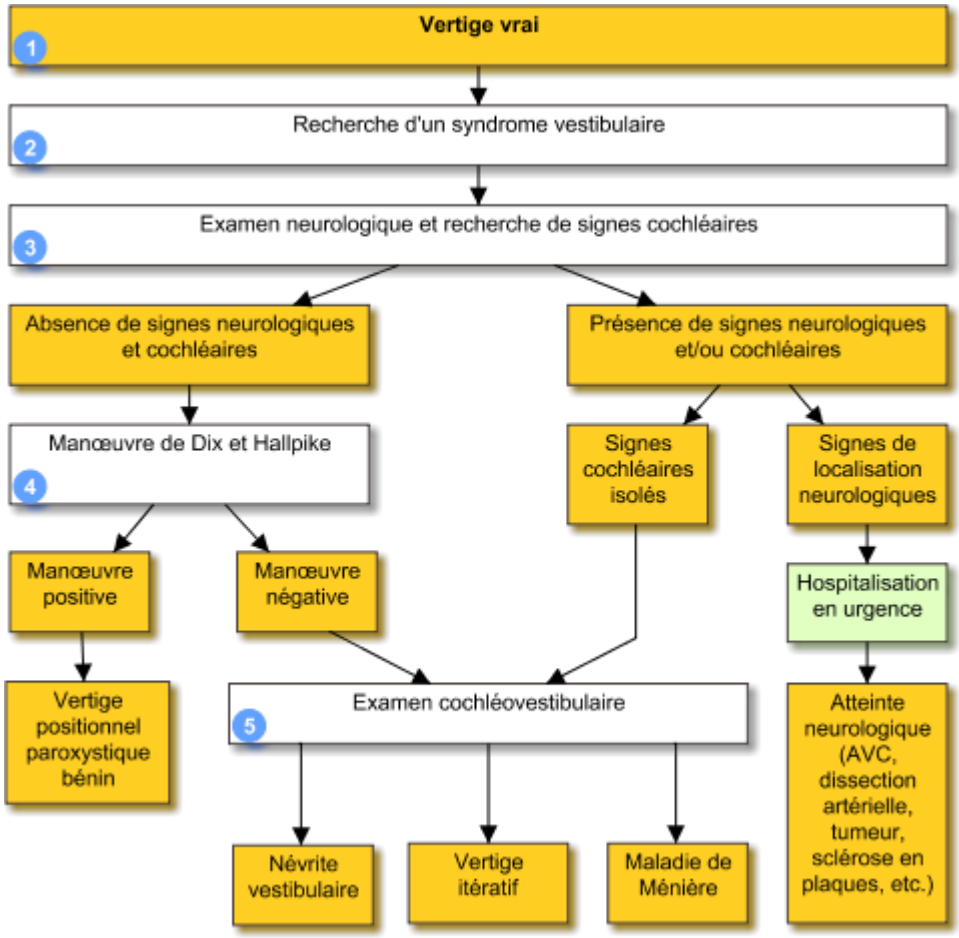
Traitement de la cause lorsqu'elle est identifiée.

Prévention des récidives et des complications.

Le cas échéant, aide au patient à assumer le handicap d'un déséquilibre prolongé.

Prise en charge

Vertige vrai



Vertige vrai

L'interrogatoire précise les antécédents de vertiges, son caractère rotatoire, la durée et la périodicité des crises, les signes associés (surdité, acouphènes, céphalée, diplopie, etc.).

Recherche d'un syndrome vestibulaire

Il associe un vertige vrai, un nystagmus (mouvement involontaire des globes oculaires composé d'une dérive lente du côté atteint et d'une secousse rapide du côté opposé, le sens du nystagmus étant donné par la secousse rapide), un signe de Romberg labyrinthique positif (déviation à la marche du patient debout, les yeux fermés et les bras le long du corps, vers le côté atteint) et déviation des index (bras et index tendus, vers le côté atteint).

Le nystagmus, spontané au cours de la crise vertigineuse, peut être provoqué par une rotation cervicale alternée rapide effectuée par le médecin hors crise (*head shaking*).

Examen neurologique et cochléaire

L'examen neurologique comprend l'examen des paires crâniennes, la recherche d'un syndrome cérébelleux, d'un déficit sensitif et/ou moteur.

La présence d'une céphalée, d'une diplopie, d'une cervicalgie ou d'un syndrome cérébelleux (hypotonie, ataxie, adiadococinésie, dysarthrie) impose une hospitalisation en urgence (suspicion de dissection artérielle ou d'accident vasculaire cérébelleux).

Un hémotympan ou une otorragie dans un contexte de traumatisme crânien évoquent une fracture du rocher et nécessitent un scanner cérébral en urgence pour éliminer un hématome extradural ou une contusion cérébrale.

La présence de signes cochléaires (hypoacousie, acouphènes) oriente vers une maladie de Ménière.

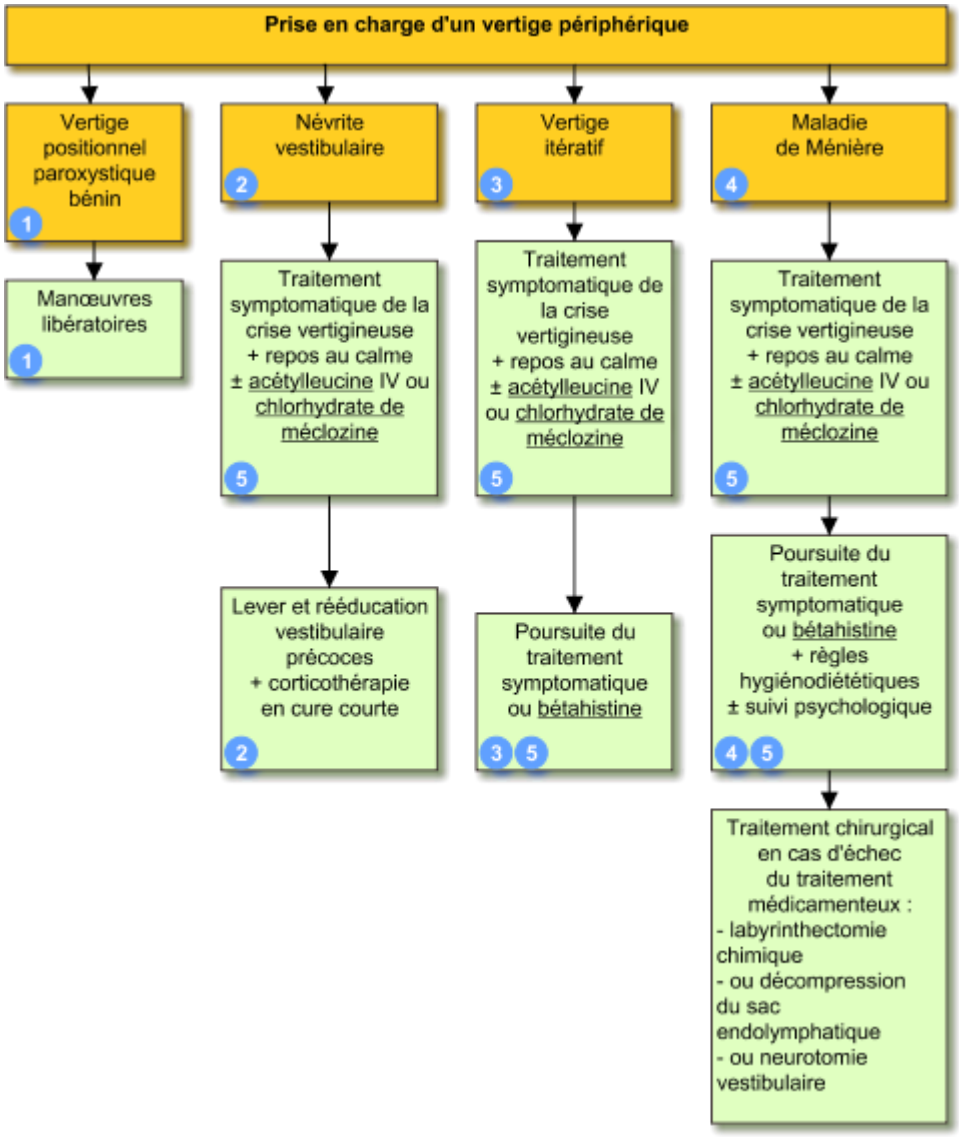
Manœuvre de Dix et Hallpike

Elle consiste à mobiliser vigoureusement le tronc et la tête du patient vers l'arrière, en le couchant sur le dos, tête en rotation de 45 degrés du côté testé. Ce mouvement déclenche, après quelques secondes, un vertige et un nystagmus rotatoires intenses durant 1 à 20 secondes. Sa positivité suffit au diagnostic de vertige positionnel paroxystique bénin **AE** , qui peut être posé par le médecin généraliste.

Examen cochléovestibulaire

Réalisé par un médecin ORL, il peut comprendre : examen calorique, électro ou vidéonystagmographie, audiométrie tonale et/ou vocale, tympanométrie, étude des potentiels évoqués auditifs, électrocochléographie.

Prise en charge d'un vertige périphérique



Vertige positionnel paroxystique bénin (VPPB)

Fréquent et répétitif, le VPPB est un bref vertige rotatoire de forte intensité apparaissant brutalement lors d'un changement de position de la tête. Il serait lié au déplacement de petits cristaux, les otolithes, dans l'appareil vestibulaire.

Son traitement repose uniquement sur les manœuvres libératoires. **Grade B** Si le vertige persiste après plusieurs manœuvres, un examen cochléovestibulaire est indiqué. **AE**

Névrite vestibulaire

Elle se présente comme un vertige unilatéral soudain, prolongé, sans hypoacousie ni signes neurologiques (à la différence de la labyrinthite, à laquelle sont associés des signes cochléaires). Vraisemblablement due à une infection virale ou bactérienne, la névrite entraîne une inflammation du nerf vestibulaire, parfois irréversible.

Son traitement repose, en plus du traitement symptomatique, sur la corticothérapie en cure courte (hors AMM), qui accélèrerait la compensation vestibulaire. Le lever et la rééducation vestibulaire doivent être précoces. **AE**

Vertige itératif (ou récurrent bénin ou ménièriforme)

Il se caractérise par la récurrence de grandes crises vertigineuses sans signe cochléaire.

Son traitement fait appel à l'acétylleucine, à la bétahistine ou à la méclozine. En cas de persistance des crises, un nouvel examen cochléovestibulaire est indiqué. **AE**

Des signes cochléaires évoquent une maladie de Ménière.

Maladie de Ménière

Caractérisée par la récurrence de grandes crises vertigineuses accompagnées de signes cochléaires, elle peut évoluer vers une perte de l'audition.

Le traitement peut faire appel à la bétahistine. Des substances visant à réduire la pression du liquide endolymphatique (diurétiques, hors AMM) ou des corticoïdes en cures courtes (hors AMM) sont également utilisés, associés à des règles hygiénodiététiques (restriction hydrosodée, suppression de la caféine, de la théine, de l'alcool, du chocolat et du tabac). En cas d'échec, la chirurgie peut être discutée. Un suivi psychologique est parfois proposé.

Traitement de la crise

Il repose sur l'administration d'un antivertigineux *per os* ou IV, associé si nécessaire à un antiémétique et à un anxiolytique. Les antivertigineux ne doivent pas être administrés au-delà de la période critique car ils peuvent compromettre la compensation vestibulaire centrale.

Cas particuliers

Vertige positionnel bénin paroxystique

C'est le plus fréquent des vertiges. Le caractère dit « bénin » fait référence à l'absence de pathologie évolutive des voies vestibulaires et du système nerveux central. Mais il peut être récidivant et source de handicap, de limitation de la mobilité et de chute.

L'origine en est le plus souvent une microlithiase des canaux vestibulaires et notamment du canal postérieur. Le diagnostic peut être établi par l'interrogatoire. Dans les cas typiques, il est déclenché par une position de la tête et est répétitif. Dans ces cas, la manœuvre de Dix et Hallpike n'est pas indispensable. Lorsqu'elle est effectuée, la position antéropostérieure de la tête (*ante* ou rétroflexion de 30°) et l'étude du nystagmus déclenché permettent de localiser avec plus de précision le canal atteint.

Le vertige peut régresser en quelques heures ou quelques jours. Les manœuvres « libératoires » sont souvent efficaces (voir Traitements non médicamenteux). Grade C Elles peuvent cependant entraîner des nausées ou vomissements et, parfois, des réactions d'anxiété. En cas d'échec, un examen ORL et neurologique est indispensable.

Vertiges du sujet âgé

Les troubles de l'équilibre sont fréquents et souvent plurifactoriels chez le sujet âgé (troubles vestibulaires, troubles visuels et proprioceptifs, troubles moteurs, prises médicamenteuses), rendant le diagnostic de vertiges souvent difficile. La dépendance visuelle (ou omission vestibulaire), c'est-à-dire la stratégie sensorielle se basant sur les seules entrées visuelles en négligeant les informations vestibulaires et proprioceptives, est très efficacement traitée par la rééducation à la marche.

La cause la plus fréquente de vertige vrai après 65 ans est le vertige positionnel paroxystique bénin. L'interrogatoire retrouve de véritables attitudes d'évitement au cours du sommeil (position semi-assise par exemple).

Les capacités de compensation vestibulaire, moindres chez le sujet âgé, sont encore diminuées par la prise de psychotropes.

Vertiges de l'enfant

Plus rares que chez l'adulte, ils nécessitent un avis spécialisé (urgences pédiatriques).

Il peuvent être liés à une intoxication médicamenteuse (anxiolytiques, sédatifs) ou à des « équivalents migraineux » (torticolis paroxystique avant l'âge de 18 mois, vertige paroxystique bénin jusqu'à 8 à 10 ans, migraine à l'adolescence).

La présence de signes neurologiques nécessite une imagerie à la recherche d'une tumeur de la fosse postérieure.

Conseils aux patients

Quel que soit le type de vertige, sa prise en charge doit être précédée d'une information simple sur la maladie et sur les principes du traitement. Une prise en charge psychologique est souvent utile.

En cas de vertige positionnel paroxystique bénin, l'inutilité des traitements médicamenteux et l'efficacité des manœuvres libératoires doivent être expliquées.

Traitements

Médicaments cités dans les références

Acétylleucine

L'**acétylleucine** est un traitement symptomatique de la crise vertigineuse. Son mécanisme d'action est inconnu. Elle est utilisée en 1re intention par voies orale ou intraveineuse dans les épisodes aigus et en cas de vertiges itératifs.

poso La posologie est de 1,5 à 2 g par jour par voie orale, soit 3 à 4 comprimés en 2 prises matin et soir. En cas d'échec, elle peut être augmentée à 3 g, voire 4 g par jour. Par voie parentérale, la posologie de l'acétylleucine est de 2 ampoules IV par jour (jusqu'à 4 si nécessaire).

acétylleucine

ACETYL-LEUCINE 500 mg cp GG
TANGANIL 500 mg/5 ml sol inj en ampoule IV
TANGANILPRO 500 mg cp Ré

Bétahistine

La **bétahistine** est un analogue de l'histamine. Elle est indiquée dans le traitement symptomatique des vertiges itératifs avec ou sans signe cochléaire et dans le syndrome de Ménière. Elle n'a pas d'effet sédatif. Ses principaux effets indésirables sont les gastralgies et les céphalées.

poso Pour les comprimés, la posologie usuelle est de 24 à 48 mg par jour, posologie à ne pas dépasser. Pour les gélules, elle est de 24 mg à 36 mg par jour.

La bétahistine est contre-indiquée en cas d'ulcère gastroduodénal en poussée ou de phéochromocytome.

bétahistine

BETAHISTINE 24 mg cp GG
BETAHISTINE 8 mg cp GG
BETASERC 24 mg cp Ré
EXTOVYL gél (µgle LP)
LECTIL 16 mg cp séc
LECTIL 24 mg cp
SERC 8 mg cp Ré

Chlorhydrate de méclozine

Le **chlorhydrate de méclozine** est un traitement symptomatique de la crise vertigineuse.

poso La posologie est de 25 à 75 mg par jour, soit 1 à 3 comprimés par jour.

Ses principaux effets indésirables sont la somnolence et la sédation (effet anti-H1 et anticholinergique).

méclozine

AGYRAX cp séc

Médicaments non cités dans les références

Piracétam

Le **piracétam** est utilisé dans l'amélioration symptomatique des vertiges. Ses principaux effets indésirables sont la nervosité, l'agitation, les troubles du sommeil, les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, gastralgies). Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'hémorragie cérébrale. La prudence est recommandée chez les patients ayant des troubles de l'hémostase, des antécédents d'hémorragie sévère ou devant subir une intervention chirurgicale à risque hémorragique.

piracétam

GABACET 400 mg gél
GABACET sol buv ampoule
NOOTROPYL 1200 mg sol buv en ampoule
NOOTROPYL 20 % sol buv Ré
NOOTROPYL 800 mg cp pellic Ré
PIRACETAM 20 % sol buv GG
PIRACETAM 400 mg gél GG
PIRACETAM 800 mg cp GG

Traitements non médicamenteux cités dans les références

Manœuvres libératoires

Indiquées dans le traitement du vertige positionnel paroxystique bénin, elles sont pratiquées par un médecin. La manœuvre de Sémont, la plus utilisée en France, consiste à mobiliser énergiquement la tête du patient selon une technique bien précise : assis sur une banquette, visage tourné du côté opposé au côté testé, le patient est rapidement basculé vers le côté testé, ce qui provoque un grand vertige et un nystagmus. Il est ensuite rapidement basculé de l'autre côté, ce qui provoque un nouveau vertige et reproduit le nystagmus en sens inverse. Après la manœuvre, il est conseillé au patient de ne pas se coucher sur le dos pendant quelques jours.

Rééducation vestibulaire

En cas de névrite vestibulaire, elle a pour objectif de favoriser la compensation centrale d'un déficit vestibulaire, qu'il soit uni ou bilatéral, partiel ou complet. Pratiquée par des kinésithérapeutes spécialisés, elle peut faire appel à un fauteuil rotatoire (placé sur une chaise tournante, le sujet est soumis à des impulsions de haute vitesse du côté sain avant d'être arrêté et de fixer une cible), à une plateforme de posturographie dynamique (placé sur une plateforme mobile dans l'obscurité, le sujet doit se maintenir debout sans tomber) ou à un générateur d'optocinétique (placé dans l'obscurité, le sujet voit défiler devant lui des signaux lumineux). Un bilan vestibulaire précis est indispensable avant d'entreprendre cette rééducation, qui ne doit pas dépasser une vingtaine de séances, échelonnées sur 4 à 10 semaines. La rééducation vestibulaire donne par ailleurs de bons résultats dans certaines formes d'instabilité du sujet âgé (dépendance visuelle, ou omission vestibulaire).

Traitements chirurgicaux

Ils sont indiqués dans certaines formes de vertiges itératifs ou de maladie de Ménière après échec du traitement médicamenteux.

La labyrinthectomie chimique consiste à injecter sous anesthésie locale un aminoside (le plus souvent de la gentamicine) dans la membrane tympanique. Les injections, dont l'objectif est de détruire les cellules du vestibule, peuvent être répétées jusqu'à l'arrêt des crises vertigineuses.

La décompression chirurgicale du sac endolymphatique, d'indication discutée, consiste à faire diminuer la pression dans l'oreille interne en incisant, sous anesthésie générale, la poche contenant l'endolymphe.

La neurotomie vestibulaire vise à interrompre les afférences nerveuses du vestibule en sectionnant le nerf vestibulaire soit dans le conduit auditif interne (voie sus-pétreuse), soit dans l'angle ponto-cérébelleux (voie rétrosigmoïdienne). Cette intervention, difficile techniquement, supprime efficacement les crises de vertige grâce au phénomène de compensation centrale, et préserve l'audition.

Références

« Vertige positionnel paroxystique bénin », Référentiel de bonne pratique, SFORL, janvier 2012.
http://www.orlfrance.org/download.php?id=154

« La réhabilitation vestibulaire des vertiges et troubles de l'équilibre chroniques », Académie nationale de médecine, 7 novembre 2006.

« Vertiges de l'adulte : stratégies diagnostiques. Place de la rééducation vestibulaire », HAS, septembre 1997.
http://www.sfmu.org/upload/consensus/rbpc_vertiges_diagn.pdf

Mise à jour de la Reco : 19/05/2015
Mise à jour des listes de médicaments : 15/12/2015