

POUR LE BON USAGE DES ANTI- INFLAMMATOIRES EN RHUMATOLOGIE

(Résumé)

Dr RALANDISON Stéphane, Service de Rhumato- Dermatologie, CHU JRB, Antananarivo

Tél : 033 05 044 84

I. Introduction

Les anti- inflammatoires constituent la classe thérapeutique la plus prescrite au monde. Ils permettent de réduire ou de supprimer les conséquences de la réaction inflammatoire sans préjuger de l'étiologie ni du mécanisme de celle- ci.

II. Données pharmacologiques des anti- inflammatoires

A. Mécanismes d'action

1. AINS

Le principal effet des AINS réside dans l'inhibition des enzymes cyclo- oxygénases dont il existe deux types : COX- 1 et COX- 2.

- La COX- 1, physiologiquement présent dans la plupart des tissus, induit la production de prostaglandines (PG) physiologiques. L'inhibition de la COX- 1 par les AINS est à l'origine de leurs effets secondaires de: anti- agrégation, toxicité gastrique et rénale...

- La COX- 2, à l'origine de la synthèse de nombreux médiateurs de l'inflammation. L'inhibition de la COX- 2 est ainsi à l'origine des effets anti- inflammatoires. Les AINS anti- COX- 2 sélectifs ont ainsi la même efficacité que les AINS classiques mais avec moins d'effets secondaires.

2. Glucocorticoïdes (GC)

En se fixant à une séquence d'ADN appelée Glucocorticoid Response Element, ils agissent en modulant l'expression génique d'un certain nombre de protéines impliquées dans la réaction inflammatoire. Aussi, les GC :

- diminuent la production de nombreux cytokines pro- inflammatoires et activent la production de cytokines anti- inflammatoires
- diminuent la mise en état d'activation des neutrophiles et des éosinophiles, ainsi que l'adhérence des leucocytes aux parois vasculaires
- s'oppose au déclenchement de la cascade métabolique de l'acide arachidonique qui aboutit à des médiateurs pro- inflammatoires. Cette partie de l'inflammation est ainsi inhibée aussi bien par les AINS que les GC.

B. Propriétés pharmacodynamique et pharmacocinétique

1. AINS

Quelque soit leur voie d'administration, tous les AINS ont une action antipyrétique, antalgique, anti- inflammatoire et anti- agrégante. Leur vitesse d'absorption dépend de leur posologie, de leur forme galénique (pour l'aspirine, les formes hydrosolubles et tamponnées sont plus rapidement absorbées) et elle est plus rapide à jeun. Administrés par voie générale, les AINS atteignent des concentrations intra- articulaires suffisantes pour qu'il ne soit pas nécessaire de les administrer localement. La voie percutanée a une bonne diffusion dans les tissus mous et les petites articulations, une fraction minime du produit passe dans la circulation générale.

2. Glucocorticoïdes

Administrée par voie orale, la prednisone est rapidement absorbée dans le haut jéjunum, puis transformée en prednisolone, la forme biologique active. Les effets qu'on recherche en clinique sont : anti-inflammatoire, anti- allergique, immunosuppresseurs et anti- prolifératif. La capacité de ces molécules à bloquer l'axe hypothalamo- hypophyso- surrénalien est directement corrélée à l'importance de l'activité anti- inflammatoire et à la durée de leur demi- vie.

III. Indications des anti- inflammatoires en Rhumatologie

A. Indications des AINS

1. Traitement de courte durée

En comprimés ou par voie parentérale, les AINS sont utilisés dans :

- Les poussées douloureuses d'arthrose, surtout quand il y a un œdème articulaire
- Les arthrites micro- cristallines (goutte et chondro- calcinose)
- Les affections rhumatismales abarticulaires (tendinites, bursites, lombalgies, radiculalgies).

Les AINS par voie locale (gel, pommade) sont indiqués dans les tendinites et le traitement symptomatique des arthroses digitales. Ils pénètrent peu dans les articulations profondes.

2. Traitement au long cours

Les AINS sont utilisés comme traitement symptomatique :

- Des arthroses douloureuses et invalidantes en particulier de la hanche et des genoux
- Des rhumatismes inflammatoires chroniques tels la polyarthrite rhumatoïde et les spondylarthropathies.

B. Indications des glucocorticoïdes

1. La corticothérapie par voie générale

Les indications d'une corticothérapie de première intention sont limitées à la maladie de Horton ou dans les formes sévères de maladies systémiques (lupus, vascularites). Dans ces dernières, la corticothérapie est souvent initiée sous forme de bolus cortisonique de courte durée. A visée symptomatique, ils peuvent être prescrits après échec des AINS ou en première intention dans la phase débutante de la polyarthrite rhumatoïde. Très souvent, la prescription de GC dans ces conditions se fait à long cours.

Les GC sont indiqués en « assaut », dose modérée de méthylprednisolone rapidement réduite en 6 jours, dans la péri- arthrite calcifiante hyperalgique de l'épaule, les crises de goutte subintra-articulaires et dans les radiculalgies (sciatique, névralgie cervico- brachiale, ...) après échec des AINS.

Enfin, le GC peut être proposé quand les AINS sont à éviter (exemple : insuffisance rénale, ulcère gastrique). Parmi tous les anti- inflammatoires, la cortisone est la moins toxique au niveau gastrique.

2. Les infiltrations de corticoïdes

Les infiltrations constituent un traitement symptomatique et ne doivent pas faire occulter le traitement étiologique de la maladie causale. En voici les indications:

a) Pathologies articulaires

- Rhumatismes inflammatoires chroniques : quand l'inflammation est focalisée à un nombre limité d'articulations;
- Arthrites micro- cristallines : notamment dans les atteintes articulaires limitées, surtout quand les AINS sont contre- indiqués;
- Poussée congestive d'arthrose, capsulite rétractile

b) Pathologies abarticulaires

- Tendinites, bursites, kystes synoviaux ; syndrome canalaire : tel le canal carpien, canal tarsien, ...

c) Pathologies rachidiennes

- Lombalgie aiguë, radiculalgies aiguës (lombosciatique, lombocuralgie, névralgie cervico- brachiale), canal lombaire étroit, arthrose inter- apophysaire postérieure

IV. Contre- indications et précautions d'emploi des anti- inflammatoires

Nous nous limiterons aux contre- indications, sans parler de tous les effets secondaires prévisibles des anti- inflammatoires.

A. Contre- indications des AINS

1. Ulcère gastro- duodéal (UGD) évolutif ou ancien

L'antécédent d'UGD augmente de 9,5 fois le risque de développer un nouvel épisode d'ulcère chez les patients sous AINS. Il importe de chercher les facteurs de risque suivants avant la prescription d'AINS:

- antécédent d'ulcère,
- alimentation irrégulière,
- antécédent d'utilisation d'anti- H2,
- utilisation concomitante de GC, dose élevée d'AINS (> 120% de la dose maximale),
- prise d'alcool et utilisation régulière d'AINS et/ou d'aspirine.

La prescription de deux AINS concomitants est à proscrire.

2. Antécédents de réaction d'hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité se traduisent par des rashes cutanés, des urticaires, bronchospasmes et exceptionnellement par un œdème de Quincke ou un choc anaphylactique.

3. Insuffisance rénale sévère

En soi, les AINS figurent parmi les facteurs de risque d'insuffisance rénale par 3 mécanismes :

- insuffisance rénale fonctionnelle: elle s'observe surtout en cas d'atteinte rénale pré-existante (sujets âgés, diabétiques) et dans toutes les situations d'hypovolémie (cirrhoses, traitement diurétiques, ...).

- Néphropathie interstitielle aigue et/ou syndrome néphrotique : le mécanisme en est immuno- allergique.

- Nécrose papillaire : rare et de mécanisme inconnu.

4. Insuffisance hépatique avancée

Le défaut de métabolisme hépatique augmente la toxicité des AINS.

5. Grossesse et allaitement

6. Pathologies hémorragiques

Tous les AINS ont un effet anti- agrégant plaquettaire. Cet effet est plus important et irréversible pour l'aspirine dont il faut attendre 7 jours pour faire disparaître l'effet.

B. Contre- indications de la corticothérapie par voie générale

1. Un état infectieux sévère, évolutif et non contrôlé

Le risque infectieux augmente au- delà de 10 mg/j d'équivalent de prednisone.

2. Un diabète non stabilisé

Il faut une surveillance de la glycémie au cours des premières semaines de traitement chez les patients non diabétiques, et éviter la prescription chez les diabétiques non équilibrés.

3. Une psychose grave non équilibrée

Les GC peuvent décompenser un état psychotique pré- existant ou mal équilibré.

C. Contre- indications des injections locales de corticoïde

1. Les infections

Tout état septique local ou général contre- indique formellement une infiltration de corticoïdes.

2. Les troubles de la coagulation

Le traitement par des anti- coagulants oraux (anti- vitamine K) impose l'arrêt provisoire du médicament et relais par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) avant l'infiltration. Si le taux de Prothrombine (TP) > 65% : sauter une injection de HBPM et faire l'infiltration 2 heures après l'heure de l'injection sautée. On peut reprendre l'AVK le même jour et doser

l'INR après 2 jours en vue d'arrêter le HBPM quand l'INR atteint la dose thérapeutique. Pour un patient sous HBPM à dose préventive (iso- coagulante) 1 fois/ jour, on peut faire l'infiltration 10 à 14 heures après l'injection, suivi d'une compression du site infiltré pendant 2 minutes. Aucune précaution particulière n'est à prendre pour un patient sous anti-agrégant plaquettaire.

3. La présence d'un matériel étranger

Il ne faut pas infiltrer dans une prothèse articulaire ou au voisinage d'un matériel d'ostéo-synthèse.

4. Un mauvais état cutané

La présence d'une infection ou une eschare au site de ponction ou à son voisinage est une contre- indication à l'infiltration.

V. Règles de prescriptions à savoir

A. Le choix des AINS

- Il n'y a pas d'AINS plus efficace que d'autre et il y a une variabilité de l'efficacité d'un individu à l'autre ;
- L'échec d'une molécule au bout de 3- 4 jours doit faire inciter au changement du médicament, non de la voie d'administration car il n'y a pas non plus d'efficacité supérieure démontrée d'une voie d'administration par rapport à une autre ;
- Tous les AINS ont un effet anti- agrégant plaquettaire mais seul l'aspirine est employée comme anti- agrégant en pratique clinique ;
- Le choix d'un AINS doit surtout tenir compte de la tolérance, notamment digestive. Les anciennes molécules sont réputées pour la fréquence de leurs effets secondaires (salicylés, pyrazolés, indolés).
- Le confort de prise est aussi à considérer. Pour les arthropathies aiguës, il faut choisir les formes galéniques à demi- vie courte nécessitant une prise trois à quatre fois/ jour. Les formes galéniques à libération prolongée de demi- vie courte permettent de réduire la posologie à une prise unique quotidienne, au plus deux fois/ jour.

B. Prescription d'une corticothérapie au long cours

- On utilise le plus souvent la prednisone ou la prednisolone peros dans cette indication afin de diminuer le risque de freination de l'axe hypophyso- hypothalamo- surrénalien ;
- La prise doit être unique, toujours matinale, au petit déjeuner ;
- Souvent, il faut débiter le traitement par des doses élevées (dose d'attaque, jusqu'à 2 mg/kg/j selon les indications), puis diminuer progressivement pour trouver la dose minimale utile (dose d'entretien). Cette diminution se fait par palier successifs (Ex : diminution de 10% de la posologie précédente tous les 10 jours). La dose d'entretien doit être inférieure à 10 mg/j pour réduire les risques de complications de la corticothérapie à long cours ;
- prescrire un régime pauvre en sel avec réduction des sucres d'absorption rapide en cas de posologie > 10 mg/j, afin d'éviter la rétention hydro- sodée et un déséquilibre glycémique ;
- ne pas faire de supplémentation systématique en potassium sauf si hypokaliémie avérée ;
- prévenir systématiquement la déminéralisation osseuse cortico- induite par une supplémentation en calcium (1g/j) et en vitamine D (800 UI/j).