



Paphos, Chypre, du 21 au 27 avril 2013

Pharmacologie

DU BON USAGE DES BZD

Avant de prescrire une benzodiazépine (BZD) pour un trouble du sommeil, il est bon de se rappeler que :

- certaines insomnies sont secondaires (dépression, médicaments, etc.), et nécessitent donc un traitement causal (dans la dépression, la prescription d'un somnifère est cependant utile en début de traitement) ;
- seules 10% des insomnies s'accompagnent de conséquences (dysfonctionnement diurne, comorbidités) et doivent donc effectivement être traitées ;
- des alternatives intéressantes existent aux BZD (voir ci-après) ;
- dans l'insomnie chronique, la thérapie cognitivo-comportementale donne souvent de bons résultats, mais il faut savoir les attendre (délai d'action d'environ 2 semaines, durant lesquelles une BZD peut alors être utile transitoirement).

Si l'on prescrit une BZD, il faut le faire à la dose la plus faible possible, sachant les effets résiduels en journée et leurs conséquences (risque accru de chutes chez la personne âgée, risque d'accident de roulage x 1,6 à 1,8). Egalement, afin d'éviter le risque de tolérance et de dépendance, il faut les prescrire pour une durée maximale d'une à deux semaines. Les molécules de choix sont celles à moyenne durée d'action : alprazolam¹, bromazepam², lorazepam³, lormetazepam⁴, notamment. A noter encore que le zolpidem⁵ et le zopiclone⁶ ne se distinguent en rien, ou presque, des BZD.

Les **alternatives pharmacologiques aux BZD** sont assez nombreuses. Parmi celles-ci, la doxépine⁷ à très faible dose (magistrale dosée à 3 à 6 mg) paraît prometteuse de par son excellent rapport efficacité/tolérance. Et la valériane, à tout le moins sous une forme enregistrée en tant que médicament⁸, donne d'assez bons résultats. Ceci a été confirmé dans le cadre de son utilisation aux Cliniques Saint-Luc en première intention, en lieu et place des BZD (certains résultats d'études la mettent sur pied d'égalité avec l'oxazepam⁹). Une nouvelle piste thé-

1. Xanax®, Alpraz®

2. Lexotan®, Bromidem®

3. Temesta®, Serenase®

4. Loramet®, Noctamid®

5. Stilnoct®

6. Imovane®

7. Sinequan®

8. Dormiplant®, Relaxine®,

Valerial®

9. Seresta®



rapeutique est celle des anti-orexine (suvo-
rexant) dont l'efficacité et la sécurité sont
actuellement établies à 12 mois d'usage.

Le **sevrage aux BZD** bénéficie beaucoup de
l'intervention brève du généraliste, la simple
remise d'un fascicule d'information (tel celui
du SPF Santé Publique) à ce sujet permettant
déjà d'obtenir un taux d'arrêt de 30% à 6 mois.
Un bon schéma de sevrage est par exemple le
suivant : réduction de 10 à 25% de la dose tous
les 7 à 10 jours (recours éventuel à la prescrip-
tion magistrale) [JV].

D'après l'exposé de Mme Olivia Dalleur, pharmacologue
clinicienne, Cliniques Saint-Luc, Bruxelles.

Mots-clefs: insomnie, troubles du sommeil, benzodiazépines.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si toutes les interactions médicamenteuses
(IM) ne sont pas à risque clinique, certaines
le sont par contre bel et bien. Deux types d'IM
existent.

Les **IM de type pharmacocinétique** ont 3
mécanismes possibles, le premier étant de
loin le plus important et le plus fréquent :

- compétition au niveau d'un cytochrome
(CYP) particulier et/ou de la glycoprotéine
P (PGP, responsable de l'élimination de
certaines molécules) ;
- réduction de l'absorption intestinale (anti-
acides ou calcium et quinolones, par ex.) ;
- compétition au niveau de l'albumine
sérique (augmentation des taux libres
d'antiépileptiques par prise d'AINS, etc.)..

Les **IM de type pharmacodynamique**, quant
à elles, sont liées aux effets cliniques des
molécules en présence. Quelques-unes sont à
risque particulier :

- association d'anticoagulants (nouveaux ou
non) avec des antiagrégants, des AINS, ou
toute préparation contenant du Ginko Biloba,
du Ginseng ou de l'ail ;
- association de médicaments allongeant l'in-
tervalle QT (voir le site www.qtdrugs.org), en
particulier chez un sujet en bradycardie ou
présentant une hypokaliémie, notamment.

Parmi les IM pharmacocinétiques, certaines,
à haut risque, sont désormais bien connues.
Il s'agit de celles causées par les **inhibiteurs
du CYP3A4 et du PGP**, à savoir l'amiodarone¹⁰,
les azolés (antimycotiques notamment), les
macrolides et le diltiazem¹¹. Ces molécules
causeront une accumulation, avec risque
consécutif d'effets secondaires parfois graves,
des molécules suivantes, si elles sont prises
en association avec celles-ci :

- simvastatine¹² et atorvastatine¹³
(rhabdomyolyse) ;
- nouveaux anticoagulants ;
- SSRI (syndrome sérotoninergique) ;
- donépézil¹⁴ ;
- glucocorticoïdes.

Toutes les interactions pharmacocinétiques
peuvent être retrouvées sur le site [https://
online.epocrates.com](https://online.epocrates.com). Et la liste complète des
molécules métabolisées par les CYP et le PGP
et/ou inhibitrices et inductrices de celles-ci se
trouve sur [http://www.pharmacoclin.ch/_libra-
ry/pdf/cytp450pgp.pdf](http://www.pharmacoclin.ch/libra-ry/pdf/cytp450pgp.pdf).

Le syndrome sérotoninergique mérite un
petit mot étant donné sa gravité, tout d'abord
(depuis quelques tremblements jusqu'aux
myoclonies avec hyperthermie, voire coma
et décès), mais aussi parce qu'il peut surve-
nir par une simple association des médica-
ments suivants, soit à un SSRI (notamment le
citalopram¹⁵), soit entre eux : dextrometor-
phan¹⁶, mirtazapine¹⁷, tramadol¹⁸, trazodone¹⁹,
triptans.

10. Cordarone®

11. Progor®, Tildiem®

12. Zocor®

13. Lipitor®, Totalip®

14. Aricept®

15. Cipramil®

16. Présent dans de

nombreux antitussifs

17. Remergon®

18. Contramal®, Dolzam®,

Tradonal®

19. Trazolan®



Il faut **toujours redouter une IM lors de certaines prescriptions particulières**, qui font partie de notre quotidien et qui sont associées à un risque accru d'IM avec conséquences cliniques, en particulier chez nos patients âgés et en cas d'ajout (ou de retrait) d'un médicament. Ces prescriptions sont les suivantes :

- médicaments à risque d'accumulation avec effets secondaires graves (anticoagulants, SSRI, statines) ;
- inhibiteur du CYP3A4 et du PGP ;
- immunosuppresseur ou anti-HIV ;

Enfin, il faut toujours s'enquérir de la prise éventuelle de médicaments hors prescription (produits OTC) (JV).

D'après l'exposé de Mme Olivia Dalleur, pharmacologue clinicienne, Cliniques Saint-Luc, Bruxelles.

Mots-clefs: interactions médicamenteuses, syndrome sérotoninergique.

dangereuses, utilisation répétée malgré les problèmes sociaux engendrés, craving.

Le **craving** est le dernier venu dans les critères du DSM. Il désigne une envie irrésistible de consommer associée à des circonstances particulières (ex : regarder la TV) et spécifiques à chaque individu. Un auteur bien inspiré a énoncé : « Le craving est au désir ce que la panique est à l'angoisse ». Il constitue un facteur de pronostic et est prédictif de l'impact thérapeutique de toute intervention.

Le **degré de sévérité** dépend du nombre de critères présents : forme légère (≤ 3 critères), modérée (4 à 6 critères) ou sévère (≥ 7 critères) (JV).

D'après l'exposé des Drs Bernard Dor, Liège, et Thomas Urban, Bruxelles, cellule alcoologie de la SSMG.

Mots-clefs: alcoolisme, définition.

Alcool

NE DITES PLUS « ALCOOLISME »

Héritable à 60% comme tout autre trouble addictif, le mésusage de l'alcool ne se définit plus comme une dépendance, concept dont la définition reste sujette à caution. Actuellement, la **définition des troubles liés à l'usage de l'alcool** (AUD pour alcohol use disorder) recourt à 11 critères du DSM V : désir persistant, perte de contrôle, temps passé, tolérance, syndrome de sevrage, abandon des activités, poursuite malgré les conséquences physiques et/ou psychiques, incapacité à remplir les obligations majeures, situations

TOXICITÉ DE L'ALCOOL

Au niveau du **système nerveux central**, l'alcool atteint électivement les zones frontales et préfrontales. Les conséquences cliniques en sont donc des troubles exécutifs (deux fois plus fréquents que les troubles mnésiques). Ils peuvent déjà être présents chez les jeunes adeptes du binge drinking et sont présents chez 50% des patients admis en cure de désintoxication (irréversibles dans 10% des cas). Ces troubles exécutifs sont caractérisés par une perte de la capacité à planifier des tâches nouvelles, à les ajuster en cours de route et à inhiber les automatismes, par des troubles comportementaux et émotionnels et par une désinhibition de l'impulsivité. Une batterie de 6 tests ([la batterie BREF](#)) permet de rapidement dépister ces troubles frontaux.





Les **effets sur les autres organes et systèmes** (foie, pancréas, sein, système cardiovasculaire, etc.) sont légers. Leur risque s'accroît dès le 1er verre. Seules exceptions notoires: la maladie coronarienne et l'AVC ischémique, dont le risque relatif passe par un risque plus bas de 0,8 et 0,5 respectivement, pour 2 unités par jour, pour ensuite remonter et dépasser 1,0 aux plus fortes consommations.

L'**hépatite alcoolique** est une complication aiguë (fulminante) grevée d'un taux de mortalité élevé (> 35% à 1 mois). Elle semble largement sous-diagnostiquée, notamment parce qu'elle ne s'accompagne d'aucune altération de l'état général, à tout le moins au début de l'affection. Elle survient sur un foie stéatosique ou cirrhotique, dans un contexte de consommation aiguë excessive. Elle est suggérée par les éléments biologiques suivants: CRP[↑], Bili > 5 mg/dl, γ GT[↑], GOT/GPT \geq 2, INR[↑]. Le traitement, par corticoïdes est indiqué lorsque le score de Madrey [4,6 x [PTT – temps contrôle] + Bili [mg/dl]] \geq 32 [JV].

D'après un exposé des Drs Bernard Dor, Liège, et Thomas Orban, Bruxelles, cellule alcoologie de la SSMG.

Mots-clés: alcoolisme, troubles dus à l'alcool.

APPROCHE PRATIQUE DE L'AUD

Le **dépistage de l'alcohol use disorder (AUD)** se justifie, environ 300.000 belges étant concernés par ce problème. Celui-ci peut être systématique, avec le **questionnaire AUDIT** (à remplir par le patient) ou **FACE** (à remplir par le médecin). Il peut aussi être opportuniste, à l'occasion d'un problème de santé relatif (HTA, foie...). L'usager est déclaré à risque s'il

dépasse 21 U/semaine (homme) ou 14 U/semaine (femme)²⁰. Mais l'usage est déclaré à problème dès qu'un trouble de santé relatif existe, quelle que soit la consommation effective. A noter que la simple délivrance de l'information des seuils de consommation à risque a déjà un impact thérapeutique (NNT de l'intervention brève = 282 pour sauver une vie).

Les **objectifs thérapeutiques** sont à moduler en fonction du type de consommation :

- consommation contrôlée en cas d'AUD léger à modéré ;
- abstinence en cas de forme modérée à sévère (avec ou sans aide médicamenteuse), éventuellement précédée d'une phase de consommation contrôlée [JV].

D'après l'exposé des Drs Bernard Dor, Liège, et Thomas Orban, Bruxelles, cellule alcoologie de la SSMG.

Mots-clés : alcoolisme, dépistage.

MÉDICAMENTS DE L'AUD

Les **médicaments classiques** de l'AUD sont le diazepam²¹ et la vitamine B pour la prise en charge du sevrage (protection neurologique), et l'acamprosate²² et le disulfiram²³ (1/2 comp/jour) pour le maintien de l'abstinence.

Le **baclofène**²⁴ est un médicament du craving. Il est indiqué dans les formes modérées à sévères d'AUD. Une récente étude ayant porté sur 132 cas rapporte une efficacité de 58% à 1 an de suivi, avec 43% d'abstinence et 15% de réduction de consommation. La dose moyenne a été de 145 mg et des effets secondaires ont été rapportés dans 86% des cas (fatigue, somnolence, insomnies, vertiges, etc.). A ce jour, aucune étude randomisée, placebo-contrôlée et

20. 1 U = 1 verre de vin (10 cc) ou 1 bière (25 cc)

21. Valium®

22. Campral®

23. Antabuse®

24. Lyoresal®



double aveugle n'a pu être réalisée. On manque donc encore de certitude. Notamment, on ne connaît pas la durée idéale (peut-être 2 ans ?), le NNT exact ni le profil des bons répondants, le cas échéant. Une contre-indication absolue est l'insuffisance rénale, et une relative est le syndrome d'apnées du sommeil. L'arrêt du baclofène doit être progressif puisqu'un syndrome de sevrage à cette molécule est possible.

L'auteur de la communication expose ses modalités de prescription : 4 prises par jour, en débutant par 10 mg/j et en augmentant de 10 mg tous les 5 jours, tout en n'oubliant pas de le prescrire sur une ordonnance séparée et d'indiquer « TPNA » sur la prescription (comprimés à 10 et 25 mg).

Le **nalméfène** est un antagoniste des opiacés tout récemment approuvé par l'EMA (non encore disponible en Belgique) et indiqué dans les formes modérées d'AUD dans le but de réduire la consommation. Il se prend à la demande. Malgré de fréquents effets secondaires (légers), il présente un bon profil de sécurité et permettrait de réduire de 65% les jours de forte consommation (JV).

D'après un exposé du Dr Thomas Orban, Bruxelles, cellule alcoologie de la SSMG.

Mots-clés : troubles liés à l'alcool, baclofène, nalméfène.

Prurit

APPROCHE DIAGNOSTIQUE DU PRURIT

Face à toute forme de prurit, avec ou sans symptômes cutanés, l'**anamnèse** recherchera

les éléments suivants :

- antécédents médicaux (foie, rein) ;
- symptômes systémiques (hémopathies) ;
- existence de cas familiaux ou dans l'entourage (home) (gale) ;
- prédominance nocturne du prurit (gale, Hodgkin) ou, au contraire, absence de prurit nocturne (prurit psychogène) ;
- éléments déclenchants tels que l'eau chaude ou froide (hémopathies, urticaire cholinergique) ou un médicament (AINS, antibiotique, antihypertenseur, etc.).

Le cas échéant, l'**examen cutané** pourra faire la différence entre :

- lésions à disposition linéaire des arthropodes ou des pathomimies ;
- lésions excoriées ou ulcérées des pathomimies ou du prurigo (papules) ;
- lésions lichénifiées (épaissies, hyperkératosiques) du grattage intensif et répété ;
- localisation au haut du dos (pédiculose du cuir chevelu), aux plis de flexion et au visage (eczéma atopique), au dos, aux mains, avant-bras et jambes (prurit sénile), épargnant la tête (gale), aux faces internes des avant-bras et chevilles et aux extrémités (lichen plan) ;
- localisation aux faces d'extension des coudes, des genoux et de la nuque (lésions bulleuses de la dermatite herpétiforme du Crohn ou de la maladie cœliaque).

A noter le délire de parasitose, où le patient apportera spontanément squames, insectes, etc. à l'appui de son diagnostic.

D'après un exposé du Dr. Athanassios Kolivras, dermatologue, Hôpital Saint-Pierre, Bruxelles.

Mots-clés: prurit, diagnostic.





TRAITEMENT DU PRURIT

Hormis les traitements spécifiques à chaque étiologie du prurit, avec ou sans dermatose associée, quelques **traitements per os** (anti-H1, etc.) peuvent être prescrits. Citons notamment la paroxétine²⁴ dans le prurit chronique idiopathique. A noter que les corticoïdes per os n'ont de place que dans trois situations particulières : urticaire aiguë, forme aiguë d'eczéma atopique et angio-œdème.

Les **soins locaux des dermatoses à peau fragilisée** (eczéma atopique, prurit sénile, suites d'un traitement de gale) recourent à la prévention de l'irritation cutanée (douche tiède brève, usage de vêtements en coton, soie ou cellulose) et à l'usage d'émollients (huile de douche, lait ou baume de différentes marques²⁵ ou préparation à base de paraffine liquide à 30% et vaseline ad 200 gr). (JV).

D'après un exposé du Dr. Athanassios Kolivras, dermatologue, Hôpital Saint-Pierre, Bruxelles.

Mots-clefs: prurit, traitement, sécheresse cutanée.

QUELQUES DERMATOSES PRURIGINEUSES

La **gale** n'atteint jamais la tête. Son incubation est de 4 à 6 semaines. Elle ne donne que peu ou pas de symptômes cutanés visibles chez le sujet propre. La gale norvégienne (très contagieuse, fréquente dans les homes), quant à elle, donne des lésions crouteuses et parfois un aspect érythrodermique (mains, tronc, zones génitales, etc.). Chez l'enfant, la gale se manifeste par des nodules ou vésicules aux aisselles et aux extrémités

(paumes, plantes). Hormis le traitement local par perméthrine²⁶, l'ivermectine²⁷ per os est indiquée en cas de gale norvégienne (lésions squameuses éparses, très contagieuses) et dans les homes. Le linge doit être lavé à 60°, sinon au moins repassé.

L'**urticaire** aiguë est d'origine alimentaire, infectieuse et/ou médicamenteuse. Le bilan biologique d'une urticaire chronique, quant à lui, doit notamment rechercher une cause infectieuse (hépatites B ou C, hélicobacter, ascaris), allergique ou auto-immunitaire (parfois associée à une dysthyroïdie). Près de 60% des cas resteront cependant inexplicables. Le traitement recourt aux anti-H1, éventuellement à double dose ou associés à un antileukotriène, et ceci parfois pour plusieurs mois.

L'**eczéma atopique**, avant l'âge de 2 ans, est causé par des allergènes alimentaires (lait, œuf, arachides, poisson, etc.) et ensuite, par des pneumallergènes. A noter qu'après guérison et sur peau bronzée, les placards eczémateux peuvent se voir sous forme de taches dépigmentées (« pytiliasis alba »). Le traitement repose sur l'utilisation de corticoïdes topiques moyens²⁸ à forts²⁹ (classe I et II), éventuellement associés à l'érythromycine (pour ses propriétés anti-inflammatoires) en magistrale, et durant une période brève (7 jours, 3 jours sur le visage). Un anti-H1 peut être ajouté (dimétindène³⁰ avant 1 an, desloratadine³¹ entre 1 et 2 ans, toute molécule à partir de 2 ans).

La **mastocytose cutanée** chez l'adulte est de mauvais pronostic si elle est associée à une mastocytose systémique. Chez le jeune enfant, par contre, elle est toujours bénigne et spontanément réversible. Les lésions sont de type maculo-papulaire. Le grattage provoque leur transformation en papule

24. Seroxat®

25. Gamme Eucérim® ou Lipikar®, par exemple.

26. Zalvor®

27. Stromectol® (commercialisé en France

28. Advantan®, Amicla®, Betnelan®, Cutivate®, Elocom®, Locoïd®, Nerisona®

29. Dermovate®, Diprolene®, Diprosone®

30. Fenistil®

31. Aerius®



urticarienne. Les facteurs déclenchants sont tous ceux qui sont susceptibles de causer la dégranulation des mastocytes (aliments ou médicaments histamino-libérateurs, frottement ou variations de température). Le traitement recourt aux anti-H1 et aux corticoïdes topiques.

La **notalgie paresthésique** n'est pas une dermatose, mais bien un prurit d'origine neurogène, localisé sur le territoire d'un dermatome dorsal haut dans la région inter-scapulaire, et probablement dû à la compression de la branche sensitive de la racine nerveuse correspondante. Le traitement repose sur l'application locale de capsaïcine (prescription magistrale), sinon à l'infiltration locale ou encore à la gabapentine³², comme dans d'autres formes de prurit neurogène d'ailleurs (JV).

D'après un exposé du Dr. Athanassios Kolivras, dermatologue, Hôpital Saint-Pierre, Bruxelles.

Mots-clés: gale, urticaire, eczéma atopique, mastocytose.

32. Neurontin®