

# Prescriptions et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens (AS) et non stéroïdiens (AINS)

Insérer les T1

## Objectifs pédagogiques

### ENC

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

### COFER

*Connaître les principales classes d'AINS et 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.*

# PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DES ANTI-INFLAMMATOIRES STEROÏDIENS

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 minéralo-corticoïde (tableau 28.1).

**Tableau 28.1.** Caractéristiques pharmacologiques des principaux corticoïdes destinés à la voie orale.

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

\* hormone naturelle (référence)

## Caractéristiques générales

### Propriétés thérapeutiques

#### 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/j 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 28.1). En l'absence d'un processus inflammatoire, les corticoïdes (contrairement aux AINS) n'ont pas d'effet antalgique

#### ACTIONS ANTI-ALLERGIQUE ET IMMUNO-SUPPRESSIVE

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

### 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.

## ***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.

### **HYPERCORTICISME IATROGENE**

Il associe à des degrés divers :

- une obésité facio-tronculaire ;
- une hypokaliémie et une rétention hydrosodée (oedèmes, augmentation de la pression artérielle) pour les dérivés pourvus d'une action minéralo-corticoïde. Le risque est en fait mineur quand la posologie de prednisone reste en deçà de 10 mg/j. 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/j d'équivalent prednisone ;
- une déperdition osseuse, essentiellement trabéculaire, à la fois dose et durée-dépendante, mais plus nette au cours des 6-12 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*).

### **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 gastroduodénal ne contre-indique pas la corticothérapie systémique à condition d'associer le traitement anti-ulcéreux approprié.

### **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/j 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.

### **MANIFESTATIONS NEUROPSYCHIQUES**

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

### **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).

### **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 1-2 jours. Les arthrites septiques sont exceptionnelles (< 1/10 000 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).

## Modalités de prescription et de surveillance

### *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** ( $\leq 7-10$  jours), sans toutefois mettre à l'abri de complications précoces liées à leurs effets diabétogène, immunodépresseur, digestif, ou minéralo-corticoïde. Des manifestations psychiatriques et une hypertonie intra-oculaire sont également possibles. Une corticothérapie courte n'impose pas de sevrage progressif.

Les modalités de prescription sont plus contraignantes lors d'une **corticothérapie prolongée**.

#### **BILAN PREALABLE**

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 pré-thérapeutique minimal a été proposé (**tableau 28.II**) qu'il y a lieu de compléter selon les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique. Certains préconisent un examen ostéodensitométrique pour dépister les sujets à risque fracturaire élevé.

**Tableau 28.II.** Bilan préalable à une corticothérapie prolongée.

Examens	Biologie
Poids	Hémogramme
Pression artérielle	Ionogramme sanguin
Recherche de foyers infectieux (ORL, stomatologie, etc.)	Glycémie à jeûn
Électrocardiogramme	Uroculture
IDR à la tuberculine	Bilan lipidique
Radiographie pulmonaire	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 bénéfice/risque. Une infection patente (en particulier l'herpès, la varicelle, l'anguillulose) en est le meilleur exemple, qui 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.

### **CHOIX DU MEDICAMENT**

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.

### **MODALITES 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 (environ 0,1 mg/kg/j) et où l'ajustement posologique se fait au mg, sans généralement dépasser 10 mg/j ;
- la maladie de Horton ou les formes graves de vascularites systémiques requièrent à l'inverse des doses moyennes (0,5 mg/kg/j) ou fortes (1 mg/kg/j) 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 freinatrice sur l'axe hypothalamo-physaire. Mais dans la polyarthrite rhumatoïde, le fractionnement de la dose en 2 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 2 ou 3 prises journalières, notamment à la phase initiale du traitement.

## **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/j. Il convient de les mettre d'emblée en œuvre en les adaptant au terrain du patient. Elles consistent principalement en :

- des mesures hygiéno-diététiques : 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/j), 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, HTA, 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.

## **MODALITES 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 justifiant 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.

## **MODALITES 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/j (ou 10 % de la posologie antérieure) toutes les 2-3 semaines environ. À partir de 10 mg/j, le sevrage sera plus prudent (1 mg/j par paliers mensuels), sachant qu'il est parfois impossible d'obtenir un sevrage complet.

En deçà de 0,1 mg/kg/j, il existe un risque potentiel d'insuffisance surrénalienne, la récupération fonctionnelle de l'axe corticotrope pouvant demander plusieurs mois après une corticothérapie intense et prolongée. Dans ce cas, certains proposent de

tester la capacité de réponse surrénalienne par l'injection intra-musculaire de tétracosactide immédiat (ACTH de synthèse) : si une heure après, la cortisolémie atteint au moins 200 µg/l (600 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.

## ***Infiltrations de corticoïdes***

### **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.

### **CONTRE-INDICATIONS**

Elles sont essentiellement représentées par :

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

### **MODALITES 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 4 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 la 24<sup>e</sup> heure suivant le geste).

## **PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS**

### **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 iso-enzymes :

- 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 A<sub>2</sub> (TX A<sub>2</sub>, prostaglandine vaso-constrictrice et pro-agrégante) par les plaquettes ;
- Cox-2, qui est essentiellement une iso-enzyme 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 (PG I<sub>2</sub>), prostaglandine vasodilatatrice et anti-agrégante, par les cellules endothéliales.

### **Principales caractéristiques des AINS**

#### **Définition**

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

La diminution de la synthèse des PG par les AINS est consécutive à l'inhibition plus ou moins sélective des iso-enzymes de la Cox. On distingue 3 catégories d'AINS :

- **inhibiteur sélectif de Cox-1** : représenté par l'aspirine à faible dose ( $\leq 300$  mg/j), employé comme anti-agrégant à visée anti-thrombotique ;
- **AINS classiques**, qui tous inhibent Cox-2 et peu ou prou Cox-1 aux doses thérapeutiques. Ils partagent 4 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 ;
- **inhibiteurs sélectifs de Cox-2**, représentés par les coxibs (depuis le retrait du rofécoxib, seul le célécoxib est disponible en France par voie orale), qui se démarquent des précédents par leur moindre risque ulcérogène et l'absence d'effet anti-agrégant plaquettaire.

## ***Propriétés thérapeutiques***

### **ACTION ANTIPYRETIQUE**

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

### **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 – où ils forment avec le paracétamol le premier palier de la stratégie thérapeutique préconisée par l'OMS.

### **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).

NB : 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)

## ***Voies d'administration***

### **VOIES GENERALES**

Elles 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, mais améliore parfois 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 2-3 jours ;
- **voie IV** : 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.

### **VOIES LOCALES**

Les applications de gel 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**.

## ***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**.

### **EFFETS INDESIRABLES DIGESTIFS**

Il faut distinguer :

- les manifestations fonctionnelles (dyspepsie, gastralgies, nausées) : fréquentes et rapidement résolutives 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 coxibs, 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 anti-agrégante. Ce risque est environ 2 fois plus faible avec les coxibs – qui perdent toutefois cet avantage quand le malade prend simultanément de l'aspirine à visée anti-thrombotique.

### REACTIONS CUTANEO-MUQUEUSES

Elles 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.

### COMPLICATIONS RENALES

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'IEC ou d'antagonistes de l'angiotensine II.

### COMPLICATIONS VASCULAIRES

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 TX A<sub>2</sub>/PG I<sub>2</sub>, au détriment de cette dernière.

### COMPLICATIONS GYNECO-OBSTETRIQUES

En inhibant 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 6<sup>e</sup> mois de grossesse.

## DIVERS

Les AINS provoquent parfois des troubles neurosensoriels (céphalées, vertiges, acouphènes, etc.), des ulcérations du grêle ou une oesophagite. 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.

## 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. Au reste, 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.

## 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 4 types d'AINS :

- phénylbutazone (liste I) : réservée aux accès microcristallins et aux poussées aiguës des rhumatismes abarticulaires, 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 quotidienne ;

- 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,), ORL 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, tel que l'ibuprofène 200 mg (dose maximale : 1,2 g/j), le kétoprofène 25 mg (dose maximale : 75 mg/j) ou certaines spécialités d'aspirine (dose maximale : 3 g/j chez l'adulte et 2 g/j chez le sujet âgé). Ce sont généralement des produits d'auto-médication.

### ***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 6<sup>e</sup> 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 célécoxib est en outre contre-indiqué chez les malades ayant une insuffisance circulatoire cérébrale ou coronarienne, une allergie aux sulfamides et chez la femme en âge de procréer en l'absence de contraception efficace (vu son potentiel tératogène expérimental).

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 entérocolopathie inflammatoire et les patients sous anticoagulants, ticlopidine ou clopidogrel. L'association AINS-méthotrexate est dangereuse si la posologie hebdomadaire de l'antifolique excède 15 mg (par diminution de la clairance rénale du méthotrexate).

### ***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 anti-acides 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, IEC 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.

## **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).

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 ;
- lithiémie, 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 bénéfice/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.

### **Points clés**

- Les (gluco)corticoïdes sont de très puissants anti-inflammatoires dont la dose peut être modulée.
- la fréquence et la gravité des effets indésirables des corticoïdes dépendent de la posologie quotidienne et/ou de la durée du traitement, mais aussi de la susceptibilité individuelle et du terrain physiopathologique du malade.
- La prévision d'une corticothérapie prolongée (plus d'un mois) justifie un bilan préalable visant 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.
- Les AINS sont des médicaments symptomatiques partageant 3 propriétés thérapeutiques (antipyrétique, antalgique et anti-inflammatoire) et exposant à des complications communes, liées à leur mécanisme d'action, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

- L'incidence d'un effet indésirable donné varie selon l'AINS (type, posologie) et le terrain du malade (antécédents, co-morbidités, médicaments en cours) d'où la notion de « patients à risque » notamment du point de vue digestif (ulcères gastroduodénaux simples ou compliqués) et rénal.
- Les coxibs sont des AINS inhibiteurs sélectifs de Cox-2 qui se différencient des AINS classiques par leur moindre risque ulcérogène gastroduodéal et leur absence d'activité anti-agrégante. Il faut donc leur adjoindre de l'aspirine à faible dose quand l'état cardio-vasculaire du malade le justifie ; mais ils perdent alors leur bénéfice digestif. NB : Le retrait du rofécoxib a été motivé par une incidence d'accidents thrombotiques (AVC, infarctus du myocarde) supérieure à celle observée chez les comparateurs traités par un AINS classique.
- Les effets indésirables graves, notamment rénaux et digestifs, sont en partie évitables pour peu qu'on suive quelques règles simples : prescription raisonnée des AINS après une évaluation personnalisée du rapport bénéfice/risque, durée et posologie minimales utiles, information du malade sur les signes d'alerte devant l'amener à arrêter l'AINS et/ou à solliciter un avis médical.

**Annexe. 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	<i>Aspirine Upsa</i> <i>Aspégic</i> <i>Solupsan</i>	2-3 g / 6 g 2-3 g / 6 g 2-3 g / 6 g
Arylpropioniques	Acide tiaprofénique* Fénoprophène Flurbiprofène Ibuprofène* Kétoprofène* Naproxène sodique	<i>Surgam</i> <i>Nalgésic</i> <i>Cébutid</i> <i>Brufen</i> <i>Profénid</i> <i>Apranax</i>	300-400 mg / 600 mg 900 mg / 1500 mg 200 mg / 300 mg 1,2 g / 2,4 g 150 mg / 300 mg 550 mg / 1100 mg
Arylacétate	Diclofénac*	<i>Voltarène</i>	75-100 mg / 150 mg
Coxibs	Célécoxib <i>Parécoxib</i>	<i>Celebrex</i> Dynastat	200 mg / 400 mg <i>voie parentérale</i>
Oxicam	Méloxicam Piroxicam* Tenoxicam	<i>Mobic</i> <i>Feldène</i> <i>Tilcotil</i>	7,5 mg / 15 mg 10-20 mg / 30-40 mg 10 mg / 20 mg
Divers	Nabumétone Étodolac Indométacine* Acide niflumique	<i>Nabucox</i> <i>Lodine</i> <i>Indocid</i> <i>Nifluril</i>	1 g / 2 g 400 mg / 600 mg 50-100 mg / 150-200 mg 750-1000 mg / 1500 mg

\* médicament disponible sous la forme de générique