

Accidents iatrogènes au cours des pathologies de l'appareil locomoteur

1. Injections locales de corticoïde (infiltrations)

1.1. Intérêt

- traitement « local » adapté à une pathologie « locale » : arthropathie isolée ou « résistante », tendinopathie aiguë, bursite, radiculalgie
- corticothérapie locale sans les inconvénients de la corticothérapie générale ou des AINS (sujet âgé++)
- action rapide

1.2. Risques

1.2.1. Infectieux

- RARE : 1 arthrite septique/71000 infiltrations
- prévention : protocole d'asepsie rigoureux, SYSTEMATIQUE (pas d'infiltration « rapide »), personnalisé (toujours le même !)

1.2.2. Métabolique

- le diabète insuliné n'est pas un problème
- le diabète non insuliné peut en être un

1.2.3. Hémorragique

- infiltration rachidienne :
 - Arrêt de l'AVK et relais par HBPM ; attendre la normalisation de l'INR ; infiltration 24h après la dernière injection
 - Arrêt de l'antiagrégant (10 jours - 5 jours pour l'aspirine) ; relais éventuel par flurbiprofène (CEBUTID®) - hors AMM - 50 mg matin et soir ; infiltration 24h après la dernière prise
- infiltration périphérique : si possible, arrêt de l'AVK ; pas d'arrêt de l'antiagrégant

1.2.4. Allergique

- lié aux excipients ou à l'iode, ou à la lidocaïne

1.2.5. Rupture tendineuse

- ne jamais infiltrer « contre résistance » ou en intravasculaire
- intérêt du guidage échographique

1.3. Contre-indications

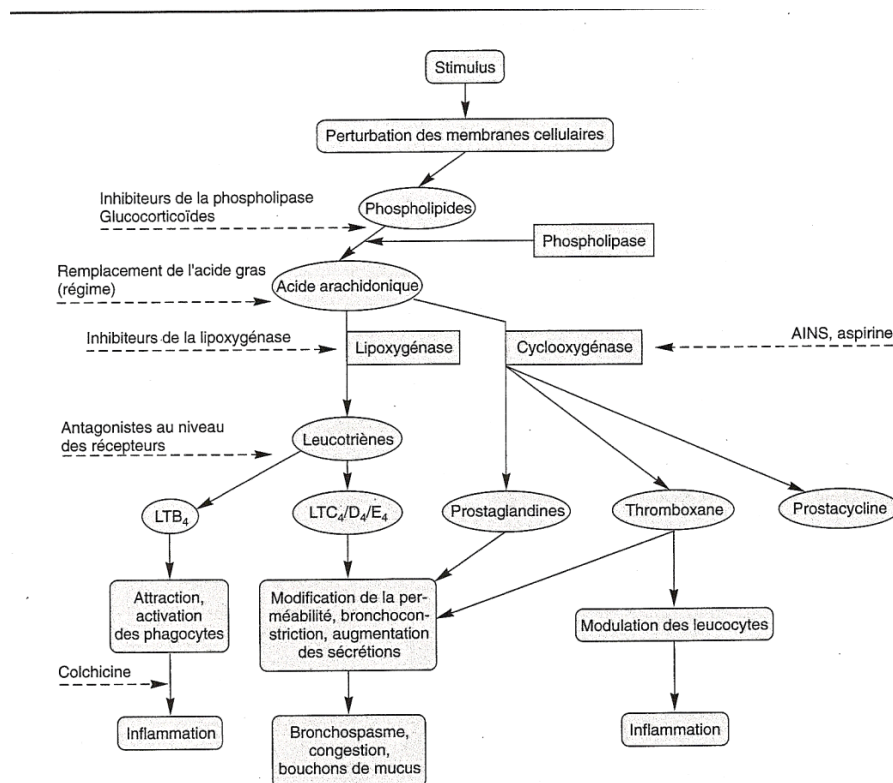
- infection générale évolutive (quoique l'infiltration soit « stérile »)
- infection locale ou lésion cutanée (psoriasis)
- diabète non insuliné très déséquilibré ; de toute façon, surveiller étroitement la glycémie
- antécédent de réaction allergique : changer de produit et surveiller

2. AINS

- L'une des classes pharmacologiques les plus souvent prescrites.
- Au cours de l'inflammation aiguë ou chronique, la douleur est directement liée à l'intensité du processus inflammatoire. Les AINS sont donc utiles par leur action anti-inflammatoire et par leur effet antalgique propre.

2.1. Mécanismes d'action des AINS

- L'inhibition de la synthèse des PG est un mécanisme important d'action des AINS, mais n'est pas le seul.
- Les AINS peuvent inhiber également, à des degrés divers, l'activité des polynucléaires neutrophiles en agissant sur l'adhérence, l'agrégation, le chimiotactisme, la phagocytose, la dégranulation, la génération d'anions superoxydes et de radicaux libres.



- Il existe plusieurs cyclooxygénases (COX), dont les isoformes 1 et 2. La COX1 est dite « constitutionnelle ». Elle est présente dans tous les tissus. La COX2 est dite « inductible » par la réaction inflammatoire. Les AINS « classiques » inhibent tous la COX1. Leur degré de sélectivité pour la COX2 est variable.

2.2. Mécanismes de survenue des effets indésirables

2.2.1. Effets liés à la diminution de production des PG (dose-dépendants):

- digestifs (ulcères, hémorragies, perforations)
- rénaux (IR hémodynamique)
- cardio-vasculaires (élévation de la PA chez les hypertendus)
- respiratoires (bronchospasme)

2.2.2. Effets indépendants des PG (non dose-dépendants)

2.2.2.1. Accidents d'hypersensibilité:

- cutanés (dermatoses bulleuses)
- hématologiques (diminution d'une lignée ou aplasie),
- hépatiques (hépatites cytolytiques ou cholestatiques)
- allergiques (anaphylaxie)
- rénaux (néphrites interstitielles)

2.2.2.2. Effet idiosyncrasique :

- symptômes d'allure allergique (broncho-constriction++)
- sujets prédisposés : polypose nasale, rhinorrhée, asthme, urticaire chronique
- survient sous aspirine ou sous AINS
- mécanisme ? Excès de production de leucotriènes ?

2.2.3. Effets sur l'agrégation plaquettaire :

2.2.3.1. Balance TXA2/PGI2

- L'effet global d'un AINS « classique » ou d'un coxib dépend de son action sur la balance TXA2/PGI2

Prostacycline endothéliale
(COX2 dépendante)

Thromboxane A2
(COX1 dépendante)

- . Inhibition de l'agrégation plaq. . Favorise l'agrégation plaq.
- . Vasodilatation . Vasoconstriction
- . Inhibition de la prolifération . Prolifération endothéliale des cellules endothéliales

2.2.3.2. Interaction AINS-aspirine :

- aspirine < 100 mg/j = inhibition irréversible de la COX1 = inhibition de la synthèse de TXA2 (> 95%) = action cardioprotectrice
- aspirine > 100 mg/j = inhibition possible de COX1 et COX2 = pas d'action cardioprotectrice
- les AINS « classiques » bloquent le site actif de la COX1 et empêchent l'action antiagrégante de l'aspirine ; cet effet est variable selon l'AINS « classique » (ibuprofène++) ; si l'on associe AINS et aspirine, donner l'aspirine le matin et l'AINS au moins 4h après
- les coxibs n'interfèrent pas avec l'action antiagrégante de l'aspirine

2.2.4. Toxicité digestive « directe » de l'aspirine

2.2.5. Remarques :

- les effets indésirables sont communs à tous les AINS « classiques » ; il est difficile d'établir une hiérarchie dans la survenue de ces effets
- susceptibilité individuelle++ en terme d'efficacité et de tolérance

2.3. Pharmacocinétique des AINS

2.3.1. Résorption

- acides organiques faibles totalement résorbés par la muqueuse gastrique (pH acide).
- la nourriture ne modifie pas la biodisponibilité des AINS et n'améliore pas la tolérance, en particulier digestive (intérêt pour le traitement des rhumatismes inflammatoires)

2.3.2. Liaison aux protéines sériques (albumine surtout)

- forte ($\geq 98\%$) \Rightarrow déplacement des autres médicaments (interactions médicamenteuses)

2.3.3. Distribution

- mal connue
- concentration dans le liquide synovial et la membrane synoviale enflammée (variable)

2.3.4. Demi-vie

- très variable : courte, moyenne, longue, « à libération prolongée »

2.3.5. Métabolisme

- inactivation hépatique (enzymes du cytochrome P 450)
- élimination rénale après plusieurs cycles entéro-hépatiques

2.4. AINS « classiques » et effets indésirables digestifs

2.4.1. Effets digestifs bénins

- épigastralgies, nausées, douleurs abdominales, tr. du transit
- fréquents
- non corrélés avec la survenue d'accidents graves

2.4.2. Effets digestifs sévères

2.4.2.1. Effets gastriques et duodénaux

- ulcères: fréquents
- perforations, hémorragies: rares mais graves
- facteurs de risque +++:
 - . liés au terrain : > 65 ans, ATCD d'ulcère, ATCD de maladie cardiovasculaire, insuffisance rénale, ATCD de dyspepsie sous AINS, infection par HP, polyarthrite rhumatoïde
 - . liés au traitement : prise récente, fortes doses, 2 AINS associés ou aspirine + AINS, association aux corticoïdes

2.4.2.2. Effets intestinaux

- poussées de sigmoïdite diverticulaire
- saignement de diverticules
- colites ischémiques

2.4.3. Stratégie recommandée

2.4.3.1. Sujet jeune, sans ATCD digestif, asymptotique :

- pas de prévention
- si symptôme digestif sous AINS:
 - traitement symptomatique (1 semaine)
 - persistance des troubles ou sévérité ⇒ endoscopie

2.4.3.2. Sujet « à risque » asymptotique

- traitement préventif (IPP)

2.4.3.3. Sujet « à risque » symptomatique

- endoscopie :
 - normale : traitement symptomatique
 - lésion : IPP et évaluation du rapport bénéfice/risque

2.5. AINS et manifestations rénales

2.5.1. Insuffisance rénale fonctionnelle d'origine hémodynamique

- La diminution de la synthèse des PG provoque:
 - une baisse du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire
 - une augmentation de la réabsorption tubulaire
 - une élévation de la sécrétion d'ADH
 - une diminution de l'activité rénine plasmatique et de la sécrétion d'aldostérone
- Une insuffisance rénale aiguë peut survenir:
 - au début du traitement, en cas de:
 - . déshydratation, cirrhose, insuffisance cardiaque
 - . traitement diurétique
 - . sujet âgé (insuffisance rénale latente)
 - au cours d'un traitement prolongé, en cas de co-prescription de diurétiques et/ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion

2.5.2. Troubles ioniques; effets sur la pression artérielle

- hyponatrémie, hyperkaliémie (sujet âgé)
- aggravation d'une HTA traitée

2.5.3. Nécrose papillaire

2.6. AINS et sujet âgé

2.6.1. La pharmacocinétique des AINS évolue avec l'âge:

- retard et diminution de l'absorption digestive (modification de la muqueuse et des sécrétions digestives)
- modification du volume de distribution (diminution de l'albuminémie et de l'eau totale)
- baisse du métabolisme hépatique
- diminution de l'élimination rénale

2.6.2. Conséquence = élévation des taux de produit actif ou de ses métabolites

2.6.3. Implications pratiques

- le traitement AINS est-il « indispensable »?
- choisir la plus petite dose efficace
- le moins longtemps possible
- en évitant les formes à demi-vie longue

2.7. COXIBS en 2011

2.7.1. Activité anti-inflammatoire

- les coxibs disponibles ne sont pas de meilleurs anti-inflammatoires que les AINS « classiques »

2.7.2. Tolérance digestive

- suppression de l'augmentation du risque digestif induit par les AINS « classiques » (reste le risque individuel)
- l'association coxib-aspirine à faible dose annule le « bénéfice » digestif induit par le coxib
- stratégie proposée :

ATCD digestif = 0

ATCD digestif +

Aspirine -	AINS seuls (< 65 ans)	coxib ou (AINS + IPP)
Aspirine +	coxib ou (AINS + IPP)	(AINS ou coxib) + IPP

2.7.3. Tolérance cardio-vasculaire :

- AINS « classiques » et coxibs augmentent le risque thrombotique artériel (en dehors du cas particulier de l'aspirine)
 - déséquilibre de l'hémostase primaire (TXA₂/PGI₂)
 - autres effets possibles des coxibs, et en particulier du rofécoxib (oxydation des lipides membranaires, modifications des fonctions endothéliales...)
- autres risques cardio-vasculaires évoqués (AINS et coxibs) :
 - augmentation de la PA
 - insuffisance cardiaque
 - le risque cardio-vasculaire sous AINS ou coxib est augmenté chez l'homme > 65 ans avec ≥ 1 facteur de risque CV

2.7.4. Tolérance rénale :

- La COX2 est constitutionnellement active dans le rein
- La toxicité rénale est comparable pour les coxibs et les AINS « classiques »

3. Corticothérapie

- Le plus puissant des traitements anti-inflammatoires
- Ses effets secondaires sont nombreux et, pour certains, inéluctables
- La décision de débiter une corticothérapie prolongée, à forte dose, est grave et nécessite d'évaluer le rapport bénéfices attendus/risques encourus

3.1. Propriétés pharmacodynamiques

3.1.1. Durée d'action et activité anti-inflammatoire

- synthèse à partir du cortisol
- la durée d'action (« demi-vie biologique ») correspond à la durée de freination de l'axe corticotrope

	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralo-corticoïde	Equivalence de doses	Demi-vie biologique (heures)
Hydrocortisone	1	1	20 mg	8-12
Cortisone	0.8	0.8	25 mg	8-12
Prednisolone*	4	0.8	5 mg	12-36
Méthylprednisolone	5	0.5	4 mg	12-36
Triamcinolone	5	0	4 mg	12-36
Bétaméthasone	25	0	0.75 mg	36-54
Dexaméthasone	25	0	0.75 mg	36-54
Cortivazol	60	0	0.3 mg	> 60

3.1.2. Propriétés anti-inflammatoire et immunosuppressive

- inhibition de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires
- diminution de la synthèse des PG par synthèse de lipocortine-1 ayant une action anti-phospholipase A2
- inhibition de l'expression des molécules d'adhésion
- inhibition de l'adhésion des PNN ; diminution du nombre et de la fonction des LT
- diminution de l'activation des cellules endothéliales
- diminution de la prolifération et de l'activité des fibroblastes (synthèse du collagène)

3.1.3. Autres propriétés : cf. effets secondaires

3.2. Mécanismes d'action

3.2.1. Action génomique = régulation transcriptionnelle directe ou indirecte :

- directe : liaison à un récepteur cytosolique spécifique (GRE) ; migration dans le noyau ; augmentation de la production de protéines anti-inflammatoires : lipocortine-1 (annexine-1), IL10, protéine IκB
- indirecte : interaction avec des protéines cytoplasmiques de régulation transcriptionnelle (facteurs de transcription) : AP-1, NF-κB, NF-IL6

3.2.2. Actions non génomiques : sur les membranes, sur les ARNm, sur les protéines

3.3. Pharmacocinétique

3.3.1. Absorption

- absorption digestive rapide, ≈ 80%
- prednisone transformée en prednisolone dont l'absorption digestive est moindre et variable

3.3.2. Fixation protéique

- ≈ 90% de la prednisone circulante sont liés à l'albumine et la transcortine (Cortisol Binding Globulin)

3.3.3. Métabolisme

- mal connu
- $\frac{1}{2}$ vie plasmatique : 1,5 à 3,5 heures

3.4. Facteurs influençant la survenue des effets secondaires

3.4.1. Trois facteurs essentiels:

- dose (> 10 mg/j)
- durée
- susceptibilité individuelle (récepteurs+++)

3.4.2. Autres facteurs:

- nature du produit (GC à action prolongée ⇒ ↑ de la freination de l'axe HHS = ↑ de l'action antiinflammatoire)
- nombre de prises

- traitement « à jours alternés »
- la pathologie traitée (ex: ostéonécrose compliquant un LEAD sans corticoïdes)

3.5. Surveillance d'une corticothérapie au long cours

3.5.1. Avant le début du traitement

- ex. clinique:
 - . antécédents? (infection, psychiatrique, digestifs, OPH...), vaccinations ?
 - . poids, taille, TA, état cutané et dentaire
- ex. biol.:
 - . urée, créatinine, protéinurie
 - . cholestérol total, triglycérides
 - . glycémie à jeun et post-prandiale
 - . Ca, P
 - . ECBU
- autres ex.:
 - . Rx. thorax
 - . IDR
 - . ostéodensitométrie (lombaire + fémoral)
 - . consult. OPH
 - . ± panoramique dentaire, Rx. sinus
- éducation du patient (régime, infection, stress, sevrage)

3.5.2. Pendant le traitement

- ex. clinique: poids, taille, TA
- ex. biol.:
 - . glycémie à jeun / semaine pendant 1 mois
 - . kaliémie tous les mois pendant 3 mois
 - . glycémie, urée, créat., iono sang, cholest. / 6 mois
- autres ex.: ostéodensitométrie à 6 mois, 1 an...

3.5.3. A l'arrêt du traitement: prévention du syndrome de sevrage

3.6. Effets secondaires - Prévention

3.6.1. Effets métaboliques

- Prévention:
 - . régime sans sel (> 15 mg/j; sujet âgé → dénutrition → diurétique)

- . régime hypoglycémique et hyperprotidique (surveillance+++ si DNID)
- . supplémentation en K (non systématique)

3.6.2. Effets osseux

- Prévention:

- . supplémentation vitamino-Ca
- . exercice physique (os + muscles)
- . bisphosphonate+++ (risédronate = ACTONEL®) si $\geq 7,5$ mg/j - > 3

mois

3.6.3. Effets digestifs

- ulcères (perforation asthénique++), sigmoïdite diverticulaire
- Prévention: cf. AINS

3.6.4. Effets psychiques

- attention si ATCD psychiatriques !

3.6.5. Infections

- vaccins si GC < 20 mg/j
- ATCD tuberculeux:
 - . bien traité → 0
 - . non traité ou doute ⇒ traitement

3.6.6. Chez la femme

- Grossesse:

- . préférer la prednisone (franchit peu la barrière placentaire)
- . ↑ surveillance: TA, poids, glycémie, glycosurie

- oestro-progestatifs: ↓ la clairance des GC ⇒ ↓ dose des GC de ~ 30 %

3.7. Sevrage d'une corticothérapie au long cours

3.7.1. Remarques

- signes de l'insuffisance HHS: insidieux, peu spécifiques (confusion avec la maladie traitée++), fluctuants
- syndrome de sevrage: asthénie, douleurs, fatigue musculaire, tr. de l'humeur, anorexie... (confusion avec la maladie traitée++)

3.7.2. Tests de la fonction HHS

- cortisolémie:

. à 8h, 24h après arrêt de l'hydrocortisone ou > 5 jours après arrêt de la prednisone

. si > 250 nmol/l ⇒ pas d'insuffisance surrénalienne

- test au synacthène immédiat: suffisant en pratique
- hypoglycémie insulinique, test à la métopyrone, test à la CRH : en milieu spécialisé

3.7.3. Conduite pratique

- traitement bref (< 15 j, même à dose élevée): arrêt immédiat

- doses de GC entre 5 et 10 mg/j: arrêt immédiat

- GC > 20 mg/j et > 1 mois:

- L'arrêt sera d'autant plus prudent que la corticothérapie aura été prolongée et que la dose aura été élevée
- passer à la prednisone si un corticoïde retard est utilisé
- si possible, passer à jours alternés (dose x 2 le jour avec)
- réduire la dose quotidienne de 5 à 10% tous les 10 à 15 jours, en commençant par diminuer les prises du soir et du midi
- à la dose de 15 mg/j de prednisone, ajouter 20 mg/j d'hydrocortisone
- puis diminuer la dose de prednisone de 1 à 2 mg toutes les 2 semaines jusqu'à l'arrêt total de la prednisone
- poursuivre l'hydrocortisone seule pendant 1 semaine
- faire un test au SYNACTHENE immédiat à 8h00, 24 heures après la dernière prise d'hydrocortisone
- si le test est positif (cortisolémie à 60 mn supérieure à 2 fois la valeur de base), il n'y a pas, en pratique, d'insuffisance surrénalienne et l'hydrocortisone peut être arrêtée
- si le test est négatif ou douteux, il faut poursuivre l'hydrocortisone et refaire le test après quelques semaines. Si il reste négatif, des tests complémentaires de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien peuvent être envisagés

4. Biothérapies des rhumatismes inflammatoires chroniques

- en seconde ligne du traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde et des spondylarthropathies inflammatoires chroniques (après le méthotrexate, le léflunomide, la salazopyrine)

- ont transformé le pronostic de ces affections car elles ont un effet symptomatique (PR et SpA) et un effet structural (PR) importants

4.1. Biothérapies anti-TNF

4.1.1. Produits

- 3 anticorps anti-TNF : infliximab (REMICADE®), adalimumab (HUMIRA®), certolizumab (CIMZIA®)
- 1 récepteur soluble du TNF : étanercept (ENBREL®)

4.1.2. Modalités d'administration

- Voie IV (REMICADE, MABTHERA, ROACTEMRA, ORENCIA):
 - Uniquement en milieu hospitalier (risque allergique)
 - Prévention des réactions allergiques (corticoïde et/ou antihistaminique IV, surtout au début du Tt)
- Voie SC (HUMIRA, ENBREL, CIMZIA, KINERET):
 - Importance de l'éducation thérapeutique++
 - Prévention et gestion des effets secondaires (par exemple, les réactions cutanées aux points d'injection)

4.1.3. Effets secondaires

4.1.3.1. Réactions allergiques

- surtout au début du traitement
- obligent rarement à interrompre le traitement

4.1.3.2. Infections

- surtout chez les sujets « fragiles » : âgés, corticothérapés, immunodéprimés (PR + méthotrexate), antécédents d'infection...
- infections bactériennes surtout
- problème du traitement en cas d'hépatite virale chronique (hépatite B++)
- problème de la tuberculose++ ⇒ dépistage des sujets à risque (recommandations de l'AFSSAPS)

4.1.3.3. Risque de cancer

- résultats différents selon les études
- globalement, pas d'inquiétude pour les 10 premières années de traitement
- augmentation du risque de lymphome et des cancers cutanés (baso et spino-cellulaires)
- surtout au début du traitement ⇒ cancers révélés et non induits
- importance de la pharmacovigilance+++
- évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque++

4.1.3.4. Autres risques

- SEP, névrite

- insuffisance cardiaque

4.1.4. Prévention

- respecter les recommandations en matière d'indications
- information du patient++ (risque infectieux)
- dépistage des sujets « à risque » :
 - risque infectieux : tuberculose++
 - antécédents familiaux de cancers, lésions cutanées suspectes
 - antécédent de SEP personnel ou familial
- suivi médical régulier

4.2. Rituximab (MABTHERA®)

- anticorps anti-lymphocytes B CD20
- indication = PR après échec d'au moins 1 anti-TNF
- 2 perfusions de 1g à 2 semaines d'intervalle
- nouveau traitement possible après au moins 6 mois
- effets secondaires :
 - réaction allergique au cours de la perfusion ⇒ prévention par corticoïdes, POLARAMINE®
 - infections idem anti-TNF

4.3. Abatacept (ORENCIA®)

- inhibe la co-stimulation des lymphocytes T
- indication = PR après échec d'au moins 1 anti-TNF ou en 1^{ère} ligne
- 1 perfusion mensuelle
- effets secondaires :
 - réaction allergique
 - infections idem anti-TNF

4.4. Tocilizumab (ROACTEMRA®)

- anticorps anti-recepteurs de l'IL-6
- indication = PR après échec d'au moins 1 anti-TNF ou en 1^{ère} ligne
- 1 perfusion mensuelle de 8 mg/kg
- effets secondaires :
 - réaction allergique
 - infections idem anti-TNF
 - augmentation des transaminases
 - leucopénie, thrombopénie
 - hypercholestérolémie