

Item 174 : Prescriptions et surveillance des anti- inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens

COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

ENC :.....	4
SPECIFIQUE :.....	4
I Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens.....	5
I.1 Caractéristiques générales.....	5
I.1.1 Propriétés thérapeutiques.....	5
I.1.1.1 Action anti-inflammatoire.....	5
I.1.1.2 Actions antiallergique et immunosuppressive.....	6
I.1.2 Formes pharmaceutiques.....	6
I.1.3 Principaux effets indésirables.....	6
I.1.3.1 Hypercorticisme iatrogène.....	6
I.1.3.2 Complications digestives.....	7
I.1.3.3 Risque infectieux.....	7
I.1.3.4 Manifestations neuropsychiques.....	8
I.1.3.5 Complications oculaires.....	8
I.1.3.6 Complications particulières aux infiltrations.....	8
I.1.3.7 Complications cardiovasculaires.....	8
I.1.3.8 Autre complication.....	9
I.2 Modalités de prescription et de surveillance.....	9
I.2.1 Corticothérapie par voie générale.....	9
I.2.1.1 Bilan préalable.....	9
I.2.1.2 Choix du médicament.....	10
I.2.1.3 Modalités d'administration.....	10
I.2.1.4 Mesures adjuvantes.....	10
I.2.1.5 Modalités de surveillance.....	11

I.2.1.6 Modalités de sevrage.....	11
I.2.2 Infiltrations de corticoïdes.....	12
I.2.2.1 Principales indications.....	12
I.2.2.2 Contre-indications.....	13
I.2.2.3 Modalités pratiques.....	13
II Prescription et surveillance des anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	14
II.1 Contexte.....	14
II.2 Principales caractéristiques des AINS.....	14
II.2.1 Définition.....	14
II.2.2 Propriétés thérapeutiques.....	16
II.2.2.1 Action antipyrétique.....	16
II.2.2.2 Action antalgique.....	16
II.2.2.3 Action anti-inflammatoire.....	16
II.2.3 Voies d'administration.....	17
II.2.3.1 Voies générales.....	17
II.2.3.2 Voies locales.....	17
II.2.4 Principaux effets indésirables.....	17
II.2.4.1 Effets indésirables digestifs.....	18
II.2.4.2 Réactions cutanéomuqueuses.....	18
II.2.4.3 Complications rénales.....	18
II.2.4.4 Complications cardiovasculaires.....	19
II.2.4.5 Complications gynéco-obstétricales.....	19
II.2.4.6 Divers.....	19
II.3 Modalités de prescription des AINS.....	20
II.3.1 Indications.....	21
II.3.2 Contre-indications.....	22
II.3.3 Précautions d'emploi.....	22
II.3.4 Surveillance.....	23

OBJECTIFS

ENC :

- Prescrire et surveiller un traitement par les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, par voie générale et par voie locale.

SPECIFIQUE :

- Connaître les principales classes d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et anti-inflammatoires stéroïdiens (AS) (molécules, voies d'administration et propriétés pharmacologiques).
- Connaître le mécanisme d'action des AINS et AS.
- Connaître les principales indications, avec leur niveau d'efficacité, des AINS et AS (par voie locale et par voie générale) dans le domaine de l'appareil locomoteur.
- Connaître les contre-indications absolues et relatives des AINS et AS (par voie locale et par voie générale) ainsi que leurs principales interactions médicamenteuses.
- Connaître les effets indésirables des AINS et AS (par voie locale et par voie générale) et leurs facteurs favorisants. Savoir prévenir les complications des traitements par des AINS et AS (par voie locale et par voie générale).
- Connaître les modalités de prescriptions et de surveillance de ces thérapeutiques.

I PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DES ANTI-INFLAMMATOIRES STÉROÏDIENS

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou (gluco)corticoïdes sont des dérivés synthétiques des hormones naturelles, cortisol et cortisone – dont ils se distinguent par un pouvoir anti-inflammatoire plus marqué et, à l'inverse, un moindre effet minéralocorticoïde (tableau 25.1 et 25.2).

Tableau 25.1. Caractéristiques pharmacologiques des principaux corticoïdes destinés à la voie orale.

Nature	Spécialités	Effet anti-inflammatoire	Effet minéralo-corticoïde	Demi-vie biologique
Cortisol*	<i>Hydrocortisone</i>	1	1	8-12 heures
Prednisone	<i>Cortancyl</i>	4	0,8	18-36 heures
Prednisolone	<i>Solupred</i>	4	0,8	18-36 heures
Méthylprednisolone	<i>Médrol</i>	5	0,5	18-36 heures
Triamcinolone	<i>Kénacort Retard</i>	5	0	36-54 heures
Bétaméthasone	<i>Betnesol</i>	25-30	0	36-54 heures
Dexaméthasone	<i>Dectancyl</i>	25-30	0	36-54 heures

* Hormone naturelle (référence).

Tableau 25.2. Équivalence des corticoïdes. La prednisone sert de référence.

Prednisone	5 mg
Cortisone	25 mg
Hydrocortisone	20 mg
Prednisolone	5 mg
Méthylprednisolone	4 mg
Triamcinolone	4 mg
Paraméthasone	2 mg
Bétaméthasone	0,75 mg
Dexaméthasone	0,75 mg
Cortivazol	0,3 mg

I.1 CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES

I.1.1 Propriétés thérapeutiques

I.1.1.1 Action anti-inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire des corticoïdes s'exerce sur les différentes phases de la réaction inflammatoire et se manifeste dès les faibles doses (de l'ordre de 0,1 mg/kg par jour d'équivalent prednisone). L'importance de cette propriété varie selon le dérivé,

parallèlement à la durée de l'effet freinateur de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou demi-vie biologique (tableau 25.1). En l'absence d'un processus inflammatoire, les corticoïdes (contrairement aux AINS) n'ont pas d'effet antalgique.

I.1.1.2 Actions antiallergique et immunosuppressive

Ces deux propriétés requièrent habituellement des posologies plus élevées que celles nécessaires à l'activité purement anti-inflammatoire.

I.1.2 Formes pharmaceutiques

La corticothérapie générale fait essentiellement appel à la voie orale, qui assure le plus souvent une bonne biodisponibilité du médicament. Les solutions d'esters hydrosolubles et les suspensions microcristallines sont destinées à l'administration parentérale et aux injections locales. Ces dernières s'accompagnent toujours d'un passage systémique du corticoïde.

I.1.3 Principaux effets indésirables

La plupart des effets indésirables des corticoïdes sont inhérents à leurs propriétés pharmacologiques (« effets secondaires »). Leur fréquence et leur gravité dépendent de la posologie quotidienne et/ou de la durée du traitement, mais aussi de la susceptibilité individuelle et du terrain physiopathologique du malade, d'où la notion de « facteurs prédisposants » pour l'une ou l'autre complication. La nature du dérivé et la voie d'administration interviennent également dans certains cas.

I.1.3.1 Hypercorticisme iatrogène

Il associe à des degrés divers :

- une obésité facio-tronculaire ;
- une hypokaliémie et une rétention hydrosodée (œdèmes, augmentation de la pression artérielle) pour les dérivés pourvus d'une action minéralocorticoïde. Le risque est en fait mineur quand la posologie de prednisone reste en deçà de 10 mg par jour. La prise de poids parfois constatée relève aussi d'une stimulation de l'appétit par les corticoïdes ;
- une intolérance au glucose, d'où l'éventuelle révélation ou décompensation d'un diabète ;
- une hyperlipidémie, qui à long terme contribuerait au développement de l'athérosclérose ;
- des manifestations cutanées, fréquentes lors d'un traitement prolongé même à faible dose, consistant en une atrophie cutanée, une fragilité de la peau et des capillaires (lésions purpuriques, ecchymoses) surtout marquée chez les personnes âgées, une acné, une hypertrichose, des vergetures, des folliculites, un retard à la cicatrisation des plaies ;
- une myopathie des ceintures, caractérisée par une atrophie et une faiblesse musculaires prédominant à la racine des membres inférieurs, mais n'apparaissant généralement

qu'après quelques semaines ou mois d'une corticothérapie supérieure à 10 mg par jour d'équivalent prednisone ;

- une déperdition osseuse, essentiellement trabéculaire, à la fois dose et durée-dépendante, mais plus nette au cours des 6 à 12 premiers mois de traitement et partiellement réversible à l'arrêt des corticoïdes. Le risque d'ostéoporose cortisonique varie en outre selon le capital osseux initial, expliquant la prédisposition des femmes âgées, ménopausées, aux fractures (vertèbres, côtes et, plus rarement, col fémoral) ;
- des ostéonécroses épiphysaires, parfois bilatérales, voire multifocales, touchant avec prédilection les têtes fémorales chez l'adulte et les condyles fémoraux chez l'enfant. On les observe principalement après l'emploi de fortes posologies de corticoïdes ;
- un retard de croissance chez l'enfant ;
- une aménorrhée, une impuissance.

Finalement, la freination prolongée de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien peut aboutir à une insuffisance ou une atrophie surrénale – dont il convient de prévenir l'expression clinique (cf. infra).

I.1.3.2 Complications digestives

Les corticoïdes sont volontiers responsables de dyspepsie et ils favorisent les perforations intestinales, notamment en cas de diverticulose colique, fréquente chez le sujet âgé.

Concernant la muqueuse gastroduodénale, les corticoïdes sont peu ulcérogènes en eux-mêmes, notamment à faible dose, mais ils potentialisent l'ulcérogénicité des AINS. Ainsi, un ulcère gastroduodéal ne contre-indique pas la corticothérapie systémique à condition d'associer le traitement antiulcéreux approprié.

I.1.3.3 Risque infectieux

Les infections sont la conséquence d'une moindre résistance aux agents bactériens, viraux, parasitaires ou fongiques, induite par les corticoïdes – manifeste à partir de 20 mg par jour d'équivalent prednisone – et, éventuellement, l'immunodépression liée à la maladie sous-jacente ou aux thérapeutiques et états morbides associés. Il peut s'agir de la reviviscence d'une infection latente, « enclose » (tuberculose, anguillulose, toxoplasmose, herpès, zona, etc.) ou d'une surinfection, quelquefois due à un germe opportuniste. La sémiologie d'appel des surinfections est souvent pauvre : il faut en évoquer l'hypothèse devant toute fièvre isolée persistante. Comme les corticoïdes entraînent une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, cette perturbation biologique ne saurait constituer à elle seule un argument en faveur d'un processus septique.

I.1.3.4 Manifestations neuropsychiques

En plus de leur effet orexigène, les corticoïdes exercent une action insomniante et excitatrice chez certains patients. Aux posologies élevées, généralement supérieures à 40 mg par jour d'équivalent prednisone, ils peuvent provoquer des troubles psychiatriques (dépression, délire, hallucinations, agitation maniaque) de survenue précoce.

I.1.3.5 Complications oculaires

La cataracte postérieure sous-capsulaire est une complication tardive, mais commune (> 10 %) des corticoïdes même à faible dose. Longtemps asymptomatique, elle est dépistée par la surveillance ophtalmologique annuelle recommandée lors d'une corticothérapie prolongée, notamment chez le sujet âgé. Les glaucomes sont bien plus exceptionnels et se rencontreraient surtout sur un terrain prédisposé (diabète, myopie, antécédent familial de glaucome).

I.1.3.6 Complications particulières aux infiltrations

Les infiltrations de corticoïdes exposent à des effets généraux liés à la diffusion systémique du médicament. Certains sont particuliers à cette voie : flush (bouffée vasomotrice, céphalées) et réactions d'hypersensibilité immédiate (éruption, œdème de Quincke, voire choc) – parfois dues à des conservateurs (sulfites) présents dans des préparations injectables.

Les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes en suspension se compliquent rarement d'une arthrite aiguë microcristalline, qui se déclare dans les 24 heures suivant le geste et s'estompe en 1 à 2 jours. Les arthrites septiques sont exceptionnelles (moins de 1 pour 10 000 infiltrations) quand on respecte les contre-indications et précautions d'asepsie. Leur délai d'apparition est plus long (supérieur à 24 heures) ; l'analyse bactériologique du liquide synovial est impérative.

Des ruptures tendineuses et des atrophies cutanées localisées sont possibles après une infiltration. La corticothérapie générale peut aussi conduire à une fragilisation tendineuse (tendons d'Achille surtout).

I.1.3.7 Complications cardiovasculaires

La corticothérapie au long cours augmente le risque de mortalité cardiovasculaire. Par exemple, dans la polyarthrite rhumatoïde, le risque est réel et augmente en fonction de la dose journalière (risque au-dessus de 0,15 mg/kg/j).

I.1.3.8 Autre complication

Il s'agit de la lipomatose épидurale.

I.2 MODALITÉS DE PRESCRIPTION ET DE SURVEILLANCE

I.2.1 Corticothérapie par voie générale

En dehors des administrations à dose massive (bolus), les corticoïdes comportent peu de risques quand ils sont employés durant une période brève (7 à 10 jours au plus), sans toutefois mettre à l'abri de complications précoces liées à leurs effets diabétogène, immunodépresseur, digestif, ou minéralocorticoïde. Des manifestations psychiatriques et une hypertonie intraoculaire sont également possibles. Une corticothérapie courte n'impose pas de sevrage progressif. Les modalités de prescription sont plus contraignantes lors d'une corticothérapie prolongée.

« Il faut utiliser les corticoïdes à la plus petite dose possible pendant le moins longtemps possible. »

I.2.1.1 Bilan préalable

Il vise à évaluer le terrain physiopathologique du patient, à la recherche notamment d'affections susceptibles de se décompenser sous corticoïdes ou de facteurs prédisposant à leurs complications. Un bilan préthérapeutique minimal a été proposé (tableau 25.3) qu'il y a lieu de compléter selon les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

Tableau 25.3. Bilan préalable à une corticothérapie prolongée.

Examens	Biologie
Poids Pression artérielle Recherche de foyers infectieux (ORL, stomatologie, etc.) Électrocardiogramme IDR à la tuberculine Radiographie pulmonaire Ostéodensitométrie	Hémogramme Ionogramme sanguin Glycémie à jeun Uroculture Bilan lipidique Examen parasitologique des selles (séjour récent ou patient originaire d'une région tropicale).

On admet qu'il n'existe pas d'interdit absolu à l'emploi des corticoïdes s'ils sont indispensables – ce qui suppose une certitude diagnostique. Mais dans certains cas, le recours aux corticoïdes ne se conçoit qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfique/risque. Une infection patente (en particulier l'herpès, le zona oculaire, la varicelle, l'anguillulose, la tuberculose, les mycoses, la trypanosomiase, la toxoplasmose et les hépatites virales aiguës) est en principe une contre-indication au moins transitoire à la corticothérapie, le temps que l'infection soit maîtrisée par un traitement approprié. Si l'indication des corticoïdes prime, on peut aussi être amené à traiter concomitamment une poussée hypertensive, un ulcère gastroduodéal, un diabète déséquilibré, etc.

De même, la corticothérapie est compatible avec la grossesse puisqu'elle n'est pas tératogène. Par prudence, il convient de prévoir l'accueil du nouveau-né dans une unité spécialisée malgré la rareté de l'insuffisance surrénale néonatale. L'allaitement est en revanche déconseillé si la mère prend une corticothérapie à dose importante.

I.2.1.2 Choix du médicament

On opte généralement pour la prednisone parce qu'elle offre un bon compromis entre activité anti-inflammatoire d'une part, et importance de la dépression hypothalamo-hypophysaire et de la rétention hydrosodée d'autre part. Ce dérivé est en outre très maniable puisqu'il est disponible sous la forme de comprimés dosés à 1 mg, 5 mg et 20 mg. Enfin, il a l'avantage d'une absorption digestive plus constante et régulière que le sel de prednisolone commercialisé en France.

I.2.1.3 Modalités d'administration

La posologie initiale dépend de la maladie à traiter, de sa sévérité et de la sensibilité individuelle du patient (réponse et tolérance).

On peut schématiquement opposer :

- la polyarthrite rhumatoïde sans manifestations extra-articulaires, pour laquelle on recommande une faible posologie (objectif de dose quotidienne inférieure à 0,15 mg/kg) et où l'ajustement posologique se fait au milligramme ;
- la maladie de Horton ou les formes graves de vascularites systémiques, qui requièrent à l'inverse des doses moyennes (0,5 mg/kg par jour) ou fortes (1 mg/kg par jour) de prednisone, qui seront maintenues jusqu'à ce que l'affection soit contrôlée.

Il est classiquement conseillé d'administrer les corticoïdes en une prise matinale unique pour limiter leur action frénatrice sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Mais dans la polyarthrite rhumatoïde, le fractionnement de la dose en deux prises (deux tiers le matin, un tiers le soir) assure une meilleure couverture du nyctémère, sans obliger à augmenter la posologie. De même, les fortes doses sont volontiers divisées en deux ou trois prises journalières, notamment à la phase initiale du traitement.

I.2.1.4 Mesures adjuvantes

Elles essaient de prévenir ou limiter les complications attendues de la corticothérapie. Elles sont d'autant plus justifiées que la durée prévisible du traitement est supérieure à 2 semaines et que la posologie de prednisone dépasse 15 mg par jour. Il convient de les mettre d'emblée en œuvre en les adaptant au terrain du patient. Elles consistent principalement en :

- des mesures hygiénodététiques : restriction, voire suppression des sucres d'absorption rapide ; limitation des apports sodés et supplémentation en potassium (selon le type de corticoïde et sa dose) ; régime enrichi en laitages et protides ; activité physique régulière (si l'affection l'autorise) ;
- prévention de la déperdition osseuse : fonction de l'état hormonal et squelettique initial. Elle comporte au minimum un apport calcique suffisant associé à de la vitamine D (800 UI par jour), complété par un bisphosphonate chez les sujets à risque, nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg par jour d'équivalent prednisone ;
- prévention de l'athérosclérose : correction des autres facteurs de risque éventuels (dyslipidémie, hypertension artérielle, hyperglycémie) et arrêt du tabagisme.

Il est des mesures plus spécifiques, liées au terrain du malade, telles que la modification du traitement d'un diabète connu. En effet, les corticoïdes majorent les besoins en insuline et peuvent rendre insulino-requérant un diabète traité jusque-là par des hypoglycémifiants oraux.

I.2.1.5 Modalités de surveillance

La surveillance régulière des malades a pour but d'apprécier l'efficacité et la tolérance du traitement et de déceler précocement tout événement intercurrent ou toute complication justiciable de mesures particulières. On accordera une particulière vigilance au dépistage des infections, en rappelant que celles-ci ne doivent pas faire interrompre la corticothérapie, mais lui faire adjoindre un traitement anti-infectieux adapté.

L'EULAR (ligue européenne contre le rhumatisme) recommande pour une corticothérapie au long court une surveillance du poids, de la tension artérielle, des œdèmes périphériques, des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, du profil lipidique, de la glycémie et ou de la glycosurie, de la pression intraoculaire. Cette surveillance doit être fonction du risque individuel, de la dose journalière et de la dose cumulée.

I.2.1.6 Modalités de sevrage

Une fois la maladie sous contrôle, on envisage la phase de décroissance posologique, le but étant de recourir à la dose minimale utile tout en évitant le rebond de l'affection. En toute hypothèse, la diminution des doses doit être progressive.

Si la dose initiale était moyenne ou forte, la décroissance peut être relativement rapide et marquée au début, par paliers de 2,5-5 mg par jour (ou 10 % de la posologie antérieure) toutes les 2 ou 3 semaines environ. À partir de 10 mg par jour, le sevrage sera plus prudent (1 mg par jour par paliers mensuels), sachant qu'il est parfois impossible d'obtenir un

sevrage complet.

En deçà de 0,1 mg/kg par jour ou environ 7,5 mg par jour d'équivalent prednisone, il existe un risque potentiel d'insuffisance surrénalienne, la récupération fonctionnelle de l'axe corticotrope pouvant demander plusieurs mois après une corticothérapie. En effet, au-delà de 10 mg par jour d'équivalent prednisone ou en cas de traitement prolongé (au-delà de 3 semaines), la freination existe et il y a un risque d'insuffisance surrénalienne en cas d'arrêt brutal.

Dans ce cas, certains proposent de tester la capacité de réponse surrénalienne par l'injection intramusculaire ou intraveineuse de 250 µg de tétracosactide immédiat (ACTH de synthèse) ou Synacthène® : si une heure après l'injection la cortisolémie double et atteint au moins 580 nmol/l, l'axe corticotrope peut être considéré comme normal et la décroissance poursuivie. En cas d'agression (infection sévère, chirurgie), une supplémentation cortisonée peut néanmoins être nécessaire, ce dont on avertira le malade.

Ce test ne doit être réalisé qu'une semaine environ après l'arrêt total de la prednisone (dont la capacité de freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien persiste pendant plusieurs jours).

Si la réponse au tétracosactide est négative, une opothérapie substitutive par l'hydrocortisone peut être proposée, qui fera également l'objet de tentatives prudentes de sevrage ultérieurement.

L'insuffisance surrénalienne doit être distinguée du « syndrome de sevrage en corticoïdes », où la cortisolémie est normale et dont les symptômes (tristesse, anxiété, asthénie, anorexie, algies diffuses) contrastent somme toute avec les effets euphorisants et orexigènes des corticoïdes.

I.2.2 Infiltrations de corticoïdes

I.2.2.1 Principales indications

Les principales indications des infiltrations de corticoïdes sont les suivantes :

- injections intra-articulaires : arthrite inflammatoire et arthrose périphérique en poussée, surtout si elle est associée à des phénomènes congestifs ;
- injections péri-articulaires : tendinopathie, bursite ;
- syndromes canaux (canal carpien) ;
- injections épidurales : radiculalgies sciatiques ou crurales communes rebelles (intérêt controversé).

Les indications varient d'une spécialité à l'autre de sorte qu'il faut consulter le dictionnaire Vidal au préalable.

Il est préférable d'utiliser des corticoïdes ayant l'Autorisation de Mise sur le Marché en intradurale pour les infiltrations épidurales compte tenu du risque de brèche méningée potentiel d'un tel geste (Hydrocortancyl®, par exemple).

I.2.2.2 Contre-indications

Les contre-indications sont essentiellement représentées par :

- une infection générale ou locale, articulaire ou de voisinage, y compris cutanée ;
- des troubles de la coagulation (coagulopathie) ;
- une hypersensibilité à l'un des constituants (principe actif ou excipient) de la préparation.

Certaines précautions doivent être prises lors de l'association avec les anticoagulants, notamment pour les gestes au niveau rachidien.

I.2.2.3 Modalités pratiques

La pratique des infiltrations suppose le respect de certaines règles :

- informer le malade du bénéfice escompté et des risques encourus ;
- assurer une asepsie stricte lors du geste ;
- adapter le volume (ou la quantité) injecté à la taille de l'articulation ;
- prévoir une mise en décharge (repos ou déplacement à l'aide de cannes) de toute articulation portante pendant 24 heures environ, ce qui renforce l'effet local par diminution de la diffusion systémique du corticoïde ;
- limiter le nombre d'infiltrations à quatre par an au maximum, pour un site articulaire donné ;
- demander une analyse bactériologique du liquide synovial devant toute réaction post-infiltrative (surtout si elle persiste ou survient au-delà de la 24ème heure suivant le geste).

II PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

II.1 CONTEXTE

Les prostaglandines sont des éicosanoïdes exerçant une action purement locale. Mais leur distribution quasi ubiquitaire leur permet d'intervenir dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques.

Elles sont synthétisées à partir de l'acide arachidonique (lui-même issu des phospholipides membranaires) grâce à la cyclo-oxygénase (Cox), dont il existe deux isoenzymes :

- Cox-1, catalysant la formation de prostaglandines impliquées dans la cytoprotection de la muqueuse gastrique et la préservation de la fonction rénale, ainsi que la production de thromboxane A₂ (TXA₂, prostaglandine vasoconstrictrice et proagrégante) par les plaquettes ;
- Cox-2, qui est essentiellement une isoenzyme inductible, conduisant à la libération de prostaglandines ayant un rôle pathologique (fièvre, douleur, inflammation, prolifération cellulaire), mais aussi un rôle bénéfique dans divers processus (cicatrisation, fonction rénale, ovulation, etc.) et gouvernant la synthèse de prostacycline (PGI₂), prostaglandine vasodilatatrice et antiagrégante, par les cellules endothéliales.

II.2 PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES AINS

II.2.1 Définition

Les Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens regroupent l'ensemble des médicaments symptomatiques inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines. Ce mécanisme d'action commun confère aux AINS leurs propriétés et leurs effets indésirables.

La diminution de la synthèse des prostaglandines par les AINS est consécutive à l'inhibition plus ou moins sélective des isoenzymes de la Cox.

On peut classer les AINS selon leur famille chimique (tableau 25.4), leur demi-vie (tableau 25.5) ou selon leur spécificité anti-Cox. Sur ce dernier critère, on distingue quatre catégories d'AINS :

- les *anti-Cox-1 préférentiels* : représentés par l'aspirine à faible dose (300 mg par jour ou moins), employée comme antiagrégant à visée antithrombotique, mais aussi l'indométacine et le piroxicam ;

- les *anti-Cox-2 préférentiels* : nimésulide (*Nexen®*), méloxicam (*Mobic®*) ;
- les *anti-Cox-2 sélectifs* : célécoxib (*Celebrex®*), parécoxib (*Dynastat®*), étoricoxib (*Arcoxia®*), qui se démarquent des précédents par leur moindre risque ulcérogène et l'absence d'effet antiagrégant plaquettaire ;
- les *AINS classiques*, qui tous inhibent Cox-2 et peu ou prou Cox-1 aux doses thérapeutiques.

Ils partagent quatre propriétés : activité antipyrétique, antalgique, anti-inflammatoire et inhibition des fonctions plaquettaires. Ils exposent en outre à des complications communes digestives, rénales, gynéco-obstétricales et à des réactions d'intolérance cutanéomuqueuses.

Tableau 25.4 Principaux AINS commercialisés en France (formes orales destinées à l'adulte).

Famille chimique	Dénomination commune internationale	Spécialités (exemples)	Posologie quotidienne Moyenne / Maximale
Salicylés	Acide acétylsalicylique Acétylsalicylate de lysine Carbasalate calcique	Aspirine Upsa Aspégic Solupsan	2-3 g / 6 g 2-3 g / 6 g 2-3 g / 6 g
Acide arylcarboxylique	Acide tiaprofénique* Fénoprofène Flurbiprofène Ibuprofène* Kétoprofène* Naproxène sodique* Nabumétone Étodolac Didofénac* Kétorolac Ibuprofène * Alminoprofène Acéclofénac	Surgam Nalgésic Cébutid Brufen Profénid Apranax Nabucoc Lodine Voltarène <i>Acular</i> <i>Advil</i> <i>Minalfène</i> <i>Cartrex</i>	300-400 mg / 600 mg 900 mg / 1 500 mg 100 mg / 300 mg 1,2 g / 2,4 g 150 mg / 300 mg 550 mg / 1 100 mg 1 g / 2 g 200 mg / 600 mg 75-100 mg / 150 mg collyre 1,2 g / 2,4 g 600 mg / 900 mg 200 mg / 200 mg
Acides anthraniliques ou fénamates	Acide néfénamique Acide niflumique	<i>Ponstyl</i> <i>Nifluril</i>	750-1 000 mg / 1 500 mg 750-1 000 mg / 1 500 mg
Coxibs	Célécoxib Parécoxib	<i>Celebrex</i> <i>Dynastat</i>	200 mg / 400 mg Voie parentérale
Oxicams	Méloxicam Piroxicam* Tenoxicam	<i>Mobic</i> Feldène Tilcotil	7,5 mg / 15 mg 10-20 mg / 30-40 mg 10 mg / 20 mg
Indoliques	Indométacine* Sulindac	Indocid <i>Arthrocline</i>	50-100 mg / 150-200 mg 200 mg / 400 mg
Pyrazolés	Phénylbutazone	<i>Butazolidine</i>	100-300 mg / 600 mg
Autre AINS	Nimésulide	<i>Néxen</i>	200 mg / 200 mg

- *Médicament disponible sous la forme de générique.*

•

Tableau 25.5. Classification des principaux AINS disponibles en France en fonction de leur durée d'action.

	Nom commercial	DCI
AINS à demi-vie courte (< 6 heures)	<i>Profénid</i> <i>Brufen</i> <i>Cébutid</i> <i>Nalgésic</i> <i>Nifluril</i> <i>Surgam</i> <i>Minalfène</i> <i>Voltarène</i> <i>Nexen</i>	Kétoprofène Ibuprofène Furbiprofène Fénoprofène Acide niflumique Acide tiaprofénique Alminoprofène Diclofénac Nimésulide
AINS à demi-vie intermédiaire	<i>Arthrocline</i> <i>Naprosyne</i> <i>Apranax</i> <i>Lodine</i> <i>Mobic</i>	Sulindac Naproxène Naproxène sodique Etodolac Méloxicam
AINS à demi-vie longue (< 24 heures)	<i>Butazolidine</i> <i>Feldène</i> <i>Tilcotil</i> <i>Cycladol, Brexin</i>	Phénylbutazone Piroxicam Ténoxycam Piroxicam β cyclodextrine
AINS à libération prolongée (exemples)	<i>Chrono-Indocid 75</i> <i>Profénid LP</i> <i>Voltarène LP</i>	Indométacine Kétoprofène Diclofénac

II.2.2 Propriétés thérapeutiques

II.2.2.1 Action antipyrétique

Les AINS diminuent la fièvre quelle qu'en soit l'origine : infectieuse, inflammatoire ou néoplasique.

II.2.2.2 Action antalgique

Les AINS sont efficaces sur un large éventail de syndromes douloureux par excès de nociception :

- aigus : douleurs dentaires, postopératoires, post-traumatiques, céphalées ou migraines, coliques néphrétiques, pathologie ORL, etc. ;
- chroniques : affections rhumatologiques dégénératives, douleurs néoplasiques ; pour ces dernières, ils constituent avec le paracétamol le premier palier de la stratégie thérapeutique préconisée par l'OMS.

II.2.2.3 Action anti-inflammatoire

Cette action porte principalement sur la composante vasculaire de la réaction inflammatoire, responsable de la classique tétrade : œdème, douleur, rougeur, chaleur. Elle est mise à profit au cours des accès aigus microcristallins (goutte, chondrocalcinose) et des

rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde et spondylarthropathies surtout).

L'action anti-inflammatoire requiert généralement des posologies d'AINS plus élevées que celles nécessaires dans les autres variétés de douleurs ou dans la fièvre. Aussi certaines spécialités d'AINS sont-elles commercialisées à faible dose en tant qu'antalgique et/ou antipyrétique (certaines formes d'aspirine, l'ibuprofène 200 mg, le kétoprofène 25 mg).

II.2.3 Voies d'administration

II.2.3.1 Voies générales

Ces voies comportent toutes les mêmes risques auxquels s'ajoutent parfois des complications locales particulières :

- **voie orale** : c'est la mieux adaptée aux traitements prolongés. La prise du médicament pendant le repas ralentit sa vitesse d'absorption et améliore rarement la tolérance fonctionnelle digestive ;
- **voie rectale** : les suppositoires sont résorbés plus irrégulièrement que les formes orales ;
- **voie intramusculaire** : cette voie est surtout intéressante quand l'administration orale est impossible, dans un contexte d'urgence, vu sa rapidité d'action (colique néphrétique). Son emploi en rhumatologie est en revanche discutable : elle n'est pas intrinsèquement plus efficace que la voie orale, mais l'effet placebo est plus marqué, et elle ne met pas à l'abri des complications systémiques, notamment digestives, des AINS, tout en comportant un risque de nécrose ou d'abcès de la fesse. En pratique, il faut limiter son usage à des cures brèves de 2 ou 3 jours ;
- **voie intraveineuse** : selon les AMM, cette voie est réservée à des indications particulières telles que le traitement de la douleur postopératoire ou le traitement des crises de colique néphrétique.

II.2.3.2 Voies locales

Les applications de gels ou de pommades d'AINS peuvent suffire à soulager les douleurs liées à une entorse bénigne, une contusion, une tendinite, une arthrose de petites articulations. Ces formes exposent à des réactions d'hypersensibilité locales, voire générales du fait d'un faible passage systémique de l'AINS.

II.2.4 Principaux effets indésirables

Tous les AINS exposent virtuellement aux mêmes complications. Mais l'incidence d'un effet indésirable donné dépend de la nature de l'AINS et souvent de sa posologie ainsi que du terrain du malade et des médicaments associés. Les facteurs physiopathologiques et

pharmacologiques favorisant la survenue des accidents graves constituent les principales contre-indications et précautions d'emploi des AINS.

II.2.4.1 Effets indésirables digestifs

Il faut distinguer :

- les manifestations fonctionnelles (dyspepsie, gastralgies, nausées) : fréquentes et rapidement résolutive à l'arrêt du produit. Elles sont mal corrélées à l'existence de lésions de la muqueuse gastroduodénale ;
- les ulcères gastroduodénaux découverts lors d'examen endoscopiques : plus fréquents avec les AINS classiques qu'avec les COX-2, mais asymptomatiques dans la moitié des cas ;
- l'ulcère symptomatique, simple ou compliqué (hémorragie digestive, perforation), de survenue parfois précoce, dont on déplore 2 à 4 cas pour 100 patients-années avec les AINS classiques. Les principales circonstances prédisposantes sont une posologie élevée d'AINS, le grand âge, un ulcère évolutif ou ancien, la prise concomitante d'un anticoagulant, d'un corticoïde ou d'un autre AINS, y compris de l'aspirine à dose antiagrégante. Ce risque est environ deux fois plus faible avec les COX-2 qui perdent toutefois cet avantage quand le malade prend simultanément de l'aspirine à visée antithrombotique.

II.2.4.2 Réactions cutanéomuqueuses

Les réactions cutanéomuqueuses consistent en prurit, éruptions diverses, stomatite, rhinite, bronchospasme et, dans une bien moindre mesure, œdème de Quincke ou choc anaphylactique. Elles sont l'expression d'une allergie à la molécule ou d'un état idiosyncrasique, dont le syndrome de Widal (asthme, polyposse naso-sinusienne, asthme à l'aspirine et autres AINS) est la forme la plus caractéristique. C'est alors le mécanisme d'action des AINS qui joue un rôle d'où l'éventualité de réactions croisées entre AINS sans parenté chimique.

II.2.4.3 Complications rénales

Les plus communes sont précoces, dose-dépendantes et consécutives à l'inhibition des Cox rénales :

- rétention hydro-sodée se traduisant par des œdèmes des membres inférieurs, une augmentation de la pression artérielle ou la décompensation d'une cardiopathie congestive ;
- insuffisance rénale aiguë, inaugurée par une oligurie réversible à l'arrêt de l'AINS. Sa survenue est favorisée par une hypoperfusion rénale préalable (néphropathie, déshydratation, diurétiques, etc.) et la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou d'antagonistes de l'angiotensine II.

II.2.4.4 Complications cardiovasculaires

Tous les AINS semblent susceptibles de favoriser les accidents thrombotiques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) par le biais d'une augmentation de la pression artérielle systolique. Les coxibs comporteraient un surcroît de risque découlant de leur mécanisme d'action qui conduit au déséquilibre de la balance TXA2/PGI2, au détriment de cette dernière.

Les AINS peuvent entraîner une faible augmentation du risque thrombotique artériel (environ 3 ou 4 événements supplémentaires pour 1 000 patients-années pour les AINS classiques).

Avec les AINS sélectifs de la Cox-2 ou coxibs (célécoxib, étoricoxib et parécoxib), des études ont suggéré que ce sur- risque concernerait plus particulièrement les patients présentant des antécédents récents (angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire).

Avec les AINS non sélectifs (AINS conventionnels), le sur- risque se manifesterait plus particulièrement à posologies élevées et lors d'utilisation à long terme.

En conséquence, les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique avérée, une artériopathie périphérique et/ou une pathologie vasculaire cérébrale, ainsi que ceux présentant des facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme...), doivent faire l'objet d'une évaluation approfondie avant la prescription de tout AINS.

Les AINS classiques semblent avoir une toxicité variable d'une molécule à l'autre. Ainsi, pour certains, le naproxène entraînerait un peu moins de complications thromboemboliques que l'ibuprofène, chacun pris à la dose maximale autorisée.

II.2.4.5 Complications gynéco-obstétricales

En inhibant la Cox-2, les AINS exercent une activité tocolytique et exposent le fœtus à une fermeture prématurée du canal artériel et à une insuffisance rénale à partir du sixième mois de grossesse.

II.2.4.6 Divers

Les AINS provoquent parfois des troubles neurosensoriels (céphalées, vertiges, acouphènes, etc.), des ulcérations du grêle ou une œsophagite. Les cytopénies sanguines sont rares, de même que les hépatites à expression clinique ; les érythèmes polymorphes (syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson) sont exceptionnels.

II.3 MODALITÉS DE PRESCRIPTION DES AINS

Toute prescription d'AINS doit au préalable faire l'objet d'une évaluation personnalisée du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'indication, le terrain physiopathologique du malade et les médicaments en cours. Le recours aux AINS ne s'impose en pratique que lors des rhumatismes inflammatoires, les spondylarthropathies surtout. Dans tous les autres domaines d'indications potentielles, les AINS apparaissent comme une alternative aux autres analgésiques lorsque ceux-ci sont inefficaces, contre-indiqués ou mal tolérés. Le paracétamol reste à cet égard l'antalgique de première intention dans la plupart des syndromes douloureux d'intensité modérée, notamment chez le sujet âgé. De même, il est souvent préférable d'employer un corticoïde à faible dose par voie orale dans la polyarthrite rhumatoïde chez un patient à risque digestif ou rénal vis-à-vis des AINS.

En cas d'échec d'un AINS aux posologies recommandées, il convient d'essayer une autre molécule en raison de la variabilité individuelle de réponse à un AINS donné. En toute hypothèse, il faut employer la dose minimale utile, en commençant par des posologies moyennes, voire faibles, en particulier dans les rhumatismes dégénératifs et chez le sujet âgé puisque les principaux effets indésirables des AINS sont dose-dépendants. S'agissant de médicaments purement symptomatiques, le traitement doit être interrompu pendant les périodes de rémission.

Avant la prescription d'un AINS, il convient d'évaluer le risque digestif, le risque cardiovasculaire et le risque rénal.

Lors de la prescription, le choix d'un AINS doit se faire en tenant compte de son profil de sécurité d'emploi (sur la base du résumé des caractéristiques du produit) et des facteurs de risque individuels du patient.

Il ne doit pas être procédé à la substitution d'un AINS par un autre, sans avoir pris en considération les profils de sécurité respectifs de chacune des substances actives et les facteurs de risque individuels du patient, ainsi que ses préférences personnelles.

Il faut respecter les indications et la posologie : en dehors des manifestations symptomatiques d'arthrose, de rhumatisme inflammatoire ou d'arthropathie microcristalline, la poursuite du traitement par AINS, y compris par un coxib, ne se justifie pas.

Il faut respecter les contre-indications ; en particulier, il ne faut pas prescrire d'AINS conventionnels ou de coxibs : en cas d'ulcère peptique évolutif ou de saignement gastro-intestinal, en cas d'antécédents de saignement digestif ou de perforation survenus au cours d'un traitement par AINS, en cas d'insuffisance cardiaque sévère, dès le début du mois de

grossesse.

Il faut respecter les précautions d'emploi. Il est déconseillé de prescrire un AINS, y compris un coxib, chez un patient qui présente un risque d'insuffisance rénale fonctionnelle (sauf cas exceptionnel qui nécessite alors une surveillance biologique) : sujet âgé, hypovolémique, traité par diurétique, inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II. Il faut prendre en compte le risque accru d'effets indésirables chez le sujet âgé, notamment d'hémorragie et de perforation digestives, potentiellement fatales. Les AINS doivent être prescrits et utilisés avec prudence chez les patients ayant des antécédents de maladie inflammatoire chronique des intestins (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn).

Il faut prendre en compte le risque d'interaction médicamenteuse : ne pas coprescrire deux AINS, y compris coxib ou aspirine (hormis à dose antiagrégante plaquettaire). Prendre en compte la potentialisation des effets sur la crase sanguine en cas d'association à un anticoagulant. Prendre en compte le risque hémorragique digestif en cas d'association avec un antiagrégant plaquettaire (y compris l'aspirine à dose antiagrégante), un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. Ne pas associer un AINS, y compris un coxib, à une corticothérapie, sauf dans certaines maladies de système en phase évolutive (lupus érythémateux disséminé, angéites nécrosantes, certaines polyarthrites rhumatoïdes...) ; dans ce cas, le risque d'hémorragie et d'ulcération digestive devra être pris en compte.

II.3.1 Indications

En dépit de leurs similitudes pharmacologiques, les AINS n'ont pas tous les mêmes indications. Cela tient à des différences dans leur rapport bénéfice/risque et dans les essais cliniques menés en vue de l'obtention de leur AMM. Il est donc nécessaire de consulter le dictionnaire *Vidal* pour connaître le libellé exact des indications reconnues à chaque spécialité. Toutefois, le champ des indications tend à s'élargir de la phénylbutazone aux AINS « hors liste » de sorte qu'il existe schématiquement quatre types d'AINS :

- phénylbutazone (liste I) : réservée aux accès microcristallins et aux poussées aiguës des rhumatismes ab-articulaires, pour une durée inférieure à 7 jours, et aux spondylarthropathies inflammatoires, après échec d'autres AINS réputés moins nocifs. Ce produit n'a plus guère d'indications en pratique courante ;
- autres AINS de la liste I : généralement destinés à l'ensemble des affections rhumatologiques douloureuses ou invalidantes (rhumatismes inflammatoires aigus ou chroniques, arthrose, tendinite, bursite, radiculalgies aiguës) ;
- AINS de la liste II : susceptibles d'être autorisés dans les indications précédentes et en traumatologie (entorse), Oto-Rhino-Laryngologie et stomatologie (sinusite, otite, douleur

dentaire), gynécologie (dysménorrhée primitive, ménorragie fonctionnelle), urologie (colique néphrétique) et dans les états fébriles ;

- AINS hors liste : AINS faiblement dosés, ne nécessitant pas d'ordonnance, dévolus au traitement symptomatique des affections douloureuses ou fébriles, tels que l'ibuprofène 200 mg (dose maximale : 1,2 g par jour), le kétoprofène 25 mg (dose maximale : 75 mg par jour) ou certaines spécialités d'aspirine (dose maximale : 3 g par jour chez l'adulte et 2 g par jour chez le sujet âgé). Ce sont généralement des produits d'automédication.

II.3.2 Contre-indications

Les AINS sont contre-indiqués dans l'ulcère gastroduodéal évolutif, l'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque sévère, pendant la grossesse (à partir du 6ème mois dans tous les cas) et l'allaitement. Une hypersensibilité avérée à un AINS interdit son emploi ultérieur, voire celle de tout AINS si cette réaction entre dans le cadre d'un syndrome de Widal.

Le coxibs (célécoxib, étoricoxib, et le parécoxib) sont en outre contre-indiqués chez les malades ayant une insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV), une cardiopathie ischémique avérée, une artériopathie périphérique et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris un accident ischémique transitoire).

Le célécoxib et le parécoxib sont contre-indiqués en cas d'allergie aux sulfamides.

Le célécoxib est également contre indiqué chez la femme en âge de procréer en l'absence de contraception efficace (vu son potentiel rôle tératogène expérimental). En cas de découverte d'une grossesse au cours du traitement, ce médicament doit être arrêté.

Enfin, l'étoricoxib est contre-indiqué si l'hypertension artérielle n'est pas convenablement contrôlée et si les valeurs de la PA sont de façon persistante supérieures à 140/90 mmHg.

Les injections intramusculaires sont prohibées en cas de troubles de l'hémostase. On évite en outre l'usage des AINS chez les asthmatiques, les malades souffrant d'une entérocologie inflammatoire et les patients sous anticoagulants, ticlopidine ou clopidogrel. L'association AINS-méthotrexate est à prendre en compte si la posologie hebdomadaire du méthotrexate excède 15 mg (par diminution de la clairance rénale du méthotrexate).

II.3.3 Précautions d'emploi

Lorsqu'ils sont indispensables, les AINS doivent être prescrits à la dose et pour la durée minimales. Il est possible de limiter la posologie des AINS et, par conséquent, leur toxicité,

en leur adjoignant du paracétamol ou/et un opioïde.

Chez les malades à risque digestif (personnes de plus de 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodéal, traitement anticoagulant), il est possible d'employer soit un coxib, soit une association AINS classique + inhibiteur de la pompe à protons (lansoprazole, oméprazole) ou prostaglandine de synthèse (misoprostol) en sachant qu'aucune de ces solutions ne garantit l'innocuité du traitement. Des antiacides simples suffisent en cas de dyspepsie sous AINS classiques ou coxibs. Il convient par ailleurs de s'assurer que le malade est correctement hydraté, notamment lorsqu'il s'agit d'un sujet âgé ou d'un malade sous diurétique, Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion ou antagoniste de l'angiotensine II.

Enfin, il faut informer le patient des principaux risques encourus pour qu'il arrête le médicament ou sollicite un avis médical devant certains signes d'alerte digestifs, rénaux (oligurie, prise de poids rapide) ou cutanéomuqueux. Comme l'automédication est fréquente au cours des syndromes douloureux, on l'avertira de l'incompatibilité entre le médicament prescrit et les AINS vendus sans ordonnance comme antalgiques-antipyrétiques.

II.3.4 Surveillance

Une utilisation prolongée d'AINS ne se conçoit pas sans une surveillance régulière, clinique (pression artérielle, notamment) et biologique (hémogramme, enzymes hépatiques, fonction rénale).

a) Sur le plan clinique

Il faut rechercher les effets indésirables, en particulier digestifs, qui peuvent survenir à tout moment au cours d'un traitement par AINS. La survenue d'épigastralgies ou d'autres symptômes digestifs impose l'arrêt du traitement. Chez les patients ayant des antécédents de maladie coronarienne et traités par un coxib, il faut rechercher une aggravation de l'état clinique. Toute manifestation clinique évocatrice impose l'arrêt du traitement et une réévaluation de la pathologie concernée.

Il faut être attentif aux éventuelles manifestations cutanées. Ces réactions apparaissent le plus souvent durant le premier mois de traitement. Le traitement doit être arrêté dès l'apparition de rash cutané, de lésions muqueuses ou de toute autre manifestation d'hypersensibilité.

b) Sur le plan biologique

Certaines associations morbides ou médicamenteuses supposent des contrôles particuliers

dans les jours suivant l'introduction de l'AINS, son changement de posologie, voire son arrêt :

- INR si le malade est sous antivitamine K ;
- pression artérielle s'il suit un traitement antihypertenseur ;
- lithémie, le cas échéant ;
- créatinine sérique et diurèse s'il est à risque rénal ;
- état cardiopulmonaire s'il est insuffisant cardiaque.

En résumé, la prescription d'un AINS par voie générale se conçoit seulement en l'absence d'alternative thérapeutique plus sûre, après une estimation personnalisée du rapport bénéfique/risque, en respectant scrupuleusement ses indications, contre-indications et précautions d'emploi. La posologie et la durée du traitement seront adaptées à chaque patient, en se limitant au minimum nécessaire.