



**HAL**  
open science

# Guide pratique de prescription antibiotique et antalgique adaptée aux patients à risque en odontostomatologie

David Milan

## ► To cite this version:

David Milan. Guide pratique de prescription antibiotique et antalgique adaptée aux patients à risque en odontostomatologie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2003. hal-01733510

**HAL Id: hal-01733510**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733510>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ACADEMIE DE NANCY-METZ

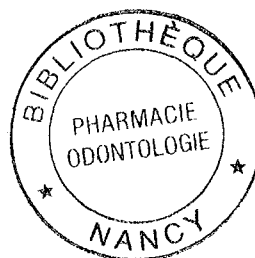
UNIVERSITE HENRI POINCARÉ NANCY 1  
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2003

Double

N° 39-03

THESE



pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE  
DENTAIRE

par

David MILAN

Née le 28 avril 1977 à Lunéville (54)

**GUIDE PRATIQUE DE PRESCRIPTION  
ANTIBIOTIQUE ET ANTALGIQUE ADAPTEE AUX  
PATIENTS A RISQUE EN ODONTOSTOMATOLOGIE**

DB 29382

Présentée et soutenue publiquement le 19 décembre 2003

Examineurs de la thèse :

M. J. P. LOUIS	Professeur des Universités	Président
M. A. FONTAINE	Professeur 1 <sup>er</sup> grade	Juge
M. D. VIENNET	Maître de conférences	Juge
<u>M. P. GANGLOFF</u>	Assistant	Juge

BU PHARMA-ODONTOL



104 065068 7





PPN 076583475

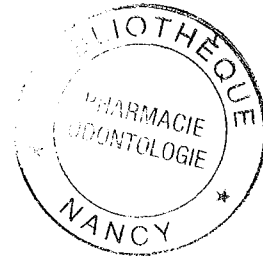
ACADEMIE DE NANCY-METZ

UNIVERSITE HENRI POINCARRE NANCY 1  
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2003

N°

**THESE**



pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE  
DENTAIRE**

par

**David MILAN**  
Née le 28 avril 1977 à Lunéville (54)

**GUIDE PRATIQUE DE PRESCRIPTION  
ANTIBIOTIQUE ET ANTALGIQUE ADAPTEE AUX  
PATIENTS A RISQUE EN ODONTOSTOMATOLOGIE**

DB 29382

Présentée et soutenue publiquement le 19 décembre 2003

**Examineurs de la thèse :**

<b>M. J. P. LOUIS</b>	<b>Professeur des Universités</b>	<b>Président</b>
<b>M. A. FONTAINE</b>	<b>Professeur 1<sup>er</sup> grade</b>	<b>Juge</b>
<b>M. D. VIENNET</b>	<b>Maître de conférences</b>	<b>Juge</b>
<b><u>M. P. GANGLOFF</u></b>	<b>Assistant</b>	<b>Juge</b>

Assesseur(s) : Docteur C. ARCHIEN - Docteur J.J. BONNIN  
Membres Honoraires : Pr. F. ABT - Dr. L. BABEL - Pr. S. DURIVAUX - Pr. G. JACQUART - Pr. D. ROZENCWEIG -  
Pr. M. VIVIER  
Doyen Honoraire : J. VADOT

<b>Sous-section 56-01</b> Pédodontie	M.	<b>J. PREVOST</b>	Maître de Conférences
	Mme	D. DESPREZ-DROZ	Maître de Conférences
	Mlle	V. MINAUD-HELPER	Assistant
	Mlle	A. SARRAND	Assistant
<b>Sous-section 56-02</b> Orthopédie Dento-Faciale	Mme	<b>M.P. FILLEUL</b>	Professeur des Universités*
	Mlle	A. MARCHAL	disponibilité
	Mme	M. MAROT-NADEAU	Assistant
	Mme	D. MOUROT	Assistant
	Mlle	A. WEINACHTER-PETITFRERE	Assistant
<b>Sous-section 56-03</b> Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	M.	<b>M. WEISSENBACH</b>	Maître de Conférences*
	Mlle	C. CLEMENT	Assistant
	M.	O. ARTIS	Assistant
<b>Sous-section 57-01</b> Parodontologie	M.	<b>N. MILLER</b>	Maître de Conférences
	M.	P. AMBROSINI	Maître de Conférences
	M.	J. PENAUD	Maître de Conférences
	Mlle	S. DAOUT	Assistant
	Mlle	A. GRANDEMENGE	Assistant
<b>Sous-section 57-02</b> Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie Et Réanimation	M.	<b>P. BRAVETTI</b>	Maître de Conférences
	M.	J.P. ARTIS	Professeur 2 <sup>ème</sup> grade
	M.	D. VIENNET	Maître de Conférences
	M.	C. WANG	Maître de Conférences*
	M.	P. GANGLOFF	Assistant
	Mlle	A. POLO	Assistant
<b>Sous-section 57-03</b> Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, Génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M.	<b>A. WESTPHAL</b>	Maître de Conférences *
	M.	J.M. MARTRETTE	Maître de Conférences
	Mme	V. STUTZMANN-MOBY	Assistant
<b>Sous-section 58-01</b> Odontologie Conservatrice, Endodontie	M.	<b>C. AMORY</b>	Maître de Conférences
	M.	A. FONTAINE	Professeur 1 <sup>er</sup> grade *
	M.	M. PANIGHI	Professeur des Universités *
	M.	J.J. BONNIN	Maître de Conférences
	M.	P. BAUDOT	Assistant
	M.	C. CHARTON	Assistant
	M.	M. ENGELS DEUTSCH	Assistant
<b>Sous-section 58-02</b> Prothèses (Prothèse conjointe, Prothèse adjointe partielle, Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M.	<b>J.P. LOUIS</b>	Professeur des Universités*
	M.	C. ARCHIEN	Maître de Conférences *
	M.	C. LAUNOIS	Maître de Conférences
	M.	J. SCHOUVER	Maître de Conférences
	M.	B. BAYER	Assistant
	Mlle	M. BEAUCHAT	Assistant
	M.	L.M. FAVOT	Assistant
	M.	K. JHUGROO	Assistant
	M.	B. WEILER	Assistant
<b>Sous-section 58-03</b> Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mlle	<b>C. STRAZIELLE</b>	Professeur des Universités*
	M.	B. JACQUOT	Maître de Conférences
	M.	C. AREND	Assistant

*Par délibération en date du 11 décembre 1972,  
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que  
les opinions émises dans les dissertations  
qui lui seront présentées  
doivent être considérées comme propres à  
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner  
aucune approbation ni improbation.*

**A NOTRE PRESIDENT DE THESE,**

**Monsieur le Professeur Jean-Paul LOUIS**

Officier des Palmes Académiques

Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université Henri Poincaré,  
Nancy 1

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Sciences Odontologiques

Docteur d'Etat en Odontologie

Professeur des Universités

Responsable de la sous-section : Prothèses

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury  
de thèse, nous vous en sommes très reconnaissants.

La qualité de votre enseignement a grandement contribué à  
l'aboutissement de ces années d'études. Veuillez trouver ici  
l'expression d'un profond respect et de toute notre estime.

## **A NOTRE JUGE**

**Monsieur le Professeur Alain FONTAINE,**

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Sciences Odontologiques

Professeur 1<sup>er</sup> grade

Sous-section : Odontologie Conservatrice - Endodontie

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à ce jury.

Vous nous avez fait profiter de votre savoir et de votre expérience  
durant notre stage clinique, tout aussi formateur qu'agréable.

Veillez trouver ici l'expression d'une profonde reconnaissance  
et de toute notre considération.

## **A NOTRE JUGE**

**Monsieur le Docteur Daniel VIENNET,**

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Sciences Odontologiques

Maître de Conférences des Universités

Sous-section : Chirurgie buccale – Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie  
et Réanimation

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury  
ainsi que de co-diriger notre travail.

L'intérêt suscité par vos enseignements de qualité est à l'origine  
du choix de cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de tous nos remerciements,  
ainsi que d'un profond respect.

## **A NOTRE JUGE ET DIRECTEUR DE THESE**

**Monsieur le Docteur Pierre GANGLOFF**

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Henri Poincaré Nancy 1

Ancien Interne en Odontologie

Assistant Hospitalier Universitaire

Sous-section : Chirurgie Buccale – Pathologie et Thérapeutique,  
Anesthésiologie et Réanimation

Vous nous avez fait la joie et l'honneur d'accepter de diriger ce travail. Votre disponibilité et vos conseils ont été très appréciables. Durant nos stages cliniques, vous nous avez fait bénéficier de vos connaissances et de votre expérience.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère sympathie, et d'une profonde gratitude.

**A mes Parents,**

c'est grâce à vous que je suis arrivé jusque là ;  
Merci d'avoir toujours été présents, de vos conseils,  
et de votre soutien permanent .  
J'espère, par ces quelques mots,  
vous témoigner toute ma reconnaissance,  
ainsi que toute mon affection.

**A mes Sœurs,**

Anne-Sophie et Caroline,  
merci pour toutes ces belles années  
durant lesquelles nous avons grandi ensemble.  
Que l'avenir nous en réserve d'encore meilleures.

Marie,  
j'espère que tu es fier de ton grand frère ;  
pour moi, les études sont terminées.  
Je te laisse la place....

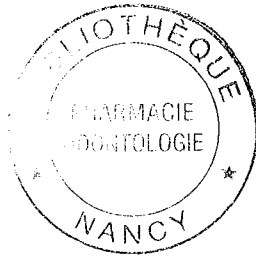
**A mes grands-mères et à toute ma famille,**

Merci de toute l'affection dont vous avez toujours fait preuve à mon égard.

**A Elodie,**

Merci des sentiments que tu me témoignes chaque jour.





**A tous mes Amis,**

Antoine et Hélène,  
merci pour votre gentillesse,  
et pour tous les agréables moments passés ensemble.

Antony,  
en vacances ou en soirées,  
c'est toujours un plaisir de passer un moment avec toi.

Christophe,  
toujours sympathique, fidèle à tes amis ;  
merci de répondre présent dans ces moments importants.

Julien et Delphine,  
maintenant papa et maman, que de chemin parcouru !  
Ce jour de thèse est aussi le tien Julien alors félicitations.  
Que le futur nous réserve encore de bonnes soirées.

Marie,  
nous avons passé de bons moments,  
notamment lors de notre stage commun.  
Merci de ta gentillesse et de ta bonne humeur.

Pascal et Audrey,  
on ne compte plus les instants passés ensemble,  
merci de votre gentillesse, de votre disponibilité, et de votre amitié.

Raphaël et Emilie,  
je passe toujours un moment agréable et animé avec vous.  
Merci de votre bonne humeur habituelle.

Vincent et Edwige,  
toujours prêts à m'accueillir, à passer de bonnes soirées ;  
merci de votre amitié, et pour tous ces moments passés et futurs.

Yannick et Emilie,  
j'espère que nous aurons encore de  
nombreuses occasions de nous retrouver.  
Que de soirées à ne pas oublier, n'est ce pas Yannick !

# **SOMMAIRE**

## **INTRODUCTION**

### **1. LA THERAPEUTIQUE ANTIBACTERIENNE : LES ANTIBIOTIQUES**

#### **1.1. Critères généraux de choix d'un antibiotique**

- 1.1.1. Critères bactério – pharmacologiques
- 1.1.2. Critères pharmacocinétiques
- 1.1.3. Critères liés au terrain
- 1.1.4. Critères de tolérances
- 1.1.5. Critères écologiques ou pression de sélection
- 1.1.6. Grands principes de prescription d'un antibiotique en odontostomatologie

#### **1.2. Principaux antibiotiques d'usage odontostomatologique**

- 1.2.1. Recommandations antibiotiques
- 1.2.2. Propriétés des familles d'antibiotiques
- 1.2.3. Spectres des antibiotiques
- 1.2.4. Recommandations antibiotiques de première intention en odontostomatologie

#### **1.3. Indications d'antibiothérapie**

- 1.3.1. Notion de sujet à risque d'infection
- 1.3.2. Antibiothérapie curative
- 1.3.3. Antibiothérapie prophylactique

### **2. LA THERAPEUTIQUE ANALGESIQUE : LES ANTALGIQUES**

#### **2.1. Critères de choix d'un antalgique**

- 2.1.1. Caractéristiques de la douleur
- 2.1.2. Terrain et antécédents du patient
- 2.1.3. Voie d'administration et pharmacocinétique
- 2.1.4. Horaires d'administration
- 2.1.5. Préférences du patient

## **2.2. Les principaux antalgiques d'usage odontostomatologique**

- 2.2.1. Les antalgiques de palier 1 : les antalgiques non opioïdes
- 2.2.2. Les antalgiques opioïdes faibles et les antalgiques opioïdes mixtes
- 2.2.3. Les antalgiques opioïdes forts agonistes purs : morphine et morphinomimétiques (palier 3 de l'OMS)

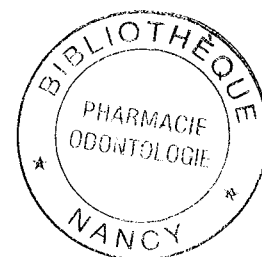
## **3. ADAPTATION DES PRESCRIPTIONS ANTIBIOTIQUES ET ANTALGIQUES CHEZ LE PATIENT A RISQUE**

### **3.1. Prescription et terrains physiologiques particuliers**

- 3.1.1. Odontologie pédiatrique
- 3.1.2. Odontologie gériatrique
- 3.1.3. Grossesse, allaitement, et contraception

### **3.2. Prescription et terrains physiopathologiques**

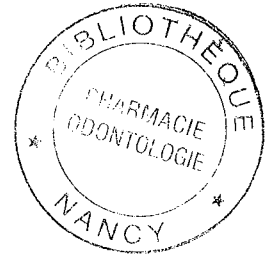
- 3.2.1. Les affections cardiovasculaires
- 3.2.2. Les affections de prothèses articulaires
- 3.2.3. Les affections endocriniennes
- 3.2.4. Les affections rénales
- 3.2.5. Les affections gastro-intestinales
- 3.2.6. Les affections respiratoires
- 3.2.7. Affections neurologiques
- 3.2.8. Les affections hématologiques
- 3.2.9. Affection immunitaire : le SIDA
- 3.2.10. La radiothérapie anticancéreuse
- 3.2.11. La chimiothérapie anticancéreuse
- 3.2.12. La toxicomanie



## **CONCLUSION**

## **BIBLIOGRAPHIE**

# **INTRODUCTION**



La prescription en odontostomatologie est un exercice quotidien auquel il faut attacher une attention particulière. La connaissance des spécialités pharmaceutiques prescrites, et des caractéristiques physiologiques et physiopathologiques des patients, est inhérente à tout bon praticien prescripteur.

Les principaux domaines intéressés par une thérapeutique odontopharmacologique sont l'infectiologie et l'algologie ;

La lutte contre l'infection bactérienne, que celle-ci soit préventive ou curative, fait partie intégrante des soins odontologiques. Malheureusement, la palette pharmacologique antibactérienne à notre disposition est très large, ce qui nécessite une bonne connaissance des critères de choix anti-infectieux, de manière à établir une prescription adaptée au cas.

Quant à la douleur, celle-ci est un des symptômes les plus fréquents. Aujourd'hui, pour répondre au désir du patient d'être soulager rapidement, de nombreux médicaments sont disponibles, destinés au traitement des douleurs faibles à intenses. Le choix de la thérapeutique antalgique s'attache, là encore, à des critères bien définis.

Durant les consultations, les patients rencontrés sont tous différents, que ce soit du point de vue psychologique, comme du point de vue physiologique. La connaissance de ces patients est essentielle, pour une bonne conduite des soins, mais aussi pour une bonne prescription pharmacologique. Les pathologies potentiellement présentes chez ceux-ci peuvent être diverses, d'une altération mineure aux pathologies majeures ; la connaissance de ces dysfonctionnements, notamment au cours de l'interrogatoire médical et de l'anamnèse, est essentielle dans le choix et les adaptations des thérapeutiques médicamenteuses.

Ainsi, dans un premier temps, cet exposé portera sur les thérapeutiques anti-infectieuses : critères de choix antibiotiques, principaux antibiotiques d'usage odontostomatologique, et indications antibiotiques.

Puis, en second lieu, il s'agira d'étudier les médications antalgiques : critères de choix et principaux antalgiques d'usage odontostomatologique seront envisagés.

Enfin, la troisième partie concernera les prescriptions antibiotiques et antalgiques adaptées aux patients à risque ; Il s'agira d'apporter quelques éléments sur les principales pathologies rencontrées, de manière à enrichir nos connaissances sur celles-ci, à savoir les aborder avec une démarche adaptée. Les risques majeurs lors de la prise en charge de ces patients, et notamment les précautions éventuelles à envisager en matière de prescription, seront donc envisagés.

# **1. La thérapeutique antibactérienne : les antibiotiques**

L'antibiothérapie, dans le cadre de la prescription odontostomatologique, est destinée à aider les défenses immunitaires dans la lutte contre l'infection bactérienne, que celle-ci soit déclenchée ou en prévention de son apparition.

Le choix de l'antibiotique adapté exige une bonne connaissance des critères de sélection. L'article 70 du Code de déontologie médicale (Décret n°95-1000 du 6 septembre 1995) peut s'appliquer à tout prescripteur d'antibiotiques :

« Tout médecin est, en principe, habilité à tous les actes de diagnostic, de prévention et de traitement. Mais il ne doit pas, sauf circonstances exceptionnelles, entreprendre ou poursuivre des soins, ni formuler des prescriptions dans des domaines qui dépassent ses connaissances, son expérience et les moyens dont il dispose ».

## **1.1. Critères généraux de choix d'un antibiotique**

On peut considérer qu'il existe 5 critères de choix principaux.

### **1.1.1. Critères bactério – pharmacologiques (1,10,13,20,55,61,63,68)**

#### **1.1.1.1. Flore et prescription**

Trois situations peuvent mener à une prescription :

- Identification de l'agent responsable de l'infection.
- Présomption de l'existence du ou des germes responsables de l'infection. C'est là où prend tout son sens l'examen clinique local, régional, et général. Une situation clinique peut suggérer la présence de germes spécifiques.
- Evaluation d'un risque infectieux potentiel lors de certains gestes invasifs, soit par dissémination, soit naissant. D'où l'intérêt de l'antibiothérapie prophylactique.

En odontostomatologie, la flore bactérienne bucco-dentaire constitue un écosystème riche et complexe de plus de 500 espèces, soit environ 30 genres bactériens. Celle-ci varie dans le temps avec l'âge mais aussi en fonction des différents sites étudiés.

La plupart des infections sont dues à la flore endogène de la cavité buccale. Celle-ci est dite commensale c'est-à-dire vivant normalement dans la cavité buccale. Mais elle peut devenir pathogène opportuniste suite à un déséquilibre, ayant comme incidence la plus connue la carie, et la moins connue le passage de germes dans le sang ou bactériémie, pouvant conduire à une fixation bactérienne sur des organes lésés.

Face à cette flore polymorphe, les antibiotiques spécifiques à une cible donnée tels que les antituberculeux, les antimétabolites ou encore les antiparasitaires sont à écarter de notre prescription.

Une recherche de la sensibilité des germes par antibiogramme permet de déterminer le ou les antibiotiques efficaces dans la thérapeutique de la maladie infectieuse. Mais cette pratique reste très rare dans notre domaine, non seulement parce que le prélèvement et le transport sont difficiles et sources de contamination, mais aussi car cela demande un certain temps de réalisation (au minimum 48 heures). En fait, la plupart des germes responsables des infections bucco-dentaires ont une sensibilité aux antibiotiques qui est connue, et pour un nombre restreint de familles. Ainsi nos prescriptions antibiotiques sont dans la plupart des cas un pari à forte probabilité sur les germes responsables, une prescription a priori.

### **1.1.1.2. Activité antibiotique sur les bactéries**

Un antibiotique est une substance, d'origine microbienne ou synthétique, capable de produire 2 effets sur les bactéries :

- Soit l'antibiotique détruit les bactéries ; dans ce cas, on dit qu'il est bactéricide.
- Soit il inhibe ou ralentit la croissance bactérienne ; dans ce cas, on dit qu'il est bactériostatique. L'élimination des bactéries est ensuite effectuée par les défenses naturelles de l'organisme.

Les techniques de laboratoire permettant d'évaluer l'activité antibiotique sur les germes repose sur la détermination de deux paramètres :

- La concentration minimale inhibitrice (CMI) qui est la plus faible concentration d'antibiotique pour laquelle il n'y a pas de croissance bactérienne visible après 18 heures de culture à 37°C in vitro.
- La concentration minimale bactéricide (CMB) qui est la plus faible concentration d'antibiotique capable de ne laisser que 0,01% des bactéries survivantes de l'inoculum initial, après 18 heures de culture à 37°C in vitro. Cependant, les résultats obtenus par cette méthode sont souvent critiquables, car la technique de détermination de la CMB n'est pas standardisée.

Ainsi, on parle d'antibiotique bactéricide lorsque les CMI sont proches des CMB. Par contre, lorsque les CMI sont inférieures aux CMB, alors on parle d'antibiotique bactériostatique.

### **1.1.1.3. Monothérapie ou association ?**

Dans les divers domaines de la médecine, lors d'une infection grave, il peut être tentant d'associer des antibiotiques. Cela pour conforter et sécuriser le prescripteur dans son choix thérapeutique. Mais l'association d'antibiotiques ne se résume pas seulement à une addition des pouvoirs antibactériens de chacun des composants.



En effet, de cette association peut résulter :

- Une synergie (Si après 24 heures de contact, l'effet de l'association est 100 fois plus bactéricide que celui de l'antibiotique le plus actif, on dit qu'il y a synergie).
- Un antagonisme (Si après 24 heures de contact, l'effet de l'association est 100 fois moins bactéricide que celui de l'antibiotique le plus actif, on dit qu'il y a antagonisme).
- Une addition (Si après 24 heures de contact, l'effet de l'association est 10 fois plus ou 10 fois moins bactéricide que celui de l'antibiotique le plus actif, on dit qu'il y a indifférence ou addition).

Plusieurs objectifs sont recherchés dans ces associations :

- Elargissement du spectre d'action.
- Recherche d'une synergie.
- Amélioration de la bactéricidie (Accélération).
- Réduction du risque de mutants résistants.

Mais cela comporte des risques comme :

- Echec par antagonisme d'action.
- Augmentation des effets indésirables (tolérance, toxicité, interférences médicamenteuses, modification de l'écologie bactérienne).
- Augmentation du coût.

En contrepartie, une association efficace accélère l'éradication du processus infectieux, réduit la durée du traitement et donc, en conséquence, le coût de celui-ci.

Enfin, il faut savoir que l'utilisation d'une bithérapie n'est pas toujours plus performante qu'une monothérapie : soit par concentration insuffisante d'un des deux antibiotiques au niveau du site de l'infection, soit par inactivité de l'un des deux antibiotiques (Résistance bactérienne).

Ainsi, l'association d'antibiotiques n'est justifiée que dans certaines infections et complications (endocardites, septicémies...).

La monothérapie doit rester de règle.

En odontostomatologie, l'association la plus connue est celle de la Spiramycine (Macrolide) et du Métronidazole (5-Nitroimidazolés) qui peuvent être prescrit en première intention.

## **1.1.2. Critères pharmacocinétiques** **(1,10,13,55,61,63,68,73)**

Le séjour d'un médicament dans l'organisme est marqué par différents événements : les mécanismes d'absorption, de répartition sanguine et tissulaire, de biotransformation métabolique, et d'élimination. Notre intérêt se portera sur le devenir du médicament antibiotique, tout en gardant à l'esprit que le schéma général étudié concerne aussi les autres médicaments, et notamment les antalgiques.

Il convient de distinguer la pharmacocinétique de la pharmacodynamie :

- La pharmacocinétique est l'étude du sort des médicaments dans l'organisme, depuis leur pénétration jusqu'à leur élimination.
- La pharmacodynamie est la partie de la pharmacologie qui a pour objet l'étude de l'action exercée par les agents médicinaux sur l'organisme sain.

### **1.1.2.1. Voies d'administration et absorption**

Dans le cadre d'un tableau infectieux bucco-dentaire, deux grands types d'administration peuvent être envisagées :

- l'administration topique qui consiste en l'utilisation d'antibiotiques directement au niveau du site infecté. Les indications pour ce mode de prescription sont très limitées, concernant surtout le domaine de la parodontologie. De futures études élargiront peut être ce domaine.
- L'administration systémique qui, quelle que soit la voie d'administration, consiste en le passage de l'antibiotique dans la circulation sanguine générale. Celle-ci représente la majorité des prescriptions et sera l'objet de notre attention dans ce qui suit.

La voie d'administration systémique va conditionner la vitesse de passage de l'antibiotique du point d'application aux liquides circulants, et donc aux sites d'action tissulaire périphériques et/ou centraux :

- Concentration sanguine immédiate par introduction directe dans le courant circulatoire de l'antibiotique : administration par voie parentérale, intraveineuse (IV) ou intra artérielle (IA).
- Concentration sanguine rapide par introduction directe dans les structures extracellulaires d'un tissu : administration par voie parentérale, intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC).
- Concentration sanguine lente par voie rectale ou par voie digestive (per os) par exemple. Il faut tout de même noter que certaines spécialités orales donnent des concentrations plasmatiques quasiment aussi rapidement que la voie intra-vasculaire.

Elle est elle-même conditionnée par plusieurs facteurs :

- La présentation disponible de l'antibiotique.
- L'urgence thérapeutique (voies IA et IV).
- La nature du site infectieux.
- L'état général du patient (état du réseau veineux, thérapeutiques et pathologies associées, possibilité d'administration orale...).
- L'âge.

#### **1.1.2.1.1. Absorption digestive**

La voie d'administration la plus utilisée par le chirurgien dentiste est la voie digestive ; c'est-à-dire la prise par voie orale (per os) de l'antibiotique. Celle-ci est préférée de part sa simplicité, son coût moindre, ses effets indésirables moindres.

##### **1.1.2.1.1.1. Résorption digestive**

L'utilisation de la voie orale nécessite une absorption du principe actif de l'antibiotique par les muqueuses digestives, essentiellement celle de l'intestin. En effet, la muqueuse intestinale, présentant une surface considérable d'absorption, rend négligeable les autres segment digestifs (la surface d'échanges passe de 3 m<sup>2</sup>, en simple cylindre, au niveau gastrique à environ 300 m<sup>2</sup> au niveau intestinal).

Cette muqueuse intestinale constitue une barrière limitant l'absorption des substances médicamenteuses.

D'une part, des mécanismes d'absorption passive (filtration et diffusion passive) et d'absorption active vont conditionner le passage de certaines substances et fractions, spécifiquement à chaque antibiotique.

Lors de cette résorption, une fraction plus ou moins importante de la quantité administrée de principe actif est absorbée et passe la barrière intestinale ; alors que l'autre fraction n'est pas absorbée et poursuit le cycle digestif. En fait, seule la fraction liposoluble non ionisée des antibiotiques peut traverser l'épithélium digestif. Cela explique que les antibiotiques hydrophiles, à tout pH, ne puissent être absorbés par voie digestive.

D'autre part, les enzymes du tractus digestif peuvent inactiver certaines substances administrées avant même leur résorption, rendant impossible leur prise par voie orale. C'est l'effet de premier passage intestinal (EPPI).

Ainsi, on définit un coefficient de résorption qu'il convient de prendre en compte lors du choix de l'antibiotique et de sa voie d'administration. Pour un antibiotique ayant un faible coefficient de résorption digestive, il est judicieux d'envisager une autre alternative que la prise per os.

#### **1.1.2.1.1.2. Traversée hépatique**

Une fois le passage des muqueuses digestives réalisé, la fraction résorbée de l'antibiotique va rejoindre la circulation générale en passant par le foie. Cette fois encore, l'action des enzymes hépatiques peut détruire une plus ou moins grande partie de la fraction résorbée. C'est l'effet de premier passage hépatique (EPPH).

#### **1.1.2.1.1.3. Biodisponibilité**

Face à ces modifications que subit l'antibiotique depuis sa prise orale, il est intéressant de déterminer sa biodisponibilité ; c'est-à-dire de connaître sa concentration sanguine thérapeutique pour une posologie donnée, adaptée à une voie d'administration (digestive dans notre cas).

En effet, pour une même voie d'administration, une posologie réduite ou augmentée peut entraîner respectivement des situations d'inefficacité thérapeutique ou de toxicité.

Il y va de même lorsque la posologie utilisée est constante mais que la voie d'administration change.

Ainsi, pour la prise per os, les déterminants de la biodisponibilité sont le coefficient de résorption digestive et l'effet de premier passage hépatique.

En cas d'insuffisance rénale ou d'anastomose porto-cave shuntant l'effet de premier passage hépatique, il convient de réduire la posologie utilisée pour éviter le risque toxique.

On peut considérer divers facteurs influençant la biodisponibilité, valable pour les antibiotiques, mais aussi pour les autres classes médicamenteuses :

- Facteurs physiologiques :
  - Le temps de transit : la majeure partie de l'absorption se fait au niveau de l'iléon en raison du séjour plus prolongé du médicament à cet endroit.
  - Le pH du milieu : dans le cadre de la diffusion passive, le pourcentage de la fraction non ionisée (seule absorbable) d'un médicament est fonction de son pKa et du pH du milieu.  
Ainsi, une bonne absorption impose :
    - Pour les médicaments acides, la fraction non ionisée est d'autant plus importante que le pH est plus acide ; donc l'administration doit se faire au milieu des repas.
    - Pour les bases faibles, la fraction non ionisée augmente avec la hausse du pH ; donc l'administration doit se faire à jeun.

La plupart des médicaments prescrits en odontologie sont résorbés par cette diffusion passive.

Il faut noter que, pour certains antibiotiques tels que l'association Amoxicilline-Acide Clavulanique, l'administration avec des aliments peut en améliorer la tolérance digestive.

- L'influence enzymatique : certains antibiotiques sont inactivés par certaines enzymes rendant impossible l'administration digestive pour ceux-ci.
  - Les sels biliaires : les sels biliaires non conjugués et chargés négativement forment des complexes insolubles avec les molécules chargées positivement telles que les aminosides et antifongiques ; ce mécanisme serait un des facteurs prépondérants de la non-absorption de ces médicaments.
- Facteurs pathologiques :
- Modifiant le coefficient de résorption :
    - Vitesse de transit : le temps de contact antibiotique-muqueuse conditionne la quantité résorbée. Donc diarrhées et constipations provoquent respectivement la réduction ou l'accroissement de la biodisponibilité.
    - Affections compromettent l'arrivée intestinale des sels biliaires : Indispensables à l'absorption de substances liposolubles, on observe une réduction du coefficient de résorption digestive si les sels biliaires voient leur arrivée compromise (cancer du pancréas, lithiase cholécystique, stéatorrhées...).
  - Réduisant l'EPPH :
    - Insuffisance hépatique : la biodisponibilité est d'autant plus importante que l'EPPH est réduit.
    - Anastomose porto-cave : de part l'exclusion du foie du trajet du médicament, et donc l'absence de l'EPPH, la biodisponibilité est augmentée.

Dans ces deux cas, la posologie doit être réduite.

- Facteurs thérapeutiques – Interactions médicamenteuses :
- Diminution du péristaltisme intestinal par un médicament, augmentant la biodisponibilité d'un autre.
  - Formation d'un complexe insoluble entre deux substances médicamenteuses, diminuant leur biodisponibilité.
  - Utilisation de purgatifs pour accélérer le transit, ou d'antidote pour réaliser un complexe insoluble ; cela dans le cadre des intoxications.

### **1.1.2.1.2. Autres voies d'absorption**

#### **1.1.2.1.2.1. Voie gastrique**

La muqueuse gastrique présente une structure histologique peu adaptée à la fonction absorbante. Cependant une quantité plus ou moins importante de médicaments peut gagner la circulation au travers de celle-ci. L'environnement de cette muqueuse est acide avec un PH variant de 1 à 3 selon l'état de vacuité gastrique ; ceci est donc plus favorable à l'absorption de substances acides faibles qu'à celle de bases faibles.

#### **1.1.2.1.2.2. Voie perlinguale**

La muqueuse buccale présente une réelle capacité d'absorption. Cependant, toutes les substances ne sont pas résorbées.

Cette voie d'administration permet, d'une part, d'éviter le passage par le foie et donc d'agir rapidement ; en effet, les substances médicamenteuses sont drainées par les veines linguales et maxillaires internes qui se jettent dans la veine jugulaire interne puis dans la circulation générale par la veine cave supérieure.

D'autre part, elle permet d'administrer des principes actifs sensibles aux enzymes gastro-intestinales ou détruits par l'EPPH.

Cependant des inconvénient existent : nécessité de longue conservation en bouche sans déglutir, odeur et goût parfois désagréable.

En odontologie, cette voie est exploitée pour faire face à certaines situations telles que la crise d'Angor ou d'Asthme, respectivement avec la trinitrine et l'isoprénaline. Mais l'antibiothérapie n'utilise pas celle-ci, à part peut être le temps de contact muqueuse-principe actif lors de prises sous forme de suspension buvable ou sirop.

#### **1.1.2.1.2.3. Voie rectale**

L'utilisation de la voie rectale, pour l'administration des médicaments en général, présente de nombreux inconvénients :

- le sang drainant la région du rectum se rend quasi en totalité dans les veines hémorroïdales supérieures, tributaire du système porte. Les médications par suppositoire ne permettent donc pas d'éviter le passage hépatique.
- De plus, l'influence diastatique, provenant du pancréas et de l'intestin grêle, au niveau du rectum peut être encore importante.
- La population microbienne colique peut également provoquer la dégradation d'un certain nombre d'agents médicamenteux

Ainsi, l'administration d'antibiotiques par voie rectale, surtout dans le domaine odontostomatologique, n'est pas envisagée.

Seuls des impératifs pratiques justifient son utilisation pour certains types de médicaments :

- Incapacité de déglutir, notamment chez les comateux ; la voie rectale dispensant des injections
- Nausées et vomissements engendrés (Intolérances digestives).
- Difficultés de prises orales pour les enfants ; Le suppositoire est plus facile à administrer.

### **1.1.2.2. Répartition sanguine et tissulaire**

#### **1.1.2.2.1. Répartition sanguine**

Quelle que soit la voie d'administration de l'antibiotique, celui-ci passe dans la circulation sanguine. Son pic sérique est plus ou moins rapide et important fonction de sa nature et de sa voie d'administration. Il est important de connaître, aux doses habituelles, sa concentration plasmatique et le pic sérique obtenu.

Une fois dans la circulation générale, une partie de l'antibiotique, véhiculée par le sang, va diffuser dans les différents tissus : c'est la fraction libre. L'autre partie va être fixée, de manière réversible, principalement par les protéines plasmatiques ; Cette fraction liée représente une réserve. Tout en diminuant l'intensité des effets, elle prolonge l'action de l'antibiotique dans le temps par libération progressive en équilibre avec la fraction libre. Cette fixation dépend de l'affinité pour telle ou telle protéine et de la concentration plasmatique de celle-ci. C'est ce qui explique certaines toxicités par augmentation de la fraction libre lors d'interaction médicamenteuses : deux antibiotiques ayant la même affinité protéique se retrouvent en compétition pour un nombre physiologique de protéines mais insuffisant pour lier les deux protagonistes. De même, lors de pathologie comme l'insuffisance hépatique, la réduction de certaines protéines plasmatiques peut entraîner une toxicité par accroissement de la fraction libre active ; Ou encore lors d'une augmentation de posologie pouvant entraîner une saturation des protéines et une augmentation de la partie non liée donc une toxicité.

#### **1.1.2.2.2. Répartition tissulaire**

Il faut tout d'abord dire que les concentrations sériques ne sont pas toujours prédictives des concentrations tissulaires. En effet, la famille des macrolides en est un exemple puisque les concentrations sériques sont faibles, voire très faible, en regard des concentrations tissulaires.

Lors d'une antibiothérapie systémique, le but recherché est une concentration de l'antibiotique au niveau du site infecté notamment les tissus muqueux et osseux.

La répartition, au sein des divers tissus, dépend de leurs activités métabolique et circulatoire, donc du débit sanguin et de la vitesse de perfusion.

Ainsi, elle est importante au niveau des organes richement vascularisés (poumons, foie, rein, cœur, cerveaux, peau, muscles squelettiques) ; modérée, voire faible, au niveau des tissus peu vascularisés (tissus adipeux) ; faible pour les tissus osseux et dentaires d'irrigation restreinte.

Mais il faut savoir, d'une part, que la répartition dans un tissu peut être accrue dans certaines conditions telles qu'un phénomène inflammatoire qui facilite la pénétration antibiotique. D'autre part, la fixation au niveau d'un tissu n'est pas forcément suivie d'une action thérapeutique

A côté de cela, d'autres facteurs interviennent aussi dans la pénétration tissulaire :

- Concentration sérique de l'antibiotique
- Liaisons aux protéines sériques et tissulaires (sujet de nombreux désaccords)
- Barrages opposés par les membranes cellulaires
- Existence ou non d'un système de transport
- Propriétés physico-chimiques de la molécule

En odontostomatologie, la topographie de l'infection concerne 2 catégories de tissus :

- Les tissus durs (Os mandibulaire, maxillaire, alvéolaire) : l'antibiotique utilisé doit alors avoir une bonne diffusion osseuse ; c'est le cas des macrolides, des tétracyclines et de l'amoxicilline. Ceux-ci sont les principaux antibiotiques utilisés dans notre domaine.
- Les tissus mous (gingivaux, jugaux, linguaux, etc.) : le choix de l'antibiotique repose alors sur ses capacités de diffusion dans la salive (c'est le cas des macrolides et de l'amoxicilline), dans le fluide (l'amoxicilline et l'association spiramycine - métronidazole). Mais aussi de la diffusion ou non de l'infection ; par exemple, une cellulite circonscrite peut être traitée par tous les antibiotiques d'usage odontostomatologique, alors qu'une cellulite diffuse nécessite une pénicillothérapie ; la même indication existe lors d'une infection avec risque de dissémination sanguine et fixation cardiaque et/ou rénale (streptocoque).

### **1.1.2.3. Biotransformation métabolique et élimination**

Au sein de l'organisme, les antibiotiques, comme les autres substances médicamenteuses, subissent des transformations métaboliques qui ont pour but, soit de les inactiver et de faciliter leur excrétion à l'état de métabolites, soit, au contraire, de conduire à l'activation de la molécule.



### **1.1.2.3.1. Biotransformation métabolique**

Activation et inactivation sont les deux processus de la transformation biochimiques des molécules au sein de l'organisme, principalement au niveau hépatique.

Les pénicillines naturelles et semi-synthétiques, notamment l'amoxicilline, ne donnent lieu qu'à une faible biotransformation. Il en est de même pour les tétracyclines, faiblement métabolisées. Par contre, les macrolides subissent une biotransformation hépatique intense en métabolites actifs, et seront principalement éliminés par la bile.

#### **1.1.2.3.1.1. Inactivation**

Pour un médicament administré per os, la destruction métabolique peut commencer :

- Avant même qu'il n'ait atteint la circulation générale. Cela par effet de premier passage intestinal et/ou hépatique, pouvant nécessiter, pour certaines molécules, un accroissement de la posologie ; pour d'autres, un changement de voie d'administration.
- Après qu'il ait exercé son action. Dans ce cas, la biotransformation peut se dérouler dans le sang, et dans la plupart des organes. Cependant l'essentiel de celle-ci se déroule, à un moindre degré, dans le parenchyme rénal, les poumons et la paroi intestinale ; mais surtout au niveau du foie, du fait, d'un débit sanguin important, d'une intense activité métabolique, de l'affinité de nombreuses substances pour les cellules hépatiques, d'un important équipement enzymatique modifiant la structure médicamenteuse.

Les enzymes responsables de cette biotransformation sont celles du métabolisme cellulaire, donc des enzymes microsomiales non spécifiques appelées *drug metabolism enzymes*.

D'une manière générale, les réactions conduisant à cette inactivation sont principalement des oxydations, des réductions, des hydrolyse de fonctions, et des conjugaisons avec des restes.

Certains facteurs peuvent modifier cette biotransformation. Ce sont :

- Des facteurs physiologiques tels que l'espèce, l'âge, et le pool génétique.
- Des facteurs pharmacologiques par interactions médicamenteuses tels que l'induction ou l'inhibition enzymatique.
- L'état pathologique tel que les affections hépatiques.

### **1.1.2.3.1.2. Activation**

L'activation médicamenteuse est un autre aspect de la transformation biochimique d'une molécule médicamenteuse au sein de l'organisme.

Les métabolites ainsi formés ont une action pharmacologique qui leur est propre :

- soit ce sont des métabolites actifs issus d'un produit inactif
- soit ce sont des métabolites plus actifs que la molécule qui leur a donné naissance.

Là encore, les réactions d'activation sont réalisées par des enzymes localisées dans le foie, dans la muqueuse intestinale, dans le parenchyme pulmonaire et rénal, et même au niveau de la peau.

Ceci entraîne, soit des effets thérapeutiques souhaités, soit des effets toxiques indésirables.

### **1.1.2.3.2. Elimination**

L'élimination correspond à l'ensemble des processus par lesquels un médicament quitte la circulation systémique. Deux mécanismes existent : la biotransformation et l'excrétion.

Les principales voies d'excrétion sont les urines et la bile ; mais l'excrétion peut se faire aussi par l'intestin, la salive, les poumons.

Le médicament peut quitter l'organisme, soit sous forme inchangée : ce sont les composés hydrosolubles ; soit après biotransformation en métabolites hydrosolubles plus faciles à excréter par l'organisme.

La vitesse d'excrétion d'un médicament peut s'apprécier par plusieurs facteurs :

- Sa demi-vie : c'est le temps nécessaire pour que sa concentration plasmatique diminue de 50% ; c'est donc aussi le temps nécessaire pour que la moitié de la dose administrée soit excrétée.
- Sa constante de vitesse d'élimination : c'est la fraction de la quantité de médicament présent dans l'organisme éliminée par unité de temps.
- Sa clairance plasmatique totale : C'est le volume de plasma épuré du médicament par unité de temps, somme de la clairance rénale et extra-rénale.

Enfin, les processus d'élimination sont modifiés par des facteurs physiologiques (jeunes enfants et personnes âgées), physiopathologiques (insuffisance rénale, hépatique, etc.) et thérapeutique. Il convient d'en tenir compte dans l'adaptation des posologies. Ces patients aux physiologies particulières et/ou pathologiques feront l'objet d'une attention particulière dans la troisième partie de cet exposé.

### 1.1.2.3.2.1. Voie rénale

Le rein est impliqué dans l'excrétion de presque tous les antibiotiques et de leurs métabolites. Même lorsque leur élimination fait majoritairement appel aux processus de biotransformation, les métabolites correspondant sont en effet, au moins en partie, excrétés dans l'urine.

La physiologie rénale est donc un facteur important à prendre en compte lors des prescriptions antibiotiques. Certains antibiotiques peuvent exercer une action thérapeutique lors de leur passage rénal, mais aussi néphrotoxique.

L'excrétion rénale fait intervenir plusieurs processus :

- La filtration glomérulaire :

Elle permet le passage de toutes les substances de faible poids moléculaire. Environ 25% du débit cardiaque assure la perfusion des reins et 10% de ce volume sont filtrés par les glomérules. C'est un obstacle efficace au passage des éléments figurés du sang et des protéines plasmatiques. La filtration glomérulaire peut être freinée par la liaison protéique mais non empêchée, étant donné le caractère labile de cette liaison.

La mesure du débit de filtration glomérulaire pour des substances uniquement filtrées (ni secrétées, ni réabsorbées) sert de référence et indique l'état fonctionnel des reins ; Notamment la créatinine qui sert de référence en clinique humaine.

- La sécrétion tubulaire :

Elle constitue un système de transport actif assurant la diffusion de l'antibiotique à travers la membrane tubulaire comme un gradient de concentration, du sang capillaire vers la lumière tubulaire. Le débit de sécrétion tubulaire est en principe directement proportionnel à sa concentration sous forme libre. Mais pour les molécules à forte sécrétion tubulaire, le degré de fixation aux protéines plasmatiques n'est pas un facteur limitant.

Comme tout système de transport actif, il est en principe saturable. Mais en pratique, seuls quelques rares antibiotiques manifestent une concentration-dépendance cliniquement pertinente de leur clairance rénale, liée à la saturation du transport tubulaire.

Il faut enfin noter que le Probenécide, par exemple, inhibe la sécrétion tubulaire entraînant un accroissement des taux sanguins de certains antibiotiques tels que les pénicillines. De même, une inhibition compétitive peut exister lors d'une prescription de 2 antibiotiques utilisant ce même mode de sécrétion.

- La réabsorption tubulaire :

C'est une rétrodiffusion régie par les mêmes règles que la diffusion transmembranaire au niveau intestinal. Certains antibiotiques, comme les aminoglycosides, sont sujets à réabsorption tubulaire.

Celle-ci peut être influencée par certaines variables physiologiques telles que le pH urinaire et le débit urinaire.

Il faut enfin signaler que ce phénomène favorise l'action antiseptique urinaire, mais prédispose aussi à la néphrotoxicité.

#### **1.1.2.3.2.2. Voie intestinale**

Elle représente la somme de l'excrétion biliaire, de l'excrétion transpariétale intestinale, et de la fraction de dose non résorbée en cas d'administration orale.

L'excrétion biliaire des antibiotiques, bien que faible de manière générale pour ceux-ci, utilise 3 modalités : biotransformation, fixation intracellulaire et excrétion biliaire. En effet, là encore, l'excrétion peut se faire sous forme de métabolites, le foie assurant transformation puis excrétion ; ou se faire sous forme inchangée.

Les macrolides utilisent principalement cette voie.

Les facteurs responsables de l'excrétion biliaire sont très imparfaitement connus.

Concernant l'excrétion transpariétale intestinale des antibiotiques, en plus d'une diffusion passive, un processus de sécrétion active intestinale a été décrit pour l'érythromycine dans le jéjunum du rat, pour la clindamycine dans la muqueuse gastrique de cobayes.

Il est probable que chez l'homme une excrétion transpariétale intestinale existe pour de nombreux antibiotiques, notamment les  $\beta$ -lactamines, expliquant pourquoi 15 à 25% de la dose administrés par voie intraveineuse ne sont pas retrouvés, échappant à l'élimination rénale et hépatobiliaire.

Enfin, la fraction de dose non résorbée doit être prise en compte. En effet, la quantité résiduelle d'antibiotique dans le tube digestif est un facteur important pour la tolérance digestive vis-à-vis du produit concerné.

Ce phénomène peut résulter d'une dissolution imparfaite, d'une dégradation intraluminale de nature enzymatique ou non, ou encore de la saturation d'un système de transport entérocytaire actif de l'antibiotique, tel que cela a été montré pour notamment l'amoxicilline.

#### **1.1.2.3.2.3. Voie salivaire**

L'élimination salivaire est un phénomène qu'il est important de connaître, non seulement par ce qu'elle peut être à l'origine d'un certain nombre de manifestations buccales pathologiques suite à la prise de médicaments ; mais aussi car celle-ci permet une approche thérapeutique locale particulièrement intéressante dans les infections stomatologiques.

Hypertrophies gingivales, ulcérations de la muqueuse buccale, stomatites, candidoses, etc., sont autant de conséquences observées à la suite de prises médicamenteuses.

Des antibiotiques, tels que les macrolides, sont capables d'exercer une action anti-infectieuse locale, de part leur forte concentration intrasalivaire.

#### **1.1.2.3.2.4. Voie pulmonaire**

Les poumons éliminent les produits volatils.

#### **1.1.2.3.2.5. Voie lactée**

Le lait intervient dans l'élimination de certains antibiotiques, tel que les tétracyclines ; Il est important de connaître cette voie car elle peut contre-indiquer l'allaitement ; ou alors à l'inverse, l'allaitement peut contre-indiquer certains antibiotiques et d'autres médicaments.

La connaissance des critères pharmacocinétiques est essentielle pour, non seulement, définir posologies et rythmes d'administration, mais aussi pour savoir adapter la prescription aux modifications pharmacocinétiques engendrées par des critères physiologiques, et pathologiques. L'odontologiste est tenu de les connaître pour établir une prescription efficace et non toxique, en fonction des différents cas rencontrés.

### **1.1.3. Critères liés au terrain (1,13,55,61,63,73)**

L'antibiotique efficace sera aussi choisi en fonction du terrain, du patient et de son état général.

#### **1.1.3.1. Etats physiologiques particuliers**

##### **1.1.3.1.1. Age**

Chez les nouveau nés et les enfants, le choix d'un antibiotique efficace, de la voie d'administration, et une adaptation de posologie en fonction du poids, sont nécessaires. En effet, certains antibiotiques voient leur demi-vie augmentée en raison d'une clairance rénale faible. C'est le cas des ampicillines par exemple. De plus, l'insuffisance des moyens de défenses naturels nécessite l'emploi d'un antibiotique bactéricide ; l'immaturation intestinale et enzymatique peut obliger à l'injection parentérale.

Chez les personnes âgées, la pharmacocinétique des antibiotiques diffère de celle du sujet jeune. En effet, une réduction de posologie s'impose en raison d'un certain degré d'insuffisance rénale (filtration glomérulaire diminuée à partir de 70 ans, puis d'autant plus que le sujet est âgé) ; elle peut être aussi justifiée par une insuffisance hépatique « physiologique ».

Notamment une réduction de la posologie des pénicillines, dont la demi-vie sera d'autant plus élevée que les fonctions hépatiques (destruction) et rénales (élimination) seront défaillantes, devra être effectuée.

De plus, ce sont des patients bien souvent déjà polymédicamentés donc chez lesquels il convient de faire attention aux interactions et surdosages.

##### **1.1.3.1.2. Grossesse et allaitement**

En cas de grossesse, il conviendra d'écartier certains antibiotiques de notre prescription en raison des effets toxiques qu'ils peuvent engendrer, chez l'enfant, par diffusion à travers la barrière placentaire et dans le lait maternel, chez la mère, sujet à des bouleversements physiologiques inhérents à la grossesse.

#### **1.1.3.2. Etats physiopathologiques**

##### **1.1.3.2.1. Nécessitant une adaptation de posologie**

L'insuffisance rénale conduit à une accumulation du produit avec risques toxiques extra-rénaux ou rénaux. Il convient donc d'adapter la posologie à la fonction rénale pour les antibiotiques éliminés de façon prédominante ou exclusive par voie rénale.

L'insuffisance hépatique nécessite aussi des précautions : utiliser de préférence des antibiotiques peu ou pas métabolisés, diminuer ou éviter les antibiotiques fortement métabolisés et ayant une élimination biliaire importante, éviter les produits hépatotoxiques.

#### **1.1.3.2.2. Contre-indiquant l'utilisation de certains antibiotiques**

Ce sont les insuffisances hépatocellulaires sévères interdisant notamment les macrolides ; la myasthénie interdisant les tétracyclines en raison de la présence d'ions  $Mg^{2+}$  ; la mononucléose infectieuse interdisant les  $\beta$ -lactamines.

#### **1.1.3.3. Allergies**

L'allergie connue à un antibiotique contre-indique son utilisation. L'interrogatoire médical, préalable à toute prescription, est donc essentiel.

#### **1.1.3.4. Etats « thérapeutiques »**

Les interactions médicamenteuses doivent être connues pour chaque classe d'antibiotique. L'éventail d'antibiotiques utilisés en odontostomatologie étant de plus assez restreint, chaque praticien doit et peut facilement connaître les associations possibles ou à éviter pour ses produits.

### **1.1.4. Critères de tolérances (1,63)**

De nombreux antibiotiques aux effets équivalents sont disponibles. Mais il convient de choisir celui qui est le mieux toléré, avec le moins d'effets secondaires. Il est donc nécessaire de connaître la tolérance des différentes familles d'antibiotique, ainsi que les interactions médicamenteuses déjà évoquées ci-dessus.

Toutes ces données sont spécifiées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

### **1.1.5. Critères écologiques ou pression de sélection (1,10,55,63,68)**

#### **1.1.5.1. Spectre d'activité des antibiotiques**

Le spectre d'activité d'un antibiotique correspond à l'ensemble des espèces bactériennes sur lesquelles il exerce une action bactéricide ou bactériostatique. Celui-ci est d'autant plus large que le nombre d'espèces bactériennes sensibles est grand.

Les recommandations européennes ont obligés les experts, dans une future parution, à modifier les spectres en trois classes :

- Espèces sensibles : regroupant les espèces sensibles et inconstamment sensibles. Lorsque la résistance est inférieure à 10%, aucune mention ne sera indiquée ; en cas de résistance supérieure à 10% et inférieure à 50%, pour chaque groupe d'espèces, une fourchette des taux de résistance sera dans ce cas indiquée.
- Espèces modérément sensibles : l'antibiotique est modérément actif in vitro et cela sur plus de 90% de l'espèce considérée. Des résultats cliniques satisfaisants peuvent être observés lorsque les concentrations de l'antibiotique au site de l'infection sont supérieures à la CMI.
- Espèces résistantes : au moins 50% des souches de l'espèce sont résistantes.

Le choix de l'antibiotique est donc largement dirigé par son spectre et les germes présents, suspectés ou identifiés.

Chaque fois que cela est possible, il faut privilégier l'utilisation d'antibiotiques à spectre étroit, et limiter celle des antibiotiques à spectre large, fortement inducteurs de résistances. De plus, il faut préférer un antibiotique habituellement sensible à un antibiotique inconstamment sensible.



### 1.1.5.2. Résistances aux antibiotiques

On peut décrire deux types de résistances :

- Bactériologique : elle est définie par une élévation de la CMI d'un antibiotique vis-à-vis d'une souche par rapport à la CMI du même antibiotique vis-à-vis d'une population sauvage de cette même espèce. Une souche devient résistante lorsqu'elle peut survivre au contact d'une concentration antibiotique habituellement efficace, ce qui ne signifie pas que l'antibiotique est devenu inefficace. La catégorisation clinique de celle-ci s'effectue par comparaison aux concentrations critiques définies par le communiqué annuel du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Il existe des paliers de niveaux dans cette résistance bactériologique. Lorsque la tolérance du patient à l'antibiotique l'autorise, des posologies plus fortes permettent de dépasser certains paliers et de surmonter certains niveaux de résistance.
- Clinique : la résistance peut, dans certains cas, être liée à une impossibilité d'atteindre, au niveau du foyer infectieux, une concentration antibiotique suffisante alors que ce dernier est adapté.

Les antibiotiques peuvent jouer un rôle dans ces résistances acquises. En effet, ils peuvent favoriser la prolifération des germes déjà résistants, en détruisant les germes sensibles ; c'est la « pression de sélection » des antibiotiques sur la flore bactérienne de l'environnement. De plus, ils peuvent aussi sélectionner les bactéries commensales porteuses de plasmides, y compris les bactéries saprophytes ; ou encore sélectionner des mutants résistants.

Il existe en effet un équilibre bactérien, un écosystème, que les antibiotiques, notamment à large spectre, peuvent rompre en détruisant la flore de barrière, surtout aux niveaux cutanés et digestifs. Ces antibiotiques sont dangereux pour la flore intestinale, favorisant les pressions de sélection, d'où le risque de prolifération de bactéries multirésistantes à potentiel pathogène, parfois très difficile à maîtriser.

Il existe une forte corrélation entre la consommation d'antibiotiques et la fréquence des résistances à ces mêmes antibiotiques.

Par contre, aucune donnée spécifique de la littérature ne permet de conclure sur les problèmes de résistance en odontologie et stomatologie.

### **1.1.6. Grands principes de prescription d'un antibiotique en odontostomatologie (1,55,61,68)**

Quelques grands principes simples sont à retenir dans la prescription antibiotique. L'antibiothérapie :

- Doit être envisagée uniquement s'il existe une indication.
- Ne doit pas être substituée à une chirurgie appropriée (drainage).
- Doit présenter un rapport bénéfice/risque le plus favorable.
- Doit entraîner le moins d'effets secondaires indésirables.
- Doit utiliser un antibiotique à spectre le plus étroit possible.
- Peut faire appel à un antibiogramme lorsque c'est possible et exploitable.
- Repose sur une posologie efficace, une durée de traitement suffisante, et un intervalle d'administration adapté à la pharmacocinétique de l'antibiotique

Il convient de dire quelques mots concernant ces trois derniers principes :

- La posologie : elle doit être suffisante afin de garantir une efficacité antibiotique. Les posologies déterminées pour chaque famille d'antibiotiques sont la résultante de la prise en compte des critères pharmacocinétiques, de la sensibilité du germe, de la nature du site infectieux, et de l'antibiotique associé (synergie).  
Il n'y a pas de posologie unique et standard. Les posologies données pour chaque famille d'antibiotiques correspondent à une fourchette, allant du traitement d'infections peu ou moyennement sévères, jusqu'aux posologies plus fortes pour les infections sévères. Ce sont de plus des posologies moyennes pour adulte de 60-70 kg.  
Elles doivent donc être adaptées à l'âge, au poids corporel vrai, à l'état général (notamment lors d'insuffisances hépatiques ou rénales). Elles doivent même parfois être augmentées lors de sensibilités diminuées de certains germes.
- Durée de traitement : Certaines études ont validé des durées d'antibiothérapie en fonction de l'évolution de l'infection et du terrain du patient. Ce n'est pas le cas en odontostomatologie.  
On sait qu'une durée excessive accroît le risque de pression de sélection sur la flore bactérienne et d'émergence de souches multirésistantes aux antibiotiques. Mais, à l'inverse, une durée trop courte est aussi critiquable.  
En tout cas, la remise en cause des schémas thérapeutiques va plutôt dans le sens de la diminution de la durée des traitements antibiotiques.

- Intervalles d'administration : La période d'administration de l'antibiotique résulte des caractéristiques pharmacocinétiques de celui-ci (comme la demi-vie par exemple). Il faut notamment distinguer les antibiotiques temps-dépendants (comme la plupart des  $\beta$ -lactamines) dont l'intensité et la vitesse de la bactéricidie n'augmentent plus à partir d'une certaine concentration d'antibiotique mais dont le niveau de bactéricidie est étroitement corrélé avec la durée pendant laquelle sa concentration dépasse la CMI, des antibiotiques concentrations-dépendants dont la vitesse et l'intensité de la bactéricidie augmentent lorsque les concentrations d'antibiotiques croissent.  
S'ajoute à cela l'existence ou non d'un effet post-antibiotique, c'est-à-dire la suppression de la croissance bactérienne après une exposition limitée de bactéries à un antibiotique.

Ainsi, quelques antibiotiques bénéficient d'une pharmacocinétique autorisant une seule administration quotidienne. Mais les principaux antibiotiques utilisés en odontostomatologie nécessitent des administrations répétées de manière régulière dans la journée.

## **1.2. Principaux antibiotiques d'usage odontostomatologique**

### **1.2.1. Recommandations antibiotiques (1,61,70)**

L'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) a proposé, en juillet 2001, une actualisation des recommandations de bonne pratique et références : « Prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie », établies par l'ANDEM (Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale) en 1996. Ces recommandations définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances ; elles résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature, et prennent en comptes les évaluations réalisées pour délivrer l'AMM des médicaments concernés, apprécier le service médical rendu (SMR) et élaborer les fiches de transparence. Des experts des sociétés savantes odontostomatologiques ont participé à cette actualisation. La stratégie générale de prescription antibiotique proposée repose sur un accord professionnel.

Ainsi, en premier lieu, concernant les infections de sévérité moyenne, en odontologie et stomatologie, les antibiotiques recommandés en première intention, c'est-à-dire les antibiotiques à prescrire dans un premier temps, sont :

- Les pénicillines A (essentiellement l'amoxicilline)
- Les 5-nitro-imidazolés, seuls ou en association aux macrolides

Et, notamment en cas d'allergie aux  $\beta$ -lactamines :

- Les macrolides
- Les streptogramines
- Les lincosanides

En deuxième intention, l'association amoxicilline-acide clavulanique pourra être utilisée.

Les cyclines doivent être réservées au seul traitement de la parodontite juvénile localisée, même si d'autres antibiotiques peuvent être utilisés.

Les céphalosporines ne sont pas recommandées en odontostomatologie dans les infections de sévérité moyenne.

En second lieu, dans les infections sévères, on prescrira les mêmes familles d'antibiotiques, par voie parentérale avec adaptation de posologie selon le foyer et l'état fonctionnel, en milieu spécialisé.

En cas d'allergie et/ou de résistance aux  $\beta$ -lactamines, les glycopeptides seront prescrits.

En deuxième intention, l'utilisation des céphalosporines devient possible après documentation microbiologique et antibiogramme.

D'autres antibiotiques, notamment les fluoro-quinolones, n'ont pas d'indication (AMM) en odontologie et stomatologie. Pourtant, l'utilisation de ces fluoro-quinolones dans les infections sévères, en deuxième intention, peut se discuter en fonction des résultats de l'antibiogramme.

## **1.2.2. Propriétés des familles d'antibiotiques**

### **1.2.2.1. Antibiotiques de première intention (18,55,73,78,79)**

#### **1.2.2.1.1. Les $\beta$ -lactamines**

Dans la familles des  $\beta$ -lactamines, les antibiotiques intéressant l'odontologiste sont représentés par le groupe des pénicillines, et plus précisément des aminopénicillines (Pénicillines A).

En effet, les pénicillines naturelles n'ont pas un grand intérêt pour le chirurgien dentiste : les pénicillines G, d'utilisation parentérale, sont peu intéressantes ; les pénicillines V, d'utilisation orale, ont un spectre d'action trop étroit.

Les aminopénicillines présentent des caractéristiques supplémentaires expliquant leur qualificatif de « pénicillines orales à spectre élargi », et leur intérêt en odontostomatologie :

- Stabilité en milieu acide autorisant leur administration per os.
- Spectre d'activité étendu, en plus des germes habituellement sensibles aux pénicillines, aux bacilles Gram négatif et Gram positif.

Comme toutes les pénicillines, les aminopénicillines sont des antibiotiques bactéricides de part leur CMB proche de leur CMI.

On distingue trois groupes d'aminopénicillines :

##### **1.2.2.1.1.1. Les ampicillines**

Bien qu'intéressantes dans le traitement des infections buccales, leur faible biodisponibilité et les troubles digestifs engendrés nous écartent de leur emploi.

##### **1.2.2.1.1.2. Les esters d'ampicillines**

Malgré des propriétés théoriques intéressantes, leur faible pourcentage de résorption digestive nous fait préférer l'amoxicilline.

##### **1.2.2.1.1.3. L'amoxicilline**

Par rapport aux autres aminopénicillines, elle présente un mécanisme d'action original par fixation sur les PLP1 provoquant une lyse bactérienne rapide ; ainsi qu'une biodisponibilité de la presque totalité de la dose administrée.

En effet, quelle que soit la forme d'administration orale, le pourcentage de résorption est identique et représente 80 à 90% de la dose initiale.

De plus, la prise alimentaire ne modifie pas l'absorption.

Le pic sérique est atteint au bout de 2 heures mais la concentration est déjà importante dès la première heure.

La demi-vie de l'amoxicilline, chez les normorénaux est de l'ordre de 60 à 70 minutes.

Sa faible fixation aux protéines plasmatiques (environ 17%) indique une bonne distribution dans la plupart des tissus et milieux biologiques, à taux thérapeutique. L'amoxicilline passe la barrière placentaire, se concentre dans le liquide amniotique ; mais aucun effet malformatif ni foetotoxique n'ont été révélés à ce jour si bien que cet antibiotique peut être utilisé pendant la grossesse. L'amoxicilline passe aussi dans le lait maternel mais en faible quantité si bien que la dose ingérée est très inférieure aux doses thérapeutiques ; donc l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique.

La biotransformation hépatique intéresse une faible fraction de l'antibiotique.

L'excrétion de la fraction absorbée, sous forme active, se fait essentiellement par le rein (80%) et faiblement par la bile (20%) ; la fraction non absorbée est éliminée par voie intestinale sous forme inactive.

Les contre-indications :

- Allergie aux antibiotiques de la famille des  $\beta$ -lactamines.
- Dans le cas de mononucléose infectieuse (risque accru de phénomènes cutanés).
- En association à l'allopurinol (risque accru de phénomènes cutanés).
- En cas d'insuffisance rénale, il convient d'adapter la posologie.

Interactions :

- Incidence sur les paramètres biologiques.

Effets indésirables : (fréquence inférieure à 1% chez les sujets atopiques).

- Allergies : soit d'emblée lors des réaction de choc anaphylactique, d'œdème de Quincke ou de collapsus circulatoire ; ou plus tardives vers le troisième jour avec apparition d'urticaire, de fièvre, d'arthralgies, d'adénopathies, etc.
- Éruptions cutanées maculopapuleuses d'origine allergique ou non.
- Troubles digestifs : nausées, vomissement, diarrhées, candidoses.
- D'autres manifestations plus rares peuvent aussi être observées : élévation modérée et transitoire des transaminases, néphrites interstitielles aiguës, anémie, leucopénie, thrombopénie réversibles.

Quelques cas d'entérocolite pseudomembraneuse après administration d'amoxicilline ont été rapportés.

Les voies et posologies habituelles sont indiquées dans le document 2 (paragraphe 1.2.4 : « Recommandations antibiotiques de première intention en odontostomatologie »).

#### **1.2.2.1.2. Les 5-nitro-imidazolés**

L'intérêt pour ce groupe d'antibiotique est porté sur le métronidazole (FLAGYL®).

Antibactérien de type bactéricide, il présente un spectre d'action et des caractéristiques pharmacocinétiques intéressantes en odontostomatologie.

Il est actif sur les souches anaérobies, sans induire de résistances, et a peu d'action sur la flore oropharyngée commensale. Inactif sur les germes aérobies, il peut cependant être associé à d'autres familles antibiotiques afin de compléter leurs spectres d'activité ; notamment en association avec un macrolide : la spiramycine (RODOGYL®), ou encore avec les pénicillines.

Il exerce son action par diffusion à l'intérieur de la cellule où sa toxicité sur les divers constituants cellulaires, notamment l'ADN, provoque la mort cellulaire.

La biodisponibilité par voie orale est de 100%. Et celle-ci n'est pas influencée par la prise alimentaire.

Une heure après la prise, 80% de la dose est absorbée avec un pic sérique important.

La demi-vie plasmatique est de 8 à 10 heures.

Le métronidazole présente un volume apparent de distribution important, une diffusion rapide et importante, avec des concentrations élevées notamment au niveau salivaire, dans le fluide gingival et dans les tissus buccodentaires.

Son passage à travers la barrière placentaire nous contraint à ne l'utiliser qu'en cas de nécessité absolue. Par sécurité, on recommande d'éviter son utilisation pendant le premier trimestre.

Sa diffusion dans le lait maternel écarte sa prescription lors de l'allaitement.

Le métabolisme est fortement hépatique avec formation de deux types de métabolites actifs.

L'élimination se fait majoritairement par le rein dans les urines (15% sous forme intacte, 70% sous forme de métabolites) ; et minoritairement par la bile (15%). L'insuffisance rénale ne provoque cependant pas d'accumulation du métronidazole.

Les contre-indications :

- Allergie aux imidazolés.
- En association avec les disulfirames (risque de bouffées délirantes, d'état confusionnel).
- En association avec l'alcool (effet antabuse).
- Précautions d'emploi en association avec certains anticoagulants comme la warfarine (Augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique de leur catabolisme hépatique).
- Allaitement (passage dans le lait).

Effets indésirables : (Rares)

- Réactions allergiques telles que l'urticaire.
- Troubles digestifs : apparition de goût métallique en bouche, langue noire, glossite, stomatite, muguet buccale et diarrhée.
- D'autres effets plus rares peuvent aussi être observés.

Les voies et posologies habituelles sont indiquées dans le document 2 (paragraphe 1.2.4 : « Recommandations antibiotiques de première intention en odontostomatologie »).

#### **1.2.2.1.3. Les macrolides vrais**

Considérant les macrolides vrais, on en distingue trois types en fonction du nombre d'atomes de carbone du cycle lactonique ; à savoir les macrolides C14 (érythromycine), C15 (azithromycine), C16 (josamycine, spiramycine).

Les macrolides C14, dont le chef de file est l'érythromycine, sont des anciens macrolides avec beaucoup d'inconvénients, notamment des effets secondaires digestifs, des contre-indications majeures d'association à l'ergot de Seigle, à la théophylline, à la cyclosporine, aux anti-vitamines K, etc.

Les macrolides C15 ne sont pas très intéressants dans notre domaine.

Les macrolides C16 sont les plus utilisés : la josamycine, dont les problèmes d'effets secondaires digestifs sont réduits, présente comme l'érythromycine de nombreuses contre-indications majeures ; Par contre, la spiramycine est l'antibiotique de choix dans la famille des macrolides.

La spiramycine agit en inhibant la synthèse protéique en se fixant sur la sous-unité 50s du ribosome bactérien. Au vu de ces concentrations plasmatiques, c'est un antibiotique bactériostatique qui se concentre dans la plupart des tissus de l'organisme et notamment de ceux de la cavité buccale. Mais au vu de ces concentrations tissulaires, on peut lui attribuer des propriétés bactéricides ; c'est le cas au niveau buccodentaire où ses concentrations salivaires, gingivales, et osseuses (os alvéolaire) sont élevées.



Après administration orale, l'absorption de la spiramycine est rapide mais incomplète. Elle n'est pas modifiée par la prise alimentaire.

Deux heures après administration, on constate des taux importants dans les tissus buccodentaires. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 8 heures.

Faiblement liée aux protéines plasmatiques, elle présente une excellente diffusion tissulaire. Son utilisation pendant la grossesse n'est pas contre-indiquée. Par contre, l'allaitement est déconseillé en raison d'un passage non négligeable dans le lait.

La biotransformation est importante, effectuée par le foie, avec formation de métabolites actifs.

L'élimination est effectuée principalement par voie biliaire et, pour environ 10% de la dose ingérée, par voie urinaire. L'insuffisance rénale ne nécessite donc pas d'adaptation de posologie. Par contre, l'insuffisance hépatique, en fonction de sa sévérité, peut nécessiter une adaptation de posologie, voire contre-indiquer l'utilisation de la spiramycine.

Les contre-indications :

- Allergie à la spiramycine.
- Allaitement (passage dans le lait).

Effets indésirables :

- Manifestations digestives : nausées, vomissement, diarrhées.
- Manifestations cutanées allergiques.

Les voies et posologies habituelles sont indiquées dans le document 2 (paragraphe 1.2.4 : « Recommandations antibiotiques de première intention en odontostomatologie »).

Les macrolides ont une activité moins intéressante que les  $\beta$ -lactamines mais sont des antibiotiques de choix (spiramycine surtout) en cas d'allergie à celles-ci.

#### **1.2.2.1.4. L'association métronidazole-spiramycine**

Cette association présente en fait un certain nombre d'intérêts :

- Réduction posologique d'environ 50% pour chaque constituant.
- Elargissement du spectre d'action : germes anaérobies pour la spiramycine et germes aérobies pour le métronidazole.

- Synergie potentialisatrice et réciproque exploitée dans le traitement des maladies parodontales.

D'absorption et de diffusion tissulaire rapide, le métronidazole et la spiramycine se retrouvent en concentration importante dans les tissus buccodentaires notamment dans la salive, le fluide gingival, les tissus parodontaux.

Leur métabolisation est assurée par le foie.

Par contre, leur élimination se fait principalement par le foie dans la bile pour la spiramycine, et principalement dans les urines pour le métronidazole.

Les effets indésirables pouvant survenir, ainsi que les contre-indications d'utilisation, sont formés par la somme de ceux de chacun des deux constituants.

Les voies et posologies habituelles sont indiquées dans le document 2 (paragraphe 1.2.4 : « Recommandations antibiotiques de première intention en odontostomatologie »).

Ainsi, son spectre d'action englobant la plupart des germes anaérobies et aérobies de la cavité buccale, sa diffusion salivaire et tissulaire étant quasi-idéale, sa tolérance et sa quasi-absence d'interactions médicamenteuses étant reconnues, l'association métronidazole-spiramycine constitue un antibiotique de choix dans le traitement des infections buccodentaires notamment des infections aiguës, chroniques ou récidivantes telles qu'abcès dentaires, phlegmons, cellulites périmaxillaires, parodontites, parotidites, stomatites, gingivites, sous-maxillites, prévention des infections post-opératoires, etc.

#### **1.2.2.1.5. Les streptogramines ou synergistines**

Dans la famille des macrolides apparentés, on trouve le groupe des synergistines comprenant la pristinamycine (Pyostacine®), intéressante en odontostomatologie.

Bactériostatique et bactéricide par synergie entre 2 groupes de constituants: les pristinamycine du groupe I et du groupe II, de spectre étroit, cet antibiotique présente l'avantage d'une bonne concentration osseuse et d'une action sur les germes anaérobies.

Après administration orale, son absorption est bonne et assez rapide (pic sérique obtenu au bout d'1 ou 2 heures). Sa demi-vie plasmatique est de 6 heures.

Sa diffusion dans les tissus est très bonne notamment intra-osseuse.

Sa biotransformation est inconnue.

Son excrétion se fait majoritairement au niveau biliaire (très forte concentration), et minoritairement dans les urines.

Peu éliminée par le rein, sa posologie n'est pas à modifier en cas d'insuffisance rénale. Par contre, l'insuffisance hépatique, en fonction de sa sévérité, peut nécessiter une adaptation de posologie, voire contre-indiquer son utilisation.

Les contre-indications :

- Hypersensibilité aux synergistines.
- Antécédent d'éruption pustuleuse liée à la pristinamycine.
- Précautions d'emploi en association avec la cyclosporine, nécessitant une adaptation de prescription de celle-ci.

Les effets indésirables :

- Des manifestations allergiques comme urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique.
- Des troubles cutanés comme des éruptions bulleuses, des pustuloses exanthématique aiguës généralisées.
- Des troubles digestifs comme des pesanteurs gastriques, des diarrhées.

Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de la pristinamycine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation de la pristinamycine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Bien qu'il existe un passage de la pristinamycine dans le lait, l'allaitement est possible, tout en surveillant l'apparition d'éventuelles manifestations d'intolérance chez le nouveau-né (diarrhée, rejet du lait maternel, etc.).

Les voies et posologies habituelles sont indiquées dans le document 2 (paragraphe 1.2.4 : « Recommandations antibiotiques de première intention en odontostomatologie »).

En raison des manifestations digestives importantes, de la toxicité hépatique, on préfère l'utilisation des macrolides vrais à celle de la pristinamycine.

En cas d'allergie aux  $\beta$ -lactamines, la pristinamycine est une alternative possible en prophylaxie de l'endocardite infectieuse lors des soins dentaires et d'actes portant sur les voies aériennes supérieures effectués en ambulatoire.

#### **1.2.2.1.6. Les lincosanides**

Toujours dans la famille des macrolides apparentés, on trouve aussi le groupe des lincosanides. Dans celui-ci, notre intérêt se porte sur la clindamycine (Dalacine®). Possédant aussi un spectre d'activité étroit, cet antibiotique

présente, comme la pristinamycine, l'avantage d'une bonne concentration osseuse et tissulaire, d'une action sur les germes anaérobies.

Après administration orale, la clindamycine est absorbée rapidement et presque entièrement (90% de la dose ingérée). La prise de nourriture simultanément ne modifie pratiquement pas l'absorption.

Le pic sérique est obtenu au bout d'une heure.

La demi-vie est d'environ 2,5 heures.

La liaison aux protéines plasmatiques est importante (80 à 94%) mais elle présente une très forte concentration tissulaire et séreuse (sauf LCR).

La biotransformation est importante, au niveau du foie.

L'excrétion a pour voie principale la bile, sous forme de composés inactifs.

L'excrétion urinaire représente 10%, sous forme de composés actifs.

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, en fonction de la sévérité de l'atteinte, il convient d'adapter la posologie, voire de proscrire l'utilisation de la clindamycine.

Les contre-indications :

- Hypersensibilité aux lincosanides.
- Association à l'érythromycine (antagonisme possible).
- Aluminium (sels et hydroxyde) : prendre les topiques gastro-intestinaux à distance de la clindamycine car ils diminuent l'absorption digestive de celle-ci.
- Association avec des produits présentant la même propriété curarisante au niveau de la jonction neuromusculaire.
- En période d'allaitement (Passage en faible quantité dans le lait maternel).
- Enfant de moins d'1 mois.
- Administration aux colitiques (diarrhées parfois provoquée par la clindamycine donc aggravation).
- Prudence chez les patients ayant des antécédents d'asthme ou d'autres allergies.
- En cas d'insuffisances rénales ou hépatiques sévères.

Les effets indésirables :

- Manifestations allergiques.

- Troubles cutanéomuqueux.
- Troubles digestifs pouvant être graves tels que la colite pseudo-membraneuse caractérisée par une inflammation simultanée des muqueuses de l'intestin grêle et du colon.
- Troubles hématologiques.
- Troubles hépatiques (toxicité).

Au cours de la grossesse, l'utilisation de la clindamycine n'est envisagée qu'en l'absence d'alternatives thérapeutiques.

Les voies et posologies habituelles sont indiquées dans le document 2 (paragraphe 1.2.4 : « Recommandations antibiotiques de première intention en odontostomatologie »).

Comme pour la pristinamycine, on préfère l'utilisation des macrolides vrais à celle des lincosanides (notamment de la clindamycine) en raison des nombreux effets indésirables et contre-indications.

En cas d'allergie aux  $\beta$ -lactamines, la clindamycine est une alternative possible en prophylaxie de l'endocardite infectieuse lors des soins dentaires et d'actes portant sur les voies aériennes supérieures effectués en ambulatoire.

#### **1.2.2.2. Autres antibiotiques (1,18,55,73,78,79)**

##### **1.2.2.2.1. L'association amoxicilline-acide clavulanique**

L'un des mécanismes de résistance bactérienne aux pénicillines est la production de  $\beta$ -lactamases ; ces enzymes, synthétisées par certaines bactéries, ouvrent le cycle  $\beta$ -lactame inactivant ainsi l'antibiotique. Cette résistance est d'origine acquise ou naturelle.

Or, la découverte de l'acide clavulanique, produit d'origine naturelle obtenu à partir de *Streptomyces clavuligerus*, inhibiteur de  $\beta$ -lactamases, a permis d'agir sur un grand nombre de bactéries résistantes par production de  $\beta$ -lactamases.

Ainsi, l'association de l'acide clavulanique à l'amoxicilline permet d'étendre son spectre d'activité aux aérobies : cocci Gram positif et négatif, bacilles à Gram positif et négatif ; aux anaérobies à Gram positif et négatif.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'acide clavulanique se rapprochent de celles de l'amoxicilline.

Après administration orale, les profils d'absorption sont semblables ; l'acide clavulanique ne modifie pas l'absorption et la biodisponibilité de l'amoxicilline, par contre, sa propre absorption est significativement augmentée lorsque la prise se fait en début de repas.

Sa biodisponibilité est de 75% environ.

Son pic sérique est semblable à celui de l'amoxicilline.

Sa demi-vie est de 55 à 65 minutes.

L'acide clavulanique présente un taux de liaison aux protéines plasmatiques d'environ 22%. Il a une bonne distribution dans la plupart des tissus et milieux biologiques. Il traverse la barrière placentaire mais aucun effet malformatif ou foetotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses documentées exposées à l'association amoxicilline-acide clavulanique est insuffisant pour pouvoir exclure tout risque.

En conséquence, l'utilisation de l'association amoxicilline-acide clavulanique ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Concernant l'allaitement, le passage de l'association amoxicilline-acide clavulanique dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique.

Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidoses, ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

Biotransformation : l'acide clavulanique est en partie transformé en métabolites de faible poids moléculaire.

L'élimination de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique se fait principalement par voie rénale.

Chaque composant est retrouvé dans les urines sous forme active, à très fortes concentrations. En cas d'insuffisance rénale sévère, la demi-vie de l'acide clavulanique augmente moins que celle de l'amoxicilline qui conditionne l'adaptation éventuelle de la posologie.

Contre-indications de l'association amoxicilline-acide clavulanique :

- Allergie aux antibiotiques du groupe des bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines) : tenir compte du risque d'allergie croisée avec les antibiotiques de la famille des céphalosporines.
- Mononucléose infectieuse (risque accru de phénomènes cutanés).
- Antécédent d'atteinte hépatique liée à l'association amoxicilline-acide clavulanique.

Précautions d'emploi de l'association amoxicilline-acide clavulanique :

- Chez l'insuffisant rénal.
- Le risque de survenue d'effet indésirable hépatique (cholestase) est majoré en cas de traitement supérieur à 10 jours et tout particulièrement au-delà de 15 jours.
- Tenir compte, au besoin, des teneurs en potassium, sodium et saccharose.

Interactions de l'association amoxicilline-acide clavulanique :

- Allopurinol (et par extrapolation, autres inhibiteurs de l'uricosynthèse) : risque accru de réactions cutanées.
- Incidences sur les paramètres biologiques.

Effets indésirables de l'association amoxicilline-acide clavulanique :

- Manifestations digestives : nausées, vomissements, possibilité de surinfections digestives à candida, diarrhée, selles molles, dyspepsie et douleurs abdominales. Quelques cas de colites pseudo-membraneuses ont été rapportés.
- Manifestations allergiques, notamment urticaire, éosinophilie, oedème de Quincke, gêne respiratoire, exceptionnellement choc anaphylactique.
- Éruptions cutanées maculopapuleuses d'origine allergique ou non.
- des cas d'hépatite, plus rares ; Ces cas semblent survenir plus volontiers chez des patients âgés et de sexe masculin et lors d'un traitement de plus de 10 jours et en particulier pour des traitements supérieurs à 15 jours.
- augmentations modérées et asymptomatiques des transaminases ASAT (aspartate aminotransférase), ALAT (alanine aminotransférase), ou des phosphatases alcalines.
- néphrite interstitielle aiguë.
- leucopénies, thrombopénies et anémies réversibles.

Cette association amoxicilline-acide clavulanique ne sera envisagée qu'en deuxième intention, c'est-à-dire après échec du traitement de première intention.

La posologie des formes orales comme Augmentin®, exprimée en amoxicilline, est :

Chez l'adulte normoréal : 1.5 à 2 grammes par jour, en deux ou trois prises.  
Chez l'enfant normoréal (et de plus de 30 mois) : 80 mg/kg/jour, en 3 prises, sans dépasser 3 grammes par jour.

#### **1.2.2.2.2. Les cyclines**

Bactériostatiques et d'origine semi-synthétique, les cyclines présentent des avantages intéressants :

- Bon coefficient de résorption digestive.

- Bonne diffusion tissulaire, notamment osseuse.
- Large spectre d'activité.
- Élimination mixte, rénale et biliaire.

Celles-ci ont longtemps été utilisées lorsque l'on ne connaissait pas les germes en cause, parce qu'elles ont un très large spectre. Mais plus le spectre est large, plus le risque d'apparition de résistances est grand ; ainsi, il y a aujourd'hui énormément de résistance aux cyclines.

Après administration orale, la résorption correspond à 70% de la quantité administrée. La présence d'ions calcium (produits laitiers) compromet fortement la résorption. Elles entraînent aussi une destruction de la flore intestinale à l'origine de diarrhées, voire dysenterie.

Le pic sérique est obtenu au bout de 2 à 4 heures. Faiblement liée aux protéines plasmatiques, les cyclines ont une bonne diffusion notamment osseuse.

L'élimination est mixte, biliaire avec cycle entéro-hépatique et passage dans les matières fécales ; rénale par filtration glomérulaire. Les insuffisances rénales et hépatiques nécessitent une adaptation de posologie, voire même contre-indiquent l'utilisation des cyclines en cas d'atteinte sévère.

Effets indésirables :

- Manifestations allergiques (urticaire, rash, prurit).
- Troubles digestifs mineurs ou dysentériques.
- Développement de *Candida albicans* (Muguet buccale, anale, vaginale ; Septicémie chez les diabétiques).
- Dyschromie dentaire ou hypoplasie de l'émail en cas d'utilisation au cours de la grossesse et chez les enfants de moins de 8 ans.
- Hypoplasie osseuse.
- Troubles hépatiques.
- Photosensibilisation.
- Troubles hématologiques.
- Myasthénie.
- Troubles neurologiques.



Contre-indications :

- Allergie aux cyclines.
- Pendant la grossesse, chez la femme ayant récemment accouché, lors de l'allaitement.
- Les enfants de moins de 8 ans (risque de dyschromie dentaire et d'hypoplasie de l'émail dentaire).
- Les insuffisances rénales ou hépatiques sévères.
- L'exposition au soleil et aux UV (photosensibilisation).
- La myasthénie.
- L'administration simultanée d'antiacides gastriques, des sels de calcium et apport de calcium par les produits laitiers.

Interactions médicamenteuses :

- synergique avec les antivitamines K
- antagoniste, par diminution d'absorption des cyclines, avec les cations di et trivalents ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ).

Face à tous ces inconvénients, l'AFSSAPS recommande l'utilisation des cyclines en odontostomatologie uniquement pour le traitement de la parodontite juvénile localisée.

#### **1.2.2.2.3. Les céphalosporines**

Dans la famille des  $\beta$ -lactamines, on trouve le groupe des céphalosporines. Leur utilisation est recommandée en deuxième intention pour des infections sévères, en milieu spécialisé, après documentation microbiologique et antibiogramme.

#### **1.2.2.2.4. Les glycopeptides**

De spectre étroit, la famille des glycopeptides est recommandée par l'AFSSAPS en cas d'allergie aux  $\beta$ -lactamines et/ou de résistance, dans les infections sévères, en milieu spécialisé, et par voie parentérale. Ils sont aussi recommandés en prophylaxie de l'endocardite infectieuse, en cas d'allergie aux  $\beta$ -lactamines, lorsque la voie orale est inutilisable (notamment la vancomycine, même si celle-ci n'a pas d'indication (AMM) dans ce domaine).

## 1.2.3. Spectres des antibiotiques (1,61)

Document 1 :

	Pénicillines G	Pénicillines A	Pénicilline A + acide clavulanique	Macrolides	Lincosamides	Streptogramines (pristinamycine)	Cyclines	Glyco-peptiques	5-Nitroimidazoles
<b>Bacille à Gram+</b>									
<i>Eubacterium</i>	S	S	S	S*	S*	S	S*	S	S/R
<i>Actinomyces</i>	S	S	S	S	S	S	S*	S	R
<i>Propionibacterium</i>	S	S	S	S*	S*	S	S*	S	R
<b>Bacille à Gram-</b>									
<i>Prevotella intermedia</i>	S/R	S/R	S	S	S	S	S/R	R	S
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>Bacteroides forsythus</i>	S	S	S	S	S	?	S	R	S
<i>Fusobacterium</i>	S*	S*	S	R	S*	S	S/R	R	S
<i>Solenomonas</i>	S/R	S/R	S	S/R	S	?	S	R	S
<i>Campylobacter rectus</i>	S	S	S	S	S	?	S/R	R	R
<i>Eikenella corrodens</i>	S*	S*	S	R	R	?	S/R	R	R
<i>Capnocytophaga</i>	S/R	S/R	S	S/R	S	S	S	R	R
<i>Actinobacillus</i>	R	S	S	R	S*	?	S*	R	R
<b>Cocci à Gram+</b>									
<i>Streptococcus</i>	S	S	S	S/R	S	S	S/R	S	R
<i>Enterococcus</i>	S**	S*	S*	S/R	R	S**	S/R	S*	R
<i>Staphylococcus</i>	R	R	S*	S/R	S/R	S	S/R	S*	R
<i>Papillistreptococcus</i>	S	S	S	S/R	S/R	S	S/R	S	S*
<b>Cocci à Gram-</b>									
<i>Veillonella</i>	S	S	S	R	S	S	S*	R	S
<b>Spirochètes</b>	S	S	S	S	?	?	S	S	

Légende :

S = sensible.

R = résistant.

S/R = plus de 10% de souches résistantes.

\* résistance décrite.

\*\* en fonction des espèces.

Les sensibilités indiquées en gras proviennent des « Spectres d'activité antimicrobienne » issus de l'AFSSAPS.

### Spectre usuel des antibiotiques sur les germes rencontrés en pathologie odontologique et stomatologique

(Document issu des recommandations de l'AFSSAPS)

Le spectre présenté dans le document 1 est un spectre usuel. La sensibilité des souches bactériennes est souvent plus importante en odontologie. Il existe peu de données dans la littérature sur la sensibilité en stomatologie.

Le spectre de l'activité de l'association spiramycine-métronidazole correspond au spectre d'activité des deux antibiotiques : si une bactérie est sensible à l'un des deux, elle sera sensible à l'association.

#### **1.2.4. Recommandations antibiotiques de première intention en odontostomatologie (1,61)**

- Les indications et posologies répertoriées dans ces tableaux (Document 2) ne concernent que les infections odontostomatologiques ; le texte issu du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) de ces médicaments a été adapté en conséquence.
- L'utilisation des médicaments présentés dans ces tableaux doit s'accompagner de toutes les précautions d'usage.
- Les commentaires insérés ont été exprimés par le groupe de travail à la suite d'un **accord professionnel**.
- D'autres antibiotiques ont l'AMM dans les infections odontostomatologiques, mais ceux-ci sont recommandés en deuxième intention ou ne sont pas recommandés.
- Les tableaux présentés dans le document 2 sont issus des recommandations de l'AFSSAPS.

Document 2 :

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
Pénicillines A	Amoxicilline	<p>Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'amoxicilline. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.</p> <p>Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles.</p> <p>- Chez l'adulte et l'enfant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement initial des : - Infections ORL (otite, sinusite, angine) et stomatologiques.</li> <li>- Traitement prophylactique de l'endocardite bactérienne.</li> </ul>	<p><b>Formes orales</b></p> <p><u>Adultes</u> : posologie usuelle de 1 à 1,5 ou 2 g/jour en 2 à 3 prises</p> <p><u>Enfants</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;30 mois : 50 à 100 mg/kg/j, en 3 prises espacées de 8 heures</li> <li>&gt;30 mois : 25 à 50 mg/kg/j, en 2 ou 3 prises, sans dépasser 3 g/jour.</li> </ul> <p><b>Prophylaxie de l'endocardite bactérienne :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- protocole oral : 3 g en prise unique, administrés dans l'heure qui précède le geste à risque * ;</li> <li>- relais du protocole parentéral : 1 g per os 6 heures après l'administration parentérale.</li> </ul> <p><b>Formes injectables</b></p> <p><b>Voie IM :</b></p> <p><u>Adultes</u> : 2 g/24 h</p> <p><u>Enfants</u> : 50 mg/kg/24 h</p> <p><b>Voie IV :</b></p> <p><u>Adultes</u> : 2 à 12 g/24 h</p> <p><u>Enfants</u> : 100 à 200 mg/kg/24 h</p> <p><b>Prophylaxie de l'endocardite bactérienne :</b></p> <p><u>Adultes</u> : 2 g IV (perfusion de 30 min) dans l'heure qui précède le geste à risque suivi d'une administration per os de 1 g 6 heures plus tard.</p> <p><u>Enfants</u> : 50 mg/kg IV (perfusion de 30 min) dans l'heure qui précède le geste à risque suivi d'une administration per os de 25 mg/kg 6 heures plus tard.</p>
<p><u>Commentaire :</u></p> <p>* Une posologie d'amoxicilline pour la forme orale chez l'adulte de 2 g/jour est maintenant recommandée.</p>			

Antibiotiques recommandés en première intention en odontologie et stomatologie : indications et posologies de l'AMM

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
5-Nitroimidazolés	Métronidazole	Elles procèdent de l'activité antibactérienne du métronidazole et de ses caractéristiques pharmacocinétiques. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles, notamment : - traitement curatif des infections médicochirurgicales à germes anaérobies sensibles.	<b>Voie orale</b> <b>Adulte</b> : 1 à 1,5 g/jour. <b>Enfant</b> : 20 à 30 mg/kg/jour.  <b>Perfusion intraveineuse lente</b> Réservée aux malades pour lesquels la voie orale est inutilisable. <b>Adulte</b> : 1 à 1,5 g/jour en 2 ou 3 perfusions intraveineuses. <b>Enfant</b> : 20 à 30 mg/kg/jour en 2 ou 3 perfusions intraveineuses.
Macrolides + 5-Nitroimidazolés	Spiramycine + Métronidazole	Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections stomatologiques aiguës, chroniques ou récidivantes : abcès dentaires, phlegmons, cellulites périmaxillaires, périoronarites, gingivites, stomatites, parodontites, parotidites, sous-maxillites. Traitement préventif des complications infectieuses locales post-opératoires en chirurgie odontostomatologique.	<b>Voie orale</b> <b>Adulte</b> : 3 à 4,5 M UI de spiramycine et 500 à 750 mg de métronidazole par jour, en 2 ou 3 prises ; jusqu'à 6 M UI de spiramycine et 1 000 mg de métronidazole par jour dans les cas sévères. <b>Enfant</b> : - 6 à 10 ans : 1,5 M UI de spiramycine et 250 mg de métronidazole (2 comprimés par jour) - 10 à 15 ans : 2,25 M UI de spiramycine et 375 mg de métronidazole (3 comprimés par jour)  <b>Traitement préventif des complications infectieuses locales post-opératoires en chirurgie odontostomatologique :</b> <b>Enfant de plus de 15 ans et adulte</b> : 3 à 4,5 M UI de spiramycine et 500 à 750 mg de métronidazole par jour en 2 ou 3 prises, au cours des repas.
<b>Commentaire :</b> Cette association est à une posologie sous-dosée : son utilisation nécessiterait une posologie de 4,5 M UI de spiramycine et de 750 mg de métronidazole. Dans les infections graves, son utilisation nécessiterait d'augmenter la posologie à 9 M UI de spiramycine et 1,5 g de métronidazole.			

**Antibiotiques recommandés en première intention en odontologie et stomatologie : indications et posologies de l'AMM**

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
Macrolides	Erythromycine (C14)	Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'érythromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles : - Infections stomatologiques.	<b>Forme orale</b> <u>Adulte</u> : 2 à 3 g par jour <u>Enfant</u> : 30 à 50 mg/kg/jour
	Josamycine (C15)	Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la josamycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles : - Infections stomatologiques.	<b>Voie orale</b> <u>Adulte</u> : 1 à 2 g par jour, en 2 prises, selon le poids du sujet et la sévérité de l'infection. <u>Enfant</u> : 50 mg/kg/jour, en 2 prises.
	Midécamycine (diacétate) (C16)	Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du diacétate de midécamycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles : - Infections stomatologiques.	<b>Voie orale</b> <u>Adulte</u> : 1 600 mg par jour en 2 prises (matin et soir) Durée de traitement : en moyenne 10 jours. Elle peut être diminuée (7 jours) dans les infections sur dent de sagesse.
	Spiramycine (C16)	Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la spiramycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles : - Infections stomatologiques.	<b>Forme orale</b> <u>Adulte</u> : 6 à 9 M UI par jour, en 2 ou 3 prises. <u>Enfant</u> : 150 000 à 300 000 UI/kg/jour, en 2 ou 3 prises.
	Clarithromycine (C14)	Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la clarithromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles : - Infections stomatologiques.	<b>Forme orale (250 mg)</b> <u>Adulte</u> : 500 mg par jour, en 2 prises

**Antibiotiques recommandés en première intention en odontologie et stomatologie : indications et posologies de l'AMM**

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
Macrolides (suite)	Azithromycine (C15)	Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'azithromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. - Infections stomatologiques.	<b>Forme orale (250 mg)</b> <b>Adulte</b> : 500 mg (2 comprimés) par jour pendant 3 jours. Cette posologie, avec une durée d'administration courte de 3 jours, s'explique par les propriétés pharmacocinétiques particulières de l'azithromycine et le maintien de l'activité, dans ces indications, plusieurs jours après la dernière prise.
<p><b>Commentaire :</b>  Les macrolides ont une activité moins intéressante que les <math>\beta</math>-lactamines mais sont des antibiotiques de choix en cas d'allergie à ces dernières. Les macrolides ont une résistance croisée pour la quasi-totalité des espèces. Cependant les souches résistantes à l'érythromycine par mécanisme d'efflux sont résistantes aux macrolides comportant 14 ou 15 atomes de carbone (C14 ou C15), mais restent sensibles aux macrolides à 16 atomes de carbone (C16).  Les données bactériologiques concernant la sensibilité à la midécamycine sont très pauvres.  La roxithromycine (C14) ne possède pas d'indication (AMM) en odontologie et stomatologie.</p>			
Lincosamides	Clindamycine	Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la clindamycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections sévères dues aux germes définis comme sensibles dans leurs manifestations : - Stomatologiques. Prophylaxie de l'endocardite infectieuse au cours des soins dentaires et d'actes portant sur les voies aériennes supérieures lors de soins ambulatoires en cas d'allergie aux bêta-lactamines.	<b>Voie orale</b> <b>Adulte</b> : selon la gravité de l'infection, 600 à 2 400 mg/24 heures. En moyenne 600 à 1 200 mg/24 heures, en 3 ou 4 prises. <b>Enfant de plus de 6 ans</b> : 8 à 25 mg/kg/24 heures. <b>Prophylaxie de l'endocardite infectieuse</b> <b>Adulte</b> : 600 mg per os dans l'heure qui précède le geste. <b>Enfant de plus de 6 ans</b> : 15 mg/kg per os dans l'heure qui précède le geste.  <b>Voie IM ou perfusion IV</b> <b>Adulte</b> : selon la gravité de l'infection, 600 à 2 400 mg/24 heures à répartir en 2, 3 ou 4 administrations. Des perfusions de plus de 1 200 mg/h sont déconseillées. <b>Enfant</b> : selon la gravité de l'infection, 15 à 40 mg/kg/24 heures à répartir en 3 ou 4 administrations égales.
	Lincomycine	Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la lincomycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections sévères dues aux germes définis comme sensibles dans leurs manifestations : - Stomatologiques.	<b>Voie orale</b> <b>Adulte</b> : 1,5 g à 2 g/24 h <b>Enfant</b> : 30 à 60 mg/kg/24 h  <b>Voie IM</b> <b>Adulte</b> : 600 à 1 800 mg/24 h <b>Enfant</b> : 10 à 20 mg/kg/24 h <b>Perfusion intraveineuse</b> <b>Adulte</b> : 600 mg (2 ml) 2 à 3 fois par 24 heures. Cette posologie peut être augmentée en fonction de la nature et de la gravité de l'infection. <b>Enfant</b> : 10 à 20 mg/kg/24 heures, en 2 ou 3 administrations.

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	POSOLOGIES
Streptogramines	Pristinamycine	Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la pristinamycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles, principalement dans leurs manifestations : - ORL et stomatologiques. En cas d'allergie aux bêta-lactamines, la pristinamycine est indiquée en prophylaxie de l'endocardite infectieuse lors des soins dentaires et d'actes portant sur les voies aériennes supérieures effectués en ambulatoire.	<b>Voie orale</b> <b>Adulte</b> : 2 à 3 g par jour, en 2 ou 3 prises au moment des repas ; jusqu'à 4 g par jour en cas d'infection sévère. <b>Enfant</b> : 50 mg/kg/jour, en 2 ou 3 prises au moment des repas ; jusqu'à 100 mg/kg/jour en cas d'infection sévère. <b>Prophylaxie de l'endocardite infectieuse</b> Prise unique dans l'heure précédant le geste à risque : - <b>adulte</b> : 1 g - <b>enfant</b> : 25 mg/kg
<b>Commentaire :</b> Dans le cadre d'un traitement curatif, il est recommandé d'utiliser la pristinamycine en cas d'allergie aux $\beta$ -lactamines.			
Glycopeptides	Teicoplanine	Les indications sont limitées aux infections dues à des bactéries à Gram+, qu'elles soient sensibles ou résistantes à la méticilline, ainsi que chez les patients allergiques aux bêta-lactamines. Il s'agit essentiellement, chez l'adulte : - prophylaxie de l'endocardite infectieuse en cas d'allergie aux bêta-lactamines ; - au cours des soins dentaires ou d'actes portant sur les voies aériennes supérieures lors d'une anesthésie générale.	<b>En prophylaxie chez l'adulte</b> <b>Endocardite infectieuse</b> : 400 mg par voie IV au moment de l'induction anesthésique. Chez les sujets porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque, la teicoplanine sera associée à un aminoside.
<b>Commentaire :</b> La vancomycine n'a pas l'indication (AMM) dans la prévention de l'endocardite infectieuse, mais elle est recommandée dans ce cadre en cas d'allergie aux $\beta$ -lactamines lorsque la voie orale est inutilisable : chez l'adulte : 1 g IV (perfusion de 60 min) dans l'heure précédant le geste ; chez l'enfant : 20 mg.kg <sup>-1</sup> IV (maximum 1 g) dans l'heure précédant le geste. Dans le cadre d'un traitement curatif, l'utilisation de la teicoplanine est recommandée dans les infections sévères en cas d'allergie aux $\beta$ -lactamines.			

### Antibiotiques recommandés en première intention en odontologie et stomatologie : indications et posologies de l'AMM



## **1.3. Indications d'antibiothérapie (1,13,14,47,49,61,63,73)**

### **1.3.1. Notion de sujet à risque d'infection**

#### **1.3.1.1. Sujets sans risque d'infection reconnue (Sujets considérés sains)**

Ce sont non seulement tous les sujets sains, sans altérations d'ordre anatomiques, physiologiques, ou fonctionnelles ; mais aussi tous les sujets présentant de telles altérations, lesquelles sont pourtant sans risque infectieux reconnu pour le patient. Certaines cardiopathies entrent dans cette catégorie puisqu'elles sont reconnues sans risque d'endocardite infectieuse. Il s'agit de :

- La communication interauriculaire.
- Le prolapsus valvulaire mitral à valves fines sans souffle.
- Le rétrécissement mitral pur.
- Le souffle fonctionnel.
- Les porteurs de stimulateur cardiaque.
- Les porteurs de défibrillateur implantable.
- Les patients opérés de pontage coronaire, de shunt gauche-droit sans communication résiduelle, depuis plus de 6 mois.
- Les calcifications de l'anneau mitral.
- Les cardiopathies ischémiques, hypertensives ou dilatées.
- La maladie de Kawasaki sans dysfonction valvulaire.
- La polyarthrite rhumatoïde sans dysfonction valvulaire.
- La cardiologie interventionnelle (valvuloplastie percutanée, angioplastie coronaire avec ou sans mise en place d'endoprothèse, etc.).
- Les affections vasculaires périphériques.

#### **1.3.1.2. Sujets à risque d'infection locale et/ou générale (Risque A)**

Ce sont les risques liés au terrain du patient et à la sévérité des cas.

De manière non exhaustive, on peut y placer :

- Transplantation ou greffe sous thérapeutique immunosuppressive à l'exception des patients sous ciclosporine seule pour lesquels le risque d'infection est moindre.

- Immunodépression : congénitale, médicamenteuse à long terme (corticothérapie, chimiothérapie, etc.), infectieuse (VIH, etc.), immunologique (Lupus érythémateux, maladies systémiques, etc.).
- Pathologies chroniques non contrôlées : diabète, insuffisance rénale et/ou hépatique, sujets ayant des infections chroniques, bactériennes et fongiques, etc.
- Dénutrition : personnes alitées, déshydratées, en situation de précarité sociale, toxicomanes, éthyliques.
- Etc.

### **1.3.1.3. Sujets à risque d'infection à distance (Risque B)**

La bactériémie résultant d'actes odontologiques invasifs peut entraîner des conséquences graves sur certains sites à distance, notamment au niveau du cœur, du rein, de prothèses implantées, etc. En effet, une greffe des bactéries véhiculées par le sang peut se faire sur ceux-ci.

#### **1.3.1.3.1. Sujets à risque d'endocardite infectieuse**

C'est l'exemple le plus connu de localisation secondaire des bactéries. La Conférence de Consensus de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française de 1992, ainsi que diverses recommandations dont celles de l'American Heart Association en 1997, ont permis de définir une classification des cardiopathies en fonction du risque et les modalités de prévention de l'endocardite infectieuse. La révision de la Conférence de Consensus de mars 1992, sous l'égide de la Société de pathologie infectieuse de la langue française (Spilf), avec la collaboration de la Société française de cardiologie (SFC) et le concours de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes), a permis d'inclure de nouvelles données publiées au cours des dernières années et d'aboutir aux recommandations de 2002.

Les nouvelles données acquises ont conduit à distinguer toujours deux groupes de sujets à risque : le groupe A, dit « à haut risque », où l'incidence et la morbidité de l'endocardite infectieuse sont élevés ; le groupe B dit « à risque moins élevés », où le risque est moins élevé (incidence et gravité moindres), correspondant au groupe « à risque modéré » avant la révision 2002. Le contenu de ces deux groupes n'a pas été modifié.

Le document 3 distingue les cardiopathies « à haut risque » des cardiopathies « à risque moins élevé » (anciennement « à risque modéré »).

### Document 3 :

Cardiopathies à haut risque	<ul style="list-style-type: none"><li>- Prothèses valvulaires</li><li>- Antécédents d'endocardite infectieuse</li><li>- Cardiopathies congénitales cyanogènes</li><li>- Dérivations chirurgicales (pulmonaires-systémiques)</li></ul>
Cardiopathies à risque modéré	<ul style="list-style-type: none"><li>- Autres cardiopathies congénitales (cardiopathies non cyanogènes sauf communication interauriculaire)</li><li>- Valvulopathies : insuffisance, rétrécissement, et bicuspidie aortiques, insuffisance mitrale</li><li>- Dysfonctions valvulaires acquises</li><li>- Prolapsus de la valve mitrale avec insuffisance mitrale et/ou épaissement valvulaire</li><li>- Cardiomyopathie hypertrophique obstructive</li></ul>

### **Cardiopathies à risque d'endocardite infectieuse** (Document issu des recommandations de l'AFSSAPS)

#### **1.3.1.3.2. Sujets à risque d'infection sur prothèses articulaires**

L'incidence de l'infection des prothèses articulaires associées à des soins dentaires est basse mais ne doit pas être négligée.

Les patients à risque d'infection sur prothèses articulaires sont ceux qui présentent un système immunitaire déprimé, ou qui souffre de diabète de type 1, de malnutrition, d'hémophilie.

Sont également à risque les patients porteurs d'une prothèse articulaire depuis moins de 2 ans et ceux qui ont un antécédent d'infection sur prothèse.

Des infections sur d'autres prothèses implantées peuvent survenir, comme sur des valves de dérivation du liquide céphalo-rachidien, des stents, des dérivations ventriculaires ou des stimulateurs cardiaques, mais l'intérêt de l'antibioprophylaxie dans ces cas là n'est pas documenté.

#### **1.3.1.3.3. Autres sujets à risque d'infection**

D'autres cas de greffe bactérienne à distance existent, notamment au niveau d'un rein lésé par des antécédents de glomérulonéphrites, et nécessitent une antibioprophylaxie.

## 1.3.2. Antibiothérapie curative

L'antibiothérapie curative correspond au traitement antibiotique d'une infection déclarée, aussi bien infection primaire que complication secondaire.

### 1.3.2.1. Traitement systémique

Les recommandations issues de l'ANDEM puis de l'AFSSAPS ont conduit à distinguer la nécessité ou non d'antibiothérapie, chez les sujets considérés sains, de celle chez les sujets à risque d'infection, cela en fonction du site concerné.

#### 1.3.2.1.1. Pathologies et recommandations

##### 1.3.2.1.1.1. Infections dentaires et du parodonte

Document 4 :

PATHOLOGIES	ANTIBIOTHERAPIE chez le Sujet considéré sain	ANTIBIOTHERAPIE chez le Sujet à risque d'infection	
		locale/générale Risque A.	à distance Risque B
Les caries • Email • Dentine	NJ NJ	NJ NJ	NJ NJ
Les pulpopathies et complications périradiculaires • Pulpopathie - Pulpite transitoire réversible - Pulpite aiguë et chronique irréversible • Complications de la pathologie pulpaire - Avec lésions périradiculaires (desmodontite apicale) - Aiguë (abcès périapical) - Chronique (granulome, kyste radiculo-dentaire) • Nécrose pulpaire	NJ NJ ND R NJ NJ	NJ ND ND R ND R	NJ ND R R ND R
Les traumatismes alvéolo-dentaires • Simples • Complexés avec effraction de muqueuse et/ou osseuse associée	ND ND	ND R	ND R
Maladies parodontales • Gingivite chronique • Gingivite associée à des maladies systémiques • Gingivite associée à la prise de médicaments • Gingivite ulcéro-nécrotique (GUN) • Parodontites agressives - Prépubertaire - Juvénile - Parodontite à progression rapide • Parodontite chronique • Parodontite réfractaire • Abscès parodontal	NJ SO SO R R R R R R R R R NJ	ND ND ND R R R R R R R R R	ND ND ND R R R R R R R R
Accidents d'éruption dentaire • Dent temporaire • Dent permanente (périodonant)	NJ R	ND R	R R

#### Légende :

NJ = non justifiée.

ND = non déterminé : sans preuves scientifiques, études à prévoir.

R = recommandée par Accord professionnel.

SO = sans objet : patients non considérés comme des sujets sains.

### Indications de l'antibiothérapie dans les infections dentaires et du parodonte chez le sujet sain et le sujet à risque d'infection A ou B

(Document issu des recommandations de l'AFSSAPS)

La prescription d'antibiotique en curatif n'est pas constamment recommandée en première intention pour le traitement de la parodontite chronique, sauf en cas de signes généraux. Le traitement mécanique et/ou chirurgical reste celui de première intention. L'antibiothérapie sera prescrite en deuxième intention, adjuvant au traitement primaire.

Par contre, la parodontite à début précoce et la parodontite active de l'adulte, souvent corrélées à la présence d'Actinobacillus actinomycetemcomitans, de Porphyromonas gingivalis, et de Prevotella intermedia, requièrent d'emblée une prescription antibiotique adjuvante au traitement mécanique.

### 1.3.2.1.1.2. Autres infections bucco-dentaires

Document 5 :

PATHOLOGIES	ANTIBIOTHERAPIE chez le Sujet considéré sain	ANTIBIOTHERAPIE chez le Sujet à risque d'infection	
		locale/générale Risque A	à distance Risque B
<b>Céllulites</b>			
• Aiguë circonscrite	R	R	R
• Aiguë diffusée	R	R	R
• Chronique*	NJ	R	R
• Diffuse (de type gangréneux)*	R	R	R
• Actinomycose cervico-faciale**	R	R	R
<b>Ostéites</b>			
• Alvéolite sèche	NJ	NJ	R
• Alvéolite suppurée	R	R	R
• Ostéite (maxillo-mandibulaire)	R	R	R
• Sapho (mandibulaire)	NJ	NJ	NJ
• Ostéo-radionécrose	R	R	R
<b>Stomatites bactériennes</b>	R	R	R
<b>Infections bactériennes des glandes salivaires</b>			
• Sous-mandibularites	R	R	R
• Parotidites	R	R	R

Légende :

NJ = non justifiée.

ND = non déterminé : sans preuves scientifiques, études à prévoir.

R = recommandée par Accord professionnel.

\* sur argument bactériologique.

\*\* sur argument bactériologique et anatomo-pathologique.

### Indications de l'antibiothérapie dans les autres infections bucco-dentaires chez le sujet sain et le sujet à risque d'infection A ou B

(Document issu des recommandations de l'AFSSAPS)

Seule l'ostéite infectieuse justifie une antibiothérapie. Le Sapho (présentant une ostéite) n'est pas d'origine bactérienne.

### 1.3.2.1.1.3. Pathologie associées aux implants dentaires et régénération tissulaire parodontale

Document 6 :

PATHOLOGIES	ANTIBIOTHERAPIE chez le Sujet considéré sain	ANTIBIOTHERAPIE chez le Sujet à risque d'infection	
		locaux/générale Risque A	à distance Risque B
<b>Pathologies associées aux implants dentaires</b> Lésions péri-implantaires infectieuses (« péri-implantites ») <ul style="list-style-type: none"> <li>* Précoces, avant mise en charge de l'implant dentaire (&lt; 4 à 6 mois post opératoire)</li> <li>* Tardives, après mise en charge de l'implant dentaire (&gt; 4 à 6 mois)</li> </ul>	NJ	R	SO
<b>Régénération tissulaire parodontale</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Membranes (intéressé?)</li> <li>* Greffes osseuses</li> <li>* Matériaux de comblement</li> </ul>	ND	R	SO

Légende :

NJ = non justifiée.

ND = non déterminé : sans preuves scientifiques, études à prévoir.

R = recommandée par Accord professionnel.

SO = sans objet : patients non concernés par l'indication d'antibioprophylaxie (acte contre-indiqué chez ce type de sujet).

### Indications de l'antibiothérapie dans la pathologie des implants et la régénération tissulaire parodontale chez le sujet sain et le sujet à risque d'infection A ou B

(Document issu des recommandations de l'AFSSAPS)

#### 1.3.2.1.1.4. Complications infectieuses régionales et générales

La prescription d'un antibiotique sera systématique chez le sujet sain, donc également chez le sujet à risque, lors de complications comme : (liste non exhaustive)

- Adénopathies.
- Infection du sinus maxillaire d'origine dentaire (Sinusite).
- Trombophlébite du sinus caverneux.
- Septicémies.

#### 1.3.2.1.2. Sujets et recommandations

##### 1.3.2.1.2.1. Sujets considérés sains

L'antibiothérapie est recommandée dans les pathologies suivantes : l'abcès périapical, la gingivite ulcéro-nécrotique, les parodontites agressives, la

parodontite réfractaire, la péricoronarite, les cellulites (excepté la forme chronique), les ostéites infectieuses (excepté l'alvéolite sèche), les stomatites bactériennes, les infections bactérienne des glandes salivaires, et de manière générale, dans les complications régionales et générales (Accord professionnel).

Pour la parodontite de l'adulte, un traitement antibiotique pourra être prescrit en deuxième intention (Accord professionnel).

L'intérêt de l'antibiothérapie n'est pas reconnue dans les pathologies suivantes : la desmodontite apicale, les traumatismes alvéolo-dentaires, la parodontite chronique et au cours de la régénération tissulaire parodontale (Accord professionnel).

L'antibiothérapie n'est pas justifiée dans les pathologies suivantes : les caries, les pulpopathies, leurs complications chroniques et la nécrose pulpaire, les gingivites chroniques, l'abcès parodontal, les accidents d'éruption des dents temporaires, les cellulites chroniques, les alvéolites sèches et lors des péri-implantites (Accord professionnel).

#### **1.3.2.1.2.2. Sujets à risque d'infection**

L'antibiothérapie est recommandée, chez les sujets à risque A ou B, dans les pathologies suivantes : l'abcès périapical, la nécrose pulpaire, les traumatismes alvéolo-dentaires compliqués, la gingivite ulcéro-nécrotique, les parodontites agressives, la parodontite chronique, la parodontite réfractaire, l'abcès parodontal, la péricoronarite, les cellulites, les ostéites (non justifié pour l'alvéolite sèche chez le sujet à risque A), les stomatites bactériennes et les infections bactériennes des glandes salivaires.

L'antibiothérapie est recommandée également chez le sujet à risque A dans les cas suivants : les péri-implantites, la régénération tissulaire parodontale ; ces actes sont contre-indiqués chez les sujets à risque B.

L'antibiothérapie est recommandée également chez le sujet à risque B dans les cas suivants : la desmodontite apicale, la gingivite chronique, les gingivites associées à des maladies systémiques ou à la prise de médicaments, les accidents d'éruption des dents temporaires et l'alvéolites sèches (Accord professionnel).

L'antibiothérapie n'est pas reconnue, chez les sujets à risque A ou B, dans les pathologies suivantes : les pulpites irréversible, les complications périradiculaires chroniques, les traumatismes alvéolo-dentaires simples.

Elle n'est également pas reconnue chez le sujet à risque A pour la gingivite chronique, les gingivites associées à des maladies systémiques ou à la prise de médicaments, et les accidents d'éruption des dents temporaires (Accord professionnel).

L'antibiothérapie n'est pas justifiée, chez les sujets à risque A et B, dans les caries et les pulpites transitoires réversibles.

Elle n'est également pas justifiée, chez les sujets à risque A, dans les alvéolites sèches (Accord professionnel).

### **1.3.2.2. Traitements adjuvants**

#### **1.3.2.2.1. Traitement local à libération immédiate**

Plusieurs antibiotiques d'application locale disposent d'indications (AMM) en odontostomatologie. On trouve des pâtes pour usage dentaire contenant du métronidazole (Grinazole®, Imizine 10%®), des éponges contenant du sulfate de framycétine et un corticoïde (Arthrisone®, etc.), ou contenant du métronidazole, des cônes contenant du sulfate de néomycine ou contenant du sulfate de néomycine, du sulfate de polymixine B, et de la tyrothricine.

Concernant les infections canalaires, le parage associé à des antiseptiques locaux (hypochlorite et/ou hydroxyde de calcium) doit être privilégié. L'antibiothérapie n'est pas recommandée.

Pour le traitement des infections bucco-dentaires, l'antibiothérapie locale à libération immédiate n'est pas recommandée. En effet, l'inconvénient majeur repose sur l'action trop courte et l'apparition de concentrations subinhibitrices susceptibles de provoquer des résistances.

#### **1.3.2.2.2. Traitement local à libération contrôlée**

Dans le traitement des parodontites, les antibiotiques locaux à libération contrôlée sont destinés à être utilisés en deuxième intention, en traitement adjuvant au traitement mécanique. Il n'y a pas de preuve formelle d'un bénéfice de l'antibiothérapie locale par rapport au traitement mécanique. Les cyclines pourraient cependant avoir une certaine efficacité.

Les données d'induction de résistances sont encore insuffisantes. Des études comparatives entre antibiothérapie local et systémique n'existe pas dans ce domaine.

En France, seule une suspension pour usage dentaire à 25% de métronidazole est commercialisée (Elyzol) et possède une AMM dans le traitement des parodontites en complément du détartrage ou en l'absence de tartre. Des médicaments contenant des cyclines ont aussi une AMM en traitement adjuvant au traitement mécanique des parodontites.

En conclusion, l'utilisation de l'antibiothérapie locale à libération contrôlée n'a pas d'intérêt clairement démontré pour le traitement des parodontites.

#### **1.3.2.2.3. Irrigation sous-gingivale**

Adjuvants au traitement mécanique de la parodontite, des solutions d'irrigation sous-gingivale à base d'antibiotique existent, notamment contenant des tétracyclines, mais il n'y a pas de preuves démontrant que l'irrigation augmente l'efficacité du traitement mécanique.

Ainsi, l'irrigation sous-gingivale d'antibiotique dans le cadre du traitement de la parodontite n'est pas recommandée.



### **1.3.3. Antibiothérapie prophylactique**

L'antibioprophylaxie ou antibiothérapie prophylactique a un but préventif et non curatif. Elle vise à prévenir la survenue d'une infection lors d'actes à risque infectieux, par prise d'antibiotiques avant l'intervention. Ceci permet d'établir une concentration sérique d'antibiotiques qui, alors présents dans le sang, lutteront contre la bactériémie provoquée par l'acte. Cette antibioprophylaxie est de durée brève, avec un maximum de 48 heures.

#### **1.3.3.1. Indications d'antibioprophylaxie**

A partir de la Conférence de Consensus de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française de 1992, ainsi que de diverses recommandations dont celles de l'American Heart Association en 1997, et par accord professionnel, une classification des actes bucco-dentaires à risque infectieux en relation avec la prescription préventive d'antibiotiques a été établie (classement en fonction du risque de saignement). Celle-ci a ensuite été révisée et mise à jour dans les recommandations 2002 de prophylaxie de l'endocardite infectieuse.

##### **1.3.3.1.1. Actes invasifs**

Le document 7 présente les actes à risque infectieux chez le sujet sain et le sujet à risque A ou B, et précise si l'antibioprophylaxie est nécessaire.

Document 7 :

ACTES BUCCO-DENTAIRES INVASIFS (avec risque de saignement significatif)	SUJET SAIN		SUJET A RISQUE		
	Risque d'infection	Antibioprophylaxie	Risque d'infection	Antibioprophylaxie chez le sujet à risque d'infection locale/généralisée Risque A Risque B	
Anesthésies locales intraligamentaires	Non	NJ	OUI	ND R	
Mise en place d'une dique	Non	NJ		NJ* R	
Soins endodontiques					
• Traitement des dents à pulpe vivante	Non	NJ		R R	R R
• Traitement des dents à pulpe non vivante y compris la reprise de traitement existants	Oui	ND			SO
Soins prothétiques à risque de saignement	Non	NJ		R	R
Soins parodontaux non chirurgicaux					
• Détartrage avec et sans surélevage	Non	NJ		ND ND	R R
• Sondage	Non	NJ		ND ND	R R
Actes chirurgicaux					
Extractions dentaires					
• Dent saine	Non	NJ	R	R	
• Dent infectée	Oui	ND	R	R	
• Alvéolotomie	Non	NJ	R	R	
• Séparation de racines	Non	NJ	R	R	
• Amputation radiculaire	Non	NJ	R	SO	
• Dent incluse	Oui	ND	R	R	
• Dent en désincluse	Oui	R	R	R	
• Gommectomie	Oui	ND	R	R	
Transplantations / Reimplantations	Oui	R	R	SO	
Chirurgie péri-implantaire	Oui	R	R	SO	
Chirurgie des tumeurs bénignes de la cavité buccale					
• Mucilons (kyste...)	Oui	R	R	R	
• Lésions muqueuses	Non	NJ	R	R	
Chirurgie parodontale					
• Chirurgie de la poche					
- Lavage d'écou	Non	NJ	R	SO	
- Comblement et gâffes asséchées	Oui	R	R	SO	
- Membranes	Oui	R	R	SO	
• Chirurgie mucogingivale					
- Lavage	Non	NJ	R	SO	
- Grafting	Non	NJ	R	SO	
Freins oraux	Non	NJ	R	R	
Biopsie des Glandes Salivaires Accessoires	Non	NJ	R	R	
Chirurgie osseuse	Oui	R	R	R	
Chirurgie implantaire					
• Mise en place	Oui	R	R	SO	
• Dépagement (stage II)	Non	NJ	R	SO	
Mise en place de matériaux de comblement	Oui	R	R	SO	
Orthopédie dento-faciale					
Traitement en orthopédie dento-faciale (mise en place de bagues orthodontiques)	Non	NJ	R	SO	
Chirurgie préorthodontique des dents incluses ou enclavées	Non	NJ	R	SO	

Légende :

NJ = non justifiée.

ND = non déterminé : sans preuves scientifiques, études à prévoir.

R = recommandée par Accord professionnel.

SO = sans objet : patients non concernés par l'indication d'antibioprophylaxie (acte contre-indiqué chez ce type de sujet).

\* = acte non à risque chez ce type de sujet.

**Indication de l'antibioprophylaxie au cours des actes bucco-dentaires invasifs chez le sujet sain et chez le sujet à risque A ou B**

(Document issu des recommandations de l'AFSSAPS)

Tous les actes invasifs autorisés, avec effraction vasculaire, à l'exception, chez le sujet A, de la mise en place de la digue pour laquelle l'antibioprophylaxie n'est pas justifiée, des anesthésies locales intraligamentaires, des soins parodontaux non chirurgicaux, pour lesquels l'intérêt de l'antibioprophylaxie n'est pas reconnu, sont des actes à risque infectieux chez les sujets A et B.

Par contre, seuls certains actes invasifs sont des actes à risque infectieux pour les sujets sains.

L'antibioprophylaxie est recommandée en cas d'actes à risque infectieux, chez le sujet à risque comme chez le sujet sain. Celle-ci a pour but de prévenir une infection locale et/ou générale chez les sujets sains et à risque A (d'infection locale et/ou générale); chez le sujet B, elle doit prévenir une infection à distance (endocardite chez les sujets à risque d'endocardite infectieuse, infection sur prothèse articulaire chez les sujets porteurs à risque), mais aussi une infection locale et/ou générale pour les actes nécessitant une antibioprophylaxie chez le sujet sain. Toutefois, si l'antibioprophylaxie du risque infectieux local et/ou général est antagoniste à celle de l'endocardite infectieuse, c'est l'endocardite qui prévaut. Par contre, c'est le risque infectieux local et/ou général qui prévaut dans la même situation pour un porteur de prothèse articulaire.

Chez le sujet sain, les actes à risque, donc pour lesquels une prophylaxie antibiotique est recommandée, sont : l'avulsion de dent en désinclusion, les transplantations/réimplantations, la chirurgie péri-apicale, la chirurgie des tumeurs bénignes des maxillaires, certains actes de chirurgie parodontale (comblements et greffes osseuses, membranes en chirurgie de la poche), la chirurgie osseuse, la mise en place d'implants en chirurgie implantaire et la mise en place de matériaux de comblement. Parmi ces actes, l'avulsion de dent en désinclusion, la chirurgie des tumeurs bénignes des maxillaires, et la chirurgie osseuse, sont les trois actes pour lesquels il faudra gérer le risque infectieux local et/ou général et à distance par antibioprophylaxie.

L'intérêt de l'antibioprophylaxie n'est pas reconnu chez le sujet sain pour : le traitement des dents à pulpe non vitale y compris la reprise de traitement canalaire, les avulsions de dents infectées, incluses, la germectomie.

Les actes invasifs chez le sujet sain ne justifiant pas de couverture antibiotique sont : les anesthésies locales intraligamentaires, la mise en place d'une digue, le traitement des dents à pulpe vitale, les soins prothétiques à risque de saignement, les soins parodontaux non chirurgicaux, certaines avulsions dentaires (dent saine, alvéolectomie, séparation de racines, amputation radiculaire), la chirurgie des tumeurs bénignes des tissus mous, certains actes de chirurgie parodontale (lambeau d'accès en chirurgie de la poche, chirurgie mucogingivale), les freinectomies, la biopsie des glandes salivaires accessoires, le dégagement de stade 2 en chirurgie implantaire, et les actes d'orthopédie dento-faciale.

Chez les sujets A, l'antibioprophylaxie est recommandée pour : les soins endodontiques, les soins prothétiques à risque de saignement, et tous les actes chirurgicaux.

L'intérêt de l'antibioprophylaxie n'est pas reconnu pour les anesthésies locales intraligamentaires et les soins parodontaux non chirurgicaux.

La mise en place de la digue n'est pas considérée comme un acte à risque donc l'antibioprophylaxie n'est pas justifiée pour cet acte.

Chez les sujets B, l'antibioprophylaxie est recommandée pour : la mise en place d'une digue, le traitement des dents à pulpe vitale, les soins prothétiques à risque de saignement, les soins parodontaux non chirurgicaux, les avulsions de dents saines, de dents infectées, de dents incluses, de dents en désinclusion, l'alvéolectomie, la séparation de racines et la germectomie, la chirurgie des tumeurs bénignes de la cavité buccale, la freinectomie, la biopsie des glandes salivaires accessoires, la chirurgie osseuse.

En raison d'un risque trop élevé, certains actes sont contre-indiqués chez les sujets B ; ce sont : le traitement des dents à pulpe non vitale y compris la reprise de traitement canalaire, l'amputation radiculaire, les transplantations/réimplantations, la chirurgie péri-apicale, la chirurgie parodontale, la chirurgie implantaire, l'orthopédie dento-faciale. S'ajoute désormais à ces contre-indications, selon les nouvelles recommandations 2002, les anesthésies locales intraligamentaires qui, jusqu'alors, figuraient dans la liste des recommandations d'antibioprophylaxie pour les sujets B comme indiqué dans le document 8.

Selon les nouvelles recommandations 2002, les sujets B sont divisés en deux groupes. Le groupe A « à haut risque » pour qui les recommandations ci-dessus n'ont pas changé (hormis l'anesthésie intraligamentaire); le groupe B « à risque moins élevé » pour qui on parle désormais d'antibioprophylaxie optionnelle (dans les cas d'actes invasifs pour lesquels il était préalablement recommandé une couverture antibiotique). En effet, le choix de sa réalisation est laissé au jugement du praticien en charge du patient, en tenant compte en particulier de la nature de l'acte réalisé et de l'état du patient.

Les facteurs de choix en faveur de l'antibioprophylaxie sont notamment le terrain : âge supérieur à 65 ans ; insuffisance cardiaque, rénale, respiratoire, hépatique ; diabète ; immunodépression acquise, constitutionnelle ou thérapeutique. L'état buccodentaire, avec une hygiène déficiente, est un second facteur en faveur de la prescription. Enfin, les gestes avec saignement important (intensité, durée), techniquement difficile, ou le souhait du patient après information, sont en faveur de la prescription.

Les facteurs de choix en faveur de l'abstention d'antibioprophylaxie sont notamment les allergies à de multiples antibiotiques, ou le souhait du patient après information.

### 1.3.3.1.2. Actes non invasifs

Les actes non invasifs, non susceptibles de déclencher un saignement significatif, ne présentent pas de risque infectieux lorsqu'ils sont pratiqués chez les sujets à risque A ou B, ni chez les sujets sains à fortiori. L'antibioprophylaxie n'est donc pas justifiée dans ces cas-là (document 8).

Document 8 :

ACTES BUCCO-DENTAIRES NON INVASIFS (sans risque de saignement significatif)	SUJET SAIN		SUJET A RISQUE		
	Risque d'infection	Antibio prophylaxie	Risque d'infection	Antibioprophylaxie chez le sujet à risque d'infection locale/générale	
				Risque A	Risque B
Actes de prévention • Application de fluor • Scellement de sillons	NON	NJ	NON	NJ	NJ
Soins conservateurs (restauration coronaire)					
Soins prothétiques non sanglants (prise d'empreinte)					
Ablation post-opératoire de sutures					
Pose de prothèses amovibles orthodontiques, pose ou ajustement d'appareils orthodontiques					
Prise de radiographies dentaires					
Anesthésies locales non intraligamentaires					

Légende :

NJ = non justifiée.

### Indication de l'antibioprophylaxie au cours des actes bucco-dentaires non invasifs chez le sujet sain et chez le sujet à risque A ou B

(Document issu des recommandations de l'AFSSAPS)

#### 1.3.3.1.3. Infection à distance et actes bucco-dentaires

La cavité buccale est une porte d'entrée principale des endocardites infectieuses. Conséquence d'une bactériémie spontanée ou provoquée, la prophylaxie consiste tout d'abord en une hygiène bucco-dentaire rigoureuse et en une antibioprophylaxie. Il en va de même pour les patients porteurs de prothèses articulaires ou autres.

Comme nous l'avons vu précédemment, les patients à risque d'infection à distance peuvent être subdivisés en deux groupes en fonction des recommandations pour les actes bucco-dentaires :

- Les patients « à risque moins élevé » d'endocardites infectieuses (groupe A des sujets B) et les patients porteurs de prothèses articulaires : les traitements radiculaires peuvent être entrepris s'ils sont réalisés sous digue, si la totalité de l'endodonte est aisément accessible, et s'ils sont fait en une seule séance ; si ces trois conditions ne sont pas réunies, l'extraction est recommandée.

La pose d'implants et la chirurgie parodontale sont déconseillées. Le détartrage (sous antibioprofylaxie) est autorisé et même conseillé puisque la présence de tartre et de plaque provoque des bactériémies spontanées.

- Les patients à haut risque d'endocardites infectieuses : les pulpopathies, les parodontopathies et les traumatismes nécessitent l'extraction. Les prothèses sur dents à dépulper, la pose d'implants et la chirurgie parodontale sont formellement déconseillées. Les soins endodontiques chez ces patients doivent être exceptionnels ; ils ne peuvent être réalisés qu'après vérification de la vitalité de la dent par des tests adéquats, sous digue, en une seule séance, en étant sûr que la totalité de la lumière canalaire soit accessible. Ils sont donc réservés aux dents monoradiculées, et à la rigueur à la première prémolaire si les deux canaux sont accessibles. La séparation des racines est à éviter autant que possible et n'est autorisée qu'en l'absence de toute atteinte parodontale.
- Les patients en préparation à une chirurgie de remplacement valvulaire entre dans la catégorie à haut risque d'endocardites infectieuses. Seules seront conservées les dents pulpées ou présentant un traitement endodontique parfait, sans élargissement desmodontal, remontant à plus d'un an, et au parodonte sain. Les dents déulpées au traitement endodontique incomplet, les dents présentant des lésions parodontales, les racines et apex restants, seront extraits au moins 15 jours avant l'intervention cardiaque.

### **1.3.3.2. Modalités d'antibioprofylaxie**

#### **1.3.3.2.1. Infections à distance**

Pour la prévention de l'infection à distance, notamment de l'endocardite infectieuse et de l'infection sur prothèse articulaire, la Conférence de Consensus de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française de 1992 a établi des recommandations. La prophylaxie standard de l'endocardite infectieuse requiert une seule prise d'antibiotique par voie orale une heure avant le geste. Mais des modifications, soutenues par l'American Heart Association et d'autres recommandations, ont été apportées.

L'évolution se fait, chez l'adulte, vers une prise unique, non plus de 3g, mais de 2g d'amoxicilline pour laquelle les études montrent une pharmacocinétique identique et des effets indésirables diminués. Chez l'enfant, la posologie évolue vers 50 mg.kg<sup>-1</sup>.

Ainsi, dans les dernières recommandations issues de la révision de 2002, la dose de 3 g d'amoxicilline, recommandée en 1992, a été reconduite ; elle peut être toutefois modulée en 2 g dans certaines circonstances, notamment lorsque le poids du patient est inférieur à 60 kg, ou lors d'une intolérance préalable à la dose de 3 g.

Le document 9 ci-après indique les différents protocoles thérapeutiques recommandés lorsqu'un acte dentaire à risque est réalisé chez un sujet à risque d'endocardite infectieuse :

Document 9 :

Situation	Antibiotique	Pesologie
Prophylaxie standard	Amoxicilline	Adulte : 3 g (2 g <sup>2</sup> ) Enfant : 50 mg.kg <sup>-1</sup> per os 1 h avant le geste
Allergie aux $\beta$ -lactamines	Clindamycine	Adulte : 600 mg Enfant : 15 mg.kg <sup>-1</sup> per os 1 h avant le geste
	Fristnamycine	Adulte : 1 g Enfant : 25 mg.kg <sup>-1</sup> per os 1 h avant le geste
Voie orale inutilisable	Amoxicilline	Adulte : 2 g IV (perfusion de 30 min) dans l'heure précédant le geste, puis 1 g per os 6 h plus tard Enfant : 50 mg.kg <sup>-1</sup> IV (perfusion de 30 min) dans l'heure précédant le geste, puis 25 mg.kg <sup>-1</sup> per os 6 h plus tard
Allergie aux $\beta$ -lactamines et voie orale inutilisable	Vancomycine**	Adulte : 1 g IV (perfusion de 60 min) dans l'heure précédant le geste Enfant : 20 mg.kg <sup>-1</sup> IV (maximum 1 g) dans l'heure précédant le geste
	Tétraplanine	Adulte : 400 mg IV (directe) dans l'heure précédant le geste Enfant : pas encore d'AMM en prophylaxie

\* Evolution liée aux dernières données de la science.

\*\* La vancomycine n'a pas d'AMM dans cette indication ; son usage est recommandé par la Cinquième Conférence de Consensus en thérapeutique anti-infectieuse de 1992.

### Traitements prophylactiques des risques d'endocardites infectieuses lors d'actes dentaires à risque

(Document issu des recommandations de l'AFSSAPS)

D'autres recommandations sont à connaître :

- En cas de saignement persistant ou de procédure effectuée sur tissu infecté, l'antibiothérapie est prolongée et devient curative.
- Si une série de soins dentaires est nécessaire, il est prudent de respecter un intervalle de 9 à 14 jours entre les séances (donc entre les prises d'antibiotiques) afin de réduire les risques d'émergence de souches résistantes et de laisser la flore se reconstituer.
- Si un patient est déjà traité avec un antibiotique normalement utilisé dans la prophylaxie de l'endocardite, il vaut mieux choisir une autre famille d'antibiotique plutôt que d'augmenter la dose de l'antibiotique en cours.
- La prévention de l'endocardite infectieuse passe tout d'abord par une bonne hygiène buccale et des soins réguliers, mais aussi par une

désinfection de la bouche avec des solutions antiseptiques immédiatement avant les soins.

- Les patients justifiant une prophylaxie doivent avoir une carte de prévention.

#### **1.3.3.2.2. Infections locales et générales**

La prophylaxie ne concerne pas seulement le risque à distance mais aussi le risque d'infection locale et générale suite à des actes dentaires invasifs.

Le traitement préventif des infections locales (cutanéomuqueuses, infections osseuses) est choisi en se référant au spectre antimicrobien des antibiotiques et des germes habituellement rencontrés, et à l'indication de l'association métronidazole-spiramycine.

Le traitement préventif des infections générales est choisi en se référant au spectre antimicrobien des antibiotiques et aux des germes habituellement rencontrés, et sera administré par voie intraveineuse. L'association amoxicilline-acide clavulanique est particulièrement recommandée, à la posologie de 2g d'amoxicilline en préopératoire selon la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. L'association amoxicilline-métronidazole peut être également utilisée, notamment au cours des actes à risque d'infection locale et/ou générale chez les sujets à risque d'endocardite. En cas d'allergie aux  $\beta$ -lactamines, l'association clindamycine-gentamicine est recommandée.



## **2. La thérapeutique analgésique : les antalgiques**

La douleur est une expérience subjective. Il est difficile de lui donner une définition unique. L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et l'IASP (International Association for Study of Pain) ont proposé une définition englobant les composantes affectives, émotionnelles et sensorielles, ainsi que l'ensemble des mécanismes pouvant la générer : « La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en des termes évoquant une telle lésion ».

La douleur est une perception universelle mais son ressenti est individuel. En effet, les éléments psycho-socio-culturels propres à chaque individu empêchent une relation directe entre l'intensité de la douleur ressentie et celle qui est exprimée.

Aujourd'hui, la lutte contre la douleur est devenue une priorité thérapeutique pour le patient. Face à ces algies, nous disposons d'un arsenal pharmacologique ; mais pour être efficace, il faut évaluer toutes les composantes de la douleur à laquelle est confronté le patient. Ainsi, le traitement adapté au patient et à la douleur pourra être envisagé.

Les antalgiques sont des médicaments symptomatiques agissant de façon aspécifique sur les douleurs, n'altérant en général ni les sensations, ni la conscience, à la différence des anesthésiques. Ceux-ci étaient classés en analgésiques centraux et périphériques, mais des acquis pharmacologiques ont permis de penser que cela ne recouvre pas la réalité de l'action de ces molécules. Les antalgiques périphériques peuvent avoir une action centrale, et les analgésiques centraux peuvent avoir une action périphérique. Ainsi, ils ont été classés en antalgiques morphiniques et non morphiniques.

On rencontre souvent un problème de terminologie entre antalgique et analgésique. Antalgique signifie : qui s'oppose à la douleur ; et analgésique : qui produit une insensibilité à la douleur. En fait, lorsqu'on les distinguait en fonction de leur action centrale ou périphérique, on parlait d'« antalgiques » lorsqu'ils possédaient une action périphérique, et d'« analgésique » lorsque leur action était centrale. Aujourd'hui, les deux termes sont utilisés indifféremment ; cependant le terme antalgique fait plutôt penser à l'aspirine et au paracétamol et le terme analgésique à la morphine et à ses dérivés. En anglais "analgesics" désigne l'aspirine, le paracétamol et les AINS et "opioid analgesics" les morphiniques.

## **2.1. Critères de choix d'un antalgique (6,13,18,27,61,68)**

L'utilisation des antalgiques, ainsi que le choix de celui qui est le plus adapté, reposent sur un certain nombre de critères

### **2.1.1. Caractéristiques de la douleur**

#### **2.1.1.1. Types de douleurs**

Schématiquement, on distingue deux types de douleurs : la douleur aiguë et la douleur chronique.

##### **2.1.1.1.1. Douleur aiguë**

C'est une douleur récente, apparaissant brutalement, transitoire et disparaissant rapidement. Elle est souvent un signe d'alarme, entraînant notamment les comportements de retrait, de protection ou encore amenant à consulter rapidement.

Elle est généralement d'origine lésionnelle, liée à l'activation du système de transmission du message douloureux. Elle est souvent accompagnée d'une anxiété et de signes physiques (plaintes, grimaces, accélération du pouls, hypersudation, etc.).

Le traitement doit s'attaquer à la cause et soulager la douleur aiguë pour ne pas qu'elle se prolonge et devienne chronique, pouvant laisser des traces majeures sur le psychisme.

##### **2.1.1.1.2. Douleur chronique**

Il est admis arbitrairement qu'une douleur évoluant depuis 3 à 6 mois devient une douleur chronique. Mais ceci paraît long car une douleur dépassant quelques jours n'est plus tout à fait une douleur aiguë.

Cette douleur persiste après guérison du traumatisme ou de la lésion d'origine de la douleur. Elle peut accompagner une maladie chronique évolutive (rhumatisme, cancer, etc.) ou une lésion définitive (amputation, lésion nerveuses, etc.).

Elle a des retentissements physiques et psychiques (visage résigné, triste, irritabilité, anorexie, laisser-aller, désadaptation, etc.) constituant progressivement un syndrome douloureux chronique, puis une véritable « douleur-maladie ».

Une prise en charge spécifique et pluridisciplinaire est nécessaire.

#### **2.1.1.2. Mécanismes générateurs de la douleur**

Bien que souvent intriqués, les mécanismes de la douleur peuvent être distingués de manière artificielle, dans un intérêt didactique et de compréhension, pouvant guider certains choix thérapeutiques.

Les douleurs les plus fréquentes sont les douleurs par excès de nociception (nociceptives) : elles résultent d'un ou plusieurs processus d'origines mécanique, lésionnelle, inflammatoire ou ischémique, stimulant les fibres douloureuses

périphériques. La transmission du message douloureux se fait jusqu'au niveau central. Les douleurs peuvent être tantôt aiguës (pulpites, etc.), tantôt chroniques (rhumatisme, lombalgies chroniques, etc.).

La thérapeutique antalgique consiste à bloquer la transmission du message douloureux par des antalgiques périphériques ou centraux et/ou par des techniques de blocage nerveux.

Ensuite, viennent les douleurs neurogènes (douleurs postostériennes, névralgies faciales, etc.). Elles résultent d'un dysfonctionnement de la transmission nociceptive, secondaire à une lésion du système nerveux, que ce soit au niveau périphérique (amputation, section d'un nerf, zona, etc.) ou central (traumatisme médullaire, accident vasculaire cérébral, etc.).

Les douleurs peuvent être spontanées ; elles sont alors permanentes de type fourmillements, brûlure, piquûre, broiement, etc., et/ou paroxystiques de type décharge électrique, élancement, coup de poignard, etc.

Mais elles peuvent aussi résulter d'un stimulus normalement non douloureux (courant d'air, effleurement) ou peu douloureux perçu de façon exagérée.

Dans tous les cas, elles sont très invalidantes, accompagnées d'une anxiété et d'un fond dépressif lorsqu'elles sont chroniques.

Ces douleurs répondent mal aux antalgiques ; leur traitement utilise des antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine) et certains antiépileptiques (carbamazépine, clonazépam).

A cela s'ajoutent encore les douleurs sympathiques (causalgies, algodystrophies) ; les céphalées, répondant à d'autres produits (Dihydroergotamine (DHE), corticoïdes, Sumatriptan).

Enfin, les douleurs psychogènes qui sont sans lésions apparentes. Leur dimension essentielle semble résider dans le psychisme, avec l'intervention de phénomènes psychologiques amplifiant la sensation douloureuse. Le traitement fait appel à la psychothérapie et si nécessaire aux médicaments de la dépression.

### **2.1.1.3. Intensité de la douleur**

La douleur est un phénomène subjectif et il n'y a pas de relation directe entre son expression et son ressenti. Chaque individu, en fonction de sa psychologie, de son vécu, de sa culture, de son éducation, de ses rites et croyances, etc., exprime une douleur qui lui est propre.

Des techniques d'évaluation de la douleur permettent de classer celle-ci, et de l'inscrire dans un schéma thérapeutique.

#### **2.1.1.3.1. Évaluation de la douleur**

Il existe différentes échelles pour l'évaluation de la douleur :

- Les échelles unidimensionnelles :
  - L'échelle visuelle analogique (EVA) ou dolorimètre : Réglette où une extrémité représente l'absence de douleur, et l'autre la douleur la plus intense qui soit. Le patient positionne un curseur

entre ces deux extrémités au niveau où il évalue sa propre douleur.

- L'échelle numérique : le patient exprime son niveau de douleur par un chiffre allant de 0 à 10. Elle permet notamment de déterminer le niveau d'antalgique à utiliser.
  - L'échelle verbale simple : le patient utilise un qualificatif verbal usuel (absence, légère, modéré, intense pour exprimer sa douleur ; nul, faible, modéré, important, complet, pour exprimer le soulagement apporté).
- Les échelles multidimensionnelles : elles prennent en compte les composantes affectives et émotionnelles indissociables de toute douleur notamment chronique (Questionnaire Mac Gill Pain ; Document d'évaluation élaboré par l'ANAES).
  - Les échelles comportementales : Elles permettent d'évaluer le retentissement fonctionnel de la douleur dans la vie quotidienne.

### **2.1.1.3.2. Paliers de la douleur**

Inspirée de l'échelle proposée par l'OMS, et proposée lors du 6<sup>o</sup> congrès mondial sur la douleur, on peut représenter la douleur et les antalgiques selon une échelle thérapeutique composée de trois paliers principaux, le second et le troisième étant subdivisés respectivement en 2 et 3. Aux paliers de la douleur correspondent différents paliers d'antalgiques.

- Le palier 1 : ce niveau concerne les douleurs de faible intensité. Les antalgiques correspondant sont les non morphiniques (dits encore périphériques), plus ou moins anti-inflammatoires. Ce sont le paracétamol, des AINS à dose antalgique, les composés à base de noramidopyrine, des antalgiques purs comme le néfopam, la floctafénine. Du point de vue odontostomatologique, notre intérêt est seulement porté sur certains d'entre eux.
- Le palier 2 : à partir de ce palier, la prescription intéresse la classe des opiacés, morphiniques de propriétés pharmacologiques ; ce niveau est subdivisé en deux :
  - Palier 2a : il représente les douleurs modérées. Les antalgiques correspondant sont des opioïdes faibles agonistes purs : dextropropoxyphène (seul ou associé au paracétamol), codéine (seules ou associées au paracétamol et/ou l'aspirine), le tramadol.
  - Palier 2b : il représente les douleurs sévères. Correspondent à ce niveau les opioïdes mixtes : agonistes-antagonistes de la morphine comme la nalbuphine, la pentazocine ; et agonistes partiels comme la buprénorphine. Ils sont classés dans les opioïdes majeurs par l'OMS mais leur puissance antalgique est limitée en raison de l'effet plafond.

- Le palier 3 : ce niveau représente les douleurs intenses et très intenses, et intéresse aussi des opiacés : les opioïdes majeurs agonistes purs. Il est lui aussi subdivisé en trois selon la voie d'administration :
  - Palier 3a : on trouve la morphine et les morphinomimétiques administrés par voie orale.
  - Palier 3b : on trouve la morphine administrée par voies sous-cutanée et intraveineuse.
  - Palier 3c : on trouve la morphine par voies péri-durale, intrathécale, intracérébro-ventriculaire.

Cette classification comporte parfois quelques modifications : en effet, on trouve, pour les paliers 2 et 3, une classification selon la nature faible ou forte des opioïdes. Le palier 1 correspond alors aux douleurs faibles à modérées, et aux antalgiques non opioïdes ; le palier 2 aux douleurs modérées à intenses, et aux antalgiques opioïdes faibles (ou mineurs) associés ou non aux antalgiques non opioïdes ; le palier 3 aux douleurs intenses à très intenses, et aux antalgiques opioïdes forts (ou majeurs) : agonistes morphiniques, agonistes – antagonistes (nalbuphine, pentazocine), agonistes partiels (buprénorphine).

#### **2.1.1.3.3. Stratégie de prescription**

En odontostomatologie, les paliers antalgiques utilisés sont principalement ceux des non morphiniques et des opioïdes faibles. Les opioïdes mixtes et la morphine sont plus d'usage hospitalier dans le cadre de douleur intense et chronique.

La règle majeure est la puissance croissante de la thérapeutique antalgique.

En effet, pour un palier donné, si aucun antalgique n'est efficace aux doses analgésiques plafond, on peut alors envisager une association avec des co-antalgiques (Substances qui, bien que n'étant pas de véritables antalgiques, sont capables de diminuer les douleurs en agissant seuls ou en association avec les antalgiques : AINS, Corticoïdes, anxiolytiques, etc.) ou des antalgiques de niveau inférieur. Enfin, l'ultime solution est le passage au palier supérieur. L'antalgique de niveau supérieur doit être utilisé à des doses efficace, au moins équianalgésique à la molécule précédemment prescrite, pour ne pas conclure hâtivement à un échec.

Dans tous les cas, la voie orale est privilégiée.

#### **2.1.1.4. Autres caractéristiques de la douleur**

Type, mécanisme générateur, intensité de la douleur sont des paramètres importants dans le choix de l'antalgique. Mais d'autres éléments doivent être pris en compte, tels que la localisation, l'existence d'irradiations, les rythmes d'apparition, les facteurs déclenchants, les signes d'accompagnement (sueurs, tremblements, larmoiements), etc. Le bon diagnostic clinique, et donc la thérapeutique efficace, repose sur un examen clinique optimal recensant l'ensemble des caractéristiques des symptômes douloureux.

### **2.1.2. Terrain et antécédents du patient**

L'état général du patient, ainsi que son historique médical et son traitement médicamenteux, sont surtout des critères d'exclusion de certains antalgiques.

Interactions médicamenteuses, allergies, contre-indications sont autant de variables guidant notre choix antalgique. La connaissance de la pharmacocinétique de chaque antalgique est indispensable pour définir les composés adaptés à chaque cas clinique.

### **2.1.3. Voie d'administration et pharmacocinétique**

Les deux voies principales d'administration des antalgiques sont la voie orale et la voie parentérale.

La voie privilégiée est la voie orale, amenant une sédation relativement lente mais prolongée. La voie parentérale est la voie de l'urgence, avec une sédation rapide mais beaucoup plus courte, ou la voie de substitution lorsque l'administration orale est impossible (Problèmes de déglutition, de vomissement, etc.).

D'autres voies existent aussi comme la voie rectale ou encore sub-linguale.

Les mécanismes d'absorption, de répartition sanguine et tissulaire, de biotransformation métabolique, et d'élimination répondent au même schéma général que celui des antibiotiques, étudié dans le paragraphe 1.1.2 : « critères pharmacocinétiques ».

Les propriétés pharmacocinétiques seront abordées dans l'étude des principaux antalgiques d'usage odontostomatologique.

Ainsi, l'importance de la douleur et l'urgence peut nécessiter l'administration parentérale dans un premier temps, relayée ensuite par voie orale.

### **2.1.4. Horaires d'administration**

La cinétique des effets analgésiques de chaque antalgique va permettre de définir des horaires d'administration.

En fait, l'administration peut se faire, dans un premier cas, à la demande, c'est-à-dire au moment de la douleur ; ou encore, pour les douleurs avec prodromes comme les migraines et les algies vasculaires, dès l'aura de la crise.

Dans un second cas, le traitement se fera à horaires fixes, de façon à couvrir tout le nyctémère, la fréquence des prises étant calculée en fonction des données pharmacocinétiques. Cette attitude préventive, utilisée pour les douleurs aiguës et chroniques, garantit la meilleure efficacité clinique.

### **2.1.5. Préférences du patient**

C'est un critère qu'il convient de prendre en compte. Chaque patient est libre de préférer une voie d'administration plutôt qu'une autre. De plus, le choix de l'antalgique qui semble pour lui le plus efficace est aussi important. On aborde ici le traitement de la douleur par effet placebo, à partir d'un antalgique.

## **2.2. Les principaux antalgiques d'usage odontostomatologique**

On peut distinguer deux types d'antalgiques : les antalgiques non opioïdes et les antalgiques opioïdes.

Les antalgiques opioïdes, que l'on appelle aussi les morphiniques, sont représentés par les dérivés de l'opium, soit extractifs, soit hémisynthétiques, soit synthétiques. Le chef de file est la morphine (Alcaloïde). On distingue les opioïdes ou morphiniques faibles (mineurs), des opioïdes majeurs (forts) (eux même comprenant les opioïdes mixtes et les opioïdes agonistes purs). Selon l'effet des opiacés sur les récepteurs, en comparaison de celui de la morphine, on distingue les agonistes purs (ou morphinomimétiques) ayant les mêmes effets que la morphine, les agonistes partiels (notamment la buprénorphine, agoniste des récepteurs mu à faibles doses, antagoniste à doses élevées), et les agonistes – antagonistes (notamment la pentazocine et la nalbuphine, agonistes des récepteurs kappa, antagonistes des récepteurs mu) (document 10).

Document 10 :

<b>Classe pharmacologique</b>	<b>Opiïdes forts</b>
Agonistes purs (ou morphinomimétiques, ou morphiniques purs)	Morphine, fentanyl, péthidine
Agonistes partiels	Buprénorphine
Agonistes – antagonistes	Nalbuphine, pentazocine

### **Classification des opioïdes forts selon leur pharmacologie**

(Document adapté à partir de 7)

Nous porterons notre attention principalement sur les antalgiques non opioïdes et opioïdes mineurs, ceux-ci étant les principaux utilisés dans notre thérapeutique antalgique. Les antalgiques opioïdes majeurs seront évoqués dans un but informatif.

## **2.2.1. Les antalgiques de palier 1 : les antalgiques non opioïdes**

### **2.2.1.1. Le paracétamol (5,18,61,73,78,79)**

#### **2.2.1.1.1. Propriétés thérapeutiques**

Le paracétamol, ou acétaminophène, dérivé du para-amino-phénol, est un antalgique et un antipyrétique très efficace, couramment utilisé au cours d'affections douloureuses et/ou fébriles de nature variée. Cette molécule de synthèse semble être l'antalgique et l'antipyrétique de première intention le plus connu et celui qui bénéficie de la plus grande sécurité d'emploi.

Il possède 2 propriétés thérapeutiques principales :

- Antalgique centrale et périphérique, cet effet se développant en 20 à 30 minutes pour une prise de 500 à 1000 mg par voie orale. Cette action est obtenue lors d'une prise de paracétamol par inhibition de la synthèse des prostaglandines.
- Antipyrétique, pour une dose de dix milligrammes par kilogramme, avec un maximum de l'effet à la quatrième heure pour la forme orale, et un maximum de l'effet à la sixième heure pour la forme suppositoire. Cette propriété s'explique par son action sur le centre thermorégulateur hypothalamique en inhibant l'action des pyrogènes endogènes et la synthèse des prostaglandines. Il agit aussi directement sur l'hypothalamus provoquant une augmentation des pertes caloriques.
- Par contre, il est très peu actif sur l'inflammation ; les doses utilisées seraient trop élevées et donc inutilisables cliniquement.

Le paracétamol est à utiliser en première intention chez la femme enceinte ou allaitante, le nouveau né, l'enfant, et en cas d'ulcère gastro-duodéal.

#### **2.2.1.1.2. Pharmacocinétique**

L'administration se fait principalement par voie orale, ensuite par voie parentérale, et enfin, surtout chez les enfants, par voie rectale (suppositoires).

L'absorption du paracétamol par voie orale est quasi complète et rapide. La prise d'une forme soluble effervescente accélère l'absorption. La concentration plasmatique maximale est obtenue 30 à 90 minutes après ingestion. Le jeûne ou la prise orale entre les repas entraîne des taux plasmatiques maximaux en 15 à 25 minutes, donc une efficacité plus rapide.

Faiblement fixé aux protéines plasmatiques, le paracétamol se distribue pratiquement dans tous les tissus de l'organisme, exceptées les graisses.

Il traverse facilement la barrière placentaire mais, dans des conditions normales d'emploi, son utilisation est possible pendant toute la grossesse et aussi pendant l'allaitement.



Le paracétamol est presque entièrement métabolisé par le foie en métabolites inactifs, hydrosolubles, éliminés par le rein.

Une autre voie métabolique secondaire, catalysée par les cytochromes P450, transforme une faible quantité de paracétamol en un métabolite intermédiaire réactif toxique pour les cellules hépatiques. Mais celui-ci est inactivé, dès sa formation, par conjugaison avec le glutathion réduit, qui exerce un rôle protecteur sur les cellules hépatiques. Puis le complexe est éliminé dans les urines. Mais en cas de surdosage massif de paracétamol, les réserves de glutathion étant limitées, le métabolite toxique provoque une cytolysé hépatique. Ces situations de surdosage surviennent pour une prise unique, à partir de 10 g chez l'adulte, et à partir de 150 mg/kg chez l'enfant.

Les seuls signes apparents de l'intoxication, apparaissant 24 à 48 heures après ingestion, sont des nausées et des vomissements. Une nécrose hépatique centrolobulaire peut se développer, se manifestant vers le troisième jour par un ictère, et aboutissant au cinquième jour à une insuffisance hépatique aiguë. Une atteinte tubulaire rénale (tubulonéphrite aiguë) est retrouvée dans 1 à 3% des cas.

En cas d'intoxication au paracétamol, le traitement comprend :

- Un traitement évacuateur dans les 6 premières heures (lavage gastrique).
- L'administration de la N-acétylcystéine, le plus tôt possible après intoxication. Etant un précurseur du glutathion, et si elle est administrée dans les 8 premières heures après intoxication, la N-acétylcystéine et les médicaments à groupe SH sont des antidotes efficaces.
- Le reste du traitement qui est symptomatique.

L'évolution de l'intoxication est directement liée à la sévérité de l'atteinte hépatique.

Pour éviter de telles situations, la quantité de principe actif par conditionnement est aujourd'hui limitée à 8 g.

L'élimination est principalement urinaire, pour 90% de la dose initiale, sous forme de métabolites.

Seule une faible partie de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans les urines (2 à 5%).

La demi-vie d'élimination est de 2 heures.

#### **2.2.1.1.3. Mécanisme d'action**

Depuis le schéma de Kucl et Egan de 1978 sur le rôle des prostaglandines dans la sensibilisation des nocicepteurs aux substances algogènes, les auteurs admettent le rôle des prostaglandines instables et des radicaux libres oxygénés dans le déclenchement des réactions hyperalgiques.

Dans cette optique, l'action antalgique du paracétamol s'expliquerait par l'accélération de la dégradation et le captage des radicaux libres. Le paracétamol semble inhiber préférentiellement les cyclo-oxygénases centrales.

#### **2.2.1.1.4. Posologies usuelles**

Chez le nourrisson et l'enfant, la posologie usuelle est de 60 mg/kg/j, à répartir en 4 prises sur 24 heures ; soit 15 mg/kg toutes les 6 heures. Pas de comprimés à croquer ou à sucer chez les enfants de moins de 6 ans.

Chez l'adulte, la posologie maximale est de 1 g par prise et de 3 g par jour. Les prises doivent être espacées de 4 heures.

D'autre part, l'utilisation du paracétamol au long cours ne doit pas être envisagé sans avis médical.

#### **2.2.1.1.5. Effets indésirables, précautions d'emploi, et contre-indications**

A posologie thérapeutique, le paracétamol provoque peut d'effets indésirables. C'est pourquoi il est à la fois un médicament de prescription et d'automédication de la douleur et des états fébriles.

Des réactions allergiques peuvent être observées :

- Réactions allergiques cutanées (érythème, urticaire) exceptionnelles, survenant dans l'heure ou la journée suivant la prise. Par prudence, lorsque de tels troubles surviennent, le paracétamol sera contre-indiqué.
- Un bronchospasme a parfois été constaté chez les sujets par ailleurs intolérants à l'aspirine. Le paracétamol doit donc être prescrit avec prudence chez les patients allergiques à l'aspirine.

Dans les cas d'atteintes hépatiques : des études ont été réalisées chez des patients atteints d'hépatite chronique et aucune aggravation clinique ou biologique lors de l'administration de paracétamol, à dose usuelle, pendant une durée inférieure à 15 jours.

Par prudence, il est recommandé de ne pas dépasser la dose maximale de 3 g par jour et d'éviter l'administration prolongée, en particulier en cas de pathologie hépatique. Les formes sévères d'insuffisances hépatiques peuvent, par prudence, contre-indiquer l'utilisation du paracétamol.

L'alcoolisme chronique ainsi que les contraceptifs oraux seraient susceptibles de potentialiser l'hépatotoxicité du paracétamol.

Les complications rénales : la néphrotoxicité du paracétamol est exceptionnelle dans la mesure où il n'existe pas de facteur de risque associé. Des cas de nécrose hépatique ont été rapportés lors de consommation prolongée de paracétamol seul ou associé à d'autres analgésiques. En cas d'insuffisance rénale, diminuer la posologie de moitié et espacer les prises de 6 à 8 heures.

Les problèmes hématologiques : de rares cas de thrombocytopénie immunoallergique accompagnée de purpura ont été signalés. Le rôle du paracétamol dans les problèmes d'agranulocytose rapportés, compte tenu de son association avec d'autres médicaments, est difficile à évaluer.

Pas de prescription concomitante d'aspirine en algologie.  
Pas de comprimés effervescent en cas de régime désodé ou hyposodé.

## **2.2.1.2. Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) (5,18,61,73,78,79)**

### **2.2.1.2.1. L'acide acétylsalicylique**

#### **2.2.1.2.1.1. Propriétés thérapeutiques**

L'aspirine, ou acide acétylsalicylique, appartient à la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens, et plus précisément à la famille des salicylés.

Elle possède 4 propriétés thérapeutiques :

- Antalgique pour des doses de 0,5 à 3 grammes par jour. Cette action est possible en empêchant la synthèse des prostaglandines par inhibition des cyclo-oxygénases centrales et périphériques, ce qui va permettre de prévenir la sensibilisation des récepteurs de la douleur à une stimulation mécanique ou chimique. L'acide acétylsalicylique provoque de plus une élévation du seuil de la réponse polysynaptique nociceptive. Efficace contre les douleurs d'intensité faible à modérée : odontalgies, myalgies, arthralgies, névralgies, céphalées, etc., l'aspirine exerce une action antalgique analogue à celle du paracétamol.
- Antipyrétique pour des doses de 0,5 à 3 grammes par jour. Cette action est la manifestation de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau des centres thermorégulateurs de l'hypothalamus. Elle ne baisse pas la température d'un sujet normothermique, mais agit en cas d'hyperthermie. Elle est fréquemment utilisée pour lutter contre les états fébriles et particulièrement dans les affections fébriles de l'enfant, mais aussi pour éviter les convulsions hyperthermiques.
- Anti-inflammatoire pour des doses supérieures à 3 grammes par jour. Cette action se manifeste plus lentement que l'action antalgique mais elle est plus durable. Elle résulte de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, de perturbations membranaires des cellules intervenant dans les phénomènes inflammatoires, et d'une désensibilisation des cellules aux médiateurs de l'inflammation. Ces propriétés anti-inflammatoires sont utilisées dans le traitement des maladies chroniques, inflammatoires et rhumatismales (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme articulaire aigu, etc.)
- Anti-agrégant plaquettaire pour des doses de 100 à 300 mg par jour. Cet effet résulte de l'inhibition des fonctions plaquettaires de sécrétion et d'agrégation, ceci par inhibition de la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub>, proagréant, dans les plaquettes. Cette action se prolonge pendant 8 jours (durée de vie des plaquettes) car les

plaquettes sont incapables de synthétiser de nouvelles molécules d'enzymes. Cette action anti-agrégante est employée en prévention de thromboses, notamment dans les cas de sténose carotidienne ou dans les suite d'infarctus du myocarde. Il faudra tenir compte du risque d'hémorragie lors d'actes odontostomatologiques chirurgicaux chez ces patients, et donc prendre des précautions adaptées au cas avant d'intervenir.

L'aspirine possède aussi un effet uricosurique pour des doses supérieures à 3 grammes. Elle inhibe la réabsorption tubulaire de l'acide urique, ce qui favorise son élimination et peut entraîner un risque de crise de colique néphrétique par lithiase urinaire.

#### **2.2.1.2.1.2. Pharmacocinétique**

Administré par voie orale, l'absorption de l'aspirine, au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle, est proche de 100%. En effet, étant un acide faible, elle se présente sous forme non ionisée donc liposoluble au niveau gastrique (pH = 1 à 3) : la résorption est alors plus rapide et importante (diffusion passive). Au niveau de l'intestin grêle (pH = 6), sa résorption est plus lente mais quantitativement supérieure à celle de l'estomac en raison d'une surface d'absorption plus grande et d'un séjour prolongé.

Son action se manifeste au bout de 15 à 30 minutes et dure de 4 à 6 heures ; cela variant en fonction des facteurs digestifs locaux (absorption plus rapide a jeun, moins d'absorption si vidange gastrique rapide), et des formes galéniques (les formes solubles dans l'eau sont les plus rapidement absorbées, à la différence des formes à délitement entérique).

L'administration parentérale est possible.

L'administration rectale est lente et incomplète.

L'acide acétylsalicylique est hydrolysé en totalité en acide acétique et en acide salicylique dans le plasma. L'acide salicylique est le principe actif de l'aspirine. Ce métabolite actif a une demi-vie de 3 à 6 heures. Il est fortement lié à l'albumine plasmatique (75%), cette fraction dépendant de la salicylémie totale et de la concentration de l'albumine plasmatique. Une concentration totale en salicylé augmentée entraîne une augmentation de la concentration en fraction libre par saturation des sites de liaison à l'albumine, d'où une intoxication. De même, en cas d'hypo-albuminémie, on peut se retrouver en face d'une intoxication aux salicylés. Cette affinité pour l'albumine explique aussi les interactions avec d'autres substances acides faibles fixées sur les mêmes sites de liaison.

La distribution du principe actif se fait rapidement et dans la plupart des tissus (franchit les barrières hématoencéphalique, synoviale et placentaire), également dans la salive, le lait maternel.

Le principe actif est transformé au niveau du foie en quatre métabolites inactifs. Mais si la concentration plasmatique de l'acide salicylique augmente trop, l'activité des enzymes hépatiques est dépassée et la fraction non métabolisée croît. La dose toxique est évaluée à partir de 10 g en prise

unique chez l'adulte, et à partir de 150 mg/Kg en prise unique chez l'enfant.

Le pronostic dépend beaucoup de l'âge car plus le sujet est jeune, plus l'élimination est lente.

Les symptômes apparaissent au bout de quelques heures : nausées, vomissements, signes de pénétration de l'acide salicylique dans le système nerveux central (troubles auditifs, céphalées, vertiges), anomalies de l'équilibre acido-basique, hyperventilation et alcalose respiratoire puis acidose métabolique, hyperthermie essentiellement chez l'enfant. Dans les cas les plus sévère, on peut observer des troubles de la conscience, des convulsions, voire des comas.

Le traitement comprend :

- Une évacuation digestive par lavage gastrique le plus tôt possible.
- Une épuration : charbon activé par voie orale, alcalinisation des urines (bicarbonate de sodium), épuration extra-rénale dans les cas les plus graves.
- Un traitement symptomatique qui vise à corriger les manifestations cliniques et les troubles dans les constantes physiologiques.

L'élimination de l'acide salicylique et de ses métabolites est urinaire. La proportion d'acide salicylique éliminé dépend de la dose administrée et du pH urinaire. Une alcalinisation des urines favorise son élimination en diminuant sa réabsorption tubulaire.

#### **2.2.1.2.1.3. Posologies usuelles**

Chez l'adulte, la posologie antalgique usuelle est de 500 mg à 1 g par prise, et de 3 g par jour. La posologie maximale, par conséquent anti-inflammatoire, est de 2 g par prise et de 6 g par jour.

Chez l'enfant, la posologie antalgique est de 50 mg/kg/jour à répartir en plusieurs prises dans la journée. Pas de comprimés à croquer ou à sucer chez les enfants de moins de 6 ans.

Pour obtenir un effet anti-inflammatoire, les posologies antalgiques sont doublées.

#### **2.2.1.2.1.4. Effets indésirables, précautions d'emploi, et contre-indications**

Il résulte, du caractère anti-agrégant plaquettaire décrit dans les propriétés thérapeutiques, une altération de l'hémostase lors de la prise d'aspirine, avec allongement du temps de saignement et donc des risques hémorragiques.

Des réactions allergiques peuvent se manifester :

- Des signes respiratoires (asthme, polypes nasaux).
- Des troubles cutanés (urticaire, rash).
- Des réactions générales (œdème de Quincke, choc anaphylactique).

Dans le cas de la grossesse, traversant la barrière placentaire, l'aspirine est à éviter ; elle est contre-indiquée, sauf cas exceptionnel, à partir du sixième mois. De même, pour des raisons de risque d'intoxication de l'enfant, l'allaitement et la prise conjointe d'aspirine sont déconseillés.

Des troubles digestifs peuvent survenir de type nausées, gastralgies, micro-saignements, voire des hémorragies digestives et des aggravations d'ulcères gastro-intestinaux.

Des effets sur le système nerveux central et les organes sensoriels sont parfois observés : atteintes auditives réversibles, troubles oculaires, manifestations neurologiques (céphalées).

L'aspirine peut entraîner exceptionnellement une insuffisance rénale oligurique. Elle est le plus souvent d'apparition précoce après le début du traitement et survient chez des sujets déjà malades. Une nécrose papillaire rénale peut apparaître dans les cas d'utilisation d'aspirine de manière abusive et en association avec des médicaments néphrotoxiques. En cas d'insuffisance rénale, on diminuera la posologie ou on espacera les prises.

La toxicité hépatique de l'aspirine est possible chez certains patients après un traitement à doses anti-inflammatoire de plusieurs semaines, régressive à l'arrêt du traitement. De plus, chez l'enfant, au décours d'une infection virale (varicelle), la prise d'aspirine favoriserait l'apparition du syndrome de Reye caractérisé par une encéphalopathie et une stéatose hépatique massive.

Les interactions médicamenteuses sont :

- Anti-vitamines K, héparine, thrombolytique (augmentation du risque hémorragique).
- Méthotrexate (augmentation de sa toxicité hématologique).
- Sulfamides hypoglycémiant, insuline (augmentation de l'effet hypoglycémiant).
- Anti-acides, topiques gastro-intestinaux (augmentation de l'excrétion rénale des salicylés).
- Uricosuriques (diminution de l'effet uricosurique).
- Dispositif intra-utérin (diminution d'efficacité).

- Anti-agrégants plaquettaires (augmentation du risque hémorragique).
- AINS (augmentation du risque d'ulcère et hémorragique digestif).

Les contre-indications sont donc :

- Allergie aux salicylés et aux substances d'activité proche (AINS).
- Ulcère gastro-duodéal en évolution.
- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.
- Risque hémorragique.
- Phénylcétonurie.
- Goutte.
- Ménorragie ou métrorragies.
- Chez l'enfant au décours d'une infection virale.
- Chez la femme enceinte pendant le troisième trimestre.
- Associations médicamenteuses avec les anticoagulants oraux, le méthotrexate, et d'autres AINS.
- Insuffisance hépatique sévère.

Les comprimés effervescents en cas de régime désodé ou hyposodé sont à éviter.

## **2.2.1.2.2. L'ibuprofène**

### **2.2.1.2.2.1. Propriétés thérapeutiques**

L'ibuprofène appartient à la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens. C'est un dérivé des acides arylcarboxyliques et il appartient au groupe de l'acide propionique. Comme pour l'aspirine, il s'agit d'un médicament aux effets multiples, le développement de chaque effet thérapeutique étant corrélé à une posologie donnée. Il présente une double propriété thérapeutique :

- Antalgique/antipyrétique à faible dose (200mg par unité de prise et dose journalière inférieure à 1200 mg pour l'adulte ; et de 20 à 30 mg/Kg/Jour pour les enfants de plus de 6 mois). De nombreuses spécialités à visée antalgique/antipyrétique sont disponibles sur le marché. Son utilisation concerne le traitement symptomatique des affections douloureuses telles que les céphalées, les douleurs dentaires, les douleurs de l'appareil locomoteur, les dysménorrhées et/ou les affections fébriles.
- Anti-inflammatoire à dose plus élevée (400 mg par unité de prise et dose journalière orale inférieure ou égale à 2400 mg pour l'adulte ; et de 30 à 40 mg/Kg/Jour pour les enfants de plus de 6 mois). Les spécialités à visée anti-inflammatoire sont plus restreintes et doivent faire l'objet d'une prescription médicale.

Ainsi, l'utilisation de l'ibuprofène, à posologie réduite, permet d'obtenir un très bon effet antalgique, supérieur à celui du paracétamol et de l'aspirine.

### **2.2.1.2.2.2. Pharmacocinétique**

Les différentes voies d'administration de l'ibuprofène sont les voies orale, rectale, et percutanée. La voie orale reste la voie principale.

Après ingestion, l'absorption digestive est rapide (concentration sérique maximale en 1 à 2 heures pour les formes solides, et en une vingtaine de minutes pour les formes effervescentes), et presque complète, avec une biodisponibilité supérieure à 80%.

L'alimentation retarde la résorption et diminue la quantité d'ibuprofène absorbée. Mais sa prise pendant les repas limite les risques digestifs.

La distribution de l'ibuprofène est large dans la plupart des tissus et liquides de l'organisme. La concentration dans le liquide synovial représente environ le tiers de la concentration plasmatique. Cette dernière reste stable entre la deuxième et la huitième heure après la prise.

Cette concentration synoviale explique l'intérêt anti-inflammatoire de l'ibuprofène dans les pathologies inflammatoires rhumatismales et arthritiques.



L'ibuprofène se fixe fortement aux protéines plasmatiques (plus de 99% de la concentration plasmatique est fixé) en particulier à l'albumine. Ceci entraîne un faible volume apparent de distribution. Pourtant il n'existe pas de compétition au niveau des sites de fixation à l'albumine avec les anticoagulants oraux. Par contre, une hypoalbuminémie peut diminuer le taux de fixation.

La biotransformation est hépatique pour plus de 90 % du produit, sous forme de métabolites inactifs, éliminés majoritairement par le rein. Une faible proportion s'élimine par la bile et les fèces. Moins de 10% de la dose absorbée sont éliminés directement sous forme inchangée dans les urines. L'élimination urinaire est totale en 24 heures, et la demi-vie d'élimination est courte, de l'ordre de 2 heures. On n'observe donc pas de phénomènes d'accumulation de l'ibuprofène ou de ces métabolites.

Chez le sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique, la cinétique de l'ibuprofène est peu modifiée et une adaptation de posologie n'est pas nécessaire.

#### **2.2.1.2.2.3. Posologies usuelles**

Chez l'adulte, la posologie usuelle, à visée antalgique/antipyrétique, de l'ibuprofène est de 200 à 400 mg par prise à renouveler toutes les 6 heures, sans dépasser 1200 mg par jour. Les spécialités à visée anti-inflammatoire nécessitent une posologie plus élevée : 400 à 800 mg par prise, sans dépasser 2400 mg par jour.

Chez l'enfant (de plus de 6 mois), la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 ou 4 prises, espacées par un intervalle minimum de 6 heures, pour un traitement antalgique/antipyrétique ; pour un traitement anti-inflammatoire, la posologie usuelle est de 30 à 40 mg/kg/jour, en 3 prises.

#### **2.2.1.2.2.4. Effets indésirables, précautions d'emploi, et contre-indications**

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir sous forme de réactions cutanées (éruption, rash, prurit, œdème), de bronchospasmes, ceci particulièrement chez les sujets présentant un terrain atopique (par exemple allergie à l'aspirine). Il convient d'être vigilant avec les patients présentant des allergies connues à l'aspirine, à d'autres AINS, et chez les sujets asthmatiques.

Comme pour l'aspirine, les réactions peuvent être bénignes ou d'emblée sévères.

Chez la femme enceinte, comme les autres AINS, l'ibuprofène est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse car il expose le fœtus à une toxicité cardio-pulmonaire et rénale et, en fin de grossesse, la mère et l'enfant à un allongement du temps de saignement. Cette contre-indication est valable pour tous les dosages. Concernant l'administration d'ibuprofène

durant les 5 premiers mois de grossesse, la contre-indication est relative : sa prescription ne sera envisagée que si nécessaire.  
L'administration d'ibuprofène durant l'allaitement est aussi à éviter en raison du passage des AINS dans le lait maternel.

Sur le plan digestif, l'ibuprofène présente une toxicité digestive moins élevée que celle des autres AINS, notamment que celle de l'aspirine. Cependant, le risque d'atteinte gastro-intestinale demeure toujours, principalement sous forme d'épigastrie. L'ibuprofène peut donc, même si le risque est amoindri, comme tous les AINS, être responsable d'hémorragies digestives.

Sur le plan neuro-sensoriel, des problèmes de vue, de vertiges, de céphalées et d'acouphènes peuvent survenir sous ibuprofène.

Sur le plan rénal, l'ibuprofène présente une néphrotoxicité supérieure à celle de l'aspirine. Comme les autres AINS, il potentialise la survenue d'insuffisance rénale fonctionnelle d'origine hémodynamique (par diminution de la synthèse des prostaglandines rénales avec diminution du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire). Cette toxicité est majorée chez les sujets cirrhotiques et/ou néphrotiques, également chez les déshydratés, les insuffisants cardiaques, les patients sous diurétiques ou traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et ayant plus de 75 ans. L'ibuprofène est donc contre-indiqué chez l'insuffisant rénal sévère.

Contre-indications absolues :

- Allergie avérée à l'ibuprofène ou aux substances d'activité proche telles que les autres AINS et notamment l'aspirine.
- Ulcère gastro-duodéal en évolution.
- Insuffisance hépato-cellulaire sévère (risque d'accumulation et de toxicité).
- Insuffisance rénale sévère (risque d'accumulation et de toxicité).
- Lupus érythémateux disséminé.
- Femme enceinte à partir du sixième mois.

Les associations déconseillées :

- Avec les anticoagulants oraux, les héparines et la ticlopidine en raison de l'augmentation du risque hémorragique.
- Avec les autres AINS en raison de l'augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Avec le lithium (augmentation de la lithiémie).

- Avec le méthotrexate à des doses supérieures à 15 mg/semaine (augmentation de sa toxicité hématologique).

Les précautions d'emploi : (surveillance)

- Avec les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion à cause du risque d'insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté.
- Avec le méthotrexate à des doses inférieures à 15 mg/semaine.
- Avec la zidovudine par augmentation du risque de toxicité sur la lignée rouge.
- Avec la pentoxifylline par augmentation du risque hémorragique.
- Avec les dispositifs intra-utérins (baisse de l'action du stérilet).

Associations à prendre en compte :

- Avec les antihypertenseurs (réduction de l'effet antihypertenseur).
- Avec les thrombolytiques (augmentation du risque hémorragique).

#### **2.2.1.2.3. Autres AINS à visée antalgique**

Il existe d'autres AINS et dérivés pouvant être utilisés dans le cadre des douleurs odontostomatologique.

On trouve le fénoprofène (Nalgésic®), le kétoprofène (Toprec®), l'acide méfénamique (Ponstyl®), le naproxène (Aleve®).

Ces derniers sont moins utilisés que l'ibuprofène en raison d'un rapport bénéfices-risques pour le patient moins intéressant.

#### **2.2.1.3. Les composés à base de noramidopyrine (18,61,73,78,79)**

Ils appartiennent à la famille des pyrazolés. Ces composés présentent un faible pouvoir anti-inflammatoire mais sont fortement antalgiques, antipyrétiques, voire antihistaminiques.

Malgré ces avantages, de nombreux inconvénients ont fait diminuer sa prescription. Notamment le risque d'agranulocytose qui peut être encore mortelle. Le risque étant trop important pour le bénéfice apporté, cette molécule ne sera pas prescrite dans notre domaine.

#### **2.2.1.4. Les antalgiques purs (18,61,73,78,79)**

Ce sont des molécules présentant une seule propriété thérapeutique : l'action antalgiques. Elles n'ont pas d'action antipyrétique, ni d'action anti-inflammatoire.

L'apparition sur le marché s'est faite principalement avec la glafénine ; mais celle-ci a été retirée de la commercialisation en raison de réactions allergiques de plus en plus graves et fréquentes.

Aujourd'hui, on peut trouver 2 principaux antalgiques purs :

- La floctafénine (Idarac®) : C'est un dérivé de la 4-aminoquinoléine. Ce produit peut provoquer des troubles vestibulaires et des intolérances digestives. Les réactions allergiques cutanéomuqueuses ou générales, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique, sont souvent précédées de symptômes allergiques mineurs lors d'une prise précédente. Ces réactions allergiques sont rares mais généralement graves.
- Le néfopam (Acupan®) : D'utilisation parentérale, il peut s'utiliser dans toutes les affections douloureuses. Son mécanisme d'action se distingue des autres antalgiques puisqu'il est basé sur l'inhibition du recaptage des amines biogènes que sont la sérotonine (action thérapeutique) et la noradrénaline (effets tachycardisants et hypertenseurs). Il possède également une action anticholinergique responsable d'une sécheresse buccale, de tachycardie, de rétention urinaire, de glaucome, etc. Des effets indésirables centraux, dose-dépendants, du type vertiges, euphorie et dépression respiratoire ont été signalés. Il peut aussi entraîner la survenue d'effets atropiniques (hypersudation, rétention urinaire, tachycardie, confusion, convulsions, sensations vertigineuses, mydriase, particulièrement chez le sujet âgé). D'autres effets tels que nausées, avec ou sans vomissements, céphalées, somnolence, irritabilité ont également été observés. Les arrêts de traitement pour effet indésirable sont fréquents, de l'ordre de 15%.

## **2.2.2. Les antalgiques opioïdes faibles et les antalgiques opioïdes mixtes**

### **2.2.2.1. Les antalgiques opioïdes faibles (6,18,61,78,79)**

Quatre antalgiques opioïdes faibles existent : le dextropropoxyphène, la codéine, la dihydrocodéine, le tramadol. Nous passerons en revue principalement le dextropropoxyphène, la codéine, et le tramadol. La dihydrocodéine, n'existant en France que sous forme à libération prolongée (Dicodin®), avec une prise toutes les 12 heures, ne sera pas évoquée. Ce n'est pas un traitement de la douleur aiguë.

Le choix des formes galéniques peut être motivé par la nature de la douleur : les douleurs aiguës, diurnes, peuvent être jugulées par les formes à libération immédiate des principes actifs de demi-vie courte (codéine, tramadol) ; les douleurs chroniques, insomniantes, constituent une indication de choix des médicaments à action plus prolongée (tramadol et dihydrocodéine à libération prolongée, dextropropoxyphène dont la demi-vie est plus longue).

#### **2.2.2.1.1. Le dextropropoxyphène**

##### **2.2.2.1.1.1. Propriétés thérapeutiques**

Le dextropropoxyphène est le dextro-isomère du propoxyphène, dérivé morphinique apparenté à la méthadone. L'activité antalgique de 90 à 120 mg de dextropropoxyphène administré par voie orale en dose unique équivaut à celle de 60 mg de codéine per os, ou à celle induite par 600 mg d'aspirine (par voie orale).

La principale voie d'administration du dextropropoxyphène est orale. La voie rectale, à 1 ou 2 suppositoires par jour, ne peut être utilisée plus de 10 jours. La voie intra-vasculaire est à proscrire du fait d'une forte toxicité pour les tissus de l'endoveine.

Le dextropropoxyphène est, le plus souvent, utilisé en association avec des antalgiques de palier 1 tels que l'aspirine et le paracétamol. Selon l'OMS, la puissance d'effet antalgique des associations dextropropoxyphène-antalgiques de palier 1 est plus faible que celle des associations codéine-antalgiques de palier 1.

##### **2.2.2.1.1.2. Pharmacocinétique**

La résorption par voie orale est rapide. La prise concomitante d'aliments ne modifie pas sa biodisponibilité, par contre, l'ingestion d'un volume important de liquide diminue sa résorption intestinale.

Le pic de concentration plasmatique est obtenu 1 à 2 heures après l'administration orale et, en raison de l'effet de premier passage hépatique, la biodisponibilité est de 60%. Celle-ci est augmentée chez les patients cirrhotiques ainsi que par l'inhibition enzymatique due à l'ingestion massive d'alcool. Ceci expliquerait les accidents létaux consécutifs à la prise de doses à peine supérieures aux doses thérapeutiques.

La demi-vie plasmatique est de 6 à 12 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 70%.

La biotransformation est hépatique, en norpropoxyphène dont l'accumulation pourrait être responsable de la toxicité.

L'élimination est urinaire essentiellement sous formes de métabolites dont certains sont actifs.

#### **2.2.2.1.1.3. Posologies usuelles**

La dose maximale per os est de 400 mg, à répartir en au moins trois prises quotidiennes. Pour la spécialité Antalvic® qui n'est plus commercialisée depuis le 22/03/2001, présentée sous forme de comprimés dosés à 65 mg, la posologie était de 3 comprimés par jour en moyenne, et jusqu'à 5 régulièrement répartis.

#### **2.2.2.1.1.4. Effets indésirables, précautions d'emploi, et contre-indications**

Effets indésirables :

- Des troubles digestifs sont possibles (nausées, vomissements, constipation) d'où l'administration de préférence au milieu des repas.
- Rash, céphalées, asthénie, euphorie, troubles mineurs de la vision, vertiges, somnolence, désorientation. Les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines seront avertis de ces risques.
- Hypoglycémie parfois grave, en particulier chez les sujets âgés, diabétiques, insuffisants rénaux ou hépatiques.
- Hépatites cholestatiques, ou mixte.

Concernant la grossesse et l'allaitement : l'utilisation de dextropropoxyphène pendant la grossesse est possible si besoin, en traitement bref, et en respectant les doses préconisées. En effet, il possède au plan respiratoire la plus faible toxicité par rapport aux autres opioïdes. L'allaitement, par contre, contre-indique l'utilisation du dextropropoxyphène en raison de son passage dans le lait maternel, et des risques observés d'hypotonie et de pauses respiratoires.

Contre-indications absolues :

- Allergie au dextropropoxyphène.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance hépatique

- Enfant de moins de 15 ans.
- Allaitement.

Précautions d'emploi :

- Patients à tendances suicidaires.
- Patients traités par des tranquillisants, des antidépresseurs, ou des dépresseurs du système nerveux central.

Interactions :

- Associations contre-indiquée avec les agonistes-antagonistes morphiniques (diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un phénomène de sevrage).
- Association déconseillée avec la carbamazépine (augmentation des taux plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosages).
- Associations avec les IMAO (syndrome sérotoninergique observé).

#### **2.2.2.1.2. La codéine**

##### **2.2.2.1.2.1. Propriétés thérapeutiques**

Comparée à la morphine, l'action antalgique de la codéine est bien plus faible, de part sa faible affinité pour les récepteurs opioïdes. Par voie orale, 120 mg de codéine sont équivalents à 10 mg de morphine ; et 30 mg de codéine sont d'analgésie équivalente à 500 mg d'aspirine.

La codéine possède aussi une action antitussive.

Les spécialités antalgiques disponibles en France, hormis Codenfan®, associent la codéine à des antalgiques de palier 1 (aspirine, paracétamol).

Selon l'OMS, la puissance d'effet analgésique est plus grande lors de l'association des antalgiques de niveau 1-codéine que lors de l'association des antalgiques de niveau 1-dextropropoxyphène.

##### **2.2.2.1.2.2. Pharmacocinétique**

L'absorption par voie orale est rapide, avec un pic de concentration plasmatique de l'ordre d'une heure.

La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 25%.

L'administration per os de la codéine modifie peu l'effet antalgique par rapport à la voie parentérale. Ceci est lié à un faible effet de premier passage hépatique. Le métabolisme est principalement hépatique, transformant 10% de la dose absorbée en morphine.

Sa demi-vie plasmatique est de 2 à 4 heures.

Son excrétion se fait principalement dans les urines sous forme inactive.

#### **2.2.2.1.2.3. Posologies usuelles**

Chez l'adulte, la dose maximale est de 200 mg par jour, à répartir en trois ou quatre prises espacées de 4 heures. La dose toxique est supérieure à 2 mg/kg/prise.

Chez l'enfant, la dose recommandée est de 0,5 à 0,75 mg/kg quatre fois par jour ; elle peut être portée à 0,5 ou 0,75 mg/kg 6 fois par jour (toutes les 4 heures), ou 1 mg/kg toutes les 6 heures, en cas de douleurs intenses. La dose de codéine à ne pas dépasser est de 1 mg/kg par prise et de 6 mg/kg par jour.

La forme suppositoire ne peut être administrée que durant 10 jours ; au-delà, une anorectite peut apparaître.

#### **2.2.2.1.2.4. Effets indésirables, précautions d'emploi, et contre-indications**

Effets indésirables :

- Réactions allergiques cutanées.
- troubles digestifs (constipation, nausée, vomissement).
- Troubles pulmonaires (bronchospasme, dépression respiratoire).
- Troubles neurologiques (sommolence, vertiges). Les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines seront avertis de ces risques.

Concernant la grossesse et l'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser la codéine durant le premier trimestre de grossesse pour éviter toute malformation et durant le troisième trimestre en raison du risque de dépression respiratoire chez le nouveau-né. Son utilisation est possible ponctuellement au deuxième trimestre en cas de nécessité absolue.

L'allaitement contre-indique l'utilisation de codéine en raison des risques de pauses respiratoires et d'hypotonie.

Contre-indications absolues :

- Enfants de moins d'un an (absence de données).
- Hypersensibilité à la codéine.
- Crise d'asthme.
- Insuffisance respiratoire.
- Insuffisance hépatique.



#### Précautions d'emploi :

- L'absorption d'alcool pendant le traitement est déconseillée.
- En cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension.
- Les contrôles antidopage peuvent se révéler positifs en cas de prise de codéine.
- Utilisation avec précaution en cas d'insuffisance rénale.

#### Interactions :

- Associations contre-indiquées avec les agonistes-antagonistes morphiniques en raison de la diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Associations avec d'autres analgésiques morphiniques, benzodiazépines, barbituriques (risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage).
- Associations avec d'autres déprimeurs du système nerveux central : majoration de la dépression centrale, avec altération de la vigilance.

### 2.2.2.1.3. Le tramadol

#### 2.2.2.1.3.1. Propriétés thérapeutiques

Il possède une action double : une composante opioïde, dix fois moins puissante que celle de la codéine, d'une part, et une inhibition de la recapture des monoamines cérébrales, d'autres part, principale responsable de son activité anti-nociceptive.

Chez l'homme, 100 mg de tramadol administré par voie orale induisent un effet équivalent à celui de 100 mg de codéine per os. Par ailleurs, une dose de 75 mg révèle une efficacité antalgique comparable à celle de 650 mg de paracétamol associés à 100 mg de dextropropoxyphène.

La forme à libération prolongée autorise deux prises quotidiennes au lieu des trois ou quatre avec la forme galénique classique.

#### 2.2.2.1.3.2. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du tramadol varie en fonction de sa forme galénique, classique ou à libération prolongée.

La biodisponibilité varie de 70 à presque 100%. Par voie rectale, elle est de 80%. Le pic de concentration plasmatique est obtenu au bout de 2 heures avec la forme classique, et au bout d'environ 5 heures avec la forme à libération prolongée. La liaison aux protéines plasmatiques est de 20%.

Il existe une forte variabilité interindividuelle de la métabolisation hépatique.  
Le tramadol et ses métabolites sont presque totalement excrétés par voie rénale.

#### **2.2.2.1.3.3. Posologies usuelles**

Elle est de 50 à 100 mg, 4 à 6 fois par jour pour les formes classiques, matin et soir pour les formes à libération prolongée.  
Dans les deux cas, la dose maximale est de 400 mg par jour.

#### **2.2.2.1.3.4. Effets indésirables, précautions d'emploi, et contre-indications**

Effets indésirables des formes classiques :

- Nausées, vomissement ; somnolence, céphalées, vertiges, hypersudation, sensation de malaise ; sécheresse buccale ; constipation en cas de prise prolongée.
- Plus rarement, douleurs abdominales, rash, asthénie, euphorie, troubles mineurs de la vision ; troubles de la régulation cardiovasculaire (tachycardie, hypotension, palpitations, élévation de la tension artérielle).
- Très rarement, réaction anaphylactique à type d'urticaire, œdème de Quincke, bronchospasme ou exceptionnellement choc pouvant être fatal ; troubles de types dysurie et/ou de rétention urinaire ; troubles de la fréquence respiratoire (dépression).

Effets indésirables des formes à libération prolongée :

- Fréquemment : nausées, vertiges.
- Occasionnellement : vomissement, constipation, sueurs, sécheresse buccale, céphalées et confusion.
- Plus rarement, palpitations, tachycardie, hypotension artérielle orthostatique ou collapsus cardiovasculaire ; irritation gastro-intestinale, réactions cutanées, urticaire.
- Très rarement, faiblesse musculaire, modification de l'appétit, flou visuel, troubles mictionnels ; troubles de l'humeur et modifications de l'activité et des capacités cognitives, réactions allergiques ; convulsions épileptiformes ; élévation de la pression artérielle, bradycardie. Quelques cas d'augmentation des enzymes hépatiques ont été observés.

Contre-indications de la forme classique :

- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Intoxication aiguë ou surdosage par les dépresseurs du système nerveux central.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Epilepsie non contrôlée.
- Enfant de moins de 15 ans.

Contre-indications de la forme à libération prolongée :

- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Intoxication aiguë ou surdosage par les dépresseurs du système nerveux central.
- Sevrage des toxicomanes.
- Enfant de moins de 12 ans.

Concernant la grossesse et l'allaitement, l'utilisation du tramadol est déconseillée dans les deux cas.

Associations :

- Contre-indiquée avec les IMAO sélectifs ou non.
- Déconseillées avec l'alcool, les morphiniques agonistes-antagonistes, la carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques, avec les médicaments pouvant diminuer le seuil épileptogène (neuroleptiques, antidépresseurs, etc.).
- A prendre en compte : avec les autres dépresseurs du système nerveux central (majoration de la dépression), avec les dérivés morphiniques analgésiques ou antitussif (risque de dépression respiratoire par effet synergique), avec les antiacides (période de 2 heures entre la prise de tramadol et celle des antiacides).

Le tramadol retard n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique sévère. En cas d'atteinte modérée, il convient de discuter un allongement de l'intervalle posologique.

#### **2.2.2.1.4. Surdosage aux opiacés faibles**

Le surdosage aux antalgiques de palier 2 correspond à un tableau d'intoxication morphinique. Il se caractérise par une dépression respiratoire avec possibilité d'arrêt respiratoire et de troubles de la conscience pouvant aller jusqu'à des convulsions, une hypothermie, un myosis et une hypoglycémie. Un collapsus cardiovasculaire peut entraîner la mort du patient. Le signe le plus évident à percevoir est le myosis, qui persiste même dans le cas d'intoxication chronique.

Le traitement consiste à maintenir les fonctions respiratoires et cardiovasculaires, et à transférer le patient en milieu hospitalier. Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique. L'antidote spécifique est la naloxone.

#### **2.2.2.1.5. Risque toxicomane**

Bien que tous les antalgiques de palier 2 puissent induire une dépendance et une tolérance, leur utilisation à visée toxicomane semble limitée par deux éléments : la voie orale et l'activité opioïde centrale modérée.

Le dextropropoxyphène peut être utilisé dans le traitement des douleurs chroniques d'intensité modérée. Cependant, à l'arrêt de très fortes doses, 800 mg/jour, prises de façon chronique sur une période de deux mois, un syndrome de sevrage modéré est observé.

La pharmacodépendance au tramadol semble faible. L'accoutumance aux effets antalgiques constatée avec le tramadol serait minime, voire nulle.

Les principes actifs qui présenteraient le pouvoir toxicomanogène le plus important seraient la codéine et la dihydrocodéine.

#### **2.2.2.1.6. Les associations opioïdes faibles - non morphiniques**

L'association des opioïdes faibles aux antalgiques de palier 1, comme les autres associations de paliers différents, ou l'association d'un antalgique, quel que soit son palier, avec un co-analgésique (AINS par exemple), vise à réduire la posologie de chaque principe actif, à en limiter les effets indésirables dose-dépendants, et à renforcer l'efficacité d'une monothérapie. En effet, la synergie de l'association antalgique entre deux principes actifs, comme codéine et paracétamol par exemple, fait des antalgiques opioïdes un traitement encore plus efficace vis-à-vis de la douleur.

On peut notamment noter les effets, en terme d'analgésie, de l'association codéine – aspirine ou codéine – paracétamol : 30 mg de codéine per os associée à 500 mg d'aspirine ou de paracétamol (voie orale), induisent un effet antalgique équivalent à celui procuré par 60 mg de codéine per os. De même, la pratique quotidienne suggère une équianalgésie entre 30 mg de morphine à libération prolongée, administrée deux fois par jour et par voie orale, et 180 mg de codéine associée à 3 g de paracétamol répartis sur la journée.

En France, hormis Codenfan®, les spécialités associent la codéine au paracétamol ou/et à l'aspirine :

- Avec le paracétamol : par exemple Codoliprane®, Efferalgan codéine®.
- Avec l'aspirine : Compralgyl®, Sédaspir®.
- Avec aspirine et paracétamol : Novacétol®, Végadéine®.

On trouve en plus, pour certaines spécialités, de la caféine ou même de la belladone poudre.

Concernant le dextropropoxyphène, la spécialité non associée disponible en France jusqu'en 2001 était l'Antalvic®. Les autres spécialités lui associent le paracétamol (Dialgirex®, Diantalvic®), et pour certain, en plus la caféine (Propofan®).

Les caractéristiques pharmacocinétiques, les contre-indications, les effets indésirables et les précautions d'emploi, correspondent à celles et ceux de chacun des principes actifs de l'association.

#### **2.2.2.2. Les antalgiques opioïdes forts mixtes (7,18,61,78,79)**

##### **2.2.2.2.1. Les opioïdes agonistes partiels**

Le principal représentant est la buprénorphine, analgésique morphinique de synthèse dérivé de l'oripavine. Comme la morphine, les opioïdes majeurs, le dextropropoxyphène, la codéine, la composante opioïde du tramadol, la buprénorphine se fixe sur les récepteurs localisés dans la corne dorsale de la moelle, dans le tronc cérébral, dans le thalamus et dans le système limbique. La fixation de tous ces opioïdes peut s'effectuer au niveau de récepteurs :

- mu ( $\mu$ ) responsable de l'analgésie mais aussi de la dépression respiratoire, euphorie, constipation.
- Kappa ( $\kappa$ ) responsable de l'analgésie mais aussi d'une sédation, d'hallucinations.
- D'autres types de récepteurs dont les mécanismes sont plus ou moins connus, et complexes : par exemple les récepteurs  $\sigma$  (sigma),  $\delta$  (delta).

La buprénorphine se comporte comme un agoniste mu classique à faibles doses et comme un antagoniste à doses élevées. Ceci contribue à expliquer l'effet plafond observé qui n'existe pas avec la morphine. La buprénorphine possède une forte affinité (cinquante fois celle de la morphine) pour les sites de liaison aux récepteurs mu et, à l'opposé, une faible activité intrinsèque. A l'inverse des agonistes – antagonistes, elle est pratiquement dépourvue d'effet psychodysléptiques (délire, hallucination, etc.).

Elle montre une efficacité antalgique identique à celle de la morphine et trouve une bonne indication dans les douleurs postopératoires. Pour le traitement des douleurs chroniques, l'effet plafond constituant une limite, pour des patients relevant du palier 3 et ne souhaitant pas une mise sous morphine, la buprénorphine est une alternative tant que l'intensité douloureuse le permet. Le risque de dépendance physique est faible.

La buprénorphine (Temgésic®) appartient à la liste 1 des substances vénéneuses. Sa prescription, réservée au milieu hospitalier, ne peut émaner que d'un médecin hospitalier.

#### **2.2.2.2.2. Les opioïdes agonistes – antagonistes**

Les représentants sont la pentazocine (analgésique morphinique de synthèse dérivé du benzomorphane) et nalbuphine (analgésique morphinique de la série des phénanthrènes). Ce sont des agonistes, forts ou partiels, au niveau des récepteurs kappa et des antagonistes compétitifs des récepteurs mu ; cela explique que la pentazocine, en association avec un morphinique pur, inhibe la fixation de ce dernier et en réduit l'effet.

La nalbuphine est très utilisée en pédiatrie. Elle a l'avantage de posséder la même efficacité antalgique que la morphine, de présenter aux doses thérapeutiques, un risque de dépression respiratoire modéré ; par ailleurs, elle possède un effet plafond qui n'augmente plus au-delà de 0,3 mg/kg, alors que la posologie usuelle est de 0,2 mg/kg/injection. Elle présente une très bonne tolérance cardiaque, ne diminue pas la motilité du tube digestif, n'a pas d'action spasmodique au niveau du muscle lisse.

Elle appartient à la liste 1 des substances vénéneuses. Sa prescription est réservée au milieu hospitalier.

L'efficacité antalgique de la pentazocine est inférieure à celle de la morphine et elle aggrave l'ischémie cardiaque. La pentazocine diminue le tonus des fibres longitudinales et augmente celui des fibres circulaires. Le malade doit rester allongé pendant une demi-heure après l'injection à cause des variations tensionnelles et des lipothymies qu'elle induit. Actuellement, la place de ce principe actif dans l'arsenal thérapeutique reste mal définie.

Ces deux opioïdes, comme la buprénorphine, peuvent déclencher des symptômes de sevrage chez les malades traités au long cours par agonistes purs ou chez les sujets présentant un état de dépendance aux opiacés. Bien qu'ils ne soient pas totalement dénués de risque d'induction d'une dépendance, ces opiacés mixtes ont moins de tendances que les opioïdes majeurs agonistes purs à générer une dépendance physique.

### **2.2.3. Les antalgiques opioïdes forts agonistes purs : morphine et morphinomimétiques (palier 3 de l'OMS) (7,18,61,78,79)**

Les morphinomimétiques, ou agonistes purs, exercent la même action que la morphine. Ils sont destinés aux traitements des douleurs intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en particulier les douleurs cancéreuses.

Hormis la morphine, référence de ce groupe, on trouve aussi par exemple le fentanyl, l'oxycodone, la péthidine.

La morphine est présente sur le marché sous le plus grand nombre de variétés. Les présentations sous forme sèche sont destinées à la voie orale et renferment, comme principe actif, du sulfate de morphine.

Les formes à libération prolongée (LP) permettent un nombre réduit de prises journalières (voire une seule) mais ne conviennent pas pour le traitement des douleurs aiguës. En revanche, la forme comprimé à libération immédiate (LI) permet de soulager rapidement la douleur.

Les formes liquides sont destinées à la voie orale ou parentérale, et la morphine s'y trouve sous forme de chlorhydrate.

Pour le traitement des douleurs chroniques, la voie préférentielle d'administration est la voie orale. L'injection sous-cutanée n'est recommandée qu'en deuxième intention. La voie intramusculaire n'est pas recommandée en raison d'un rapport avantage/inconvénient défavorable. Concernant la voie intraveineuse, le mode direct est à proscrire à cause du risque de surdosage. Elle est utilisable à condition de maîtriser parfaitement le débit, c'est-à-dire en perfusion continue à l'aide d'un pousse-seringue électrique. Par ce procédé, il est néanmoins possible de réaliser des bolus ou injections rapides pour soulager rapidement le malade en cas de recrudescence des douleurs.

Tous les opioïdes majeurs, mixtes ou purs, présentent des effets indésirables plus ou moins fréquents et variant selon les principes actifs.

Les plus habituels sont la constipation, la somnolence, les nausées et les vomissements.

Il faut citer aussi la sédation ou, paradoxalement, l'excitation ; les cauchemars et phénomènes hallucinatoires, l'augmentation de la tension intracrânienne, la rétention urinaire.

Sur le plan cardiovasculaire, les morphiniques majeurs peuvent avoir un effet tachycardisant, ou à l'inverse bradycardisant (fentanyl) ; mais aussi un effet hypotenseur (péthidine, pentazocine).

Mais l'effet le plus grave est la dépression respiratoire, à redouter uniquement chez le patient soulagé au plan de la douleur.

Par ailleurs, les morphiniques purs développent une dépendance physique lors de prises chroniques, mise en évidence par le syndrome de sevrage (anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhées, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées, arthralgies).

Quelques éléments pharmacocinétiques des principaux opioïdes majeurs sont indiqués dans le document 11.

Document 11 :

Opiacés	Biodisponibilité par voie orale	Liaison protéique	Métabolisme	Excrétion	Demi-vie
<b>Morphinomimétiques</b>					
Morphine VO	30 %	35 %	oui	Urinaire ++ Biliaire +	3 h
Fentanyl	(transdermique)	80 %	oui	Urinaire ++ Fécale +	3 h
Péthidine	(Intraveineuse, intramusculaire)	40 %	oui	Urinaire	4 h
<b>Agonistes partiels et agonistes-antagonistes</b>					
Buprénorphine	Sublinguale : 65 %. (Intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée)	96 %	oui	Biliaire Fécale	3 h
Nalbuphine	(IV, IM, SC)	35 %	oui	Urinaire ++ Fécale +	2 h
Pentazocine	(Intramusculaire)	60 %	oui	Urinaire	4 h

**Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques des antalgiques opioïdes forts**

(Document adapté à partir de 7)



### **3. Adaptation des prescriptions antibiotiques et antalgiques chez le patient à risque**

#### **3.1. Prescription et terrains physiologiques particuliers**

##### **3.1.1. Odontologie pédiatrique (13,23,34,73,78,79)**

L'enfant, bien que physiologiquement sain, présente des caractéristiques physiologiques immatures, modifiant le devenir du médicament dans son organisme. Ces modifications physiologiques sont surtout importantes chez le nouveau-né et le nourrisson, nécessitant une adaptation de prescription (celle-ci restant exceptionnelle tout de même pendant cette période). Puis, au cours de la croissance de l'enfant, le praticien doit prendre en compte les modifications staturo-pondérales et l'immaturation des grandes fonctions réglant résorption, distribution, métabolisme et élimination.

Concernant la résorption :

- La vitesse de résorption intestinale augmente avec l'âge, pour atteindre les valeurs de l'adulte au-delà de la période néonatale ; diminuée chez le nouveau-né, elle conduit le plus souvent à un retard et à une diminution de la concentration maximale des médicaments. La résorption gastrique des médicaments acides faibles est diminuée par l'hypochlorhydrie néonatale. La vidange gastrique est prolongée chez le nouveau-né et se normalise vers 6 mois. La faible quantité d'acide biliaire limite la résorption des médicaments liposolubles.
- Par voie rectale, la maturation influence peu la résorption des médicaments. Cette voie peut être utile dans les cas de vomissement ou en raison de son administration plus aisée chez l'enfant.
- Par voie parentérale, l'administration reste exceptionnelle, justifiée principalement par l'urgence. Chez le nouveau-né, la vitesse de résorption après administration intramusculaire est réduite et aléatoire. La voie percutanée présente une résorption augmentée chez le nouveau-né et le nourrisson. La biodisponibilité d'un médicament appliqué par cette voie est plus importante chez le nouveau-né que chez l'adulte. Des intoxications parfois graves peuvent en résulter.

Concernant la distribution : en raison d'une répartition différente de l'eau et des lipides, le volume de distribution de la plupart des médicaments est plus élevé chez le nouveau-né que chez l'adulte. La fraction liée aux protéines est plus faible.

La barrière hématoencéphalique est plus perméable à la naissance et les médicaments liposolubles diffusent facilement dans le liquide céphalorachidien et le système nerveux central.

Concernant le métabolisme :

- Chez le prématuré et le nouveau-né (de la naissance à 30 jours), le métabolisme hépatique est le plus souvent diminué et la demi-vie augmentée. La clairance hépatique des médicaments essentiellement éliminés par le foie est abaissée, expliquant la nécessité d'espacement des doses en période néonatale.
- Chez le nourrisson et le jeune enfant (1 mois à 2 ans), à l'inverse, le métabolisme hépatique est accru et la demi vie raccourcie par rapport à l'adulte ; le risque est alors d'un sous dosage si l'intervalle entre chaque prise n'est pas diminué et la posologie adaptée.

Concernant l'élimination, la filtration glomérulaire à la naissance représente 30 % de celle de l'adulte. Elle se normalise vers la deuxième semaine de vie. Chez le nouveau-né, la diminution de l'excrétion rénale de certains médicaments nécessite l'augmentation de l'intervalle entre les doses.

En conclusion, les particularités pharmacocinétiques de l'enfant expliquent la nécessité d'adaptation des posologies et/ou des intervalles d'administration.

Chez le nouveau-né, l'absorption par voie orale et les capacités d'élimination hépatiques et rénales sont diminuées, le volume de distribution est augmenté, ce qui rend compte d'une dose unitaire proche de celle de l'adulte, mais avec un plus grand espacement des doses.

Chez le nourrisson et le jeune enfant, le métabolisme est accéléré et le volume de distribution plus grand, ce qui nécessite des doses unitaires rapportées au poids plus élevées que celles de l'adulte et des intervalles de doses plus courts.

La posologie utilisée s'exprime en fonction du poids et non de l'âge. En l'absence de doses validées, la dose initialement choisie est extrapolée de la dose adulte au kg de poids ou à la surface corporelle, modulée par les différentes modifications habituelles des différentes tranches d'âge. Il n'y a pas de proportionnalité entre les posologies adulte et pédiatrique exprimées par rapport au poids corporel, et ce d'autant plus que l'enfant est jeune. Pour les médicaments les plus délicats à utiliser, la posologie peut se calculer en fonction de la surface corporelle.

Il est recommandé d'utiliser des formes pédiatriques : sirop, solution ou gouttes, formes rectales, et d'éviter la voie intramusculaire.

Les posologies usuelles de prescription antibiotiques pédiatrique sont indiquées dans le document 2, paragraphe 1.2.4 : « Antibiotiques recommandés en première intention en odontologie et stomatologie : indications et posologies de l'AMM ».

Pour le traitement de la douleur en pédiatrie, les antalgiques de palier 1 doivent être suffisants, avec principalement l'acide acétylsalicylique et le paracétamol. La phénacétine et la noramidopyrine sont contre-indiquées en raison, respectivement, de leur toxicité rénale et médullaire. Les AINS sont utilisés à partir de l'adolescence (à l'exception la forme pédiatrique de l'ibuprofène au-delà de 6 mois).

Les antalgiques opiacés faibles sont contre-indiqués chez l'enfant de moins de 15 ans (hormis la formes enfant : de la codéine, pour les enfants de plus de 1 an ; de l'association codéine – paracétamol, pour les enfants de plus de 6 ans) en raison de l'agitation, de l'excitation psychomotrice et de l'angoisse qu'ils peuvent provoquer.

Les posologies usuelles, chez l'enfant normorénal, sont :

**Acide acétylsalicylique** : de 30 à 50 kg : 250 à 500 mg/ prise, avec un maximum de 50 mg/kg/jour.

De 12 à 30 kg : 250 mg/prise avec un maximum de 50 mg/kg/jour.

Inférieur à 12 kg : 100mg/prise avec un maximum de 50 mg/kg/jour.

**Paracétamol** : 60 mg/kg/jour en 4 à 6 prises, soit 15 mg/kg toute les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

### **3.1.2. Odontologie gériatrique** **(13,18,48,51,58,60,64,73,78,79)**

Les personnes âgées sont non seulement victimes d'un vieillissement physiologique mais bien souvent aussi de polypathologies. Cette combinaison va modifier la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments, avec augmentation des risques de toxicité, d'effets indésirables, et d'interactions.

Les modifications pharmacocinétiques s'observent à différents niveaux :

- La résorption lors de prises orales, bien qu'un grand nombre de fonctions gastro-intestinales s'altèrent avec l'âge (diminution du flux sanguin, retard à la vidange gastrique, diminution de sécrétions acides), est peu modifiée par l'âge qui intervient comme un facteur parmi beaucoup d'autres.
- La distribution : la composition du poids corporel se modifie avec l'âge. On observe une augmentation des tissus adipeux et une diminution de l'eau totale et de la masse maigre, une réduction de concentration des protéines plasmatiques (albumine). Ces modifications altèrent la distribution des médicaments lipophiles, hydrophiles ou se fixant aux protéines plasmatiques, et prédisposent le patient âgé aux effets indésirables et toxicités. Les médicaments hydrosolubles comme, par exemple, les antibiotiques, peuvent atteindre des concentrations trop élevées par insuffisance de dilution. De même, les médicaments fixés aux protéines plasmatiques, comme les salicylates ou les pénicillines, voient leur effet toxique augmenté par augmentation de la fraction libre.
- Le métabolisme hépatique : diminution de la clairance hépatique, du volume du foie, et de l'activité enzymatique hépatique sont autant d'altérations physiologiques observées avec l'âge, qui n'est ici encore qu'un facteur en cause parmi d'autres dont la dénutrition, le tabac par exemple.
- L'élimination rénale : Elle est l'étape pharmacocinétique la plus concernée par le vieillissement ; en effet, conséquence d'une réduction de la fonction glomérulaire, de la sécrétion et de la réabsorption tubulaires, du débit sanguin et du volume rénal, la fonction rénale voit son activité diminuée de 35 à 50 % chez le sujet âgé. Ainsi, les médicaments et métabolites éliminés par cette voie peuvent s'accumuler, augmentant les effets secondaires et la toxicité potentielle. Les médicaments utilisant exclusivement cette voie doivent être prescrits avec prudence chez ces patients.  
Chez le sujet âgé, il est important d'estimer la filtration glomérulaire pour adapter la prescription médicamenteuse. Ceci est possible par le calcul de la clairance de la créatinine, à l'aide de la formule de Cockroft :

$$\text{Clcr (ml/min)} = (F * \text{poids (kg)} * (140 - \text{âge})) / (0,8 * \text{créatininémie (}\mu\text{mol/l)})$$

F est égale à 1 chez l'homme et 0,85 chez la femme.

La clairance de la créatinine (Clcr) normale est de 120 ml/ min, plus ou moins 20 ml/min, pour une surface corporelle de 1,73 m<sup>2</sup>.

Quelle que soit la modification pharmacocinétique observée, celle si va dans le sens d'un surdosage et impose donc une adaptation de la prescription. Ces adaptations seront étudiées dans le paragraphe traitant de l'insuffisance rénale chronique.

Les modifications pharmacodynamiques chez le sujet âgé s'expliquent par l'altération des mécanismes de régulation des grands systèmes homéostatiques, du nombre et de l'affinité des récepteurs, les rendant plus sensibles aux médicaments et à leurs effets indésirables.

Les altérations des mécanismes de régulation des grands systèmes homéostatiques, suivant les médicaments administrés, peuvent entraîner : une diminution de l'adaptation circulatoire à l'orthostatisme avec risque augmenté d'hypotension orthostatique et de ses conséquences (malaises, chutes) (anti-hypertenseur, diurétiques, neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques, benzodiazépines), une diminution du tonus postural avec troubles fréquents de l'équilibre et risque de chutes augmentés (benzodiazépines, neuroleptiques, somnifères), une altération de la thermorégulation avec risque d'hypothermie (barbituriques, benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques, opiacés), une fonction altérée des muscles viscéraux avec diminution de la mobilité intestinale (constipation) et instabilité vésicale (incontinence ou rétention urinaire) (anticholinergiques, antidépresseurs tricycliques, opiacés), une altération du fonctionnement cognitif avec risque de confusion (sédatifs, stimulants centraux).

Les altérations des récepteurs semblent entraîner une sensibilité accrue aux médicaments agissant sur le système nerveux central (benzodiazépines, sédatifs, opiacés).

A coté de ces modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, il convient de prendre en compte la fréquente polypathologie des patients âgés, et donc le traitement médicamenteux qui l'accompagne.

Les interactions médicamenteuses sont en effet à redouter, et donc à prévenir, lors d'une prescription. D'ordre pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques, les interactions médicamenteuses interviennent surtout avec des médicaments à marge thérapeutique étroite (AINS, aspirine, antiarythmiques, hypoglycémiant oraux). Toutes les interactions médicamenteuses sont regroupées dans un fascicule du dictionnaire Vidal®.

Les effets indésirables de la prise médicamenteuse sont soit liés à l'effet pharmacodynamique ou toxique du médicament, soit dus à un effet allergique, le plus souvent non prévisible. Chez le patient âgé, les effets indésirables sont le plus souvent représentés, en plus de toutes les formes classiques d'allergies aux antibiotiques, par la confusion, l'hypotension, l'incontinence ou la rétention urinaire, les malaises et les chutes, donc par les modifications pharmacodynamiques décrites précédemment.

L'ANDEM (Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale) a élaboré un certain nombre de recommandations pour la prescription médicale chez les patients de plus de 70 ans :

Avant de prescrire, il faut connaître les antécédents thérapeutiques et les traitements en cours:

- Demander au malade d'apporter les ordonnances des différents prescripteurs.
- s'enquérir des médicaments consommés, y compris par l'automédication qui doit être systématiquement recherchée sans omettre les pommades et les collyres ; les médicaments en vente libre comme les antalgiques à visée anti-inflammatoire, l'aspirine, les laxatifs, doivent être particulièrement recherchés.
- Apprécier la consommation d'alcool et de tabac.
- Pour éviter le double emploi et le risque thérapeutique additif, repérer tous les médicaments qui appartiennent à la même classe thérapeutique, ou qui contiennent le même principe actif, ou qui ont des propriétés pharmacologiques communes en relation ou non avec l'effet thérapeutique recherché.

Pour prescrire, il est nécessaire :

- De connaître le poids des malades pour adapter la posologie (ex. : théophylline, digoxine).
- De rechercher une déshydratation et/ou une dénutrition.
- De connaître la fonction rénale et d'adapter la posologie des médicaments à élimination urinaire quand elle est altérée.

La détermination de la créatinine sérique ne suffit pas: une créatininémie normale au grand âge ne signifie pas que la fonction rénale soit normale car la production musculaire de créatinine diminue dans la même proportion que la filtration glomérulaire (en moyenne 40 % après 80 ans).

La fonction rénale peut être valablement estimée par la détermination de la clairance de la créatinine.

L'estimation de la clairance de la créatinine doit être faite avant la prescription et, de plus, répétée lors d'un épisode aigu ou annuellement.

On doit rechercher une hypotension orthostatique en prenant la tension artérielle couché puis debout (1, 3 et 5 minutes) et modifier l'ordonnance si cette anomalie est mise en évidence.

Il est nécessaire de s'assurer de l'aptitude du malade à comprendre et à utiliser le traitement prescrit:

- Il convient d'évaluer l'autonomie en particulier manuelle et dépister d'éventuels troubles de la vision.
- Il convient de s'assurer que le malade a compris les objectifs et les modalités de la prescription.
- En cas de difficultés motrices ou psychiques, une aide adaptée sera proposée (pilulier, assistance d'une tierce personne pour l'administration des médicaments).

Comme à tout âge, il faut vérifier que les associations prescrites ne provoquent pas d'interactions médicamenteuses à incidence clinique en se référant au fascicule annexé au dictionnaire Vidal.

Au moment de prescrire, il faut :

- Prendre des précautions particulières pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (digoxine, théophylline, anti-vitamine K, sulfamides hypoglycémiant, anti-convulsivants, etc.), et pour les classes thérapeutiques ayant un impact sur les fonctions cognitives et qui risquent de provoquer une somnolence, une confusion ou des troubles de la coordination et du tonus musculaire (risque de chute).
- Penser à la présentation du médicament: éviter les gouttes qui exposent à des erreurs de comptage (proscrire l'utilisation simultanée de deux médicaments actifs sous forme de gouttes), les formes galéniques peu pratiques (suppositoires).
- Penser à des horaires faciles à mémoriser adaptés à la vie du malade et à la pharmacocinétique du médicament.
- Préférer les médicaments à durée d'action courte et éviter les doses de charge.
- Rédiger l'ordonnance en détaillant l'horaire des prescriptions.

La prescription d'un nouveau médicament nécessite que l'on prenne en compte l'ensemble des traitements en cours. Une concertation entre les différents prescripteurs est nécessaire. Le carnet médical de suivi est un outil utile à cet effet et devrait être étendu à l'ensemble des prescriptions des personnes âgées de plus de 70 ans. Lors du traitement de deux maladies ou plus, les prescriptions inscrites sur le dossier médical de suivi (qui a un caractère légal à partir du 1<sup>o</sup> janvier 1995) doivent être regroupées sur une seule fiche de synthèse et écrites de manière très lisible avec un calendrier de prescription expliqué au malade. Le traitement doit être expliqué à l'entourage.

Chez un sujet âgé de plus de 70 ans, déjà soumis à une prescription plurimédicamenteuse (plus de 2 thérapeutiques), il convient d'éviter l'addition de médicaments, dont l'efficacité reste à établir, et identifiés dans le dictionnaire Vidal par les mentions "proposé dans", "utilisé dans", "utilisé comme". Chez un sujet âgé de plus de 70 ans, une réévaluation pluriannuelle de toutes les thérapeutiques prescrites doit être faite. Cette réévaluation périodique doit éviter l'utilisation excessivement prolongée de certains médicaments, et simplifier les ordonnances, afin d'augmenter l'observance des traitements indispensables par les malades.

Les antibiotiques les plus utilisés en pratique odontologique sont les  $\beta$ -lactamines, les macrolides et les cyclines. L'âge n'a pas d'influence sur le mode d'action des antibiotiques et leurs effets indésirables ne sont pas différents de ceux observés chez l'adulte jeune, bien que plus sérieux du fait du terrain fragilisé ; il s'agit surtout de troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée). La plupart des antibiotiques ayant une demi-vie courte et une marge thérapeutique large, la réduction des doses n'est pas nécessaire. Il existe cependant des exceptions : les posologies des pénicillines, des céphalosporines, et de la plupart des tétracyclines doivent être ajustées si la fonction rénale est altérée.

L'antalgique de choix chez la personne âgée est le paracétamol, de par l'absence d'effets indésirables, malgré les modifications pharmacocinétiques dues à l'âge.

Toutefois, l'hépatotoxicité du paracétamol peut apparaître à doses thérapeutiques chez l'insuffisant hépatique, et sa posologie doit être adaptée chez l'insuffisant rénal.

Les AINS (aspirine, ibuprofène, kétoprofène) utilisés à doses antalgiques ont les mêmes effets indésirables et interactions que ceux utilisés comme anti-inflammatoires. Le paracétamol leur est toujours préféré.

La codéine est évitée à cause de la constipation qu'elle entraîne. Le dextropropoxyphène sera plutôt utilisé, en diminuant les doses chez le sujet âgé, et en tenant compte de l'effet hypoglycémiant qui apparaît à forte dose chez le sujet âgé.



### **3.1.3. Grossesse, allaitement, et contraception** **(13,15,18,22,50,54,58,64,73,78,79)**

#### **3.1.3.1. Contraception**

L'utilisation des contraceptifs oraux n'est pas sans effets secondaires et sans risques associés. En effet, le risque majeur est représenté par l'augmentation de l'incidence de manifestations thromboemboliques (thrombose veineuse profonde, coronaire, cérébrale) surtout chez les patientes tabagiques.

D'autres incidences sont aussi augmentées chez la femme sous contraceptifs oraux, comme celles de l'hypertension, du diabète, de certaines tumeurs hépatiques bénignes.

D'autres part, des interférences sur l'efficacité des contraceptifs oraux, ainsi que des moyens de contraception locale (dispositifs intra-utérins), peuvent survenir lors de la prise de certains médicaments ; c'est notamment le cas avec la cyclosporine ou des inducteurs enzymatiques ; ou encore avec des AINS ou salicylés à dose supérieure à 3 g par jour qui entraînent des risques d'inefficacité des stérilets par diminution de la réaction inflammatoire endométriale.

#### **3.1.3.2. Grossesse**

La femme enceinte présente un état physiologique particulier induisant des précautions d'usage quant à la prescription médicamenteuse.

La tératogénie, au sens strict, s'intéresse aux malformations morphologiques. Mais ce terme s'est élargi afin de désigner l'étude des anomalies du développement sous toutes leurs formes, des pathologies morphologiques aux troubles fonctionnels dus à des processus de différenciation et de maturation pendant la vie intra-utérine.

Les effets tératogènes des médicaments sont très difficiles à apprécier, les expérimentations étant animales et donc difficiles à extrapoler à l'espèce humaine.

Les causes médicamenteuses ou toxiques des malformations ne représenteraient que 4 à 5 % des cas.

Les modifications physiologiques chez la femme enceinte concernent de nombreux systèmes :

- Modifications endocrines résultant essentiellement de l'activité endocrinienne du placenta qui secrète trois types majeurs d'hormones (oestrogènes, progestérone, et gonadotrophines chorioniques).
- Modifications neurologiques, surtout au cours du premier trimestre. Principalement fatigue, dépression, nausées, vomissements, hypotension posturale et syncope.
- Modifications cardiovasculaires avec essentiellement une augmentation des pulsions cardiaques et du volume sanguin, une tachycardie, une augmentation du volume d'éjection systolique. En fin de grossesse, une diminution de tension artérielle est observée en

position allongée (compression de la veine cave inférieure par l'utérus).

- Modifications respiratoires avec augmentation de la capacité vitale, de la consommation d'oxygène.
- A ces modifications s'ajoutent des changements morphologiques destinés à permettre l'accouchement, des troubles du métabolisme des carboxylases (à l'origine d'hypoglycémie), une susceptibilité accrue aux maladies infectieuses dont certaines peuvent avoir une incidence sur le fœtus (rubéole, varicelle, herpès, syphilis).

Les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez la femme enceinte sont sous la dépendance de trois facteurs.

Tout d'abord le facteur maternel. On observe une augmentation des volumes de distribution plasmatiques et interstitiels, du débit cardiaque. Il en résulte une réduction des concentrations de certains médicaments. L'hypoprotidémie, liée à l'hémodilution, augmente la fraction libre active. La réduction de l'activité des microsomes hépatiques ralentit la métabolisation des médicaments. L'excrétion rénale des médicaments est plus rapide de par l'augmentation du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire.

Ensuite, le second facteur est inhérent au placenta. Le concept de barrière placentaire doit être rejeté ; en effet, le placenta, simple membrane augmentant de surface et s'amincissant avec le temps, laisse passer par diffusion passive la plupart des molécules, pour n'arrêter que les plus grosses. Organes à part entière, il est capable de produire des métabolites actifs en oxydant certaines molécules (thalidomide).

Enfin, le troisième facteur concerne le fœtus. Il se distingue du métabolisme de l'adulte, par l'affinité des protéines plasmatiques pouvant permettre des concentrations médicamenteuses différentes, par l'affinité particulière de certaines molécules pour certains tissus fœtaux (comme la tétracycline pour le squelette et les dents), par un système nerveux plus vulnérable par absence de myélinisation qui n'apparaît qu'après la naissance constituant la barrière hématoencéphalique.

On peut distinguer trois périodes durant lesquelles les médicaments peuvent être plus ou moins contre-indiqués :

- La période du premier trimestre : elle comprend la période péri-implantaire (de la fécondation à l'implantation au douzième jour). On peut penser qu'au cours de cette période le retentissement des médicaments est de conséquence pour le produit de conception. La « loi du tout ou rien » (mort embryonnaire ou absence d'effets) n'a été réellement validée qu'en expérimentation animale. Par ailleurs, la demi-vie d'élimination du médicament doit être prise en compte car l'embryon peut être exposé pour une demi-vie longue. A la période péri-implantaire fait suite la période embryonnaire : l'organogenèse (période de formation des organes et des systèmes) succède à l'implantation. Allant du treizième au cinquante sixième

jour, l'organogenèse se déroule selon un calendrier chronologique précis. C'est au cours de cette période que s'exerce le risque tératogène au sens strict, c'est-à-dire le risque de malformation. De nombreux facteurs, tels que la nature de l'agent responsable, la facilité d'accès de l'agent, le moment, la durée d'exposition, la posologie, les particularités génétiques, sont en cause dans la survenue d'une malformation d'origine médicamenteuse.

A la période embryonnaire fait suite la période fœtale à partir du cinquante sixième jour. La morphogenèse est pratiquement achevée.

En raison de la susceptibilité du fœtus aux influences tératogènes et à l'avortement, seuls les traitements d'urgences seront envisagés durant le premier trimestre.

- Les périodes du second puis du troisième trimestre : ces deux périodes continuent la période fœtale, commencée à la fin du deuxième mois et aboutissant à l'accouchement. On assiste au cours de cette période fœtale à des phénomènes de croissance, de maturation histologique et enzymatique des organes en place. La distribution des médicaments pendant cette période dans le compartiment fœtal dépend des particularités de la circulation fœtale : shunt partiel du foie, court-circuit de la circulation pulmonaire. Cette circulation privilégie entre autres le système nerveux central qui est donc vite exposé et mal protégé contre les agressions médicamenteuses tout au long de la vie intra-utérine.

L'agression médicamenteuse durant la vie fœtale peut se traduire par une atteinte de la croissance, de la maturation histologique, par des anomalies fonctionnelles temporaires ou définitives, par une cancérogenèse à distance.

Le deuxième trimestre est plus approprié pour pratiquer des soins de routine : l'organogenèse est terminée, la mère est dans de meilleures conditions. Cependant, les procédures chirurgicales importantes seront reportées après l'accouchement.

Le troisième trimestre dans sa première partie reste encore approprié pour la réalisation de soins de routine. Au-delà de la moitié du troisième trimestre, tous les soins électifs doivent être remis ultérieurement en raison essentiellement de la condition physique de la mère, sujette à l'hypotension posturale et limitée dans ses mouvements. Seuls les traitements préventifs et d'urgence seront envisagés au cours de séances courtes, en position semi-assise, et en invitant la patiente à changer fréquemment de position.

En plus de ces trois périodes, on peut aussi évoquer le risque néonatal lié à la prise médicamenteuse durant la grossesse. En effet, pendant la vie intra-utérine, l'organisme maternel est l'organe épurateur du fœtus. Mais après la naissance, le nouveau-né est seul avec les médicaments accumulés ; il doit éliminer les thérapeutiques maternelles au moyen de fonctions d'épuration partiellement matures.

Il convient donc de choisir les médicaments les mieux connus et les moins nocifs, sur la période la plus brève possible.

Concernant les antalgiques :

- Le paracétamol est à utiliser en première intention chez la femme enceinte. Il traverse le placenta et n'est que lentement métabolisé par le fœtus. Dépourvu d'effet tératogène expérimental ou clinique lors de la grossesse, il peut être utilisé au début comme en fin de grossesse. N'exerçant pas d'action sur la prostaglandine-synthétase, il ne présente donc pas de toxicité néonatale.
- L'acide acétylsalicylique franchit rapidement et en forte concentration la barrière placentaire. Même si le risque tératogène est faible chez l'homme (effets tératogènes observés chez l'animal de manière expérimentale lors de l'administration de salicylés), le risque toxique, lié à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, existe, pouvant entraîner des effets sur l'accouchement (retard, ralentissement du travail, hémorragie), des effets sur le nouveau né notamment pulmonaire et/ou rénaux : fermeture prématurée du canal artériel, insuffisance rénale, hémorragies. La sévérité du tableau clinique est liée à des traitements prolongés à doses élevées. Ainsi, l'aspirine est à éviter durant la grossesse. La contre-indication absolue concerne le dernier trimestre.
- Les AINS, autres que l'aspirine, inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, sont de risque tératogène faible. Mais, comme pour l'aspirine, le risque toxique existe. Certains effets peuvent être mis à profit comme l'effet tocolytique dans les menaces d'accouchement prématuré. Les autres effets peuvent être létaux, suite à une détresse respiratoire, une insuffisance cardiaque droite néonatale, par hypertension artérielle pulmonaire et fermeture prématurée du canal artériel. Oligoamnios, oligoanurie voire insuffisance rénale définitive chez le nouveau né par toxicité rénale fœtale, ou encore risques hémorragiques par modification de l'agrégation plaquettaire, sont aussi des conséquences toxiques.  
En dehors de situations obstétricales exceptionnelles, il n'y a aucune justification à prescrire ce type d'antalgiques dangereux au cours de la grossesse. La contre-indication absolue débute dès le sixième mois, même en prise brève.
- Les antalgiques opioïdes faibles : il est préférable de ne pas utiliser la codéine durant le premier trimestre de grossesse pour éviter toute malformation et durant le troisième trimestre en raison du risque de dépression respiratoire et de sevrage chez le nouveau-né. Son utilisation est possible ponctuellement au deuxième trimestre en cas de nécessité absolue. Non tératogène chez l'animal, on préférera le dextropropoxyphène pendant la grossesse, en cas de besoin, en traitement bref, et en respectant les doses préconisées. En effet, il possède au plan respiratoire la plus faible toxicité par rapport aux

autres opioïdes. Son utilisation pendant la grossesse ne pose qu'un problème néonatal, avec risque d'intoxication en cas de prise à proximité de l'accouchement, provoquant la sédation de l'enfant à la naissance.

Concernant les antibiotiques :

- Les pénicillines, et plus précisément l'amoxicilline, franchissent la barrière placentaire. L'innocuité de ces antibiotiques chez l'animal et chez l'homme étant admise, ces molécules peuvent être utilisées pendant la grossesse.
- Les macrolides, au même titre que les pénicillines, présentant une innocuité admise, peuvent être utilisées pendant la grossesse.
- L'association spiramycine-métronidazole : Chez l'animal, le métronidazole ne s'est pas montré tératogène ou fœtotoxique. Les observations de plusieurs centaines de grossesses exposées au métronidazole au cours du premier trimestre n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif particulier. L'étude d'effectifs équivalents de patientes traitées au-delà du premier trimestre ne met pas en évidence d'effet fœtotoxique. En conséquence la grossesse ne présente pas une contre-indication à l'utilisation du métronidazole en cas de nécessité. On évitera simplement par sécurité son utilisation lors du premier trimestre de grossesse.
- La clindamycine et la pristinamycine : En raison de l'absence de données suffisantes et d'études épidémiologiques, leur utilisation pendant la grossesse ne sera envisagée qu'en l'absence d'alternatives thérapeutiques.
- L'association amoxicilline-acide clavulanique : l'acide clavulanique traverse la barrière placentaire mais aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses documentées exposées à l'association amoxicilline-acide clavulanique est insuffisant pour pouvoir exclure tout risque. En conséquence, l'utilisation de l'association amoxicilline-acide clavulanique ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
- Les tétracyclines sont contre-indiquées pendant la grossesse en raison du risque, chez l'enfant, de diminution de la croissance osseuse et de dyschromie accompagnée d'une hypoplasie de l'émail dentaire, irréversible mais ne concernant que les dents de lait ; chez la mère, de dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques et de nécrose pancréatique pendant la grossesse comme chez l'accouchée récente.

### 3.1.3.3. Allaitement

Le problème qui se pose est celui de la conséquence de la prise médicamenteuse en période d'allaitement : non seulement certains médicaments peuvent modifier la lactation, mais leur passage dans le lait maternel peut aussi être toxique pour l'enfant.

Trois facteurs principaux conditionnent l'importance du passage :

- Les facteurs liés à la mère, à savoir la concentration du médicament dans le sang maternel, la composition du lait (variable dans le temps) dont la phase aqueuse favorisera la diffusion passive des substances hydrosolubles et dont la phase lipidique favorisera le passage des substances liposolubles.
- Les facteurs liés aux caractéristiques des médicaments, notamment la concentration du médicament et de ses métabolites dans le lait dépendant de l'importance de sa fraction libre dans le sang maternel ; d'autre part, une ionisation faible, une liposolubilité élevée, un poids moléculaire faible, facilitent le passage de la substance.
- Les facteurs liés au nouveau-né : le rythme, la durée des tétées, et l'intervalle plus ou moins rapproché de l'absorption médicamenteuse par rapport à la tétée. De plus, pH et flore du tube digestif du nourrisson étant différents par rapport à l'adulte, certaines substances y seront mieux absorbées que chez l'adulte. Enfin, les fonctions rénales et hépatiques étant plus ou moins immatures, une accumulation des toxiques dans l'organisme du nouveau-né peut être observée.

Concernant les antalgiques :

- Le paracétamol peut être utilisé à dose thérapeutique.
- L'acide acétylsalicylique est déconseillé en raison du passage dans le lait et du risque d'intoxication de l'enfant.
- Les AINS, comme pour l'aspirine, par mesure de précaution, sont à éviter en cas d'allaitement.
- Les antalgiques opioïdes faibles : le dextropropoxyphène, en raison de son passage dans le lait maternel, et des risques observés d'hypotonie et de pauses respiratoires, est contre-indiqué en cas d'allaitement. L'allaitement contre-indique aussi l'utilisation de codéine en raison des mêmes risques de pauses respiratoires et d'hypotonie.

Concernant les antibiotiques :

- Les pénicillines, et notamment l'amoxicilline, peuvent être utilisées en cas d'allaitement. Mais la prescription doit se faire avec prudence car elles peuvent entraîner chez le nouveau-né une sensibilisation allergique et déséquilibrer la flore intestinale du nourrisson en favorisant une candidose.
- Les macrolides : La spiramycine est déconseillé en raison de son passage non négligeable dans le lait et de l'absence de données. La josamycine passe par contre faiblement dans le lait pouvant donc être utilisée en cas de besoin avec une surveillance régulière. L'érythromycine, en raison de son passage dans le lait et des risques de diarrhées et d'irritabilité chez le nourrisson, convient d'être évitée par mesure de précaution.
- L'association spiramycine-métronidazole : spiramycine et métronidazole passant dans le lait maternel, il faut éviter son administration en période d'allaitement en raison du risque de toxicité neurologique.
- La clindamycine et la pristinamycine : Bien qu'il existe un passage de la pristinamycine dans le lait, l'allaitement est possible, tout en surveillant l'apparition d'éventuelles manifestations d'intolérance chez le nouveau-né (diarrhée, rejet du lait maternel, etc.). Par contre, il est conseillé d'éviter la clindamycine en période d'allaitement.
- L'association amoxicilline-acide clavulanique : son passage dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique ; Mais toute survenue d'une diarrhée, d'une candidose, ou d'une éruption cutanée chez le nourrisson allaité doit faire interrompre l'allaitement.
- Les tétracyclines, les aminosides sont contre-indiquées en cas d'allaitement.

### **3.2. Prescription et terrains physiopathologiques**

Nombreux sont les patients qui, au cours de l'anamnèse chez leur chirurgien dentiste, révèlent être atteints de pathologies diverses, et traités ou non pour celles-ci. La connaissance de ce terrain physiopathologique est indispensable à la bonne pratique de l'odontostomatologie. En effet, l'état pathologique du patient impose des précautions de traitement, à la fois en matière de pratique des soins, mais aussi en matière de prescription médicamenteuse. Antibioprophylaxies, adaptations posologiques, contre-indications, précautions vis-à-vis des interactions médicamenteuses, mais aussi substitutions ou arrêts de traitement (en accord avec le médecin traitant), sont autant de précautions à prendre face aux pathologies et traitements rencontrés.

Notre intérêt dans ce chapitre se portera sur les précautions concernant la prescription des antibiotiques et des antalgiques habituels recommandés en odontostomatologie. L'abord de chaque pathologie aura pour but de définir la maladie, les principaux traitements associés, les précautions à l'égard du risque infectieux, les précautions dans le cadre de la prescription vis-à-vis des interactions et de l'état physiopathologique. Deux problèmes principaux se posent en effet au praticien : « Dois-je établir une antibiothérapie préventive préalable à mon acte face à cet état pathologique ? » « Puis-je prescrire n'importe quel antibiotique ou antalgique face à la pathologie de mon patient et aux traitements médicamenteux qu'il suit ? »



### 3.2.1. Les affections cardiovasculaires

#### 3.2.1.1. Athérosclérose (9,16,18,64,76,78,79)

L'athérosclérose est une affection dont la pathogénie est encore mal connue. Elle touche les artères de gros et moyen calibre, et constitue la cause prédominante de maladie coronaire, d'anévrisme aortique, d'artérite oblitérante des membres inférieurs et d'accidents cérébrovasculaires. Selon l'OMS, l'athérosclérose est une « association variable de remaniements de l'intima des grosses et moyennes artères, consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires, le tout accompagné de modifications de la média ».

Les facteurs de risque sont de types modifiables ou non modifiables :

- Non modifiables : l'âge, le sexe, les antécédents familiaux.
- Modifiables : Les dyslipidémies, l'alimentation riche, la tension artérielle, le tabagisme, le diabète, l'alcool, l'obésité, l'inactivité physique, les facteurs psycho-sociaux, les facteurs thrombogéniques, la contraception et l'œstrogénothérapie substitutive.

Les manifestations cliniques apparaissant après une certaine période asymptomatique sont notamment l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, et les affections thromboemboliques. On peut aussi observer d'autres manifestations telles que des troubles du rythme cardiaque et une insuffisance cardiaque.

Face à ces patients souffrant d'athérosclérose, l'odontologiste devra entre autre, lors de l'interrogatoire médical et de l'anamnèse, identifier précisément la nature athérosclérotique de la pathologie et le traitement médicamenteux suivi par le patient. En cas de doute sur la déclaration du patient concernant la nature de la pathologie ou sur le traitement suivi, le médecin traitant doit être consulté.

#### Précautions dans le cadre de la prescription :

Les médicaments prescrits dans ce type de pathologies peuvent être d'une part, des hypolipémiants tels que la colestyramine, des dérivés des fibrates (clofibrates, bézafibrate, ciprofibrate, fénofibrate, gemfibrozil), des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ou statines (Simvastatine, pravastatine, fluvastatine, cérivastatine, atorvastatine); d'autre part des antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique, la ticlopidine (Ticlid®) exposant les patients à des troubles de l'hémostase.

L'utilisation des antibiotiques et des antalgiques habituels recommandés en odontostomatologie, à l'exception de l'acide acétylsalicylique et des AINS en raison du risque hémorragique de l'interaction avec les antiagrégants, ne présente pas de contre-indications.

### Précautions à l'égard du risque infectieux :

En l'absence d'autres pathologies associées ou sous-jacentes plaçant le patient dans une catégorie à risque, l'antibioprophylaxie n'est pas nécessaire avant un acte invasif qui n'est pas à risque infectieux. Seules les mesures universelles d'hygiène et d'asepsie doivent être respectées.

### **3.2.1.2. Angor ou angine de poitrine (4,9,16,18,64,78,79)**

Cette cardiopathie ischémique résulte d'une réduction en apport d'oxygène au niveau cardiaque. L'athérosclérose des artères coronaires en constitue l'étiologie majeure. L'angine de poitrine ou angor est la manifestation symptomatique d'une ischémie myocardique temporaire, se traduisant par des douleurs paroxystiques siégeant essentiellement au niveau de la poitrine. Elle est déclenchée notamment par l'effort, par tout autre facteur augmentant les besoins en oxygène du myocarde ou diminuant l'apport d'oxygène, et rétrocedent au repos.

Les facteurs de risque se confondent avec ceux de l'athérosclérose, étiologie principale de l'angor.

Face à ces patients souffrant d'angine de poitrine, l'odontologiste devra entre autre, lors de l'interrogatoire médical et de l'anamnèse, prendre connaissance précisément de la nature de la pathologie et du traitement médicamenteux suivi par le patient. En cas de doute sur la déclaration du patient concernant la nature de la pathologie ou sur le traitement suivi, le médecin traitant doit être consulté.

### Précautions dans le cadre de la prescription :

En dehors de l'approche chirurgicale et de la réduction des facteurs de risque, le patient est traité par administration médicamenteuse. Celle-ci est destinée à réduire la demande en oxygène du myocarde ou à en augmenter l'apport. Ce sont notamment des dérivés nitrés, veinodilatateurs et à moindre degré artériodilatateurs, qui en diminuant la pression artérielle et le volume cardiaque réduisent ainsi la demande en oxygène. On trouve notamment la trinitrine.

On trouve aussi des  $\beta$ -bloquants qui réduisent la fréquence cardiaque, la force de contraction du myocarde, et ainsi la demande en oxygène ; ainsi que des antagonistes calciques induisant le relâchement des muscles lisses et la vasodilatation des artères coronaires et périphériques.

L'utilisation des antibiotiques et des antalgiques habituels recommandés en odontostomatologie, ne présente aucune contre-indication. Seuls les narcotiques sont à éviter en raison de leur effet cardiopresseur chez un patient qui peut déjà être en hypotension, fatigué, tachycarde (effets secondaires des traitements médicamenteux).

En cas de traitement adjuvant par anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires, l'acide acétylsalicylique et les AINS, en raison du risque hémorragique, sont alors contre-indiqués. Des précautions d'emploi d'adaptation de posologie de l'anticoagulant peuvent être nécessaires lors de l'interaction du métronidazole avec la warfarine (anticoagulant antivitamine K : AVK). La réduction de l'effet antihypertenseur des  $\beta$ -bloquants lors de la prescription des AINS est à prendre en compte.

Précautions à l'égard du risque infectieux :

En l'absence d'autres pathologies associées ou sous-jacentes plaçant le patient dans une catégorie à risque, l'antibioprophylaxie n'est pas nécessaire avant un acte invasif qui n'est pas à risque infectieux. Seules les mesures universelles d'hygiène et d'asepsie doivent être respectées.

**3.2.1.3. Infarctus du myocarde (16,18,42,64,71,78,79)**

L'infarctus du myocarde résulte d'une ischémie prolongée du myocarde, provoquée dans la plupart des cas par un thrombus coronaire occlusif au niveau du siège d'une sténose athérosclérotique préexistante. Les manifestations cliniques sont principalement la douleur, de radiation et localisation similaires à celles de l'angor.

Les complications résultant de l'infarctus du myocarde peuvent être par exemple des arythmies, une insuffisance cardiaque, une hypotension ou une hypertension, une péricardite. Le tableau clinique d'un patient avec des antécédents d'infarctus du myocarde peut alors se compliquer pour le chirurgien dentiste. Ce dernier devra prendre connaissance du suivi médical de son patient afin de s'assurer que toute complication a été diagnostiquée chez celui-ci. L'interrogatoire médical et l'anamnèse vont lui permettre d'évaluer les risques et les précautions à prendre face à l'état et aux traitements médicamenteux de son patient. En cas de doute sur la déclaration du patient concernant la nature de la pathologie ou sur le traitement suivi, le médecin traitant doit être consulté.

Précautions dans le cadre de la prescription :

Le traitement d'un patient avec des antécédents d'infarctus du myocarde peut comporter les mêmes médicaments que dans le traitement de l'angor, à savoir des dérivés nitrés, des  $\beta$ -bloquants, et des antagonistes calciques. Mais ces patients sont bien souvent en plus sous anticoagulants ou antiagrégants plaquettaire (acide acétylsalicylique, ticlopidine) imposant des précautions à l'égard des troubles de la coagulation et de l'hémostase.

L'utilisation des antibiotiques et des antalgiques habituels recommandés en odontostomatologie, à l'exception, en raison des risques hémorragiques, de l'acide acétylsalicylique et des AINS interagissant avec les anticoagulants et les antiagrégants, ne présente pas de contre-indications.

Des précautions d'emploi d'adaptation de posologie de l'anticoagulant peuvent être nécessaires lors de l'interaction du métronidazole avec la warfarine (AVK). La réduction de l'effet antihypertenseur des  $\beta$ -bloquants lors de la prescription des AINS est à prendre en compte.

Précautions à l'égard du risque infectieux :

Les cardiopathies ischémiques telles que l'angor ou l'infarctus du myocarde ne représentant pas un risque particulier d'endocardite infectieuse, en l'absence d'autres pathologies associées ou sous-jacentes plaçant le patient dans une catégorie à risque, l'antibioprophylaxie n'est pas nécessaire avant un acte invasif qui n'est pas à risque infectieux. Seules les mesures universelles d'hygiène et d'asepsie doivent être respectées.

### **3.2.1.4. Hypertension artérielle (9,16,18,36,37,64,78,79)**

L'hypertension artérielle est une élévation chronique et persistante de la tension artérielle qui, non traitée, est à l'origine, avec d'autres facteurs, de complications cardiovasculaires sévères telles que des hypertrophies myocardiques, des infarctus ou hémorragies intracérébrales, des insuffisances rénales, des athéroscléroses.

On distingue trois types d'hypertension :

- L'hypertension primaire, observée dans 95% des cas, sans cause spécifique pouvant être mise en évidence. Des facteurs de risques génétiques, environnementaux, physiologiques, lié au poids, à l'abus d'alcool, au tabac, à la sédentarité ont été identifiés.
- L'hypertension secondaire relève d'une étiologie identifiée comme par exemple l'insuffisance rénale, la sténose d'une artère rénale, l'hyperaldostéronisme primaire, la coarctation de l'aorte, la grossesse.
- L'hypertension maligne, forme sévère et rare d'hypertension ; c'est une urgence médicale nécessitent un traitement hypotenseur immédiat.

Face à ces patients souffrant d'hypertension, l'odontologiste devra entre autre, lors de l'interrogatoire médical et de l'anamnèse, prendre connaissance précisément de la nature de la pathologie et du traitement médicamenteux suivi par le patient. En cas de doute sur la déclaration du patient concernant la nature de la pathologie ou sur le traitement suivi, le médecin traitant doit être consulté.

#### *Précautions dans le cadre de la prescription :*

En dehors du traitement non pharmacologique consistant à réduire les facteurs de risques, le traitement de l'hypertension doit être associé à une approche médicamenteuse. Les médicaments disponibles, utilisés seuls ou en association, sont des diurétiques, des  $\beta$ -bloquants, des inhibiteurs adrénergiques, des vasodilatateurs, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et de l'angiotensine, des antagonistes calciques.

L'utilisation des antibiotiques et des antalgiques habituels recommandés en odontostomatologie ne présente pas de contre-indications. La réduction de l'effet antihypertenseur des  $\beta$ -bloquants lors de la prescription des AINS est à prendre en compte. Des précautions d'emploi et notamment l'hydratation du patient sont à retenir lors de l'association des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et de l'angiotensine, des diurétiques, avec les AINS.

#### *Précautions à l'égard du risque infectieux :*

En l'absence d'autres pathologies associées ou sous-jacentes plaçant le patient dans une catégorie à risque, l'antibioprophylaxie n'est pas nécessaire avant un acte invasif qui n'est pas à risque infectieux. Seules les mesures universelles d'hygiène et d'asepsie doivent être respectées.

### 3.2.1.5. Troubles du rythme ou arythmies (9,18,43,75,64,78,79)

Les troubles du rythme sont dus à des anomalies de la génération ou de la conduction de l'activité électrique dans le myocarde. Toute pathologie cardiaque peut se compliquer d'un trouble du rythme qui n'est pas systématiquement grave. Les arythmies peuvent être asymptomatiques (découverte en raison d'une modification du pouls) ou symptomatiques traduit par de la fatigue, étourdissement, syncope, angine de poitrine, arrêt cardiaque.

Les troubles du rythme peuvent être classés selon leur siège :

- Les troubles supraventriculaires englobent la tachycardie sinusale (simple accélération du rythme cardiaque normal), l'extrasystole auriculaire (contraction supplémentaire du cœur altérant la succession régulière des battements normaux, d'origine auriculaire ou auriculoventriculaire), la fibrillation auriculaire (dépolarisation anarchique et désynchronisée du myocarde auriculaire entraînant un rythme rapide et désynchronisé) dont les principales complications sont l'insuffisance cardiaque et les accidents thromboemboliques, la tachycardie jonctionnelle (rythme ectopique, rapide et actif, impliquant la jonction auriculoventriculaire).
- Les troubles ventriculaires regroupent la tachycardie ventriculaire (point d'origine ventriculaire), l'extrasystole ventriculaire (contractions cardiaques anormales car prématurées, d'origine ectopique ventriculaire), la fibrillation ventriculaire (perte de toute activité électrique organisée de l'ensemble des ventricules, cause la plus fréquente des morts subites).

Face à ces patients souffrant d'arythmies, l'odontologiste devra entre autre, lors de l'interrogatoire médical et de l'anamnèse, prendre connaissance précisément de la nature de la pathologie et du traitement médicamenteux suivi par le patient. En cas de doute sur la déclaration du patient concernant la nature de la pathologie ou sur le traitement suivi, le médecin traitant doit être consulté.

#### Précautions dans le cadre de la prescription :

Le traitement suivi par le patient est constitué par les antiarythmiques. Ils sont classés selon leurs propriétés électrophysiologiques en quatre classes : la classe 1 est constituée les stabilisants de membrane ; la classe 2 par les  $\beta$ -bloquants ; la classe 3 par l'amiodarone (cordarone) et le sotalol (Sotalex) ; la classe 4 par les inhibiteurs calciques.

L'utilisation des antibiotiques et des antalgiques habituels recommandés en odontostomatologie ne présente pas de contre-indications. La réduction de l'effet antihypertenseur des  $\beta$ -bloquants lors de la prescription des AINS est à prendre en compte.

En cas d'association d'anticoagulants (AVK) ou d'antiagrégants plaquettaires au traitement antiarythmique, notamment utilisée pour prévenir les complications thromboemboliques ou pour traiter une pathologie ischémique sous jacente, l'acide acétylsalicylique et les AINS, en raison du risque hémorragique, sont alors contre-

indiqués. Des précautions d'emploi d'adaptation de posologie de l'anticoagulant peuvent être nécessaires lors de l'interaction du métronidazole avec la warfarine (AVK).

*Précautions à l'égard du risque infectieux :*

En l'absence d'autres pathologies associées ou sous-jacentes plaçant le patient dans une catégorie à risque, l'antibioprophylaxie n'est pas nécessaire avant un acte invasif qui n'est pas à risque infectieux. Seules les mesures universelles d'hygiène et d'asepsie doivent être respectées.

**3.2.1.6. Insuffisance cardiaque (9,11,18,64,78,79)**

L'insuffisance cardiaque peut être définie comme l'incapacité du cœur à pomper suffisamment de sang pour assurer les besoins en oxygène des différents tissus de l'organisme. Elle correspond en fait d'avantage à un syndrome résultant de diverses pathologies affectant la fonction cardiaque.

Son étiologie peut être liée à une diminution de l'activité contractile du myocarde notamment suite à un infarctus du myocarde, liée à une pathologie valvulaire, liée à une hypertension, liée à une cardiomyopathie.

Les symptômes peuvent être : dyspnée d'effort, orthopnée paroxystique nocturne, toux d'effort ou de décubitus, œdème, anorexie. Des signes physiques tels que tachycardie, râle pulmonaire, distension des veines du cou, œdème, ascite, sont aussi observables.

Face à ces patients souffrant d'insuffisance cardiaque, l'odontologiste devra entre autre, lors de l'interrogatoire médical et de l'anamnèse, prendre connaissance précisément de la nature de la pathologie et du traitement médicamenteux suivi par le patient. En cas de doute sur la déclaration du patient concernant la nature de la pathologie ou sur le traitement suivi, le médecin traitant doit être consulté.

*Précautions dans le cadre de la prescription :*

Le traitement suivi par le patient peut être étiologique ou symptomatique. Par exemple, en cas de sténose aortique identifiée comme agent étiologique, le remplacement valvulaire est la thérapie la plus efficace, voire même la transplantation cardiaque pour les cas les plus complexes. En cas d'agent étiologique non identifié, d'impossibilité ou de refus d'intervention chirurgicale, le traitement symptomatique pourra comporter sédatifs et sulfate de morphine (anxiolytique et veinodilatateur), glycosides ou catécholamines (augmentant l'activité contractile du myocarde), vasodilatateurs, diurétiques, ainsi que des composés traitant les éventuels facteurs aggravants.

L'utilisation des antibiotiques et des antalgiques habituels recommandés en odontostomatologie ne présente pas de contre-indications.

En cas d'association d'anticoagulants (AVK) ou d'antiagrégants plaquettaires, l'acide acétylsalicylique et les AINS, en raison du risque hémorragique, sont alors contre-indiqués. Des précautions d'emploi d'adaptation de posologie de l'anticoagulant peuvent être nécessaires lors de l'interaction du métronidazole avec la warfarine (AVK). L'association d'analgésiques morphiniques avec les

anxiolytiques ou d'autres morphiniques est contre-indiquée en raison du risque de surdosage.

*Précautions à l'égard du risque infectieux :*

En l'absence d'autres pathologies associées ou sous-jacentes plaçant le patient dans une catégorie à risque, l'antibioprophylaxie n'est pas nécessaire avant un acte invasif qui n'est pas à risque infectieux. Seules les mesures universelles d'hygiène et d'asepsie doivent être respectées.

**3.2.1.7. Pathologies cardiaques à risque d'endocardite infectieuse**  
**(1,9,13,18,35,64,73,78,79,80)**

L'endocardite infectieuse est une infection de l'endocarde produite par une bactériémie transitoire liée notamment aux actes invasifs sur les voies aérodigestives et particulièrement buccodentaires. Le profil épidémiologique de cette maladie est sans cesse en évolution si bien qu'un certain nombre de points considérés autrefois comme acquis sont aujourd'hui remis en question. C'est notamment le cas avec le dogme oslérien selon lequel l'endocardite bactérienne se développe toujours sur une valve préalablement lésée. En effet, un pourcentage croissant d'endocardites infectieuses se développe chez des sujets n'ayant pas de valvulopathies connues. De plus, l'intérêt de l'antibioprophylaxie est actuellement controversé d'une part, parce que la cardiopathie prédisposante est méconnue avant la survenue d'une endocardite infectieuse dans plus d'un tiers des cas et, d'autre part, parce que les bactériémies à l'origine des endocardites infectieuses sont le plus souvent spontanées et non liées à des gestes invasifs. Cependant, les données épidémiologiques actuellement disponibles continuent de plaider en faveur d'une prévention ciblée.

Compte tenu de la gravité de l'endocardite infectieuse et du taux de mortalité important qui lui est associé, le chirurgien dentiste doit savoir identifier ces patients à risque et appliquer les mesures prophylactiques.

*Précautions dans le cadre de la prescription :*

Les précautions à prendre sont fonction des médications administrées au patient pour traiter les manifestations ou les conséquences associées à la pathologie qui les expose à l'endocardite infectieuse. Le plus souvent, il s'agit de diurétiques, d'agents anti-arythmiques, de digitaliques et d'anticoagulants.

L'utilisation des antibiotiques et des antalgiques habituels recommandés en odontostomatologie ne présente pas de contre-indications.

En cas d'association d'anticoagulants (AVK) ou d'antiagrégants plaquettaires, l'acide acétylsalicylique et les AINS, en raison du risque hémorragique, sont alors contre-indiqués. Des précautions d'emploi d'adaptation de posologie de l'anticoagulant peuvent être nécessaires lors de l'interaction du métronidazole avec la warfarine (AVK).

*Précautions à l'égard du risque infectieux :*

Comme nous l'avons étudié dans le paragraphe 1.3.1 « Notion de sujet à risque d'infection », la Conférence de Consensus de la Société de Pathologie Infectieuse

de Langue Française de 1992, ainsi que diverses recommandations dont celles de l'American Heart Association en 1997, puis les dernières mises à jour de 2002 ont permis de définir une classification des cardiopathies en fonction du risque (« à haut risque » et « à risque moins élevé ») (Document 12) et les modalités de prévention de l'endocardite infectieuse.

Document 12 :

Cardiopathies à haut risque	Prothèses valvulaires Antécédents d'endocardite infectieuse Cardiopathies congénitales cyanogènes Dérivations chirurgicales (pulmonaires systémiques)
Cardiopathies à risque modéré	Autres cardiopathies congénitales (cardiopathes non cyanogènes sauf communication interauriculaire) Valvulopathies : insuffisance, rétrécissement et prolapsus de toutes insuffisance mitrale Dysfonctions valvulaires acquises Prolapsus de la valve mitrale avec insuffisance mitrale et/ou épaissement valvulaire Cardiomyopathie hypertrophique obstructive

**Cardiopathies à risque d'endocardite infectieuse**  
 (Document issu des recommandations de l'AFSSAPS)

Les sujets sans risque d'infection reconnu sont :

- La communication interauriculaire.
- Le prolapsus valvulaire mitral à valves fines sans souffle.
- Le souffle fonctionnel.
- Les porteurs de stimulateur cardiaque.
- Les porteurs de défibrillateur implantable.
- Les patients opérés de pontage coronaire, de shunt gauche-droit sans communication résiduelle, depuis plus de 6 mois.
- Les calcifications de l'anneau mitral.
- Les cardiopathies ischémiques, hypertensives ou dilatées.
- La maladie de Kawasaki sans dysfonction valvulaire.
- La polyarthrite rhumatoïde sans dysfonction valvulaire.
- La cardiologie interventionnelle (valvuloplastie percutanée, prothèses endocoronaires, etc.).
- Les affections vasculaires périphériques.

1.3.3.1 « Indications d'antibioprophylaxie » et « Traitements prophylactiques des risques d'endocardites infectieuses lors d'actes dentaires à risque » ont été préalablement traités dans le paragraphe 1.3.3 « Antibiothérapie prophylactique ».



### **3.2.2. Les affections de prothèses articulaires** **(1,30,31,44,47,65,74)**

Comme nous l'avons évoqué dans le paragraphe 1.3.1.3.2 « Sujets à risque d'infection sur prothèses articulaires », les recommandations de l'AFSSAPS incluent, dans les patients à risque d'infection à distance, les patients porteurs de prothèses articulaires présentant un système immunitaire déprimé, ou qui souffre de diabète de type 1, de malnutrition, d'hémophilie.

Sont également à risque les patients porteurs d'une prothèse articulaire depuis moins de 2 ans et ceux qui ont un antécédent d'infection sur prothèse.

Selon l'AFSSAPS, le protocole de prophylaxie antibiotique serait le même que celui utilisé pour la prévention de l'endocardite infectieuse.

L'indication d'antibioprophylaxie est en effet très controversée : Thyne et Ferguson : « Antibiotic prophylaxis during dental treatment in patients with prosthetic joints » (1991), ainsi que Jaspers et Little : « Prophylactic antibiotic coverage in patients with total arthroplasty » (1985), indiquent que les soins dentaires impliquent une bactériémie évidente et que la prophylaxie pourrait être celle proposée dans l'endocardite infectieuse.

Par contre, d'autres auteurs comme Uyemura : « antibiotic prophylaxis for medical and dental procedures » (1995), ou encore Wahl : « Clinical issues in the prevention of dental-induced endocarditis and prosthetic joint infection » (1994) ; « Myths of dental-induced prosthetics joint infections » (1995), s'oppose à ces recommandations et parlent de mythes.

De plus, certains ouvrages, comme le Tirésias (éditions 1998 volume 1) : Prévention des Infections en Chirurgie orthopédique et Traumatologique, recommandent une antibioprophylaxie dirigée contre les streptocoques et les staphylocoques. La pénicilline et l'amoxicilline ne seraient donc pas indiquées. L'antibioprophylaxie proposée est :

- Céphalexine (Keforal®) : 1 ou 2 grammes 1 heure avant le geste dentaire et 1 gramme 6 heures plus tard.
- Clindamycine (Dalacine®) : 600mg 1 heure avant et 600 mg 6 heures après le geste.
- Erythromycine (Erythrocline®) : 500mg 1 heure avant et 500 mg 6 heures après le geste.

De futures études seront nécessaires pour confirmer ou infirmer l'efficacité de l'antibioprophylaxie.

### 3.2.3. Les affections endocriniennes

#### 3.2.3.1. Le diabète (2,13,18,41,56,58,64,72,73,77,78,79)

Le diabète est un des désordres endocriniens les plus communs. Il est caractérisé par une hyperglycémie et d'autres modifications métaboliques qui résultent d'une activité inadéquate de l'insuline au sein de l'organisme. On peut en fait le considérer comme un syndrome associant anomalies métaboliques, affections de la microvasculature, et des vaisseaux important, neuropathies.

L'absence d'insuline ou son inactivité se traduit par une accumulation de glucose dans les tissus et le sang, par une augmentation de la production hépatique de glucose et une diminution de l'utilisation du glucose périphérique, par une augmentation des lipides et des acides gras sanguins, par une diminution des acides aminés. De plus, d'autres hormones comme le glucagon, l'adrénaline et le cortisol (élevés en période de stress ou dans les diabètes peu contrôlés), contribuent à l'hyperglycémie.

On peut distinguer 3 types de diabète :

- Diabète de type 1 : il s'agit du diabète insulino-dépendant, plus fréquent chez l'enfant et l'adulte jeune. L'injection d'insuline hypoglycémisante est nécessaire au contrôle du glucose sanguin.
- Diabète de type 2 : il s'agit d'un diabète non insulino-dépendant, affectant en général des sujets de 40-50 ans, avec un poids excessif nécessitant un apport accru d'insuline que leur pancréas déficient n'arrive pas à fournir.
- Diabète de type 3 : il s'agit des autres formes de diabète, plus rare, secondaires à des causes identifiables comme des affections du pancréas, des syndromes génétiques spécifiques, des manifestations d'origine hormonales ou médicamenteuse, sans oublier le diabète transitoire durant une grossesse

L'odontologiste, face au patient diabétique, devra entre autre, lors de l'interrogatoire médical et de l'anamnèse, prendre connaissance précisément des caractéristiques de la pathologie, de ses complications, du suivi du patient, et de son traitement médicamenteux. En cas de doute sur la déclaration du patient concernant la nature de la pathologie, le suivi du patient ou le traitement prescrit, le médecin traitant doit être consulté.

La prescription chez le patient diabétique doit se faire avec prise en compte de tous les facteurs associés au diabète, à savoir le risque infectieux, les complications contre-indiquant ou pouvant nécessiter une adaptation de la prescription, les traitements associés au diabète et à ses complications.

#### Précautions à l'égard du risque infectieux :

Le patient diabétique non contrôlé ou mal contrôlé est exposé au risque infectieux et au retard de cicatrisation. En effet, trois facteurs principaux y contribuent : l'hyperglycémie qui réduit la fonction phagocytaire des granulocytes et peut

favoriser la croissance de certains micro-organismes ; la céto-acidose qui retarde la migration des granulocytes et affecte aussi la phagocytose ; les modifications de la paroi des vaisseaux qui réduit le flux sanguin, la tension en oxygène et la mobilisation des granulocytes.

Ainsi, chez un patient diabétique présentant un foyer infectieux ou, si son diabète est non contrôlé ou mal contrôlé et que des soins urgents sont nécessaires, une prophylaxie anti-infectieuse sera pratiquée. Par contre, un patient bien contrôlé et ne présentant pas de foyer infectieux ne nécessite pas cette prophylaxie.

De même, un patient avec un diabète peu ou pas contrôlé a de grand risque de développer une infection post-opératoire, celle-ci pouvant affecter encore plus le contrôle glycémique et les capacités de guérison de l'organisme. Ainsi, une couverture antibiotique peut être nécessaire de manière à favoriser la cicatrisation et éviter l'infection.

#### Précaution à l'égard des complications associées :

Les complications associées au diabète peuvent être d'ordre aiguë ou chronique.

Les complications aiguës nécessitent un traitement rapide ; il peut s'agir :

- Du diabète céto-acidosique, se manifestant chez les diabétiques insulino-dépendants, et qui peut apparaître en quelques heures. Tous les événements diminuant la disponibilité de l'insuline ou à l'origine d'un stress constituent un facteur précipitant (oubli de la prise d'insuline, stress, infection). Ces patients présentent une respiration rapide et profonde, une odeur d'acétone, une peau sèche, et des troubles de la conscience.
- Du coma hyperosmolaire, retrouvé plutôt chez les patients âgés présentant un diabète de type 2. Il résulte d'une augmentation de l'hyperglycémie précipitée par l'infection, par une ingestion importante de glucose ou par l'omission de la prise d'insuline. Sans compensation adéquate, on observe une déshydratation et un déclin progressif de l'état mental.
- Du coma hypoglycémique : chez le patient insulino-dépendant, l'étiologie est souvent un dosage excessif d'insuline, un retard dans la prise alimentaire, ou une activité physique excessive. Il se traduit par une tachycardie, sédation, tremblement, palpitations.

Les complications chroniques du diabète peuvent nécessiter la prise de précautions concernant les prescriptions habituellement autorisées chez le diabétique :

- Les désordres vasculaires favorisant la dénutrition des tissus et une moins bonne défense locale contre l'infection.
- Les neuropathies périphériques et végétatives expliquant l'apparition de plaies des pieds, de paralysie gastrique avec reflux oesophagien, d'infections urinaires récidivantes et d'oesophagites.
- Les néphropathies.

- L'artériosclérose dont le risque est nettement augmentée par le diabète.

Ainsi, les complications chroniques du diabète impose au praticien de prendre les précautions qui sont spécifiques à ces pathologies et vis-à-vis des prescriptions associées pouvant générer des interactions médicamenteuses. L'insuffisance rénale peut par exemple nécessiter une adaptation de posologie des prescriptions ou en interdire certaines. L'interrogatoire médical et l'anamnèse justifient ainsi leur caractère indispensable.

#### Précautions dans le cadre de la prescription :

Comme nous l'avons déjà précisé, le traitement du patient peut comprendre les thérapeutiques antidiabétiques mais aussi des thérapeutiques traitant les complications et pathologies associées au diabète.

Les antidiabétiques rencontrés sont : insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants. L'utilisation des antibiotiques et des antalgiques habituels recommandés en odontostomatologie ne présente pas de contre-indications. Seul l'acide acétylsalicylique sera à éviter en raison de ses interférences avec les hypoglycémiants oraux et l'insuline (majoration de l'effet hypoglycémiant).

En cas d'association d'anticoagulants (AVK) ou d'antiagrégants plaquettaires justifiée par une pathologie cardiovasculaire associée, l'acide acétylsalicylique et les AINS, en raison du risque hémorragique, sont alors contre-indiqués. Des précautions d'emploi d'adaptation de posologie de l'anticoagulant peuvent être nécessaire lors de l'interaction du métronidazole avec la warfarine (AVK).

En cas de néphropathie diabétique, les précautions de prescriptions suivront les règles de celles exposées en cas d'affections rénales.

#### **3.2.3.2. Désordres surrénaliens et corticothérapie (18,38,53,64,78,79)**

La surrénale est une glande endocrine dont la médulla sécrète l'adrénaline et la noradrénaline, et dont le cortex produit trois classes d'hormones :

- Les glycocorticoïdes (principalement le cortisol) intervenant d'une part dans le métabolisme des carbohydrates, des graisses, et des protéines ; et d'autre part dans la suppression de l'inflammation.
- Les minéralocorticoïdes (principalement l'aldostérone) intervenant dans la balance sodium-potassium.
- Les hormones sexuelles intervenant dans la maturation sexuelle.

La régulation de la sécrétion de ces différentes hormones est sous le contrôle de nombreux facteurs. Les désordres surrénaliens peuvent résulter soit d'une infection intrinsèque aux surrénales, soit de pathologies affectant les facteurs de régulation de la fonction surrénalienne.

Sans rentrer dans les détails physiopathologiques, il peut être intéressant de connaître quelques pathologies que l'on peut rencontrer et les traitements principaux qui y sont associés :

- la maladie de Cushing : elle est due à un adénome antéhypophysaire sécrétant un excès d'ACTH, celui-ci provoquant une hyperplasie surrénalienne et une hypersécrétion de cortisol. Les manifestations cliniques sont par exemple une accumulation de graisse au niveau de la face, du cou, et du tronc, une hypertension, du diabète, de l'ostéoporose. Le traitement repose sur la chirurgie associée à l'apport de cortisol exogène et sur la prescription de drogue bloquant la production de stéroïdes.
- La maladie d'Addison ou insuffisance surrénalienne primaire : d'origine atrophique, infectieuse, iatrogène, elle se caractérise par un déficit en cortisol et en aldostérone. Les conséquences sont par exemple une hyperpigmentation de la peau, une hypotension, des manifestations gastro-intestinales, une hypoglycémie, une altération de l'état mental. L'insuffisance en corticoïdes rend le patient vulnérable au stress lié à l'infection, la chirurgie. La déficience en aldostérone entraîne une rétention de potassium et une perte sodique, origine d'hypovolémie, d'hypertension. Le traitement consiste en l'apport de glucocorticoïdes.
- Aldostéronisme primaire : c'est une production excessive d'aldostérone habituellement causée par un petit adénome. Cela se manifeste sur le plan clinique par une élévation de la tension artérielle, par une hypokaliémie (à l'origine de paresthésies), par une tétanie et une fatigue musculaire. Les cas les plus sévères présentent une polyurie et une alcalose métabolique. Le traitement médical par la spironolactone, qui inhibe les effets de l'aldostérone, corrige l'hypokaliémie et souvent l'hypertension.

L'odontologiste, face à ces patients souffrant de désordres surrénaliens, devra entre autre, lors de l'interrogatoire médical et de l'anamnèse, prendre connaissance précisément des caractéristiques de la pathologie, de ses complications, du suivi du patient, et de son traitement médicamenteux. Pour de telles pathologies, le médecin traitant doit être consulté afin de convenir du protocole d'intervention en fonction de l'état du patient.

Précautions dans le cadre de la prescription :

Les patients présentant des hypofonctionnements surrénaliens sont traités par corticothérapie chronique. L'utilisation des antibiotiques et des antalgiques habituels recommandés en odontostomatologie ne présente pas de contre-indications. Seule l'association de l'acide acétylsalicylique avec les corticoïdes peut nécessiter des précautions d'emploi en raison de la possibilité de diminution de la concentration d'aspirine et de la possible augmentation des effets ulcérogènes.

L'usage des corticoïdes n'est pas limité au traitement de l'insuffisance surrénalienne. Ils sont aussi utilisés dans le traitement de nombreuses maladies dermatologiques et auto-immunes.

### Précautions à l'égard du risque infectieux :

Les patients sous corticothérapie chronique ou qui ont été exposés plus d'une semaine durant les 12 derniers mois, sont sujets à une insuffisance adrénalienne ne leur permettant pas de faire face au stress associé aux soins. Ainsi, après consultation du médecin traitant destinée à définir les besoins du patient, une prescription complémentaire sera envisagée. Or, en raison des effets immunosuppresseurs des corticoïdes et donc de la susceptibilité du patient à l'infection, une prophylaxie anti-infectieuse est recommandée chez le patient sous corticoïdes.

### **3.2.3.3. Désordres thyroïdiens (18,59,64,78,79)**

La thyroïde est une glande endocrine qui sécrète trois types d'hormones que sont la thyroxine, la triiodothyronine et la calcitonine.

La thyroxine et la triiodothyronine interviennent dans la croissance, la régulation du métabolisme protéique et glucidique et la potentialisation d'autres hormones telles que les catécholamines. La calcitonine est sécrétée en réponse d'une élévation du calcium sérique en interférant sur le tissu osseux et le rein.

L'hypothyroïdie, caractérisée par une insuffisance d'hormones thyroïdiennes, peut être primaire, ayant pour origine une irradiation de la glande thyroïdienne, ou une exérèse chirurgicale, ou un apport excessif de médicaments antithyroïdiennes, ou encore plus fréquemment une infiltration lymphocytaire auto-immune chronique ou aiguë ; ou elle peut être secondaire. Fatigue, léthargie, perte de sommeil, menstruations irrégulières, ralentissement de la parole et de la pensée, gain de poids, constipation, et parfois œdème, sont les manifestations de l'hypothyroïdie. Les systèmes cardiovasculaire (péricardite, bradycardie, angor), respiratoire (hypoventilation), digestifs, nerveux, sanguins (anémie normocytaire) sont affectés.

Le traitement de l'hypothyroïdisme repose sur l'administration de triiodothyronine ou de thyroxine.

L'hyperthyroïdie est caractérisée par un excès de thyroxine et de triiodothyronine sérique. La cause la plus fréquente est la maladie de Basedow (goitre toxique diffus) d'origine auto-immune. Les manifestations sont, entre autres, métaboliques (perte de poids, sudation et intolérance à la chaleur), cardiovasculaire (tachycardie sinusienne, arythmie, insuffisance cardiaque), gastro-intestinale (diarrhée), dermatologique, musculaire (fatigue, affaiblissement) et ophtalmologique.

Le traitement du goitre diffus toxique (principale cause) repose du point de vue prescription sur l'administration d'anti-thyroïdien (méthimazole, propylthiouracile), de  $\beta$ -bloquants, et d'iode <sup>131</sup> radiomarquée.

L'exacerbation de l'hyperthyroïdie est traitée, entre autres, par des corticostéroïdes.

L'odontologiste, face au patient souffrant de désordres thyroïdiens, devra entre autre, lors de l'interrogatoire médical et de l'anamnèse, prendre connaissance précisément des caractéristiques de la pathologie, de ses complications, du suivi du patient, et de son traitement médicamenteux. Pour de telles pathologies, le

médecin traitant doit être consulté afin de convenir du protocole d'intervention en fonction de l'état du patient.

*Précautions dans le cadre de la prescription :*

L'utilisation des antibiotiques et des antalgiques habituels recommandés en odontostomatologie ne présente pas de contre-indications. Les analgésiques opioïdes doivent être évités chez le patient hypothyroïdien en raison de leurs effets dépresseurs sur la ventilation. La réduction de l'effet antihypertenseur des  $\beta$ -bloquants lors de la prescription des AINS est à prendre en compte. Lorsque le patient est sous corticoïdes, la prescription d'acide acétylsalicylique impose des précautions d'emploi en raison de la possibilité de diminution de la concentration d'aspirine et de la possible augmentation des effets ulcérogènes.

Les complications associées aux désordres thyroïdiens doivent être en plus prises en compte, celle-ci pouvant imposer des contre-indications ou des adaptations de prescription (complications rénales par exemple).

*Précautions à l'égard du risque infectieux :*

En raison de l'incidence de l'infection tout particulièrement chez le patient hyperthyroïdien par son rôle précipitant dans la crise thyrotoxique, il convient d'être très vigilant à l'égard de l'infection. Une antibiothérapie agressive sera prescrite en cas d'infection et une antibioprofylaxie sera réalisée lors des actes chirurgicaux y compris chez le patient bien contrôlé.

### **3.2.4. Les affections rénales** **(13,18,25,32,39,56,58,64,73,78,79)**

Le rein assure de nombreuses fonctions au sein de l'organisme notamment le maintien de l'homéostasie (régulation du milieu intérieur, de la pression osmotique, de la composition électrolytique, de l'équilibre acido-basique, de la tension artérielle) ; une participation au métabolisme glucidique, lipidique, et protéique ; une fonction excrétrice endocrinienne régulatrice de la tension artérielle (système rénine angiotensine, prostaglandine) et intervenant dans la synthèse des hématies (érythropoïétine) ; et enfin une fonction métabolique et excrétrice des médicaments et des hormones.

Les pathologies rénales, quelles que soit leurs origines, ont pour complication commune l'insuffisance rénale chronique. Celle-ci est définie par l'altération progressive et irréversible des fonctions excrétrices (diminution progressive du débit de filtration glomérulaire (DFG) : abaissement de la clairance de la créatinine) et endocrines du rein, de la régulation homéostasique.

On peut décrire plusieurs stades dans ce phénomène altératif progressif :

- Diminution de la fonction rénale : la seule manifestation est une diminution de la clairance de la créatinine. L'homéostasie est encore assurée par un surcroît d'activité des néphrons encore fonctionnels.
- Insuffisance rénale : En plus d'une diminution de la clairance de la créatinine, l'homéostasie n'est plus maintenue ; on observe une accumulation de métabolites azotés dans le sang et une anémie modérée.
- Atteinte rénale : Azotémie, acidose métabolique, hypocalcémie, hyperphosphatémie, sont issues des destructions tissulaires.
- Syndrome urémique : Il s'agit d'un ensemble de signes et symptômes résultant d'une rétention et d'une accumulation des produits d'excrétion (urée, acide urique, composés guanidiques, phénols...), d'une diminution des fonctions endocrines et métaboliques du rein.

Associées à ces altérations liées à une fonction rénale défaillante, il existe des complications multiples et touchant de nombreux systèmes : des manifestations cardiovasculaires (hypertension artérielle et insuffisance cardiaque, cardiopathie urémique, péricardite urémique), des manifestations neurologiques (œdème cérébral, accidents cérébrovasculaires ou troubles électrolytiques), des manifestations digestives et nutritionnelles (anorexie, nausées, vomissements matinaux), des manifestations hématologiques (anémie, anomalies leucocytaires, troubles hémostatiques), des manifestations osseuses (ostéomalacie, calcifications métastatiques), des manifestations cutanées (prurit). Insulinorésistance, hypothermie, dysthyroïdie, dyslipidémie athérogène, constituent d'autres complications.



Les thérapeutiques principales mises en œuvre chez l'insuffisant rénal, en fonction de la sévérité de l'atteinte, sont :

- Un traitement diététique avec principalement une restriction protidique.
- Des prescriptions médicamenteuses visant à traiter les désordres et complications liés au dysfonctionnement rénal, ou à en prévenir l'apparition (contrôle de l'hypertension artérielle, traitement des troubles du métabolisme phosphocalcique).
- La dialyse : Il s'agit d'une épuration extrarénale qui se substitue au traitement quand l'atteinte rénale atteint un stade terminal (5% de la fonction rénale globale restante : clairance de créatinine  $< 15\%$ ). On distingue deux types de dialyse : l'hémodialyse, nécessitant un accès vasculaire, qui consiste à mettre 3 fois par semaine le sang du malade en contact avec un dialysat par l'intermédiaire d'une membrane semi-perméable ; la dialyse péritonéale qui utilise le péritoine comme membrane filtrante et un dialysat stérile par un cathéter placé à demeure dans l'abdomen.
- La transplantation rénale : Depuis de nombreuses années, elle est couramment utilisée dans le traitement de l'insuffisance rénale terminale. Elle prend une place de plus en plus importante dans les solutions thérapeutiques de part la qualité de vie supérieure et le coût moindre qu'elle offre. Cependant, le problème persistant est le nombre de patients inscrits sur les listes d'attente de greffe rénale bien supérieur aux reins implantables disponibles.

Le degré d'insuffisance rénale peut être évalué par la détermination de la clairance de la créatinine. En effet, la réduction de la filtration glomérulaire entraîne, pour les substances principalement éliminées par cette fonction rénale, une élévation de leur concentration plasmatique ; la créatinine est un bon indicateur de cette fonction épuratrice.

Ainsi, on peut définir trois catégories de patient à partir de la clairance de la créatinine, et en fonction desquels les adaptations de prescription pourront varier :

- Les patients dont la fonction rénale ne nécessite pas d'adaptation : clairance de créatinine supérieure à 50 ml/min ( $Cl_{cr} > 50$ ).
- Les patients insuffisants rénaux modérés : clairance de la créatinine comprise entre 10 ml/min et 50 ml/min ( $50 > Cl_{cr} > 10$ ).
- Les patients insuffisants rénaux sévères : clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min ( $Cl_{cr} < 10$ ).

Précautions dans le cadre de la prescription :

Tous les médicaments néphrotoxiques ou interférant sur la fonction rénale doivent être exclus de la prescription.

Les médicaments dont l'élimination rénale est importante sont prescrits après adaptation à la fonction rénale. Cette adaptation peut se faire selon 2 techniques :

- Adaptation posologique par réduction de la dose : la demi-vie du médicament étant connue pour le degré d'insuffisance rénale du patient, il faut diviser la dose normale ( $D_N$ ) par le rapport entre la demi-vie normale ( $T_{1/2N}$ ) et la demi-vie chez l'insuffisant rénal ( $T_{1/2IRT}$ ) :  $D_{IRT} = D_N / (T_{1/2N} / T_{1/2IRT})$ .
- Adaptation posologique par augmentation de l'intervalle d'administration : il faut multiplier l'intervalle normal ( $I_N$ ) par le même ratio que précédemment :  $I = I_N \times T_{1/2N} / T_{1/2IRT}$ .

Ces deux protocoles doivent tout de même prendre en compte les propriétés pharmacocinétiques de chaque médicament et les particularités physiopathologiques de chaque patient.

Le choix de la méthode d'adaptation posologique est effectué en fonction du médicament. Pour les médicaments dont l'effet thérapeutique est essentiellement lié à une concentration plasmatique stable, la réduction de la dose est préférable ; en revanche, pour les médicaments dont l'efficacité thérapeutique dépend du pic plasmatique atteint, comme les antibiotiques, la méthode qui conserve la dose administrée en augmentant l'intervalle d'administration est indiquée. Chacune de ces techniques conduit à la même concentration à l'équilibre.

Mais le choix repose aussi sur la demi-vie du médicament. Si la demi-vie est courte chez le sujet normal, il est préférable de modifier la dose sans changer l'intervalle, évitant ainsi d'avoir une longue période de temps avec une concentration plasmatique inférieure à la concentration efficace (exemple pour les pénicillines). Pour les médicaments ayant une demi-vie plus longue, il convient d'adapter l'intervalle sans modifier la dose.

L'adaptation posologique par diminution des doses se fait selon un protocole particulier : la première dose, ou dose initiale, est identique ou légèrement diminuée par rapport à la dose administrée au sujet normorénal ; ceci afin d'atteindre une concentration efficace dans un délai raisonnable. Puis les doses d'entretien sont adaptées par réduction de dose et/ou par espacement des intervalles d'administration de manière à éviter la toxicité mais à obtenir tout de même des taux efficaces.

Le document 13 indique les adaptations de prescription auxquelles l'odontologiste peut être confronté face à l'insuffisance rénale.

## Document 13 :

<u>Médicaments</u>	<u>Patient sain : dose usuelle</u>	<u>Insuffisant rénal modéré</u>	<u>Insuffisant rénal sévère</u>
<b><u>Antibiotiques</u></b>			
Amoxicilline	1 à 2 g par jour en 2 ou 3 prises.	Dose initiale (Do) d'1 g puis Do/2 toutes les 12 heures.	Dose initiale (Do) d'1 g puis Do/2 toutes les 24 heures.
Amoxicilline + acide clavulanique	2 g par jour en 2 prises.	Dose initiale (Do) d'1 g puis Do/2 toutes les 12 heures.	Dose initiale (Do) d'1 g puis Do/2 toutes les 24 heures.
Spiramycine	6 à 9 M UI par jour, en 2 ou 3 prises.	inchangé	inchangé
Spiramycine + métronidazole	3 à 4,5 M UI de spiramycine et 500 à 750 mg de métronidazole par jour, en 2 ou 3 prises.	inchangé	inchangé
Clindamycine	600 à 1200 mg par jour en 3 ou 4 prises.	Recommandation d'adaptation en fonction du taux sérique régulièrement dosé.	A éviter
Pristinamycine		inchangé	inchangé
<b><u>Antalgiques</u></b>			
Acide acétylsalicylique	Maximum 3 g par jour, prise toutes les 4 heures.	Prise espacée toutes les 6 à 8 heures.	A éviter
Paracétamol	Maximum 3 g par jour, prise toutes les 4 à 6 heures.	Prise toutes les 8 heures.	Diminuer la dose par 2 et espacer les prises toutes les 8 heures minimum.
Ibuprofène	200 à 400 mg par prise à renouveler toutes les 6 heures, sans dépasser 1200 mg par jour.	Espacer les prises toutes les 12 heures.	Contre-indiqué
Codéine associée au paracétamol	20 mg de codéine + 400 mg de paracétamol toutes les 4 heures.	Prises toutes les 8 heures.	A éviter
Dextropropoxyphène associé au paracétamol	30 mg de dextropropoxyphène + 400 mg de codéine toutes les 4 heures.	Prises toutes les 8 heures.	Contre-indiqué

**Adaptation des prescriptions habituellement utilisées par l'odontologiste chez l'insuffisant rénal**

(Document adapté à partir de 25)

D'autres part, il convient, chez les patients dialysés, d'éviter la prescription de l'acide acétylsalicylique et des AINS, en raison du risque hémorragique lié au traitement anticoagulants associé à la dialyse, et en raison de la possible modification du métabolisme rénale. Toujours chez le patient dialysé, il faudra convenir avec le médecin traitant des doses supplémentaires, notamment d'antibiotiques, à administrer en fonction de la dialyse ; en effet, la dialyse, filtrant aussi certaines molécules antibiotiques, diminue ainsi leur concentration sérique et donc leur effet.

Chez les patients greffés, la fonction rénale est restaurée donc, si la clairance de la créatinine est normale, les adaptations posologiques de prescription ne sont plus nécessaires. Seules vont subsister en matière d'adaptation de prescription les précautions à l'égard des traitements suivis par le patient ; notamment par exemple l'utilisation de pristinamycine nécessite des adaptation particulière du traitement immunosuppresseur par cyclosporine.

Enfin, il sera nécessaire de prendre contact avec le médecin traitant pour convenir du protocole à suivre, d'autant plus que le patient est dialysé et présente un état multipathologique et plurimédicamenteux. Les précautions à l'égard des pathologies et traitements associés doivent faire l'objet d'une attention particulière.

#### Précautions à l'égard du risque infectieux :

Des anomalies leucocytaires observées chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique contribuent aux troubles des défenses immunitaires : immunité cellulaire et tumorale sont perturbées.

Les patients greffés rénaux suivent un traitement immunosuppresseur favorisant les infections.

Le risque d'endocardite infectieuse est également augmenté chez l'insuffisant rénal.

Il s'avère donc nécessaire de mettre en place une antibioprofylaxie dont le choix et les modalités de prescription seront décidés en accord avec le médecin traitant du patient.

Les complications post opératoires seront traitées par une antibiothérapie agressive.

### **3.2.5. Les affections gastro-intestinales**

#### **3.2.5.1. Atteintes hépatiques et insuffisance hépatique** (13,17,18,26,29,56,58,64,73,78,79)

Le foie exerce de nombreuses fonctions au sein de l'organisme : il intervient dans le métabolisme glucidique (glycogénosynthèse et glycogénolyse), protidique (synthèse d'albumine, de globulines, de facteurs de coagulation, néoglucogénèse), et lipidique (transformation des lipides alimentaires, synthèse des phospholipides, des triglycérides et du cholestérol) ; il assure également des fonctions de stockage (glycogène et protéines), de détoxification (filtre), et de sécrétion (bile et acides biliaires), de contrôle hormonal.

Les altérations du foie peuvent être à l'origine d'une insuffisance hépatique, cause d'une perturbation du métabolisme des médicaments et de risques d'intoxication, et de risques infectieux. Les atteintes hépatiques rencontrées sont principalement dues à une cirrhose hépatique, une hépatite virale, ou encore une tumeur hépatique.

La cirrhose hépatique est une affection chronique irréversible, caractérisée par une fibrose et une nécrose altérant les fonctions métaboliques et excrétoires du foie. La cirrhose d'origine alcoolique est la plus courante. Elle est causée par l'abus d'alcool, et affecte essentiellement le sujet d'âge moyen et le sujet âgé.

Son diagnostic repose sur les manifestations cliniques et les examens de laboratoires (examen de l'hémostase, dosage de l'albumine plasmatique, de la bilirubine, des transaminases et des phosphatases alcalines).

Les manifestations cliniques sont le reflet de l'obstruction du flux sanguin veineux portal à travers le foie et résultant en une hypertension portale et en une déficience de la capacité des hépatocytes à assurer leurs fonctions métaboliques. La cirrhose peut rester asymptomatique (cirrhose compensée) puis devenir symptomatique lorsque les complications se développent (cirrhose décompensée).

Les complications essentielles sont l'encéphalopathie, l'hémorragie, l'ascite, le diabète, l'ulcère, la dysfonction rénale, l'hypoglycémie, les troubles immunitaires et le carcinome hépatocellulaire.

Les hépatites représentent une large catégorie d'entités cliniques et pathologiques, résultant de lésions hépatiques d'origine virale, toxique, pharmacologique ou immune.

Les hépatites virales aiguës : quatre types de virus sont principalement connus ;

- L'hépatite A : causée par le VHA (Virus de l'hépatite A), elle est transmise par voie orale ou fécale. Le plus souvent observée chez l'enfant et le jeune adulte, celle-ci est contagieuse bien avant l'apparition des symptômes, sa sévérité est en général moyenne, les complications rares et elle ne progresse pas vers la chronicité.
- L'hépatite B : forme la plus fréquente, transmise par voie parentérale et sexuelle, elle évolue dans 10 % des cas vers la chronicité. Les sujets à risque sont les toxicomanes, les homosexuels masculins, les sujets exposés au sang ou à ses dérivés,

les enfants de mère infectées. Cette pathologie peut être sévère, Avec relativement peu de complications (maladie hépatique chronique, hépatome, glomérulonéphrite chronique, polyartérite noueuse).

- L'hépatite C : Généralement transmise par voie sanguine, celle-ci est probablement causée par plus d'un virus. Sa sévérité est en général modérée, et les complications nombreuses. La forme chronique est développée pour 20 à 30 % des gens.
- L'hépatite D : davantage considérée comme une surinfection de la forme B, cette forme due au virus  $\delta$  nécessite une infection B. C'est une affection sévère avec une évolution de façon chronique et sévère. Elle peut être à l'origine d'une hépatite fulminante.

Les hépatites chroniques ne sont que partiellement connues. Elles peuvent être issue d'hépatite B ou C. Il en existe deux formes :

- L'hépatite chronique persistante : forme la plus commune particulièrement après l'hépatite B, elle est définie comme un processus inflammatoire chronique confiné à la région de la veine porte. Asymptomatique ou présentant fatigue et/ou douleurs dans le cadran supérieur droit, le pronostic est généralement excellent.
- L'hépatite chronique active : forme la plus sérieuse d'hépatite. Elle peut progresser vers la cirrhose et l'insuffisance hépatique.

L'odontologiste, face au patient présentant une atteinte hépatique, devra entre autre, lors de l'interrogatoire médical et de l'anamnèse, prendre connaissance précisément des caractéristiques de la pathologie, de ses complications, du suivi du patient, et de son traitement médicamenteux. En cas de doute sur la déclaration du patient concernant la nature de la pathologie, le suivi du patient ou le traitement prescrit, le médecin traitant doit être consulté.

#### Précautions dans le cadre de la prescription :

Il convient de connaître les complications et le traitement médicamenteux suivi par le patient pour l'atteinte hépatique et/ou pour ses complications.

Assurée par les enzymes microsomiales pour la plupart des médicaments, la destruction hépatique de ceux-ci est étroitement liée à l'intégrité du fonctionnement du foie. L'insuffisance de ce fonctionnement retarde la destruction des drogues dont la quantité intacte dépendra de la sévérité de l'atteinte hépatique. Il en résulte un accroissement des taux sanguins et tissulaires et le développement d'effets toxiques. L'appréciation de l'atteinte hépatique est évaluée par différents tests dont ceux de cytolyse, qui reposent notamment sur les taux de transaminases. Ainsi, chez les patients présentant des lésions hépatiques avancées, tout particulièrement le patient atteint d'hépatite chronique ou le patient éthylique chronique, le métabolisme de certains médicaments peut être diminué et ainsi être à l'origine d'effets potentialisés ou imprévisibles. C'est le cas par exemple du

paracétamol qui, prescrit à doses thérapeutique habituelle chez le patient éthylique chronique, peut être à l'origine d'affections hépatocellulaires sévères avec un taux de mortalité de 20 %. Ainsi, la prescription de tels médicaments doit faire l'objet d'un ajustement de posologie ou d'une abstention. En règle général, tous les médicaments à métabolisme hépatique sont à écarter de la prescription. Si l'usage de ces médicaments est réellement nécessaire, la posologie sera alors réduite, et l'intervalle, entre les prises, augmenté.

Sont à évitées parmi les prescriptions usuelles de l'odontologiste :

Antibiotiques :

- Les macrolides, dont l'utilisation peut conduire à une cholestase.
- L'association spiramycine-métronidazole (interactions aussi du métronidazole avec l'alcool).
- La pristinamycine.
- La clindamycine (contre-indiquée si insuffisance hépatique sévère).
- L'association amoxicilline-acide clavulanique doit être utilisée avec précaution, en surveillant la fonction hépatique.

Antalgiques :

- L'acide acétylsalicylique et les AINS sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique, en raison de leurs effets antiplaquettaires (troubles de l'hémostase liés à l'altération de la fonction hépatique), ainsi qu'en raison de leur hépatotoxicité en surdosage.
- Le paracétamol est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatocellulaire.
- La codéine et le dextropropoxyphène sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique, d'autant plus associés au paracétamol.

Précautions à l'égard du risque infectieux :

Le patient présentant une altération hépatique peut être sujet à l'infection. En effet, on observe chez ces patients des déficits immunitaires liés à des carences en éléments intervenant dans la défense de l'organisme : immunoglobulines, sérum albumine de réparation, vitamines, polynucléaires neutrophiles. S'ajoute à cela une altération de la phagocytose.

L'infection est aussi favorisée par les défauts d'hémostase et donc une cicatrisation plus longue et plus difficile.

Les facteurs de risque infectieux associés à ces altérations hépatiques sont aussi à prendre en compte : mauvaise hygiène bucco-dentaire, tabagisme chronique, alcoolisme chronique, pathologies associées.

Ainsi, l'antibioprophylaxie, chez ces patients souffrant d'altération hépatique, sera envisagée en cas d'atteinte hépatique sévère, notamment dans les cas d'hépatites chroniques ou d'éthylisme chronique, de complications associées imposant l'antibioprophylaxie, d'infections fréquentes. Les facteurs de risque associés peuvent aussi motiver l'antibioprophylaxie, ainsi qu'une antibiothérapie de couverture favorisant la cicatrisation.

### **3.2.5.2. Les ulcères gastroduodénaux (18,62,64,78,79)**

L'ulcère gastrique ou duodéal correspond à une perte de substance siégeant au niveau de la paroi gastrique ou duodénale. L'ulcère siège beaucoup moins fréquemment dans la partie distale de l'œsophage et très rarement au niveau du petit intestin. Il est dû à un déséquilibre entre les facteurs de protection de la muqueuse (mucus, sécrétion de bicarbonates, flux sanguin muqueux, etc.) et les facteurs d'agression (sécrétion gastrique, tabagisme, prise d'AINS, présence de bactéries comme *Helicobacter pylori*, etc.).

L'étiologie est mal connue. Divers facteurs contribuent à la pathogénie : sociaux, médicamenteux, physiologiques, génétiques, psychosomatiques, maladies associées.

La symptomatologie typique est une douleur siégeant au niveau épigastrique, sans irradiation, sous forme de crampes post-prandiales, 1,5 à 3 heures après le repas, calmées par une prise alimentaire ou des anti-acides. En l'absence de prise en charge thérapeutique, la douleur cède spontanément entre deux et quatre semaines, mais elle réapparaît selon une rythmicité variable de 6 mois à un an.

Les complications principales sont majoritairement les hémorragies et minoritairement les perforations.

Le traitement a pour but, soit de renforcer les défenses naturelles de la muqueuse gastroduodénale vis-à-vis des agressions endogènes ou exogènes (AINS) grâce aux cytoprotecteurs ; soit de réduire l'agression due à l'acide chlorhydrique en la neutralisant avec des médicaments anti-acide, ou en diminuant son volume, et c'est le mécanisme d'action des médicaments antisécrétoires.

Les cytoprotecteurs (peu prescrits) : le sucralfate, le misoprostol.

Les antisécrétoires : les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

#### *Précautions dans le cadre de la prescription :*

En raison des effets irritatifs et pro-hémorragiques, l'acide acétylsalicylique et ses dérivés, ainsi que les AINS, sont contre-indiqués chez le patient ulcéreux.

Le choix du praticien se portera sur une médication à base de paracétamol.

Le choix anti-infectieux portera préférentiellement sur l'amoxicilline qui peut être prescrite en toute sécurité chez le patient ulcéreux.

#### *Précautions à l'égard du risque infectieux :*

En l'absence d'autres pathologies associées ou sous-jacentes plaçant le patient dans une catégorie à risque, l'antibioprophylaxie n'est pas nécessaire avant un acte invasif qui n'est pas à risque infectieux. Seules les mesures universelles d'hygiène et d'asepsie doivent être respectées.



## 3.2.6. Les affections respiratoires

### 3.2.6.1. Les affections pulmonaires obstructives chroniques (9,18,58,64,78,79)

Les maladies pulmonaires obstructives sont des désordres fréquents, caractérisés habituellement par une obstruction progressive des voies aériennes, faisant suite à l'inhalation d'irritants. Le tabac est notamment l'agent irritant le plus mis en cause.

Les deux formes les plus connues sont :

- La bronchite chronique caractérisée par une sécrétion excessive de mucosité au sein de l'arbre bronchique à l'origine d'une toux productive d'au moins trois mois durant chacune des deux années précédentes. Sur le plan clinique, les manifestations sont une toux productive, une dyspnée (Trouble de la respiration accompagnant les affections respiratoires et cardiaques, se traduisant par une difficulté à respirer) légère à modérée, des infections respiratoires fréquentes, une hypoxémie (baisse de la quantité d'O<sub>2</sub> dans le sang), une cyanose et une polycythémie (Prolifération de la lignée des globules rouges. Les cellules normales qui dans la moelle donnent naissance aux globules rouges se mettent à en fabriquer un très grand nombre).
- L'emphysème caractérisé par une destruction des parois alvéolaires et une augmentation de la partie distale des espaces aériens des bronchioles non respiratoires terminales. La destruction affecte les éléments conjonctivo-élastiques des parois. La distension pulmonaire comprime les voies aériennes bronchiques. Sur le plan clinique, on observe une toux peu marquée, peu productive ; il y a peut d'infections respiratoires, pas d'hypoxémie, pas de cyanose ou de polycythémie, mais par contre on observe fatigue, perte de poids, dyspnée à l'exercice.

Ces deux formes peuvent se présenter individuellement chez le patient mais sont tout de même bien souvent associées.

Les complications essentielles de ces atteintes, observées si aucun traitement et l'arrêt de l'exposition aux irritants ne sont pas envisagés, sont la dyspnée, l'hypercapnie (augmentation du taux de CO<sub>2</sub> dans le sang), la pneumonie, l'insuffisance respiratoire, l'hypoxémie nocturne, la prédisposition aux ulcères et aux carcinomes bronchogéniques due aux tabac.

Le traitement médicamenteux est basé sur l'administration :

- De bronchodilatateurs tels que l'atropine, la méthylxanthine, les agonistes  $\beta$ -2-adrenergiques (adrénaline, noradrénaline).
- D'antibiotiques durant les phases d'exacerbation.
- De diurétiques en cas d'insuffisance cardiaque associée.

- D'expectorants et d'agents mucolytiques.
- Parfois de corticoïdes.

L'odontologiste, face au patient souffrant de pathologies pulmonaires obstructives chroniques, devra entre autre, lors de l'interrogatoire médical et de l'anamnèse, prendre connaissance précisément des caractéristiques de la pathologie, de ses complications, du suivi du patient, et de son traitement médicamenteux. En cas de doute sur la déclaration du patient concernant la nature de la pathologie ou sur le traitement suivi, le médecin traitant doit être consulté.

Précautions dans le cadre de la prescription :

En raison de leurs effets dépresseurs sur la ventilation, les narcotiques comme la morphine et la codéine sont à éviter et même contre-indiqués en cas d'insuffisance respiratoire. Le dextropropoxyphène est quant à lui l'opioïde présentant le plus faible effet dépresseur ventilatoire.

L'association de l'acide acétylsalicylique avec les corticoïdes peut nécessiter des précautions d'emploi en raison de la possibilité de diminution de la concentration d'aspirine et de la possible augmentation des effets ulcérogènes.

Des précautions d'emploi et notamment l'hydratation du patient sont à retenir lors de l'association des diurétiques avec les AINS.

Certains antibiotiques tels que l'érythromycine, la clindamycine sont contre-indiqués chez le patient traité par des médicaments à base de méthylxanthine (théophylline, aminophylline), ceux-ci potentialisant la toxicité du méthylxanthine par accumulation

Enfin, en cas d'antibiothérapie durant les phases d'exacerbations, il conviendra d'éviter les surdosages et interactions avec nos prescriptions.

Précautions à l'égard du risque infectieux :

En l'absence d'autres pathologies associées ou sous-jacentes plaçant le patient dans une catégorie à risque, l'antibioprophylaxie n'est pas nécessaire avant un acte invasif qui n'est pas à risque infectieux. Seules les mesures universelles d'hygiène et d'asepsie doivent être respectées.

Les patients sous corticothérapie chronique ou qui ont été exposés plus d'une semaine durant les 12 derniers mois, sont sujets à une insuffisance adrénaliennne ne leur permettant pas de faire face au stress associé aux soins. Ainsi, après consultation du médecin traitant destinée à définir les besoins du patient, une prescription complémentaire sera envisagée. Or, en raison des effets immunosuppresseurs des corticoïdes et donc de la susceptibilité du patient à l'infection, une prophylaxie anti-infectieuse est recommandée chez le patient sous corticoïdes.

**3.2.6.2. L'asthme (9,18,58,64,78,79)**

L'asthme est une obstruction diffuse et réversible des voies aériennes, résultant d'une constriction due à une sensibilité particulière à certains stimuli : allergènes, stress, anxiété, infections, exercice, froid, médicaments (salicylates, certains antibiotiques et AINS,  $\beta$ -bloquants).

On distingue deux types d'asthme : l'asthme allergique lié à un phénomène d'hypersensibilité immédiat (mis en jeu des immunoglobulines E) ; et l'asthme idiosyncrasique ne résultant pas d'une réaction antigène-anticorps.

Sur le plan clinique, l'asthme se traduit par des épisodes de toux, de dyspnée, et de contraction de la poitrine. Les attaques durent quelques minutes et disparaissent soit spontanément, soit avec le repos, soit avec l'administration de médicaments.

Le traitement pharmacologique repose sur la prescription d'anti-inflammatoires (corticoïdes et cromones), de bronchodilatateurs (agonistes  $\beta$ -2-adrenergiques, méthylxantine : théophylline, aminophylline, et anticholinergiques).

L'odontologiste, face au patient asthmatique, devra entre autre, lors de l'interrogatoire médical et de l'anamnèse, prendre connaissance précisément des caractéristiques de la pathologie, de ses complications, du suivi du patient, et de son traitement médicamenteux. En cas de doute sur la déclaration du patient concernant la nature de la pathologie ou sur le traitement suivi, le médecin traitant doit être consulté.

#### Précautions dans le cadre de la prescription :

L'acide acétylsalicylique et tout autre AINS, en raison de leur potentiel à déclencher une crise d'asthme, ainsi que les antalgiques opioïdes, sont contre-indiqués chez le patient asthmatique. L'antalgique de préférence est le paracétamol qui peut être prescrit en toute sécurité.

Certains antibiotiques tels que l'érythromycine, la clindamycine sont contre-indiqués chez le patient asthmatique traité par des médicaments à base de méthylxanthine (théophylline, aminophylline), ceux-ci potentialisant la toxicité du méthylxanthine par accumulation. La pénicilline est l'antibiotique de choix (en l'absence d'hypersensibilité).

Enfin, une attention particulière doit être portée sur tout antécédent de réactions allergiques aux antibiotiques.

#### Précautions à l'égard du risque infectieux :

En l'absence d'autres pathologies associées ou sous-jacentes plaçant le patient dans une catégorie à risque, l'antibioprophylaxie n'est pas nécessaire avant un acte invasif qui n'est pas à risque infectieux. Seules les mesures universelles d'hygiène et d'asepsie doivent être respectées.

Les patients sous corticothérapie chronique ou qui ont été exposés plus d'une semaine durant les 12 derniers mois, sont sujets à une insuffisance adrénalienne ne leur permettant pas de faire face au stress associé aux soins. Ainsi, après consultation du médecin traitant destinée à définir les besoins du patient, une prescription complémentaire sera envisagée. Or, en raison des effets immunosuppresseurs des corticoïdes et donc de la susceptibilité du patient à l'infection, une prophylaxie anti-infectieuse est recommandée chez le patient sous corticoïdes.

### **3.2.6.3. La tuberculose (9,18,58,64,78,79)**

La tuberculose est une affection systémique contagieuse causée dans l'immense majorité des cas par *Mycobacterium tuberculosis*. Celle-ci est transmissible en général par inhalation, vis-à-vis de laquelle le praticien et son personnel sont particulièrement exposés.

La tuberculose peut être pulmonaire, affectant notamment les fonctions respiratoires, ou alors extrapulmonaire et se développer dans tout autre organe, notamment affecter de façon sévère les reins, les os, et les méninges.

Le traitement de la primo-infection repose sur une monothérapie par l'isoniazide. Le traitement de la tuberculose repose sur la prescription prolongée d'au moins deux agents antibactériens : la rifampycine, l'isoniazide, l'ethambutol, la pyrazinamide, la streptomycine sont les antituberculeux de première intention. La durée du traitement varie en fonction de sa nature, de 2 mois à presque un an. L'hospitalisation et l'isolement sont rarement nécessaires car après 2 à 3 semaines d'antibiothérapie, le patient n'est plus contagieux. Donc les patient tuberculeux sont tout à fait susceptible de se présenter au cabinet dentaire pendant leur période de traitement antituberculeux, d'autant plus qu'elle s'étale bien souvent sur de nombreux mois.

L'odontologiste, face au patient tuberculeux, devra entre autre, lors de l'interrogatoire médical et de l'anamnèse, prendre connaissance précisément des caractéristiques de la pathologie, de ses complications, du suivi du patient, et de son traitement médicamenteux. La décision de dispenser des soins se fera après avis médical et confirmation que le patient n'est plus contagieux.

#### *Précautions dans le cadre de la prescription :*

En cas de traitement par la rifampycine, le paracétamol, potentialisant les effets hépatotoxiques de celle-ci, est à éviter.

En cas de traitement par la streptomycine, l'acide acétylsalicylique et les cyclosporines sont à éviter car ils aggravent les effets ototoxiques de celle-ci.

Chez les patients sous isoniazide présentant une hépatite, les médicaments à métabolisme hépatique sont en règle générale à éviter.

En cas d'affection des reins, les précautions de prescription seront liées au degré d'insuffisance rénale.

#### *Précautions à l'égard du risque infectieux :*

En l'absence d'autres pathologies associées ou sous-jacentes plaçant le patient dans une catégorie à risque, l'antibioprophylaxie n'est pas nécessaire avant un acte invasif qui n'est pas à risque infectieux. Seules les mesures universelles d'hygiène et d'asepsie doivent être respectées.

Quant au risque infectieux pour le praticien et l'équipe soignante, la meilleure prévention est d'attendre au moins 2 à 3 semaines de traitements antituberculeux ou que le patient soit négatif, avant de débiter les soins.

### 3.2.7. Affections neurologiques

#### 3.2.7.1. Les épilepsies (18,21,64,78,79)

Le terme épilepsie englobe toute affection chronique caractérisée par la répétition de paroxysmes résultant de troubles de la fonction cérébrale en raison de décharges neuronales anormales au sein du cortex cérébral.

Il existe de nombreuses formes d'épilepsies que l'on peut classer selon le caractère localisé ou généralisé de l'épilepsie : les épilepsies localisées peuvent être simples se manifestant par des convulsions ou des symptômes psychosomatiques (paresthésies, picotements), ou complexes caractérisées par des troubles de la conscience accompagnés ou suivis de symptômes psychiques avec perte de conscience ; les épilepsies généralisées existent sous différentes variétés allant du « petit mal » (absences et quelquefois des composantes cloniques, toniques ou atoniques) au « grand mal » (perte de conscience, rigidité, chute traumatique, arrêt ventilatoire, convulsions, coma).

Concernant son étiologie, l'épilepsie peut être idiopathique, notamment pour celles qui apparaissent entre 5 et 20 ans ; ou secondaire, par exemple à des pathologies congénitales, à des tumeurs, à des traumatismes, à des maladies infectieuses.

Pour la plupart des patients, il n'existe pas de prodromes et les crises se manifestent à n'importe quel moment. Toutefois, certains facteurs peuvent être précipitants : stress émotionnel, fatigue, alcool, drogue, fièvre, infections ; mais aussi les flash lumineux, la télévision, les écrans d'ordinateur, les jeux vidéo, pour les patients épileptiques photosensibles.

Le traitement des épilepsies notamment idiopathiques repose sur l'utilisation des anticonvulsivants qui sont soit inducteurs enzymatiques, soit non inducteurs enzymatiques. Le choix du traitement dépend du type d'épilepsie.

Parmi les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, on trouve la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne. Parmi les anticonvulsivants non inducteurs enzymatiques, on trouve l'acide valproïque, l'éthosuximide, la lamotrigine, le progabide, le topiramate.

Il faut savoir que ces médicaments peuvent être à l'origine de manifestations buccales telles qu'une hyperplasie gingivale induite par la phénytoïne, des pétéchies palatines par prise d'acide valproïque et de ses dérivés.

L'odontologiste, face au patient épileptique, devra entre autre, lors de l'interrogatoire médical et de l'anamnèse, prendre connaissance précisément des caractéristiques de la pathologie, de ses complications, du suivi du patient, et de son traitement médicamenteux. En cas de doute sur la déclaration du patient concernant la nature de la pathologie ou sur le traitement suivi, le médecin traitant doit être consulté.

#### Précautions dans le cadre de la prescription :

La prescription d'érythromycine et de dextropropoxyphène est déconseillée chez le patient traité par la carbamazépine en raison du risque de surdosage de carbamazépine par inhibition de son métabolisme hépatique.

Seront prescrits préférentiellement les antalgiques non opioïdes car les antalgiques narcotiques peuvent aggraver les effets gastro-intestinaux de la phénytoïne, et majorer la dépression centrale et respiratoire du phénobarbital.

L'acide acétylsalicylique et les AINS sont aussi à écarter de la prescription car ils peuvent potentialiser l'effet antiagrégant des thérapeutiques antiépileptiques.

L'échec de la contraception durant la période de traitement anti-infectieux associant antibiotique-phénytoïne-contraceptifs oraux doit être porté à la connaissance du patient.

#### Précautions à l'égard du risque infectieux :

Le traitement suivi par le patient peut affecter la fonction immunitaire, notamment par dépression de l'activité médullaire.

La carbamazépine peut avoir des effets leucopéniants.

Ainsi, une prophylaxie anti-infectieuse peut être nécessaire en cas d'actes invasifs si les soins ne peuvent être retardés et que la numération/formule sanguine révèle une déficience immunitaire (celle-ci est demandée avec le temps de saignement avant tout acte chirurgical pour apprécier l'agrégation plaquettaire que la phénytoïne, le phénobarbital et l'acide valproïque peuvent perturber).

#### **3.2.7.2. Les accidents cérébrovasculaires (AVC) (18,46,64,78,79)**

Les accidents vasculaires cérébraux sont définis par une perte brutale et sévère de la fonction du système nerveux central résultant d'une atteinte vasculaire cérébrale. Des facteurs de risques sont attachés à ces accidents : hypertension artérielle (surtout non traitée), athérosclérose, tabac, diabète, triglycérides, insuffisance cardiaque, arythmies, endocardite, contraception orale, sédentarité, stress.

Ces AVC peuvent être d'origine thrombotiques, emboliques ou hémorragiques. Qu'il s'agisse d'une occlusion d'une artère cérébrale ou d'une rupture d'anévrisme, les séquelles sont fonction de l'importance et du siège de la lésion cérébrale qui en résulte (par exemple troubles du langage, de la vision, de l'équilibre, hémiparésie).

Le traitement médicamenteux des patients avec des antécédents d'AVC peut reposer sur la prise d'antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique), ou d'anticoagulants (Antivitamines K comme la warfarine) lorsque l'accident a été d'origine thrombotique ou embolique.

Parfois, les patients peuvent aussi avoir ou être traités par corticoïdes en cas d'œdème cérébral.

#### Précautions dans le cadre de la prescription :

Les précautions en matière de prescription sont notamment celles appliquées au patient sous traitement antiplaquettaire ou anticoagulant : l'acide acétylsalicylique et les AINS, en raison du risque hémorragique, sont alors contre-indiqués. Des précautions d'emploi d'adaptation de posologie de l'anticoagulant peuvent être nécessaires lors de l'interaction du métronidazole avec la warfarine (AVK).

Les antalgiques opioïdes, dépresseurs de la ventilation, sont à utiliser avec prudence.

Précautions à l'égard du risque infectieux :

Les patients sous corticothérapie chronique ou qui ont été exposés plus d'une semaine durant les 12 derniers mois, sont sujets à une insuffisance adrénaliennne ne leur permettant pas de faire face au stress associé aux soins. Ainsi, après consultation du médecin traitant destinée à définir les besoins du patient, une prescription complémentaire sera envisagée. Or, en raison des effets immunosuppresseurs des corticoïdes et donc de la susceptibilité du patient à l'infection, une prophylaxie anti-infectieuse est recommandée chez le patient sous corticoïdes.

D'autre part, les patients ayant des antécédents récents de méningite bactérienne ou d'abcès cérébral nécessitent une antibioprofylaxie.

## 3.2.8. Les affections hématologiques

### 3.2.8.1. Troubles de la coagulation et de l'hémostase primaire (18,52,58,64,78,79)

L'hémostase résulte d'un processus complexe comprenant plusieurs étapes : l'hémostase primaire, la coagulation, et la fibrinolyse.

Les troubles de l'hémostase, auxquels le praticien peut être exposé lors d'actes sanglants, sont dus à des troubles de la coagulation et/ou de l'hémostase primaire. Il est donc essentiel de dépister ces patients à risque afin de prendre les précautions nécessaires, évitant ainsi des complications parfois très grave.

L'hémostase primaire comprend deux intervenant principaux : la paroi vasculaire et les plaquettes ; ainsi que deux temps : le temps vasculaire et le temps plaquettaire.

La coagulation fait suite à cette hémostase primaire. Elle fait intervenir de nombreux facteurs plasmatiques et plaquettaires. Celle-ci comprend deux voies : les voies extrinsèques et intrinsèques de la coagulation.

Les troubles de l'hémostase primaire :

- Anomalies de la paroi vasculaire : Associées à des hématomes se formant facilement, des purpuras et des ecchymoses, des hémorragies spontanée au niveau des surfaces muqueuses, elles peuvent être héréditaires (Maladie de Rendu-Osler : affection autosomique dominante caractérisée par des dilatations microvasculaires multiples, localisées à l'oropharynx et au tractus gastro-intestinal, qui saigne spontanément ou à la suite d'un traumatisme mineur ; L'acide tranexamique aide à réduire l'hémorragie) ou acquises ( Scorbut, corticothérapie, vieillissement normal).
- Anomalies plaquettaires : Il peut s'agir d'une thrombocytopénie (plaquettes inférieures à  $140\ 000/\text{mm}^3$ ), d'origine centrale (Insuffisance de production : par aplasie médullaire d'origine toxique, infectieuse, ou idiopathique ; par envahissement médullaire ; ou par anomalie constitutionnelle), ou d'origine périphérique (Destruction excessive ou troubles de la répartition). La destruction périphérique des plaquettes constitue la cause la plus commune des thrombocytopénie : soit par hyperconsommation ; soit par destruction immunologique (maladie auto-immune, allo-anticorps, médicaments induisant la formation auto-anticorps antiplaquettaires).  
La seconde anomalie est la thrombopathie : le nombre de plaquettes est normal mais leur fonctions sont altérées. Les causes les plus fréquentes sont d'origine médicamenteuses (acide acétylsalicylique, ticlopidine, autres AINS. Mais elle peut aussi être la complication associée à d'autres pathologies telles que l'insuffisance rénale chronique, les syndromes myéloprolifératifs).



Les troubles de la coagulation :

- Coagulopathies héréditaires : la plus fréquente est la maladie de Willebrand, caractérisée par la diminution du facteur de Willebrand, elle-même responsable de la diminution du facteur VIII coagulant ; Elle est autosomique dominante et résulte d'une mutation du gène du facteur de Willebrand.  
La carence en facteur VIII ou hémophilie A est assez fréquente, de transmission récessive liée au sexe. Les caractéristiques cliniques vont d'une hémorragie grave spontanée à des symptômes bénins.  
La carence en facteur IX ou hémophilie B (maladie de Christmas), liée au sexe, est quatre fois moins fréquente et habituellement moins grave que l'hémophilie A.  
D'autres carences en facteurs de coagulation peuvent être en cause mais sont plus rare.
- Coagulopathies acquises : Il peut s'agir d'une conséquence d'une atteinte hépatique, entraînant des déficits de la coagulation, des plaquettes, et une fibrinolyse (Réduction de la synthèse des facteurs dépendant de la vitamine K, altération des autres protéines de la coagulation, thrombocytopénie et anomalie de la fonction plaquettaire, altération de la fibrinolyse, sensibilité à la coagulation intra vasculaire disséminée, dysfibrinogénémie).  
La carence en vitamine K est une autre cause conduisant à un déficit en facteurs vitamine K dépendants.  
La coagulation intravasculaire disséminée résulte de l'activation excessive de la coagulation et conduit à un dépôt largement répandu de fibrine dans la circulation.  
Les inhibiteurs acquis de la coagulation sont notamment des anticorps dirigés contre des facteurs de la coagulation. Le plus souvent idiopathique, cette coagulopathie entraîne des saignements excessifs spontanés ou secondaires, et son traitement est extrêmement difficile.

Concernant les manifestations buccales, en général, la présence de purpura cutanéomuqueux suggère une anomalie plaquettaire ; hématome et hémarthrose suggère par contre une coagulopathie.

Les anomalies plaquettaires (quantitatives et qualitatives) et la maladie de Willebrand se manifestent par la présence de pétéchies (nombreuses, multifocales et ne blanchissant pas à la pression) siégeant essentiellement au palais, d'ecchymoses, de gingivorragies (spontanées ou après brossage ou microtraumatismes), d'hémorragies suite à une avulsion dentaire ou une amygdalectomie.

Les anomalies plasmatiques, telles que les hémophilies et déficits d'autres facteurs, se traduisent par des hémorragies provoquées. Les hémorragies cutanéomuqueuses sont en revanche rares.

En pratique quotidienne, il est indispensable d'identifier les patients susceptibles de présenter de tels désordres avant toute intervention pouvant générer une effraction vasculaire. L'anamnèse et l'examen clinique peuvent orienter le

praticien vers des examens plus approfondis, à savoir la réalisation d'examen biologique. Les tests usuels de diagnostic des troubles de l'hémostase et de la coagulation sont au nombre de 5 :

- Numération plaquettaire destinée à évaluer la quantité de plaquettes et explorant donc les facteurs de l'hémostase primaire. Valeurs normales : 150 000 à 400 000/mm<sup>3</sup>.
- Le temps de saignement (TS) explore l'hémostase primaire. Valeurs normales : inférieur à 4 minutes.
- Le temps de Quick (TQ) qui explore les voies extrinsèques et communes de la coagulation. Exprimé en temps ou en pourcentage, il permet de calculer l'INR (International Normalized Ratio). Valeurs normales : 12 secondes ou 70 à 100% ; INR environ égal à 1.
- Le temps de céphaline activée (TCA) explore les voies intrinsèques et communes de la coagulation. Valeurs normales : 25 à 35 secondes.
- Le temps de thrombine (TT) qui explore le temps de formation du caillot à partir du fibrinogène. Valeurs normales : 9 à 13 secondes.

Les patients traités par antivitamines K ou ayant été exposés à un traitement antibiotique de longue durée nécessitent un TP et INR. L'INR est utilisé pour la surveillance des patients sous antivitamines K dans le but d'une standardisation.

Les patients traités par acide acétylsalicylique ou ticlopidine nécessitent un TS.

Les patients suspectés ou atteints d'une affection hépatique demande une vérification du TS, TP et TCA.

Chez les dialysés rénaux, les TCA et TS seront évalués.

Ainsi, une collaboration étroite entre le médecin et l'odontologiste est essentielle à la réussite des protocoles pré-, per-, et post-opératoires en matière de prévention des risques hémorragiques. Quelles que soit l'origine des troubles hémostatiques, médicamenteuse, associée à d'autres pathologies, ou encore auto-immune, un certain nombre de précautions sont à prendre, en matière de prescription et de risque infectieux.

#### Précautions dans le cadre de la prescription :

D'une part, les patients présentant une anomalie de l'hémostase, ou traités pour une autre pathologie par des médicaments déprimant la fonction hémostatique, sont sujet à l'hémorragie. Les prescriptions effectuées dans le cadre de l'odontostomatologie ne devront donc pas comporter de produits favorisant cette hémorragie. Ainsi, en raison de leurs effets inhibiteurs sur les prostaglandines, l'acide acétylsalicylique et ses dérivés, les AINS seront écartés de la prescription. Le choix se portera préférentiellement sur le paracétamol.

L'utilisation des antibiotiques d'usage odontostomatologique ne posent généralement pas de problème chez le patient présentant un trouble de l'hémostase

(hormis les interactions avec les thérapeutiques antiagrégantes et anticoagulantes). Lors du choix de l'antibiotique, aux différents facteurs pris en compte doit s'ajouter le fait que les lincosanides peuvent parfois être à l'origine de troubles hématologiques tels que des thrombopénies réversibles, ce qui peut potentialiser le risque hémorragique chez des patients déjà déprimés au niveau hémostatique.

D'autre part, les traitements anticoagulants ou antiplaquettaires suivis par les patients sont sources de nombreuses interactions médicamenteuses pouvant être à l'origine de réactions hémorragiques graves. On notera donc que l'utilisation des salicylés est contre-indiquée pour les patients sous anticoagulants oraux ou antiplaquettaires. De même, les AINS, comme l'ibuprofène, peuvent potentialiser l'effet des anticoagulants oraux, ainsi que celui de l'acide acétylsalicylique, et seront donc évités.

Concernant les antibiotiques, certains d'entre eux peuvent potentialiser l'effet des anticoagulants oraux. Ainsi, certaines associations nécessitent des précautions d'emploi (contrôle du taux de prothrombine et surveillance de l'INR ; adaptation de posologie de l'anticoagulant oral) en raison de l'augmentation de l'effet de l'anticoagulant et du risque hémorragique par diminution du métabolisme hépatique (décrit pour la warfarine). Les mêmes précautions d'emploi sont à effectuer lors de l'utilisation de cyclines chez les patients sous anticoagulants oraux, étant donné l'augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique.

Ainsi, l'amoxicilline, la spiramycine et la pristinamycine demeurent les antibiotiques de choix en cas de troubles hémostatiques et de traitement anticoagulants. Le paracétamol, associé ou non, à la codéine, ou au dextropropoxyphène, semble le plus indiqué dans la thérapeutique antalgique.

#### Précautions à l'égard du risque infectieux :

A côté des mesures universelles d'hygiène et d'asepsie qui doivent toujours être respectées, les patients présentant un désordre hémostatique ne nécessitent pas de prophylaxie anti-infectieuse. L'utilisation d'antibiotique reste destinée au traitement des infections, avec la seule différence que la thérapeutique antibactérienne doit être effectuée avec des posologies importantes.

L'antibioprophylaxie est par contre nécessaire chez les patients traités par corticoïdes (dans le cadre d'une thrombopénie ou d'autres raisons) ou immunosuppresseurs (thrombopénie sévère ne répondant pas aux corticoïdes et à la splénectomie, ou pour d'autres raisons). Les précautions dans le cadre de la prescription et à l'égard du risque infectieux chez les patients traités par corticoïdes, et chez les patients sous immunosuppresseurs, ont été étudiées respectivement dans les paragraphes **3.2.3.2** « Désordres surrénaliens et corticothérapie » et **3.2.11** « La chimiothérapie anticancéreuse ».

### 3.2.8.2. Anémies (3,18,52,64,78,79)

Les globules rouges ou érythrocytes sont des cellules sanguines circulantes contenant l'hémoglobine, transporteur de l'oxygène et du dioxyde de carbone. L'anémie est définie par une diminution de la quantité d'hémoglobine totale fonctionnelle circulante dans le sang. Il peut donc s'agir d'une anémie par diminution de la masse des globules rouges circulants comme d'une anémie fonctionnelle avec une masse normale de globules rouges.

On distingue plusieurs formes d'anémies que l'on peut classer selon un schéma physiopathologique en trois catégories : les anémies microcytaires, normo- ou macrocytaires régénératives, et normo- ou macrocytaires arégénératives.

Les anémies microcytaires :

- Par carence martiale : la carence en fer peut survenir par perte de sang, par malabsorption, par insuffisance de l'apport alimentaire.
- Par surcharge en fer : l'anémie sidéroblastique peut d'origine génétique, résultée d'un apport en fer alimentaire excessif, d'une érythropoïèse inefficace avec augmentation de l'absorption de fer, de transfusions sanguines répétées chez des patients atteints d'anémie réfractaire grave.
- Associées à une maladie inflammatoire chronique : associées à des infections de types arthrite rhumatoïde, carcinomes, ce sont généralement des formes légères et modérées.
- Thalassémie : il s'agit d'une anomalie de la synthèse de la chaîne de globine entraînant une hémolyse. C'est une anémie hémolytique.

Les anémies macrocytaires carencielles arégénératives :

- Par carence en vitamine B12 : due à une alimentation inappropriée, ou à une malabsorption (gastrique ou intestinale).
- Par carence en acide folique : la cause peut être une insuffisance d'apport alimentaire, une malabsorption, une augmentation de son utilisation.

Les anémies normo- ou macrocytaires régénératives :

- Par hémorragie.
- Par hyperhémolyse : anémie hémolytique.
- Par maladie héréditaire.

Les anémies hémolytiques sont nombreuses et variées, et peuvent faire l'objet d'une autre classification. Elles peuvent être de deux types :

- Héréditaires : par anomalie membranaire des érythrocytes (Sphérocytose et Elliptocytose) ; par anomalie de métabolisme (déficit en glucose-6-phosphate, carence en pyruvate kinase, autres carences enzymatiques plus rares) ; par anomalie de l'hémoglobine (thalassémie, anémie à cellules falciformes).
- Acquisies : immunitaire (anémie hémolytique auto-immune : idiopathique, médicamenteux, ou secondaire à une infection ; anémie hémolytique allo-immune : transfusionnelle, du nouveau-né) ; fragmentation des érythrocytes (en présence de valve cardiaque, de coagulation intra vasculaire disséminée) ; infections ; agents chimiques et physiques (médicaments, produits) ; secondaire par exemple à une affection hépatique ou rénale ; Hémoglobinurie nocturne paroxystique.

Les manifestations buccales des anémies sont variées : l'anémie par déficit en fer est caractérisée par une glossite atrophique, une glossodynie. La surface linguale est rouge et lisse, la muqueuse palatine pâle et une réduction de l'ouverture buccale est observée.

L'anémie par déficit en vitamine B12 présente des douleurs et des brûlures linguales, une langue atrophiée, associées à des ulcérations, une mucite et une dysphagie.

Les anémies hémolytiques sont caractérisées par des dépôts pigmentaires d'origine sanguine au sein des muqueuses.

Les thalassémies sont marquées par un accroissement important des maxillaires en raison de l'expansion de moelle osseuse, traduit par une proéminence des os de la face, une inclinaison labiale des incisives maxillaires, une béance, des malocclusions, une inflammation gingivale et des caries dentaires.

Les signes communs les plus classiques des anémies sont l'asthénie, la faiblesse, une fatigabilité exagérée, une tachycardie, des palpitations, une dyspnée d'effort, une polypnée, une pâleur cutanéomuqueuse, de la fièvre, un souffle cardiaque, des céphalées, une sensation vertigineuse ou de bourdonnement d'oreille. Chez le sujet âgé, l'anémie peut causer de l'angor voire encore un infarctus.

Face à l'étiologie, aux pathologies associées, et aux complications de l'anémie, il convient d'effectuer une anamnèse, un examen clinique, et si nécessaire des examens complémentaires, ainsi que de prendre contact avec le médecin traitant afin d'établir le protocole de prise en charge du patient.

#### Précautions dans le cadre de la prescription :

Différents médicaments sont utilisés pour le traitement des anémies : on trouve notamment le fer, la vitamine B12, les folates, et les chélateurs du fer ; ces quatre groupes ne présentent pas d'interactions particulières avec les thérapeutiques médicamenteuses courantes odontostomatologiques. En fonction du type d'anémie, on peut aussi trouver des patients traités par corticoïdes ou immunosuppresseurs : c'est le cas des anémies auto-immunes ; des précautions s'imposent alors en matière de prescription et de risque infectieux comme nous l'avons déjà évoqué. De même, certains patients anémiques sont traités par transfusions sanguines mensuelles (associées à des anticoagulants comme la

warfarine) ce qui peut aussi demander une certaine prudence dans nos prescriptions. Les anémies par déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase font l'objet d'une sensibilité accrue à de nombreux médicaments tels que l'acide acétylsalicylique.

D'autres part, le risque hémorragique inhérent à certaines anémies contre-indique l'utilisation d'antalgiques comme l'acide acétylsalicylique ; c'est le cas de l'anémie par carence en folates en raison de l'inhibition des précurseurs des facteurs de coagulation. Il convient donc de toujours réaliser un bilan hématologique préopératoire, en collaboration avec le médecin traitant, afin d'éviter tout risque de complications hémorragiques interventionnelles et/ou médicamenteuses.

#### Précautions à l'égard du risque infectieux :

Toute infection, et notamment d'origine dentaire, peut être à l'origine d'une crise de déglobulinisation dans certaines pathologies érythrocytaires. Ainsi l'antibiothérapie devra être agressive.

L'antibioprophylaxie est préconisée dans certains cas comme la drépanocytose. D'autres anémies présentant une dépression du système immunitaire nécessiteront aussi une prophylaxie antibiotique. Là encore, la collaboration avec le médecin traitant est indispensable, et les tests biologiques de la lignée blanche peuvent s'avérer nécessaires.

#### **3.2.8.3. Désordres leucocytaires non prolifératifs (18,52,64,78,79)**

Les désordres leucocytaires envisagés dans cette partie seront les plus courants, concernant granulocytes, lymphocytes, et monocytes.

Il convient tout d'abord de faire quelques rappels histologiques :

- Les granulocytes sont produits dans la moelle osseuse ; leur fonction principale est la lutte contre l'infection, en collaboration avec les protéines de la réaction immunitaire, les immunoglobulines, et le complément. Ce sont aussi des phagocytes des agents pathogènes et des débris cellulaires. Ils sont représentés par les neutrophiles, les éosinophiles, et les basophiles ; les neutrophiles forment la majorité des leucocytes présents dans le sang périphérique, et sont indispensables à la défense de l'organisme. Les éosinophiles jouent un rôle important dans la réaction aux maladies parasitaires et allergiques. Les basophiles sont les moins nombreux dans le sang périphérique, et jouent un rôle important dans les réactions d'hypersensibilité immédiate.
- Les lymphocytes sont les composants essentiels de la réaction immunitaire. Une cellule lymphoïde souche commune se différencie et prolifère pour donner naissance aux lymphocytes B médiateurs de l'immunité immédiate humorale ou contrôlée par les anticorps, et les lymphocytes T médiateurs de l'immunité contrôlée par les cellules.

- Les monocytes circulent dans le sang pendant 20 à 40 heures, puis pénètrent ensuite dans les tissus sous forme de macrophages tissulaires où ils mûrissent et exercent leur fonction principale. Les cellules dérivées des monocytes, réparties dans l'ensemble de l'organisme, constituent le système réticulo-endothélial. On trouve notamment les cellules de Kupffer du foie, les macrophages alvéolaires des poumons, les cellules mésangiales des reins, les cellules microgliales du cerveau, les macrophages de la moelle osseuse. Ce système a pour rôles principaux la phagocytose et destruction des organismes pathogènes et des débris cellulaires, le traitement et la présentation des antigènes aux cellules lymphoïdes, la production de cytokines.

Les désordres leucocytaires bénins (non prolifératifs) peuvent être classés sur le plan quantitatif en terme d'insuffisance (leucopénie) ou d'excès (leucocytose) et, sur le plan qualitatif en terme d'anomalie fonctionnelle.

Les désordres des polynucléaires neutrophiles peuvent être de deux types : une neutrophilie définie par un excès de neutrophile (supérieur à 7500 par  $\text{mm}^3$ ), ou une neutropénie définie par un nombre insuffisant de neutrophile (inférieur à 1500 par  $\text{mm}^3$ ). Les principales causes de la neutrophilie sont l'infection, l'inflammation, un traumatisme ou une chirurgie, une nécrose tissulaire, une néoplasie, des hémorragies ou hémolyses, métaboliques, des affections myéloprolifératives, une grossesse, médicamenteuses, des facteurs stimulants. La neutropénie augmente la sensibilité à l'infection, en particulier bactérienne ; le risque est important en dessous de 500 par  $\text{mm}^3$ . Les principales causes de celle-ci peuvent être une diminution de la production, par insuffisance médullaire générale (anémie aplastique, anémie mégaloblastique, myélodysplasie, chimiothérapie), ou par insuffisance spécifique de la production des neutrophiles (congénitale, cyclique, d'origine médicamenteuse). Les basophiles peuvent aussi présenter des désordres fonctionnels compromettant leur activité anti-infectieuse.

Les désordres des basophiles sont peu fréquents. Ils se présentent sous forme de basophilie (supérieur à 100 par  $\text{mm}^3$ ), notamment dans les affections myéloprolifératrices.

Les désordres des éosinophiles se présentent sous forme d'éosinophilie, dont les causes principales sont les affections allergiques (asthme, rhume des foins, eczéma, réactions d'hypersensibilité), les maladies parasitaires, les maladies de la peau, la sensibilité médicamenteuse, la maladie du tissu conjonctif, les hémopathies malignes, l'hyperéosinophilie idiopathique, la leucémie éosinophile.

Les affections lymphocytaires rencontrées sont la lymphocytose, qui survient dans les infections virales, certaines infections bactériennes (coqueluche), et dans les néoplasies lymphoïdes ; et la lymphopénie (lymphocytes circulants inférieurs à 1500 par  $\text{mm}^3$ ), déficit d'origine immunitaire primitif (déficience des cellules B ou/et T), ou déficit d'origine immunitaire secondaire à différentes étiologies telles que l'infection virale (SIDA), les états inflammatoires, les médicaments immunosuppresseurs, la chimiothérapie et radiothérapie, la maladie de Hodgkin. Cette lymphopénie expose le patient à l'infection, par anomalie du système de défense de l'organisme.

Les désordres monocytaires rencontrés sont notamment la monocytose (augmentation des monocytes circulants, supérieurs à 100 par mm<sup>3</sup>). Celle-ci peut survenir dans les infections chroniques (à bactéries et à protozoaires), les affections malignes, et dans la myélodysplasie.

Ainsi, les désordres leucocytaires ne doivent pas être ignorés dans la pratique quotidienne odontostomatologique. La neutropénie, surtout si elle est inférieure à 500 neutrophiles par mm<sup>3</sup>, provoque souvent une infection bactérienne ou mycosique de la peau, de la bouche, du pharynx, du poumon, ou généralisée. La lymphopénie prédispose à l'infection virale. Cette infection est souvent atypique, provoquée par des organismes non pathogènes chez l'individu normal.

Tout acte buccal chez ces patients, sans précautions préalables, peut se solder par une infection grave.

L'anamnèse, l'examen clinique, les examens biologiques complémentaires, et le protocole en accord avec le médecin traitant, sont indispensables au bon déroulement des soins.

#### Précautions dans le cadre de la prescription :

Le traitement suivi par le patient doit toujours être évalué. Notamment les thérapeutiques immunosuppressives dont les interactions avec nos médicaments habituels doivent être envisagées. D'autre part, les patients sous chimio- ou radiothérapie demande des précautions en matière de prescription qui seront étudiées dans les paragraphes **3.2.10** « La radiothérapie anticancéreuse » et **3.2.11** « La chimiothérapie anticancéreuse ».

#### Précautions à l'égard du risque infectieux :

Le patient souffrant d'un désordre leucocytaire est particulièrement exposé à l'infection. Ainsi, en dehors des mesures universelles d'hygiène et d'asepsie, de la recherche et de l'élimination de toute source d'infection, d'une hygiène rigoureuse, un patient atteint de neutropénie et/ou de lymphopénie devra être placé sous prophylaxie anti-infectieuse dès lors qu'un acte chirurgical, ou susceptible d'être à l'origine d'une infection, est envisagé. Les tests biologiques permettent de nous informer sur le nombre de lymphocytes et de neutrophiles présents.



#### **3.2.8.4. Affections hématologiques malignes (18,24,52,64,78,79)**

Les hémopathies malignes se développent à partir d'une seule cellule de la moelle osseuse, du thymus ou du système lymphatique périphérique. Cette cellule subit des mutations génétiques aboutissant à la transformation maligne. Des mitoses successives forment un clone de cellules dérivées de la cellule mère. Des mutations supplémentaires peuvent former des sous-clones. Les cellules transformées prolifèrent excessivement et/ou résistent à l'apoptose.

##### **3.2.8.4.1. Leucémie**

Les leucémies sont des proliférations malignes des tissus hématopoïétiques. Celles-ci sont classées selon leurs formes cliniques en forme aiguë et chronique, et selon leurs caractéristiques cytologiques en leucémies lymphoïdes et myéloïdes.

Les leucémies aiguës sont caractérisées par un envahissement de la moelle osseuse par des cellules d'origine hématologique malignes immatures (lympho- ou myéloblastes) avec un déficit en cellules matures (insuffisance médullaire). Le caractère aigu est défini par l'apparition rapide des signes cliniques ou biologiques, en principe en moins de quelques semaines.

Il existe deux groupes de leucémies aiguës, la leucémie lymphoblastique aiguë et la leucémie myéloïde aiguë :

- La leucémie myéloïde aiguë : celle-ci est le plus souvent observée chez l'adulte, mais peut survenir à tout âge. Elle est caractérisée par une infiltration de myéloblastes dans la moelle osseuse. Il existe 8 types de leucémies myéloïdes aiguës selon la classification franco-américano-britannique (FAB).
- La leucémie lymphoïde (lymphoblastique) aiguë : elle est caractérisée par une infiltration de lymphoblastes dans la moelle osseuse ; c'est la leucémie la plus fréquente dans l'enfance, mais elle peut aussi survenir chez l'adulte. Selon la classification FAB, on en distingue 3 types.

Les manifestations cliniques résultent de l'infiltration médullaire :

- Insuffisance médullaire avec anémie, thrombocytopénie, et souvent neutropénie (à l'origine d'infections).
- Leucocytose possible mais la leucopénie est moins fréquente.
- Présence de blaste (cellules hématologiques immatures) représentant plus de 30 % des cellules nucléées.

- La coagulation peut être anormale et une coagulation intra vasculaire disséminée peut survenir.
- Transpiration, fièvre, malaise général ; adénopathies et splénomégalie fréquentes.

Le traitement des leucémies aiguës a pour base une polychimiothérapie lourde dont la nature et le protocole dépendent de l'identification de la maladie et de ses facteurs pronostiques. Il comprend un traitement d'induction par chimiothérapie, parfois associée à des corticoïdes, ayant pour objectif la rémission complète, nécessitant une hospitalisation d'environ un mois, et entraînant une aplasie médullaire de 3 à 4 semaines. Le traitement de consolidation ne commence qu'après la rémission complète, et fait appel à une ou plusieurs cures de polychimiothérapie. Enfin, le traitement d'entretien est ambulatoire. Mais le traitement de choix reste la transplantation de moelle.

Les leucémies chroniques sont les formes les plus courantes chez l'adulte. D'étiologie inconnue, on en distingue deux formes :

- La leucémie myéloïde chronique : elle survient à tout âge. On observe une perte de poids, des troubles visuels et céphalées, une splénomégalie. Au niveau hématologique, on constate une leucocytose principalement de neutrophiles et de myélocytes. Les basophiles peuvent être augmentés. Le nombre de plaquettes peut être accru, normal ou bas. Une anémie peut être présente. La moelle osseuse est hypercellulaire avec augmentation du rapport myéloïdes/érythrocytes.
- La leucémie lymphoïde chronique : de nombreux cas sont asymptomatiques ; les caractéristiques présentes peuvent être des adénopathies, les symptômes d'insuffisance médullaire, une perte de poids. Hypogammaglobulinémie et diminution de l'immunité cellulaire prédisposent aux infections bactériennes et virales. Anémie et thrombocytopénie peuvent survenir à cause de l'infiltration médullaire ou d'auto-anticorps.

Le traitement des leucémies chroniques comprend un certain nombre de traitements, aussi bien médicamenteux que par transplantation de moelle.

Les leucémies sont des affections importantes à prendre en considération lors des soins dentaires, compte tenu des risques infectieux, hémorragiques, et d'interactions médicamenteuses. Un bilan de l'état général du patient devra impérativement être effectué afin de connaître les conditions biologiques du patient. Ainsi, un protocole d'intervention sera mis en œuvre avec le médecin traitant, de manière à intervenir à moindre risque.

Précautions dans le cadre de la prescription :

Lorsque un risque hémorragique existe, certaines prescriptions devront être écartées : les médicaments risquant d'entraîner des modifications hématologiques ont été étudiés dans le paragraphe **3.2.8.1** « Troubles de la coagulation et de l'hémostase primaire ».

Des précautions sont aussi à prendre à l'égard des interactions médicamenteuses : la chimiothérapie utilise de nombreuses drogues dont les interactions avec nos prescriptions sont étudiées dans le paragraphe **3.2.11** « La chimiothérapie anticancéreuse ». Le traitement des troubles biologiques utilise aussi un certain nombre de médicaments pouvant interagir : l'allopurinol, prévenant l'hyperuricémie, contre-indique l'utilisation de l'amoxicilline ; L'interféron alpha, limitant le nombre de leucocytes dans la leucémie myéloïde chronique, contre-indique l'utilisation des salicylés ; Les immunosuppresseur et corticoïdes nécessitent aussi des précautions.

Le nombre et la nature des drogues utilisés dans le traitement des leucémies étant divers selon le cas pathologique, il convient d'étudier pour chaque patient le traitement suivi par celui-ci afin de convenir d'une prescription adaptée.

Précautions à l'égard du risque infectieux :

Le patient souffrant d'une leucémie est sujet à l'infection en raison de la neutropénie induite par sa maladie mais aussi par le traitement chimiothérapique. Ainsi, un bilan hématologique doit toujours être réalisé afin de déterminer l'intensité des troubles leucocytaire et thrombocytaires. La prise en charge des patient en aplasie médullaire est étudiée dans le paragraphe **3.2.11** « La chimiothérapie anticancéreuse ». L'antibiotique de choix reste la pénicilline, si aucune interaction avec les traitements n'existe. Une prophylaxie antifongique peut aussi être envisagée chez les patients sévèrement immunodéprimés.

**3.2.8.4.2. Lymphomes et myélome multiple**

Le lymphome est une prolifération néoplasique de cellules lymphoïdes originaires des nœuds lymphatiques et autres tissus lymphoïdes.

Le myélome multiple est une affection maligne des plasmocytes, produisant une immunoglobuline monoclonale.

Le lymphome de Hodgkin : les causes de cette maladie restent inconnues. De prévalence plus importante chez l'homme que chez la femme, entre 15 et 40 ans, une infection par le virus Epstein-Barr peut être un cofacteur.

Les caractéristiques cliniques sont : adénopathies, hépatomégalie et splénomégalie, symptômes généraux (fièvre, amaigrissement, prurit) dans 25% des cas ; les poumons, le SNC, la peau, le squelette, et la moelle osseuse peuvent être atteints ; Le déficit de l'immunité cellulaire et humorale provoque des infections.

Les caractéristiques biologiques sont l'anémie, la leucocytose, une vitesse de sédimentation augmentée.

Le traitement du lymphome de Hodgkin varie en fonction du stade de la maladie : la chimiothérapie associée ou non à une radiothérapie en constitue le fondement.

Le lymphome non Hodgkinien : Il survient à tout âge, les tumeurs indolentes étant les plus fréquentes chez les personnes âgées. Dans la majorité des cas, il dérive des cellules B (supérieur à 80%), et le reste dérive des cellules T ou n'est pas classifié.

Les caractéristiques cliniques sont similaires au lymphome de Hodgkin, y compris adénopathies indolores, augmentations du volume de la rate et du foie, symptômes généraux.

Il existe différents sous-types de lymphomes non Hodgkinien, avec divers tableaux cliniques.

Les examens de laboratoire montrent, outre les changements observés dans le lymphome de Hodgkin, une pancytopénie, une lymphocytose dans le sang périphérique, une paraprotéine et hypogammaglobulinémie.

Le traitement varie principalement en fonction de l'histologie. Paradoxalement, les tumeurs agressives répondent de manière plus spectaculaire au traitement et leurs chances de guérison dépassent celles des tumeurs indolentes. Cependant, elles sont également plus agressives en l'absence de traitement, elles présentent des rechutes fréquentes et sont associées à une mortalité plus élevée à court et moyen terme.

Le traitement est aussi basé sur la radio- et/ou la chimiothérapie.

Le lymphome de Burkitt : il résulte d'une prolifération des cellules B qui semble associée à une infection par le virus Epstein-Barr. Il a également été rapporté dans certaines complications du syndrome d'immunodéficience acquise. Affectant préférentiellement l'enfant et le jeune adulte, cette maladie se présente sous la forme d'une tumeur des maxillaires, simple ou multiple, qui s'accroît rapidement et infiltre les structures péritonéales, les méninges et la corde spinale.

Le diagnostic, histologique, est confirmé par la radiologie. Les lésions maxillaires se présentent sous forme d'ostéolyse et d'érosions de la lamina dura, de résorption de l'os alvéolaire, de déplacements dentaires et d'une expansion de la corticale.

Les manifestations buccales sont représentées par des déplacements dentaires, l'expansion de la corticale et une déformation faciale.

Le traitement repose sur la chimiothérapie agressive, mais n'exclue pas une chirurgie et une radiothérapie initiale.

Le myélome multiple : il s'agit d'une prolifération plasmocytaire monoclonale maligne, dont la fréquence augmente avec l'âge.

Les caractéristiques cliniques montrent une implication du squelette avec douleur osseuse, des signes d'insuffisance médullaire, l'absence d'immunoglobulines normales favorisant l'infection, une insuffisance rénale (dans 1/3 des cas), une amyloïdose pouvant provoquer une macroglossie, une hépatosplénomégalie, une insuffisance cardiaque ou rénale.

Les examens biologiques révèlent une neutropénie, une anémie fréquente, une thrombocytopénie. La vitesse de sédimentation est augmentée.

Le traitement varie selon le cas, basé sur la chimiothérapie, la radiothérapie, la greffe allogénique de cellules souches, un traitement de soutien et de traitement notamment pour l'insuffisance rénale, l'hyperuricémie (Allopurinol), mais aussi des traitements à base de corticoïdes, d'antibiotiques. La chirurgie et les transfusions sont aussi utilisées.

Précautions dans le cadre de la prescription :

Les précautions sont essentiellement liées au risque hémorragique : les AINS seront évités chez les patients souffrant de troubles hématologiques (paragraphe **3.2.8.1** « Troubles de la coagulation et de l'hémostase primaire »).

D'autres part, les précautions en matière de prescription chez les patients sous chimiothérapie ou radiothérapie sont exposées dans les paragraphes **3.2.11** « La chimiothérapie anticancéreuse » et **3.2.10** « La radiothérapie anticancéreuse ».

Les précautions à l'égard de l'anémie du patient atteint notamment d'un lymphome sont décrites dans le paragraphe **3.2.8.2** « Anémies ».

Les autres médicaments utilisés pour le traitement des complications associées, des effets secondaires, doivent comme toujours être étudiés afin d'éviter toute interaction avec nos prescriptions.

Précautions à l'égard du risque infectieux :

Comme dans le cadre des leucémies, les patients souffrant d'un lymphome ou d'un myélome sont particulièrement susceptibles aux infections opportunistes bactérienne ou virales en raison de la neutropénie induite par la maladie et par son traitement. Les protocoles de prise en charge de ces patients sont exposés dans les paragraphes **3.2.11** « La chimiothérapie anticancéreuse » et **3.2.10** « La radiothérapie anticancéreuse ».

### **3.2.9. Affection immunitaire : le SIDA** **(18,28,58,64,69,78,79)**

Le SIDA (Syndrome d'immunodéficience acquise) est une maladie létale caractérisée par une déficience immunitaire progressive et sévère causée par un rétrovirus : le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Ce virus lymphotrophique se fixe préférentiellement sur les cellules présentant un récepteur CD4 (lymphocytes T helper, macrophages), entraînant un déclin de l'immunocompétence du patient lié secondairement à la diminution quantitative et fonctionnelle des lymphocytes T helper. Cette altération de l'immunité à médiation cellulaire rend le patient particulièrement susceptible aux infections et à certaines affections malignes qui représentent les manifestations du SIDA. Ce dernier peut être défini comme un ensemble d'affections opportunistes et/ou de tumeurs associées à une immunodéficience sévère se développant chez un sujet auparavant sain et n'ayant pas reçu de traitement immunosuppresseur.

La transmission du SIDA peut se faire par voie sexuelle, par voie sanguine, et au cours de la grossesse et de l'accouchement (d'une mère à son enfant). Les transmissions par la salive, les larmes, les urines, le liquide céphalo-rachidien, le liquide broncho-alvéolaire restent purement théoriques.

On peut décrire plusieurs stades dans l'infection au VIH :

- La primo-infection : elle apparaît 1 à 6 semaines après exposition au virus. Elle est asymptomatique ou se présente sous forme d'un syndrome semblable à la mononucléose avec rash, fièvre, myalgie ou arthralgie, pharyngite et diarrhées. Les tests sérologiques sont négatifs, la séroconversion se faisant dans les 6 à 12 semaines.
- La phase asymptomatique : faisant suite à la primo-infection, cette période s'étend sur 7 à 10 ans, sans aucune manifestation clinique mais seulement des anomalies biologiques.
- La phase SIDA : à ce stade, de nombreux signes et symptômes sont présents, ainsi que des infections opportunistes, des manifestations néoplasiques, neurologiques, et diverses, celles-ci correspondant à une immunodépression avancée.

Les manifestations infectieuses opportunistes peuvent être pulmonaires (pneumonie, pneumopathies à mycobactéries ou d'origine fongique), oesophagiennes et buccales (fongiques comme la candidose ; bactériennes comme la gingivite ulcéro-nécrotique ; virales comme l'herpès), gastro-intestinales basses (diarrhée, perte de poids, douleurs abdominales), cutanées, neurales, oculaires, disséminées.

Les manifestations néoplasiques sont par exemple le Sarcome de Kaposi, le lymphome non hodgkinien, le carcinome squameux, le mélanome malin, le carcinome embryonnaire.

Les manifestations neurologiques sont notamment des encéphalites, des neuropathies périphériques, des myélopathies vasculaires, des méningites aseptiques.

Les autres manifestations diverses sont de type : dermatites granulome annulaire, purpura, manifestations d'origine thérapeutique.

Le traitement de l'infection par le VIH, hormis les prophylaxies et traitements associés des manifestations et complications, est basé sur les antiviraux :

- Les antiprotéases : Indinavir, Ritonavir, Saquinavir.
- Les Inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase : Delavirdine.
- Les inhibiteurs de la reverse transcriptase : Delavirdine, Didanosine, Zalcitabine, zidovudine.
- D'autres antiviraux.

L'odontologiste, face au patient atteint par le VIH, devra entre autre, lors de l'interrogatoire médical et de l'anamnèse, prendre connaissance précisément des caractéristiques de la pathologie (ancienneté, stade), des complications associées, du suivi du patient, et de son traitement médicamenteux. Pour de telles pathologies et principalement au stade SIDA, le médecin traitant doit être consulté afin de convenir du protocole d'intervention en fonction de l'état d'immunodépression du patient, des complications et des traitements associés.

Précautions dans le cadre de la prescription :

Les précautions à prendre en matière de prescription chez le Sidéen sont fonction : du stade de la maladie, de la nature des infections opportunistes et autres manifestations associées ainsi que de la nature des traitements. C'est principalement le stade SIDA qui doit faire l'objet d'une attention particulière en matière de thérapeutique pharmacologique.

L'adaptation devra se faire au cas par cas, et en accord avec le médecin traitant.

La prescription antibiotique d'amoxicilline, ou de clindamycine en cas d'allergie, ne pose généralement pas de problèmes.

L'acide clavulanique est contre-indiqué pendant la période initiale de traitement aux inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (risque important de rash).

Le métronidazole ne pose pas de problème sauf s'il est prescrit avec des antiviraux contenant de l'alcool tel que le ritonavir (augmentation des effets disulfiram-like).

Les prescriptions antalgiques tels que l'acide acétylsalicylique et les AINS sont à proscrire en cas de troubles de l'hémostase existant ; Les AINS peuvent aussi nécessiter des précautions d'emploi en association avec certains antiviraux comme la zidovudine (en raison du risque de toxicité accrue sur la lignée rouge).

Précautions à l'égard du risque infectieux :

Les précautions en matière de risque infectieux s'adresse particulièrement aux patients du stade SIDA. Le risque d'apparition d'une infection opportuniste est d'autant plus élevé que le nombre de CD4 est bas ; et d'autant plus faible que le nombre de CD4 est supérieur à 200 par mm<sup>3</sup>. Candidoses buccales, tuberculose, sarcome de Kaposi serait susceptible de se développer pour des taux de CD4 inférieur à 500 par mm<sup>3</sup>. Certaines recommandations invitent à envisager une prophylaxie primaire pour certaines infections opportunistes : c'est notamment le cas pour la toxoplasmose et la pneumocystose dès que le nombre de CD4 est inférieur à 200 par mm<sup>3</sup>. Puis, lorsque le nombre de CD4 baisse encore, d'autres prophylaxies primaires doivent être débutées. Le risque d'interactions médicamenteuses est en plus très contraignant. D'autre part, le caractère récidivant des infections opportunistes impose une prophylaxie secondaire systématique pour la majorité d'entre elles. Ainsi les patients peuvent déjà être sous traitement antibioprophyllactique dont le protocole et la nature varient avec les pathologies.

Le caractère systématique, le choix de l'antibiotique, et les modalités de prescription de l'antibioprophyllaxie lors des interventions dentaires ne faisant pas l'objet d'un consensus mais de controverses, il conviendra de mettre en place un protocole d'intervention en accord avec le médecin traitant, avec prise en compte des critères médicaux (état général, immunitaire, traitements) et odontologiques (terrain infectieux, antécédents de complications, difficulté et importance de l'intervention).



### **3.2.10. La radiothérapie anticancéreuse** **(8,12,18,58,64,78,79)**

La thérapie anticancéreuse des tumeurs de la tête et du cou par les rayons n'est pas sans conséquence sur le plan général et en matière de manifestations buccales.

Pour comprendre les altérations produites par la radiothérapie, il faut comprendre son principe thérapeutique d'irradiation. Ce dernier consiste à altérer l'ADN cellulaire, tout en tenant compte de l'aptitude différente des tissus normaux et malins à réparer leur ADN et les autres altérations cellulaires. Ainsi, la radiothérapie s'applique à détruire au maximum les tissus néoplasiques sans dépasser la tolérance des tissus normaux. Radiosensibilité probable de la tumeur et tolérance des tissus sains environnants sont des facteurs essentiels.

Cette irradiation à visée thérapeutique peut être délivrée par une source externe : c'est la radiothérapie externe ; ou par une source interne placée au sein ou au contact de la tumeur : c'est la curiethérapie.

Les effets secondaires de la radiothérapie buccocervicofaciale, pour certains précoces et soucis pour le radiothérapeute, pour d'autres plus tardifs et concernant ORL, chirurgiens dentiste, orthophoniste, sont fonction à la fois de la zone irradiée et des tissus/organes concernés mais aussi du mode d'irradiation. La curiethérapie étant plus localisée à l'endroit où les fils sont placés, les effets secondaires sont pour certains diminués notamment l'atteinte des glandes salivaires et par conséquent le risque carieux.

Les principaux effets secondaires que l'on peut rencontrer sont :

- La mucite : il s'agit d'une manifestation douloureuse associée à une inflammation de la muqueuse buccale entraînant dysphagie et perte de goût. D'apparition précoce à partir de la troisième semaine d'irradiation, la réparation se fait en 2 à 3 semaines après l'arrêt du traitement.
- La xérostomie : il s'agit d'un effet peu réversible, d'apparition précoce, se traduisant par des modifications quantitatives (diminution ou un arrêt) et qualitatives (salive épaisse, collante, mousseuse) de la fonction sécrétoire des glandes salivaires. Elle résulte de l'irradiation de celles-ci (en particulier la parotide).
- La perte de goût (agueusie) : Généralement temporaire, elle résulte d l'atteinte des papilles gustatives.
- Œdème et trismus : Un œdème de la muqueuse buccale, des aires sous-mandibulaires et sous-mentales, de la lèvre inférieure et de la langue peut apparaître après irradiation. De plus, un trismus par fibrose des muscles masticateurs peut être observé.
- Caries dentaires : Les lésions débutent dans les trois mois suivant l'irradiation, même chez des sujets jusqu'alors indemnes de caries. Elles résultent de l'altération quantitative et qualitative de la salive ne jouant plus son rôle de nettoyage physiologique, de tampon.

- Les infections : Secondairement à la xérostomie, des infections buccales peuvent se développer notamment les infections fongiques dues au *Candida albicans*. Mais des infections bactériennes et virales peuvent aussi profiter de ce terrain immunodéprimé et propice pour s'installer.
- L'atteinte de l'état général : Fatigue et malaise général avec nausées et vomissements sont associés à la radiothérapie. S'ajoute à cela les carences alimentaires, la dénutrition avec perte de poids liée aux difficultés de s'alimenter. L'altération des défenses immunitaires peut résulter de ces carences et de cet état fébrile.
- L'ostéoradionécrose (ORN) : Il s'agit de la complication la plus sévère. Elle est attribuée à des états hypoxiques, hypocellulaires, hypovasculaires de l'os et des tissus contigus, conséquences directes de l'irradiation. Ainsi, les processus de réparations et de défenses des tissus sont défaillants.  
Trois facteurs cumulés sont déclencheurs de l'ostéoradionécrose : l'irradiation, un traumatisme exposant l'os, et l'infection.  
Les premiers signes d'ostéoradionécrose sont une douleur, l'exfoliation de séquestres et une suppuration continue. Radiologiquement, on observe une ostéolyse diffuse avec des bords irréguliers ou des îlots radioclares dispersés. Puis nécrose des tissus mous, ulcérations et exposition d'os nécrosé, ainsi que d'autres symptômes neurologiques, sensoriels, et fonctionnels, apparaissent.

La prise en charge odontostomatologique de ces patients nécessite des mesures préventives, d'entretien, et de suivi.

La préparation du patient à la radiothérapie comprend :

- Une évaluation globale du patient.
- Information.
- Une mise en état buccodentaire optimale : hygiène, fluor, élimination de tous les foyers infectieux et lésions inflammatoires chroniques existants ou potentiels de manière la plus atraumatique et au moins deux semaines avant le début de la cure.

Pendant la radiothérapie, des mesures d'hygiène draconienne doivent être respectées ; l'utilisation de substituts salivaires, de gouttière fluorée (prévention carieuse), la gestion des complications pendant la radiothérapie (mucite, œdème, douleurs associées, infections notamment fongiques) sont autant de contraintes à gérer.

Après la radiothérapie, les mesures d'hygiène et de soins doivent être respectées très scrupuleusement ; Dès qu'une lésion apparaît, celle-ci doit être traitée immédiatement. La plupart des soins dentaires conservateurs peuvent être exécutés sans risque et doivent être encouragés dans les années qui suivent la radiothérapie. Les thérapeutiques dentaires qui sont potentiellement à risque d'ORN sont les extractions et la chirurgie parodontale si elles se situent dans une zone irradiée. Concernant la confection de prothèse en remplacement des dents extraites dans les territoires irradiés, le délai d'attente est controversé ; il faut, de manière générale, attendre 6 mois à un an avant la réhabilitation.

Ainsi, la prise en charge des patients ayant ou devant être irradiés ne peut être efficace que si elle résulte de la collaboration étroite entre les différents spécialistes concernés : oncologue, chirurgien, chirurgien-dentiste, médecin traitant, psychologue.

#### Précautions dans le cadre de la prescription :

Les principales précautions sont la prise en compte des thérapeutiques médicamenteuses associées à la radiothérapie, notamment les traitements des complications pendant la cure (antifongiques, antalgiques, substituts), et des interactions possibles avec ceux-ci (surdosage, contre-indication d'association). Certaines radiothérapies étendues peuvent altérer l'hémostase contre-indiquant alors l'utilisation des AINS.

#### Précautions à l'égard du risque infectieux :

La prescription antibactérienne peut être effectuée à différents moments :

Avant la radiothérapie : lors des extractions et procédures chirurgicales préparatrices, l'utilisation de l'antibiothérapie systématique en couverture de la cicatrisation, de manière à prévenir toute complication et favoriser une réparation optimale et rapide des tissus, est controversée mais conseillée.

Pendant la radiothérapie : les interventions chirurgicales ne sont pas conseillées en raison du risque élevé d'ORN. Seule l'urgence absolue justifie l'intervention, avec mise en place d'un protocole en accord avec l'oncologue et le radiothérapeute. Dans ce cas, l'antibioprophylaxie et l'antibiothérapie post-opératoire est indispensable.

Après la radiothérapie : Toute intervention chirurgicale au niveau du site irradié s'accompagne du risque d'ORN. L'efficacité de l'antibiothérapie prophylactique est discutée en raison de l'altération du flux sanguin au sein de l'os irradié car c'est le sang qui permet de véhiculer l'antibiotique jusqu'à son site d'action. De manière générale, l'antibiothérapie per- (antibioprophylaxie) et post-opératoire est recommandée.

### **3.2.11. La chimiothérapie anticancéreuse** **(8,18,19,33,40,57,58,64,78,79)**

La chimiothérapie anticancéreuse permet de lutter contre la reproduction et la dissémination des cellules cancéreuses.

On peut aujourd'hui distinguer trois types de chimiothérapie :

- La chimiothérapie adjuvante, administrée aux patients ayant déjà eu un traitement primaire de leur tumeur par chirurgie ou radiothérapie ; celle-ci est destinée à traiter une maladie résiduelle qui pourrait exister sous forme de micrométastases.
- La chimiothérapie palliative, destinée à faire régresser ou ralentir l'évolution de formes avancées, récurrentes ou métastatiques, souvent inaccessibles aux traitements locorégionaux.
- La chimiothérapie primaire ou curative, visant à traiter en première ligne des tumeurs à fort potentiel évolutif avec des risques métastatiques important.

La chimiothérapie a longtemps été considérée comme solution thérapeutique palliative mais est désormais utilisée dans un but curatif et même prophylactique, comme traitement adjuvant de certaines maladies dont les aptitudes à métastaser sont bien connues.

L'arsenal chimiothérapique agit par interférence avec le métabolisme des cellules tumorales, ou en perturbant la reproduction cellulaire. Malheureusement, l'activité des agents chimiothérapiques ne s'exprime pas de manière exclusive et spécifique sur les cellules tumorales mais aussi sur les cellules saines de l'organisme, ce qui leurs confère un caractère toxique.

Du point de vue général, la toxicité des chimiothérapies peut être aiguës :

- Toxicité hématologique (leucopénies, thrombopénies, atteinte de la fonction médullaire).
- Toxicité digestive (nausées et vomissements, troubles du transit).
- Toxicité cutanée et des phanères (alopécie, réactions caustiques, extravasation).
- Toxicité rénale, hépatique, pulmonaire, vésicale.
- Toxicité neurologique périphérique.
- Toxicité cardiaque.

La toxicité peut aussi être chronique :

- Toxicité cardiaque (insuffisance cardiaque).
- Toxicité pulmonaire (fibroses pulmonaires).
- Myélotoxicité (Leucémies, myélodysplasies).
- Toxicité sur les fonctions gonadiques.
- Effets tératogènes (méthotrexate).
- Toxicité vésicale.

Les complications bucco-pharyngées de la chimiothérapie peuvent être de deux types, à savoir, soit résultants de l'effet direct sur la sphère buccale des agents utilisés ; soit résultants indirectement d'une toxicité générale.

On peut principalement distinguer :

- Les mucites : Apparaissant quelques jours après le début de la chimiothérapie, le patient se plaint de picotements buccaux, de brûlures, de sécheresse buccale, d'une dysphagie, d'une agueusie, d'une sensibilité accrue des dents et des gencives. Ceci s'explique entre autres par le ralentissement cellulaire, la dégénérescence du collagène, la neutropénies entraînant des ulcérations.
- La xérostomie : cette sécheresse buccale est transitoire et liée à un dysfonctionnement des glandes salivaires.
- Les douleurs dentaires et maxillaires sans étiologie locale.
- Les anomalies dentaires morphologiques chez les enfants ayant subi une chimiothérapie pendant l'odontogénèse.
- Les complications infectieuses : Ce sont les complications les plus inquiétantes et menaçantes pour la vie du patient. Celles-ci résultent de l'effet immunosuppresseur des drogues utilisées.  
Chez le patient en aplasie médullaire, les capacités de défense de l'organisme sont profondément amoindries et le patient devient vulnérable à l'infection. De même, tout organisme présent habituellement dans la sphère bucco-pharyngée devient un agent pathogène potentiel. Les infections bactériennes d'origine muqueuses ou dentaires, sont ainsi favorisées.

Les infections fongiques sont souvent observées chez les patients sous chimiothérapie. Les champignons et en particulier *Candida Albicans* voient leur croissance normalement inhibée par les autres micro-organismes et un système immunitaire efficace. Le taux de mortalité dû aux infections fongiques disséminées est deux à trois fois supérieur que pour les infections bactériennes.

Les infections virales sont elle aussi fréquentes chez le patient immunodéprimé. L'herpès Simplex Virus ou le zona herpétique sont les plus fréquemment rencontrés.

- Les troubles de l'hémostase et de la coagulation liés à la thrombopénie, à la coagulation intra vasculaire disséminée ou au déficit en fibrinogène, et provoqués par la chimiothérapie. Ces altérations sont à l'origine de saignements spontanés de types sous muqueux (purpura, bulles sanglantes), gingivorragies, pétéchies, ecchymoses. Mais le risque le plus important à prendre en compte est le risque hémorragique postopératoire.

La prise en charge des patients avant, pendant, et après chimiothérapie, est indispensable pour mieux prévenir les complications per et post chimiothérapiques.

La préparation du patient à la chimiothérapie comprend des soins bucco-dentaires visant à établir des conditions les plus saines possibles pour prévenir ou au moins diminuer les risques de complications. Ainsi, toute source d'infection ou d'irritation potentielle devra être éliminée avant la phase d'induction de la chimiothérapie (dents fracturées, restaurations irritantes, brackets, dents de sagesse enclavées, dents cariées avec atteintes pulpaires, parodontite sévère). Un traitement prophylactique avec instruction à l'hygiène buccale doit être établi. Un bilan hémostatique est aussi indispensable avant de débiter la chimiothérapie.

Durant le traitement anticancéreux, aucun acte chirurgical n'est souhaitable pendant la chimiothérapie. Le traitement, en cas d'urgence, sera envisagé et discuté avec l'oncologue, et se fera après vérification de la formule sanguine (transfusion si nécessaire) et sous couverture antibiotique. En phase d'aplasie, les soins dentaires seront reportés à une phase d'intercure ou de rémission.

L'hygiène bucco-dentaire, et notamment l'utilisation de bain de bouche à base de chlorhexidine, doivent être une priorité.

Après la chimiothérapie, bien que la plupart des complications se développent durant les traitements, un état anémique, ainsi qu'une tendance au saignement, peuvent persister. Ainsi, entre deux cures ou à la fin du traitement, les précautions à prendre sont principalement à l'égard du risque hémorragique et infectieux.

#### Précautions dans le cadre de la prescription :

Les précautions à prendre en matière de prescription sont :

- La prise en compte des thérapeutiques médicamenteuses associées à la chimiothérapie et des interactions possibles avec ceux-ci. Les principaux médicaments rencontrés dans le traitement chimiothérapique sont les cytotoxiques (Alkylants, Antimétabolites, Inhibiteurs de la Topo isomérase, Agents du fuseau), les antinéoplasiques, les immunosuppresseurs (cyclosporine, tacrolimus), les antiœstrogènes. L'utilisation du méthotrexate (antimétabolite cytotoxique) en traitement chimiothérapique contre-

indique la prescription de salicylés et de pyrazolés, son association avec les AINS, ainsi qu'avec les pénicillines, est déconseillée, ceci en raison du risque d'augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate.

Les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine en association avec les AINS demande une prise en compte du risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.

De même, son association avec les macrolides est déconseillée pour l'érythromycine, et demande des précautions d'emploi (dosage et adaptation) pour la clarithromycine, la josamycine, la midécamycine, et la roxithromycine, en raison de l'augmentation des concentrations plasmatique de ciclosporine avec augmentation de la créatinémie. Pour le tacrolimus, son association est déconseillée avec les macrolides clarithromycine et érythromycine en raison de l'augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus et de la créatinémie.

- La prise en compte des risques hémorragiques induits par la chimiothérapie. On évitera ainsi la prescription de salicylés en raison de leur pouvoir anti-agrégant plaquettaire.
- Enfin, la prise en compte des thérapeutiques médicamenteuses utilisés pour le traitement des effets secondaires, des pathologies associées, et en préventions. Ce sont notamment les antiviraux (Acyclovir), antifongiques, les substituts.

#### Précautions à l'égard du risque infectieux :

Avant la chimiothérapie, la prescription antibactérienne systématique n'est pas indiquée. Le patient rentre dans le cadre normal des indications d'antibioprophylaxie et d'antibiothérapie.

Pendant la chimiothérapie :

- Lors d'accidents infectieux aigus en cours d'hypoplasie ou d'aplasie médullaire, il faut s'abstenir autant que possible d'intervenir chirurgicalement. On prescrira de préférence une antibiothérapie qui sera fonction du niveau d'hypoplasie, à savoir à relativement large spectre en cas d'hypoplasie modérée, et en cas d'aplasie, des prélèvements bactériologiques et des hémocultures amèneront à la prescription d'un antibiotique sur au moins 15 jours après la cessation des phénomènes cliniques.

Si le nombre de leucocytes est entre 1000 et 3500/mm<sup>3</sup>, Dreizen et coll préconisent l'administration d'antibiotiques à large spectre en intraveineuse à l'apparition de l'infection afin de réduire le danger d'une septicémie. La couverture est poursuivie jusqu'à ce qu'une culture soit faite et l'espèce identifiée afin de pouvoir administrer un antibiotique plus efficace. En cas d'infection bactérienne buccale, les patients avec un nombre de leucocytes inférieur à 1000/mm<sup>3</sup> et un nombre de plaquettes inférieur à 50000/mm<sup>3</sup>

devront être hospitalisés et une antibiothérapie IV à large spectre sera prescrite immédiatement.

- Si des actes doivent impérativement être réalisés pendant le traitement, une prophylaxie anti-infectieuse sera prescrite, celle-ci ayant été définie avec le chimiothérapeute.
- Dès que la chimiothérapie est initiée, les patients sont soumis à un risque accru d'infection. Ainsi, des soins dentaires tels que le détartrage, la chirurgie buccale ou parodontale et les traitements endodontiques, sont envisageable sous couvert d'un état hématologique minimum (cellules blanches supérieures à 2000/mm<sup>3</sup> et granulocytes supérieurs à 1500/mm<sup>3</sup>)

Après la chimiothérapie (ou entre deux cures), une susceptibilité à l'infection persiste. La couverture antibiotique ne doit pas être systématique mais fonction du nombre de leucocytes, de l'importance du trauma chirurgical, et de la proximité des cures. En règle générale, chez les patients ayant un nombre de leucocytes supérieur à 3500/mm<sup>3</sup>, un traitement endodontique ou une avulsion dentaire peut être envisagé comme chez tout patients. Si les leucocytes sont compris entre 1000 et 3500/mm<sup>3</sup>, une antibiothérapie pré- et post-opératoire est recommandée y compris en cas de traitement endodontique. Si le nombre de leucocytes est inférieur à 1000/mm<sup>3</sup> et si le patient présente des signes généraux d'infection, on rejoint le cas d'urgence et le patient devra être hospitalisé pour une antibiothérapie intraveineuse.

Dans tous les cas, l'immunité sera évaluée par une numération leucocytaire.



### **3.2.12. La toxicomanie (18,45,58,64,66,67,78,79)**

La toxicomanie est un état d'intoxication résultant de la prise répétée de substances toxiques créant un état de dépendance psychique et physique à l'égard des effets induits par ces substances. Il s'agit aussi bien de l'injection de drogues telles que l'héroïne, que de la consommation d'alcool et de médicaments, du tabagisme.

On trouve :

- Les stupéfiants : l'opium et ses dérivés (morphine, héroïne, codéine), la méthadone et la buprénorphine.
- Les excitants : la cocaïne, le crack, les amphétamines.
- Les enivrants et/ou hallucinogènes : le cannabis sous forme de résine, de feuilles et sommités de la plante femelle, d'huile.
- Les hallucinogènes : le LSD 25, la mescaline, les champignons hallucinogènes.
- Les enivrants (les solvants et autres produits volatiles) : les colles, les dissolvants, les anesthésiques, les gaz.
- Les médicaments : les analgésiques opioïdes, les barbituriques, les benzodiazépines, les antitussifs.
- Le tabac.
- L'alcool.

Les patients toxicomanes, en fonction des substances utilisées, sont sujets à des complications, nécessitant des précautions de la part du chirurgien-dentiste.

Les complications non infectieuses rencontrées peuvent être :

- Des troubles du système nerveux : overdose, syndrome de manque, complications psychiatriques, syndrome confusionnel, syndrome déficitaire (amnésie, activité scolaire), psychoses.
- Des troubles cardiovasculaires : troubles du rythme, insuffisance cardiaque, hypotension).
- Des troubles hépatiques : hépatotoxicité des substances entraînant des atteintes hépatiques et des insuffisances hépatiques.
- Des troubles rénaux : les complications rénales liées à la toxicité de certaines substances peuvent conduire à l'insuffisance rénale chronique.

- Les troubles gastro-intestinaux : liés à l'absence d'alimentation ou à la malnutrition, liés aux substances absorbées (ulcères perforés avec le crack).
- Les troubles respiratoires : dépression respiratoire (héroïne), rhinopharyngites, épistaxis, asthme, œdèmes.
- Les troubles endocriniens.
- Les troubles immunitaires et de la cicatrisation : on observe une baisse de l'immunité due à l'usage des drogues, au mode de vie, à des facteurs psychologiques et au stress, à l'usage abusif et répété d'agents anti-infectieux.
- Les troubles hémostatiques notamment chez les patients alcooliques chroniques.

Les complications infectieuses à l'origine de pathologies chroniques sont notamment :

- Les infections cutanées : notamment au site d'injection des drogues.
- Les septicémies et les bactériémies : liées à des décharges bactériennes ou à des impuretés dans les contenus dans l'injection.
- Les endocardites : la fréquence des endocardites infectieuses est plus importante chez les toxicomanes. Ces endocardites aiguës sont différentes des endocardites d'origine dentaire : la porte d'entrée est différente, elles surviennent le plus souvent sur un cœur sain, elles sont assez bruyantes.
- Les infections pulmonaires : les pneumopathies aiguës bactériennes, les embolies pulmonaires septiques, les pleurésies purulentes, la tuberculose.
- Les infections rénales : les glomérulonéphrites, l'insuffisance rénale aiguë.
- Les hépatites virales : notamment contractées par les injections.
- Les candidoses disséminées ou systémiques.
- Le SIDA.
- Les atteintes ostéoarticulaires.

Enfin, les complications buccales sont souvent propices au développement de pathologies infectieuses, de dégradations des tissus dentaire, et aux difficultés de cicatrisation :

- La négligence de l'hygiène.
- La xérostomie.
- Les troubles des réponses immunitaires.
- Les problèmes de cicatrisations.
- Les lésions parodontales.

La prise en charge des patients toxicomanes est assez complexe, car ils présentent bien souvent des pathologies sous-jacentes non diagnostiquées ou non traitées, ceci s'inscrivant dans leur comportement de négligences à l'égard des soins en général.

Mais, là encore, tout dépend du type de toxicomanie : il est certain qu'un patient fumeur sera plus facile à prendre en charge qu'un héroïnomanie.

L'interrogatoire médical et l'anamnèse vont permettre d'évaluer l'état général du patient et notamment de mettre en évidence la toxicomanie associée. Il est parfois difficile, voire impossible, de suspecter chez un patient une toxicomanie. Certains symptômes ou signes peuvent pourtant aider à l'identifier : odeur de l'haleine pour le tabac et l'alcool, anxieux et/ou dépressif, pensées obsessionnelles, comportements bizarres, sudations. Une consultation médicale est souhaitable en présence de tels symptômes.

#### Précautions dans le cadre de la prescription :

Les prescriptions antalgiques doivent principalement reposer sur les antalgiques de niveau 1 ; les opiacés, comme le dextropropoxyphène qui peut en effet être utilisé par les équipes spécialisées dans le sevrage des toxicomanes, comme la codéine qui peut être utilisée par les toxicomanes en manque, sont déconseillés chez ces toxicomanes.

Exceptionnellement, en cas de douleur sévère, la codéine peut être envisagée sous surveillance pour éviter les abus.

Mais il faut aussi savoir que l'hypoglycémie au dextropropoxyphène constitue une urgence chez le toxicomane.

Les interactions médicamenteuses avec les traitements suivis par le toxicomane sont aussi à prendre en compte : les patients en cure de sevrage par la méthadone ne doivent pas associer d'autres dérivés morphiniques qui augmentent le risque de dépression respiratoire par synergie. Notamment, l'association avec le dextropropoxyphène constitue une contre-indication absolue en raison des cas de décès brutaux qui ont été rapportés.

Les complications associées à la toxicomanie sont fortement inductrices de contre-indications : ainsi les troubles rénaux, hépatiques, hématologiques, respiratoires, gastro-duodénaux, cardiaque nécessitent des adaptations de prescriptions dont les modalités ont été vues précédemment.

Précautions à l'égard du risque infectieux :

La toxicomanie entraîne souvent un état d'immuno-dépression, lié aussi bien au mode de vie, à l'effet des substances consommées, qu'au complications associées.

Lors de la consultation, la recherche d'antécédents infectieux, d'épisodes septicémiques avec atteintes valvulaires, l'évaluation des capacités de cicatrisation, sont primordiales dans l'évaluation du risque infectieux et des précautions à prendre.

Idéalement, un protocole d'intervention doit être mis en place en accord avec le médecin traitant lorsque le patient toxicomane est suivi médicalement.

L'antibioprophylaxie chez ces patients peut être recommandée : celle-ci est à étudiée au cas par cas en fonction de l'état général du patient, des complications, de ses antécédents, de sa motivation et condition de vie.

Des antécédents d'endocardite bactérienne imposent notamment une prophylaxie antibiotique de protocole identique à l'endocardite d'Osler.

## **CONCLUSION**

L'acte de prescription, aussi simple qu'il puisse paraître, se révèle en fait comme une démarche raisonnée, et parfois complexe, issue d'une parfaite connaissance des produits prescrits, et d'une information médicale complète sur le patient, préalablement établie lors de la consultation initiale.

Les prescriptions antibiotiques et antalgiques font l'objet de recommandations quant à leur usage, afin d'être employées selon les données actuelles de la science.

Chaque praticien prescripteur est ainsi tenu de connaître les produits qu'il prescrit couramment et ces recommandations. Il ne peut en effet pas être concevable d'établir une prescription médicamenteuse sans au préalable connaître les effets de celle-ci sur l'organisme du patient. Chaque spécialité pharmaceutique possède une pharmacocinétique propre, avec des effets thérapeutiques mais aussi d'autres indésirables.

Chaque patient est aussi unique, et lorsque celui-ci présente en plus un état physiologique particulier ou pathologie, l'interaction de son organisme avec les principes actifs prescrits peut être modifiée, l'effet thérapeutique recherché cédant éventuellement sa place à une toxicité.

De plus, les médicaments prescrits pour traiter des pathologies existantes conduisent à prendre d'autres précautions, notamment en matière d'interactions médicamenteuses.

Cet exposé a ainsi eu pour but de rappeler que l'acte de prescription, indissociable de la pratique quotidienne des soins dentaires, doit prendre en compte plusieurs composantes. Le praticien prescripteur doit non seulement se tenir au courant des avancées de la science, notamment dans les domaines de l'infectiologie et de l'algologie, afin de prodiguer des soins « conformes aux données actuelles de la science » ; mais aussi s'informer sur les pathologies couramment rencontrées et leurs conséquences, afin de ne pas être dépourvu et d'adopter une démarche médicale adéquate lors de la prise en charge de tels patients. Les progrès dans la connaissance de la maladie sont là encore essentiels puisqu'ils peuvent nous orienter dans notre approche pharmacologique de l'infection et de la douleur.

Enfin, il ne faut pas oublier que les soins dentaires chez le patient déprimé physiologiquement, s'inscrivent dans une prise en charge multidisciplinaire pouvant faire intervenir de nombreux professionnels de santé. Une bonne communication et un échange coordonné des données médicales du patient, associés à un protocole efficace d'intervention, sont les conditions essentielles d'une « bonne pratique médicale ».

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).  
(Page consultée le 7 octobre 2003).  
Prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie : recommandations et argumentaire, [En ligne].  
Juillet 2001, 59 p.  
Adresse URL: <http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/stomcomp.pdf>
2. ALEXANDER R. E.  
Routine prophylactic antibiotic use in diabetic dental patients.  
J. Calif. Dent. Assoc., 1999, 27, 8, 611-618
3.  
Les anémies.  
Monit. Pharm. Lab., 2002, 2459, C2, 1-16
4.  
Angor et antiangoreux.  
Actual. Pharm., 2001, 393, 35-46
5.  
Les antalgiques de palier 1.  
Actual. Pharm., 1999, 373, 35-48
6.  
Les antalgiques de palier 2.  
Actual. Pharm., 2000, 386, 27-36
7.  
Les antalgiques de palier 3.  
Actual. Pharm., 1999, 378, 27-38
8. BELLO L.  
Les Soins bucco-dentaires chez le patient cancéreux : essai de protocoles.  
Th : Chir. Dent. : Nancy 1 : 1997 ; 119f.
9. BERDEAUX A., ADVENIER C.  
Médications cardio-vasculaires et respiratoires.  
Paris : Hermann, 1998, 491p.
10. BERGOGNE-BEREZIN E., BROGARD J. M.  
Bases biologiques de l'antibiothérapie.  
Paris : Masson, 1999, 412p.
11. BOUNHOURE J. P.  
Actualités dans l'insuffisance cardiaque.  
Montrouge: John Libbey Eurotext, 2002, 188p.
12. CARON V.  
Ostéoradionécrose mandibulaire postradique et oxygénothérapie hyperbare.  
Mém. : D.E.S. Médecine subaquatique et hyperbare : Nancy 1 : 2001 ; 21f.



13. CASAMAJOR P., HUGLY C.  
La prescription en odontologie.  
Paris : CdP, 1997, 280p.
14. CREMIEUX A. C.  
Antibioprophylaxie.  
Med. Ther., 2000, 6, HS1, 114-118
15. DELALOYE J. F.  
Médicaments, grossesse et lactation.  
Genève : Médecine et Hygiène, 1997, 123p.
16. DELAYE J.  
La Prévention de la maladie coronaire.  
Montrouge : John Libbey Eurotext, 1999, 201p.
17. DEMAS P. N., MC CLAIN J. R.  
Hepatitis. Implications for dental care.  
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol Endod., 1999, 88 : 2-4
18. DOROSZ : guide pratique des médicaments.  
Paris : Maloine, 2003, 23<sup>e</sup> ed., 1862p.
19. DREIZEN S.  
Oral complications of cancer therapies. Description and incidence of oral complications.  
NCI Monogr., 1990, 9, 11-15
20. DUCLAUX A.  
Antibiothérapie en odontostomatologie : recommandations actuelles  
Th : Chir. Dent. : Nancy 1 : 2000 ; 172f.
21.  
L'épilepsie.  
Monit. Pharm. Lab., 2001, 2402, C2, 1-16
22.  
Les Femmes et la douleur : ibuprofène, paracétamol, aspirine, comment choisir ?  
Actual. Pharm., 1999, 373, 72-75
23. FRANKLIN. G. G.  
Pediatric dentistry.  
Philadelphia : Saunders, 2000, 443-716
24. GARBAN F., ZELEK L., SOTTO J. J.  
Guide pratique des hématopathies malignes.  
Paris : MMI, 2001, 255p.

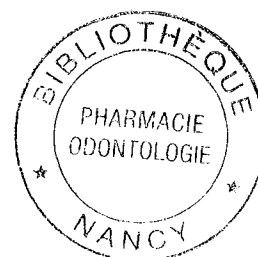
25. GAUDENOT M. C.  
Dialysance et adaptations posologiques des médicaments en hémodialyse et en dialyse péritonéale.  
Th : Pharmacie : Nancy 1 : 2001 ; 126f.
26. GILL R. Q., STERLING R. K.  
Acute liver failure.  
J. Clin. Gastroenterol., 2001, 33, 3, 191-198
27. GINIES P., SIROT J.  
Guide pratique de l'antalgie : analgésie, médicaments, matériels.  
Deuxième édition revue et corrigée.  
Montpellier : Sauramps, 2000, 443p.
28. GIRARD P. M., KATLAMA C., PIALOUX G.  
VIH : édition 2001.  
Paris : Doin, 2000, 542p.
29. GOODMAN Z. D.  
Drug hepatotoxicity.  
Clin. Liver Dis., 2002, 6, 2, 381-397
30.  
Les Greffes d'organe : pour qui ?  
Actual. Pharm., 1998, 360, 49-50
31.  
Les Greffes d'organes.  
Monit. Pharm. Lab., 2002, 2448, C2, 1-16
32. GUDAPATI A., AHMED P., RADA R.  
Dental management of patients with renal failure.  
Gen. Dent., 2002, 50, 6, 508-510
33. GUICHARD M., PLANCHAND P. O.  
Conduite à tenir chez le patient sous chimiothérapie anticancéreuse.  
Cah. ADF, 1999, 4, 10-17
34. HENN S.  
Place de l'antibiothérapie dans le traitement des infections aiguës de la sphère O.R.L. en pédiatrie.  
Th : Pharmacie : Nancy 1 : 1995 ; 142f.
35. HOEN B.  
Les Endocardites infectieuses.  
Montrouge : John Libbey Eurotext, 2002, 154p.
36.  
L'Hypertension artérielle.  
Monit. Pharm. Lab., 2001, 2394, C2, 1-16

37.  
L'Hypertension artérielle et son traitement.  
Actual. Pharm., 2001, 396, 29-46
38. KALKWARF K. L., HINRICHS J. E., SHAW D. H.  
Management of the dental patient receiving corticosteroid medications.  
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1982, 54, 4 : 396-400
39. KERR R.  
Update on renal disease for the dental practitioner.  
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol Endod., 2001, 92 : 9-16
40. KHAYAT D., ANTOINE E. C., COEFFIC D.  
Protocoles de chimiothérapie anticancéreuse et traitement des effets secondaires  
Rueil-Malmaison : Arnette, 1999, 316p.
41. LALLA R. V., D'AMBROSIO J. A.  
Dental management considerations for the patient with diabetes mellitus.  
J. Am. Dent. Ass., 2001, 132, 1425-1431
42. LEIZOROVICZ A.  
Les bêta-bloquants après l'infarctus du myocarde.  
Rev. Prat., 2000, 50, 8, 870-873
43. LELLOUCHE D.  
Les Anti-arythmiques.  
Med. Ther., 2000, 6, 7, 575-582
44. LORTAT-JACOB A.  
Infection secondaire de prothèse articulaire : critères du diagnostic, traitement et prévention.  
Rev. Chir. Orthop. Répar. Appar. Mot., 2002, 88, 1, 51-61
45. LOWENSTEIN W.  
Hypoglycémie au dextropropoxyphène : une urgence chez le toxicomane.  
Presse Med., 1993, 22, 3, 133
46. LUCAS C.  
Les Accidents vasculaires cérébraux (AVC).  
Actual. Pharm. 2002, 410, 49-52
47. LUCET J. C.  
Les Infections du site opératoire.  
Med. Ther., 2000, 6, HS1, 80-84
48. MANCIAUX M. A.  
Thérapeutiques médicamenteuses en gériatrie.  
Paris : Masson, 1993, 136p.

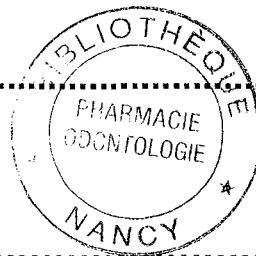
49. MARTIN C.  
Règles de prescription d'une antibioprophylaxie chirurgicale préopératoire.  
Presse Med., 1998, 27, 9, 416-426
50.  
Médicaments et grossesse.  
Monit. Pharm. Lab., 1998, 2275, 45-52
51.  
Médicaments et personnes âgées.  
Monit. Pharm. Lab., 1998, 2257, 31-34
52. MEHTA A. B., HOFFBRAND A. V.  
Hématologie.  
Paris : De Boeck, 2003, 208p.
53. MILLER C. S., LITTLE J. W., FALACE D. A.  
Supplemental corticosteroids for dental patients with adrenal insufficiency: reconsideration of the problem.  
J. Am. Dent. Assoc., 2001, 132, 11, 1570-1579, 1596-1597
54. MORALES V.  
Interactions médicamenteuses avec les contraceptifs oraux.  
Th : Pharmacie : Nancy 1 : 1985 ; 106f.
55. MOUTON Y., BINGER E., DEBOSCKER Y., DUBREUIL L.  
Antibiotiques, antiviraux, anti-infectieux.  
Montrouge : John Libbey Eurotext, 2000, 288p.
56. ORLICK A.  
Le Praticien face aux malades atteints de pathologie générale : constitution d'un aide-mémoire thérapeutique.  
Th : Chir. Dent. : Nancy 1 : 1995 ; 76f.
57. PERROT S.  
Thérapeutique pratique 2003  
Paris : Med-line, 2003, 13<sup>e</sup> ed., 1128p.
58. PIERLOT F.  
Influence de l'état général sur la cicatrisation en milieu buccal.  
Th : Chir. Dent. : Nancy 1 : 2002 ; 204f.
59. PINTO A., GLICK M.  
Management of patients with thyroid disease: oral health considerations.  
J. Am. Dent. Assoc., 2002, 133, 7, 849-58
60. POUYSSEGUR V., MAHLER P.  
Odontologie gériatrique  
Vélizy : CdP, 2001, 162p.

61.  
Prescrire juste en odontologie.  
Cah. Prothèse, HS 2003, 56p.
62. RATSIMBAZAFY V.  
Les Ulcères gastro-duodénaux et leurs traitements : dossier.  
Actual. Pharm., 2001, 402, 27-36
63.  
Recommandations et références dentaires: prescription d'antibiotiques en odontologie et stomatologie.  
Med. Bucc. Chir. Bucc., 1998, 4, 1, 43-62
64. ROCHE Y.  
Chirurgie dentaire et patients à risque : évaluation et précautions à prendre en pratique quotidienne.  
Paris : Flammarion, 1996, 529p.
65. ROSSI C.  
Infections de prothèses.  
Rev. Med. Bruxelles, 2000, 21, 3, 143-148
66. SABATIER A.  
Les Toxicomanes : approche odontologique.  
Th : Chir. Dent. : Nancy 1 : 1998 ;149f.
67. SANDLER N. A.  
Patients who abuse drugs.  
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol Endod., 2001, 91, 12-14
68. SCHORDERET M.  
Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.  
Paris : Frison-Roche ; Genève : Slatkine, 1998, 1010p.
69.  
Sida : les infections opportunistes.  
Monit. Pharm. Lab., 1998, 2261, 33-40
70. Société de pathologie infectieuse de la langue française (Spilf).  
Prophylaxie de l'endocardite infectieuse.  
Med. Mal. Infect., 2002, 32, 10, 533-586
71. STERNON J.  
La Prise en charge du post-infarctus.  
Rev. Med. Bruxelles, 1997, 18, 4, 286-292
72. TAJEDDIN M.  
Diabète et infection.  
Rev. Med. Suisse romande, 1995, 115, 9, 659-665

73. TIMOUR Q.  
Odonto-pharmacologie clinique : thérapeutique et urgence médicale en pratique quotidienne.  
Rueil-Malmaison : CdP, 1999, 279p.
74. TIRESIAS (Page consultée le 7 octobre 2003)  
Prévention des Infections en Chirurgie orthopédique et Traumatologique : guide pour la rédaction de procédures, [En ligne].  
Edition corrigée en 2001.  
Adresse URL : <http://www.2m2.fr/ouvrage/tiresias.htm>
75.  
Les troubles du rythme cardiaque.  
Monit. Pharm. Lab., 2001, 2413, C2, 2-16
76. TURPIN G.  
Hyperlipidémies : traitements médicamenteux / Commission Education-Prévention de l'ARCOL (Comité Français de Coordination des recherches sur l'Athérosclérose et le Cholestérol).  
Paris : John Libbey Eurotext, 1998, 97p.
77. VERGIS E. N., DEMAS P. N., VACCARELLO S. J., YU V. L.  
Topical antibiotic prophylaxis for bacteremia after dental extractions.  
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol Endod., 2001, 91, 162-165
78. VIDAL 2000 : le dictionnaire.  
Paris : Vidal, 2000, 76° ed.
79. VIDAL CONCEPTS.  
Odonto-stomatologie : Guide pratique de prescription.  
Paris : OVP, 2000, 2° ed., 463p.
80. WORLD HEALTH ORGANIZATION (Organisation mondiale de la santé).  
Rhumatisme articulaire aigu et cardiopathies rhumatismales : rapport d'un / Groupe d'étude de l'O.M.S.  
Genève : OMS, 1988, p63.



# **TABLE DES MATIERES**



<b><u>SOMMAIRE</u></b> .....	<b>1</b>
<b><u>INTRODUCTION</u></b> .....	<b>4</b>
<b>1. <u>LA THERAPEUTIQUE ANTIBACTERIENNE : LES ANTIBIOTIQUES</u></b> .....	<b>6</b>
<b>1.1. <u>Critères généraux de choix d'un antibiotique</u></b> .....	<b>6</b>
<b>1.1.1. Critères bactério – pharmacologiques</b> .....	<b>6</b>
1.1.1.1. Flore et prescription.....	6
1.1.1.2. Activité antibiotique sur les bactéries .....	7
1.1.1.3. Monothérapie ou association ?.....	7
<b>1.1.2. Critères pharmacocinétiques</b> .....	<b>9</b>
1.1.2.1. Voies d'administration et absorption .....	9
1.1.2.1.1. Absorption digestive.....	10
1.1.2.1.1.1. Résorption digestive.....	10
1.1.2.1.1.2. Traversée hépatique .....	11
1.1.2.1.1.3. Biodisponibilité.....	11
1.1.2.1.2. Autres voies d'absorption.....	13
1.1.2.1.2.1. Voie gastrique .....	13
1.1.2.1.2.2. Voie perlinguale.....	13
1.1.2.1.2.3. Voie rectale .....	13
1.1.2.2. Répartition sanguine et tissulaire .....	14
1.1.2.2.1. Répartition sanguine.....	14
1.1.2.2.2. Répartition tissulaire.....	14
1.1.2.3. Biotransformation métabolique et élimination .....	15
1.1.2.3.1. Biotransformation métabolique.....	16
1.1.2.3.1.1. Inactivation.....	16
1.1.2.3.1.2. Activation.....	17
1.1.2.3.2. Elimination .....	17
1.1.2.3.2.1. Voie rénale.....	18
1.1.2.3.2.2. Voie intestinale .....	19
1.1.2.3.2.3. Voie salivaire .....	19
1.1.2.3.2.4. Voie pulmonaire.....	20
1.1.2.3.2.5. Voie lactée.....	20



<b>1.1.3. Critères liés au terrain.....</b>	<b>21</b>
1.1.3.1. Etats physiologiques particuliers .....	21
1.1.3.1.1. Age .....	21
1.1.3.1.2. Grossesse et allaitement .....	21
1.1.3.2. Etats physiopathologiques.....	21
1.1.3.2.1. Nécessitant une adaptation de posologie.....	21
1.1.3.2.2. Contre-indiquant l'utilisation de certains antibiotiques.....	22
1.1.3.3. Allergies .....	22
1.1.3.4. Etats « thérapeutiques » .....	22
<b>1.1.4. Critères de tolérances .....</b>	<b>23</b>
<b>1.1.5. Critères écologiques ou pression de sélection .....</b>	<b>23</b>
1.1.5.1. Spectre d'activité des antibiotiques.....	23
1.1.5.2. Résistances aux antibiotiques.....	24
<b>1.1.6. Grands principes de prescription d'un antibiotique en odontostomatologie...25</b>	
<b>1.2. <u>Principaux antibiotiques d'usage odontostomatologique.....</u></b>	<b>27</b>
<b>1.2.1. Recommandations antibiotiques.....</b>	<b>27</b>
<b>1.2.2. Propriétés des familles d'antibiotiques .....</b>	<b>28</b>
1.2.2.1. Antibiotiques de première intention.....	28
1.2.2.1.1. Les $\beta$ -lactamines.....	28
1.2.2.1.1.1. Les ampicillines .....	28
1.2.2.1.1.2. Les esters d'ampicillines.....	28
1.2.2.1.1.3. L'amoxicilline.....	28
1.2.2.1.2. Les 5-nitro-imidazolés.....	30
1.2.2.1.3. Les macrolides vrais .....	31
1.2.2.1.4. L'association métronidazole-spiramycine.....	32
1.2.2.1.5. Les streptogramines ou Synergistines .....	33
1.2.2.1.6. Les lincosanides.....	34
1.2.2.2. Autres antibiotiques .....	36
1.2.2.2.1. L'association amoxicilline-acide clavulanique .....	36
1.2.2.2.2. Les cyclines .....	38
1.2.2.2.3. Les céphalosporines.....	40
1.2.2.2.4. Les glycopeptides .....	40
<b>1.2.3. Spectres des antibiotiques .....</b>	<b>41</b>
<b>1.2.4. Recommandations antibiotiques de première intention en odontostomatologie.....</b>	<b>42</b>

<b>1.3. <u>Indications d'antibiothérapie</u></b> .....	<b>48</b>
<b>1.3.1. Notion de sujet à risque d'infection</b> .....	<b>48</b>
1.3.1.1. Sujets sans risque d'infection reconnue (Sujets considérés sains).....	48
1.3.1.2. Sujets à risque d'infection locale et/ou générale (Risque A).....	48
1.3.1.3. Sujets à risque d'infection à distance (Risque B) .....	49
1.3.1.3.1. Sujets à risque d'endocardite infectieuse .....	49
1.3.1.3.2. Sujets à risque d'infection sur prothèses articulaires .....	50
1.3.1.3.3. Autres sujets à risque d'infection.....	50
<b>1.3.2. Antibiothérapie curative</b> .....	<b>51</b>
1.3.2.1. Traitement systémique .....	51
1.3.2.1.1. Pathologies et recommandations .....	51
1.3.2.1.1.1. Infections dentaires et du parodonte .....	51
1.3.2.1.1.2. Autres infections bucco-dentaires.....	52
1.3.2.1.1.3. Pathologie associées aux implants dentaires et régénération tissulaire parodontale.....	53
1.3.2.1.1.4. Complications infectieuses régionales et générales.....	53
1.3.2.1.2. Sujets et recommandations .....	53
1.3.2.1.2.1. Sujets considérés sains.....	53
1.3.2.1.2.2. Sujets à risque d'infection.....	54
1.3.2.2. Traitements adjuvants .....	55
1.3.2.2.1. Traitement local à libération immédiate.....	55
1.3.2.2.2. Traitement local à libération contrôlée.....	55
1.3.2.2.3. Irrigation sous-gingivale.....	55
<b>1.3.3. Antibiothérapie prophylactique</b> .....	<b>56</b>
1.3.3.1. Indications d'antibioprophylaxie .....	56
1.3.3.1.1. Actes invasifs.....	56
1.3.3.1.2. Actes non invasifs.....	60
1.3.3.1.3. Infection à distance et actes bucco-dentaires.....	60
1.3.3.2. Modalités d'antibioprophylaxie .....	61
1.3.3.2.1. Infections à distance .....	61
1.3.3.2.2. Infections locales et générales.....	63

## **2. LA THERAPEUTIQUE ANALGESIQUE : LES ANTALGIQUES**.....**64**

<b>2.1. <u>Critères de choix d'un antalgique</u></b> .....	<b>65</b>
<b>2.1.1. Caractéristiques de la douleur</b> .....	<b>65</b>
2.1.1.1. Types de douleurs .....	65
2.1.1.1.1. Douleur aiguë .....	65
2.1.1.1.2. Douleur chronique.....	65
2.1.1.2. Mécanismes générateurs de la douleur .....	65

2.1.1.3.	Intensité de la douleur .....	66
2.1.1.3.1.	Evaluation de la douleur .....	66
2.1.1.3.2.	Paliers de la douleur .....	67
2.1.1.3.3.	Stratégie de prescription .....	68
2.1.1.4.	Autres caractéristiques de la douleur .....	68
<b>2.1.2.</b>	<b>Terrain et antécédents du patient.....</b>	<b>69</b>
<b>2.1.3.</b>	<b>Voie d'administration et pharmacocinétique.....</b>	<b>69</b>
<b>2.1.4.</b>	<b>Horaires d'administration.....</b>	<b>69</b>
<b>2.1.5.</b>	<b>Préférences du patient .....</b>	<b>69</b>
<b>2.2.</b>	<b><u>Les principaux antalgiques d'usage odontostomatologique.....</u></b>	<b>70</b>
<b>2.2.1.</b>	<b>Les antalgiques de palier 1 : les antalgiques non opioïdes .....</b>	<b>71</b>
2.2.1.1.	Le paracétamol .....	71
2.2.1.1.1.	Propriétés thérapeutiques.....	71
2.2.1.1.2.	Pharmacocinétique .....	71
2.2.1.1.3.	Mécanisme d'action.....	72
2.2.1.1.4.	Posologies usuelles.....	73
2.2.1.1.5.	Effets indésirables, précautions d'emploi, et contre-indications.....	73
2.2.1.2.	Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS).....	74
2.2.1.2.1.	L'acide acétylsalicylique .....	74
2.2.1.2.1.1.	Propriétés thérapeutiques .....	74
2.2.1.2.1.2.	Pharmacocinétique.....	75
2.2.1.2.1.3.	Posologies usuelles .....	76
2.2.1.2.1.4.	Effets indésirables, précautions d'emploi, et contre-indications .....	76
2.2.1.2.2.	L'ibuprofène.....	79
2.2.1.2.2.1.	Propriétés thérapeutiques .....	79
2.2.1.2.2.2.	Pharmacocinétique.....	79
2.2.1.2.2.3.	Posologies usuelles .....	80
2.2.1.2.2.4.	Effets indésirables, précautions d'emploi, et contre-indications .....	80
2.2.1.2.3.	Autres AINS à visée antalgique .....	82
2.2.1.3.	Les composés à base de noramidopyrine .....	82
2.2.1.4.	Les antalgiques purs.....	82
<b>2.2.2.</b>	<b>Les antalgiques opioïdes faibles et les antalgiques opioïdes mixtes.....</b>	<b>84</b>
2.2.2.1.	Les antalgiques opioïdes faibles .....	84
2.2.2.1.1.	Le dextropropoxyphène.....	84
2.2.2.1.1.1.	Propriétés thérapeutiques .....	84
2.2.2.1.1.2.	Pharmacocinétique.....	84
2.2.2.1.1.3.	Posologies usuelles .....	85
2.2.2.1.1.4.	Effets indésirables, précautions d'emploi, et contre-indications .....	85
2.2.2.1.2.	La codéine .....	86
2.2.2.1.2.1.	Propriétés thérapeutiques .....	86
2.2.2.1.2.2.	Pharmacocinétique.....	86

2.2.2.1.2.3. Posologies usuelles.....	87
2.2.2.1.2.4. Effets indésirables, précautions d'emploi, et contre-indications.....	87
2.2.2.1.3. Le tramadol.....	88
2.2.2.1.3.1. Propriétés thérapeutiques.....	88
2.2.2.1.3.2. Pharmacocinétique.....	88
2.2.2.1.3.3. Posologies usuelles.....	89
2.2.2.1.3.4. Effets indésirables, précautions d'emploi, et contre-indications.....	89
2.2.2.1.4. Surdosage aux opiacés faibles.....	91
2.2.2.1.5. Risque toxicomane.....	91
2.2.2.1.6. Les associations opioïdes faibles - non morphiniques.....	91
2.2.2.2. Les antalgiques opioïdes forts mixtes.....	92
2.2.2.2.1. Les opioïdes agonistes partiels.....	92
2.2.2.2.2. Les opioïdes agonistes – antagonistes.....	93

<b>2.2.3. Les antalgiques opioïdes forts agonistes purs : morphine et morphinomimétiques (palier 3 de l’OMS).....</b>	<b>94</b>
---	-----------

### **3. ADAPTATION DES PRESCRIPTIONS ANTIBIOTIQUES ET ANTALGIQUES CHEZ LE PATIENT A RISQUE.....** 96

#### **3.1. Prescription et terrains physiologiques particuliers.....** 96

##### **3.1.1. Odontologie pédiatrique.....** 96

##### **3.1.2. Odontologie gériatrique.....** 99

##### **3.1.3. Grossesse, allaitement, et contraception.....** 104

###### **3.1.3.1. Contraception.....** 104

###### **3.1.3.2. Grossesse.....** 104

###### **3.1.3.3. Allaitement.....** 109

#### **3.2. Prescription et terrains physiopathologiques.....** 111

##### **3.2.1. Les affections cardiovasculaires.....** 112

###### **3.2.1.1. Athérosclérose.....** 112

###### **3.2.1.2. Angor ou angine de poitrine.....** 113

###### **3.2.1.3. Infarctus du myocarde.....** 114

###### **3.2.1.4. Hypertension artérielle.....** 115

###### **3.2.1.5. Troubles du rythme ou arythmies.....** 116

###### **3.2.1.6. Insuffisance cardiaque.....** 117

###### **3.2.1.7. Pathologies cardiaques à risque d'endocardite infectieuse.....** 118

##### **3.2.2. Les affections de prothèses articulaires.....** 120

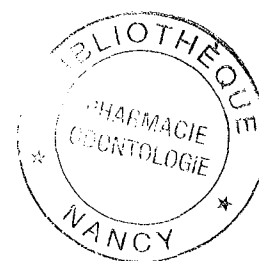
<b>3.2.3. Les affections endocriniennes .....</b>	<b>121</b>
3.2.3.1. Le diabète .....	121
3.2.3.2. Désordres surrenaliens et corticothérapie .....	123
3.2.3.3. Désordres thyroïdiens .....	125
<b>3.2.4. Les affections rénales .....</b>	<b>127</b>
<b>3.2.5. Les affections gastro-intestinales .....</b>	<b>132</b>
3.2.5.1. Atteintes hépatiques et insuffisance hépatique .....	132
3.2.5.2. Les ulcères gastroduodénaux .....	135
<b>3.2.6. Les affections respiratoires .....</b>	<b>136</b>
3.2.6.1. Les affections pulmonaires obstructives chroniques .....	136
3.2.6.2. L'asthme.....	137
3.2.6.3. La tuberculose.....	139
<b>3.2.7. Affections neurologiques .....</b>	<b>140</b>
3.2.7.1. Les épilepsies.....	140
3.2.7.2. Les accidents cérébrovasculaires (AVC).....	141
<b>3.2.8. Les affections hématologiques.....</b>	<b>143</b>
3.2.8.1. Troubles de la coagulation et de l'hémostase primaire.....	143
3.2.8.2. Anémies .....	147
3.2.8.3. Désordres leucocytaires non prolifératifs .....	149
3.2.8.4. Affections hématologiques malignes.....	152
3.2.8.4.1. Leucémie .....	152
3.2.8.4.2. Lymphomes et myélome multiple.....	154
<b>3.2.9. Affection immunitaire : le SIDA.....</b>	<b>157</b>
<b>3.2.10. La radiothérapie anticancéreuse .....</b>	<b>160</b>
<b>3.2.11. La chimiothérapie anticancéreuse.....</b>	<b>163</b>
<b>3.2.12. La toxicomanie .....</b>	<b>168</b>
<b><u>CONCLUSION</u>.....</b>	<b>173</b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u>.....</b>	<b>175</b>



**MILAN (David).- Guide pratique de prescription antibiotique et antalgique adaptée aux patients à risque en odontostomatologie./**  
par David MILAN  
Nancy, 2003 : 188 f. ill. : 30 cm.

**Th. : Chir. Dent. : Nancy : 2003.**

**Mots clés :** - Antibiotiques  
- Antalgiques  
- Patients à risque  
- Pathologie générale



**MILAN (David).- Guide pratique de prescription antibiotique et antalgique adaptée aux patients à risque en odontostomatologie.**

**Th. Chir. Dent. : Nancy : 2003.**

**L'utilisation des médicaments fait partie intégrante de la thérapeutique quotidienne du chirurgien-dentiste.**

**La prescription en odontostomatologie n'est pas un exercice facile, et nécessite une bonne connaissance des spécialités pharmaceutiques utilisées, mais aussi de l'état physiologique et physiopathologique du patient.**

**Les effets recherchés par l'utilisation de ces principes actifs, sont avant tout thérapeutiques ; mais chez certains patients, ils peuvent devenir toxiques, en raison d'un état physiologique particulier, ou d'un état physiopathologique bien souvent associé à diverses complications et à divers traitements médicamenteux.**

**Ainsi, dans un premier temps, nous étudierons la thérapeutique anti-infectieuse, et notamment les critères de choix d'un antibiotique, les principales molécules utilisées en odontostomatologie, les indications d'antibiothérapie.**

**Nous nous intéresserons ensuite à la thérapeutique antalgique : critères de choix et principaux antalgiques d'usage odontostomatologique seront envisagés.**

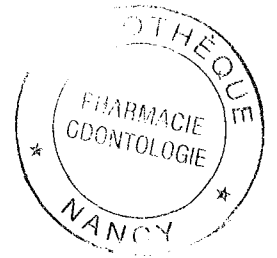
**Enfin, notre troisième partie concernera les prescriptions antibiotiques et antalgiques adaptées aux patients à risque ; il s'agira d'évoquer les principales pathologies rencontrées, et d'exposer les précautions à prendre en matière de prescription anti-infectieuse et antalgique.**

<b>JURY</b>	<b>Président</b>	<b>M. J. P. LOUIS</b>	<b>Professeur des universités</b>
	<b>Juge</b>	<b>M. A. FONTAINE</b>	<b>Professeur 1<sup>er</sup> grade</b>
	<b>Juge</b>	<b>M. D. VIENNET</b>	<b>Maître de conférences</b>
	<b>Juge</b>	<b><u>M. P. GANGLOFF</u></b>	<b>Assistant</b>

**Adresse de l'auteur : David MILAN**  
**9 rue du sergent Blandan**  
**54000 NANCY**

**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

Jury :   Président : J.P. LOUIS – Professeur des Universités  
          Juges :    A. FONTAINE – Professeur de 1<sup>er</sup> grade  
                  D. VIENNET – Maître de Conférences des Universités  
                  P. GANGLOFF – Assistant Hospitalier Universitaire



Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

présentée par : **Monsieur MILAN David**

né(e) à: **LUNEVILLE (Meurthe-et-Moselle)**                   le **28 avril 1977**

et ayant pour titre : «**Guide pratique de prescription antibiotique et antalgique adaptée aux patients à risque en Odontostomatologie**»

Le Président du jury,

J.P. LOUIS

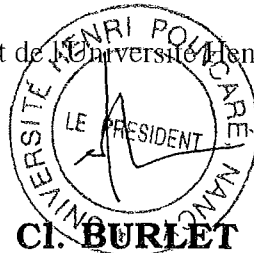
Le Doyen,  
de la Faculté de Chirurgie Dentaire



Autorise à soutenir et imprimer la thèse N° 1805

NANCY, le 4 Novembre 2003

Le Président de l'Université Henri Poincaré, Nancy-1



**MILAN (David).- Guide pratique de prescription antibiotique et antalgique adaptée aux patients à risque en odontostomatologie./**  
**par David MILAN**  
**Nancy, 2003 : 188 f. ill. : 30 cm.**

**Th. : Chir. Dent. : Nancy : 2003.**

**Mots clés :** - Antibiotiques  
- Antalgiques  
- Patients à risque  
- Pathologie générale

**MILAN (David).- Guide pratique de prescription antibiotique et antalgique adaptée aux patients à risque en odontostomatologie.**

**Th. Chir. Dent. : Nancy : 2003.**

**L'utilisation des médicaments fait partie intégrante de la thérapeutique quotidienne du chirurgien-dentiste.**

**La prescription en odontostomatologie n'est pas un exercice facile, et nécessite une bonne connaissance des spécialités pharmaceutiques utilisées, mais aussi de l'état physiologique et physiopathologique du patient.**

**Les effets recherchés par l'utilisation de ces principes actifs, sont avant tout thérapeutiques ; mais chez certains patients, ils peuvent devenir toxiques, en raison d'un état physiologique particulier, ou d'un état physiopathologique bien souvent associé à diverses complications et à divers traitements médicamenteux.**

**Ainsi, dans un premier temps, nous étudierons la thérapeutique anti-infectieuse, et notamment les critères de choix d'un antibiotique, les principales molécules utilisées en odontostomatologie, les indications d'antibiothérapie.**

**Nous nous intéresserons ensuite à la thérapeutique antalgique : critères de choix et principaux antalgiques d'usage odontostomatologique seront envisagés.**

**Enfin, notre troisième partie concernera les prescriptions antibiotiques et antalgiques adaptées aux patients à risque ; il s'agira d'évoquer les principales pathologies rencontrées, et d'exposer les précautions à prendre en matière de prescription anti-infectieuse et antalgique.**

<b>JURY</b>	<b>Président</b>	<b>M. J. P. LOUIS</b>	<b>Professeur des universités</b>
	<b>Juge</b>	<b>M. A. FONTAINE</b>	<b>Professeur 1<sup>er</sup> grade</b>
	<b>Juge</b>	<b>M. D. VIENNET</b>	<b>Maître de conférences</b>
	<b>Juge</b>	<b><u>M. P. GANGLOFF</u></b>	<b>Assistant</b>

**Adresse de l'auteur : David MILAN**  
**9 rue du sergent Blandan**  
**54000 NANCY**