

ANTIDÉPRESSEURS (7) – AUTRES ANTIDÉPRESSEURS■ **Miansérine**

MIANSERINE ARROW					
Épisodes dépressifs majeurs : 30 à 90 mg/j	30 cp. 10 mg	2,19	I	65 %	0,07
	30 cp. 30 mg	4,65	I	65 %	0,16
	14 cp. 60 mg	4,17	I	65 %	0,30
	30 cp. 60 mg	HOP	I		

■ **Tianeptine**

STABLON					
Épisodes dépressifs majeurs : 1 cp. x 3/j	28 cp. 12,5 mg	8,68	I	65 %	0,31
	100 cp. 12,5 mg	HOP	I		

■ **Agomélatine**

VALDOXAN					
Épisodes dépressifs majeurs chez l'adulte : 1 cp. /j au coucher puis 2 cp./j en une seule prise en cas d'inefficacité de la posologie initiale Surveillance hépatique à l'instauration puis aux sem. 6, 12 et 24 ; arrêt si transaminases > 3N	28 cp. 25 mg	39,98	I	65 %	1,43
	100 cp. 25 mg	HOP	I		

TROUBLES DE L'HUMEUR (5) – ÉPISODES DÉPRESSIFS MAJEURS (3)

Suivi médical

Évaluation de l'efficacité

Les **antidépresseurs** n'exercent pas leur effet thérapeutique immédiatement et imposent le respect d'un délai d'action, habituellement de l'ordre de **2 à 3 sem.** On affirmera donc l'inefficacité d'un **anti-dépresseur** après 3 à 4 sem. d'un traitement bien conduit.

60 à 70 % des patients répondent à un premier **antidépresseur**. Ce chiffre s'élèverait à 80 % après essai d'un second **antidépresseur**. 20 % des dépressions résistent donc à au moins deux **antidépresseurs**. Ces **dépressions résistantes** soulèvent des questions thérapeutiques complexes, souvent réservées aux spécialistes. Différentes procédures thérapeutiques sont actuellement proposées dans ces situations : élimination des fausses résistances, changement de molécule, posologie très élevée, association d'**antidépresseurs**, adjonction de **sels de lithium**, d'extraits thyroïdiens, des **antipsychotiques atypiques**, association d'une psychothérapie structurée, photothérapie (luminothérapie), électroconvulsivothérapie.

Le seul **antipsychotique atypique** qui possède une AMM pour potentialisation du traitement antidépresseur en cas de réponse partielle est le **XEROQUEL** (quétiapine).

Surveillance des effets indésirables

Le type d'effets indésirables est bien évidemment dépendant de la nature de la molécule prescrite.

Pour certains effets secondaires on peut associer des correcteurs, par exemple des dérivés de l'ergot de seigle pour traiter l'hypotension orthostatique liée aux **tricycliques**.

Les nouvelles molécules généralement mieux tolérées que les **tricycliques**, présentent néanmoins des effets indésirables spécifiques qu'il faut savoir dépister et traiter (rare mais gravissime syndrome sérotoninergique par exemple).

L'effet indésirable majeur reste la **prise de poids** qui survient souvent tardivement et génère des problèmes d'observance.

Les effets indésirables sont, pour leur majorité, de survenue précoce en début de traitement ou après augmentation de la posologie, dose-dépendants, transitoires [1].

► Effets somatiques

Ils sont liés aux effets pharmacologiques des différentes classes :

- effets anticholinergiques des **imipraminiques** : troubles de la vision, bouche sèche, constipation, tachycardie, rétention urinaire (effets périphériques), confusion (effets centraux) ;
- effets antihistaminiques des **imipraminiques** : somnolence ;
- effets sérotoninergiques des **ISRS** et **IRSNA** : nausées, vomissements, diarrhée, hypersudation, céphalées, agitation, insomnie, somnolence, vertiges, tremblements et asthénie.

Des effets cardiovasculaires peuvent également survenir : du fait de leurs effets « quinidine-like », anticholinergiques et antagonistes adrénergiques alpha-1, les **antidépresseurs imipraminiques** peuvent induire une hypotension orthostatique, des troubles du rythme ou des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire. Les **IMAO** non sélectifs engendrent une hypotension permanente et posturale. La **venlafaxine** et la **duloxétine**, pour des posologies élevées, peuvent augmenter la pression artérielle.

Autres effets : prise de poids, symptômes sexuels, syndrome sérotoninergique, hyponatrémie (sous **ISRS**), risque de saignements (sous **ISRS** et **venlafaxine**).

Il est recommandé d'instaurer une surveillance clinique, notamment en début de traitement. Les effets indésirables attendus doivent être recherchés et évalués de façon systématique à chaque consultation.

ANTIDÉPRESSEURS (8) – PHARMACOLOGIE (1)

PROPRIÉTÉS

La plupart des **antidépresseurs** ont une action prédominante sur la neuromédiation noradrénergique et sérotoninergique.

Selon les molécules, on décrit des profils d'action plus ou moins sélectifs sur ces divers neurotransmetteurs. Globalement on peut admettre que l'ensemble des produits tend à augmenter la concentration intrasynaptique des neuromédiateurs. Cet effet peut être obtenu soit par une inhibition de la recapture, soit par une inhibition de l'enzyme de dégradation (MAO), soit par une augmentation de la libération des neuromédiateurs. L'agomélatine a un mécanisme d'action inédit d'agoniste mélatoninergique et d'antagoniste des récepteurs 5HT_{2C}.

L'augmentation de la concentration intrasynaptique ne doit pas être isolée d'un contexte plus large d'actions impliquant des effets sur d'autres médiateurs (propriétés anticholinergiques, adrénolytiques, etc.) et sur les récepteurs : désensibilisation des récepteurs β -adrénergiques, des récepteurs présynaptiques 5HT_{1A}, action sur les seconds messagers.

• CLASSIFICATION

Les **antidépresseurs** peuvent être classés selon leurs mécanismes d'action, leurs effets sélectifs sur la neurotransmission monoaminergique, les effets secondaires ou la famille chimique. On distingue selon la sélectivité de l'activité sur les monoamines :

- les **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)** : fluoxétine, paroxétine, sertraline, fluvoxamine, citalopram, escitalopram ;
- les **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)** : milnacipran (*IXEL*), venlafaxine (*EFFEXOR*), duloxétine (*CYMBALTA*) ;
- les **antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques (NASSA)**. Ils facilitent la transmission noradrénergique et sérotoninergique en bloquant les récepteurs α_2 -présynaptiques et les récepteurs 5HT₂ et 5HT₃ post-synaptiques : mirtazapine (*NORSET*) ;

- les molécules agissant sur les trois monoamines : les **tricycliques**, les **inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)** ;
- les autres molécules avec des mécanismes d'action différents : **miansérine**, **agomélatine**.

INDICATIONS

Tous les **antidépresseurs** sont indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs c'est-à-dire caractérisés. Certains produits sont officiellement indiqués dans les formes sévères nécessitant une hospitalisation : **clomipramine**, **imipramine**, **maprotiline**, **amitriptyline**, **iproniazide**, **moclobémide**, **venlafaxine**.

Les **antidépresseurs** sont parfois également indiqués dans le traitement des troubles anxieux. C'est principalement le cas des **antidépresseurs sérotoninergiques** : **clomipramine (ANAFRANIL)**, et la famille des **ISRS** : **fluoxétine**, **paroxétine**, **sertraline**, **fluvoxamine**, **citalopram**, **escitalopram**.

Les **molécules tricycliques** sont aussi indiquées dans le traitement des énurésies nocturnes, et des algies rebelles (**amitriptyline** : **LAROXYL** dans les neuropathies diabétiques).

CONTRE-INDICATIONS

Les **tricycliques** sont contre-indiqués en cas de :

- glaucome à angle étroit ;
- adénome prostatique ;
- coronaropathie non stabilisée, infarctus du myocarde récent, troubles de conduction (BAV 3^e degré) et du rythme cardiaque ;
- association avec les **IMAO** (un intervalle de 2 sem. est recommandé après interruption de l'**IMAO**) ;
- l'épilepsie est une contre-indication relative.

La **maprotiline** serait le plus épiléptogène des **antidépresseurs**.

Le principal risque avec les **IMAO** est celui d'accès hypertenseifs brutaux lors d'interactions médicamenteuses ou alimentaires.

Les **IMAO** sont contre-indiqués en association avec les autres **IMAO**, les **ISRS**, le **sumatriptan**. L'**agomélatine** est contre-indiquée en cas de maladie du foie sous-jacente.

TROUBLES DE L'HUMEUR (6) – ÉPISODES DÉPRESSIFS MAJEURS (4)

► Effets psychiques

Il est parfois difficile de distinguer les effets indésirables du traitement des symptômes de la dépression (idées suicidaires, anxiété, insomnie ou constipation par exemple). Tous les **antidépresseurs**, mais surtout les **tricycliques** et les **IRSNA** peuvent induire des virages maniaques de l'humeur, particulièrement chez les patients bipolaires. **Chez les patients bipolaires, les antidépresseurs sont susceptibles d'induire la survenue de cycles rapides (au moins 4 épisodes thymiques par an), leur utilisation en monothérapie étant alors à éviter.** La survenue de symptômes, tels que l'insomnie, l'irritabilité, l'anxiété, l'hyperactivité et *a fortiori* les idées suicidaires nécessite une surveillance particulière et des consultations plus fréquentes.

Renforcement de la relation thérapeutique

Chez certains patients il faut associer à la prescription médicamenteuse un soutien psychothérapeutique, des conseils professionnels voire des mesures d'aide sociale. Toutes ces interventions facilitent l'acceptation de la maladie et de ses conséquences, améliorent l'observance et concourent à renforcer l'efficacité des traitements.

Psychothérapie, sismothérapie et traitement d'attaque

La place et l'indication des **psychothérapies** en première intention dans le traitement d'attaque des dépressions restent imprécises. Les psychothérapies peuvent être proposées seules ou en association avec les **antidépresseurs** dans les formes de dépression modérée, avec un risque mineur de suicide, en cas de réponse antérieure à la psychothérapie et selon le souhait du patient. Les formes délirantes avec un retentissement somatique et cognitif important sont des contre-indications initiales à la psychothérapie. Les **psychothérapies cognitivo-comportementales** et **interpersonnelles** sont celles dont l'efficacité est la plus documentée dans le traitement des dépressions.

Les **sismothérapies** sont indiquées dans les formes graves de dépressions souvent résistantes avec un risque suicidaire majeur, un retentissement somatique menaçant le pronostic vital (catatonie dépressive, etc.).

Les autres techniques de stimulation cérébrale : **stimulation du nerf vague** (VNS : *Vague Nerve Stimulation*), **stimulation magnétique transcrânienne** (rTMS : *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*) et **stimulation cérébrale profonde** (DBS : *Deep Brain Stimulation*) sont surtout utilisées dans des protocoles de recherche et encore peu dans la routine.

ANTIDÉPRESSEURS (9) – PHARMACOLOGIE (2)**PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Grossesse : la grossesse constitue une contre-indication relative aux **antidépresseurs**. Aucun effet tératogène n'a vraiment été démontré pour les **antidépresseurs**. Il est cependant prudent de conseiller d'éviter les nouveaux **antidépresseurs**, et d'employer les **antidépresseurs** plus anciens type **clomipramine (ANAFRANIL)**. On évitera la prescription d'**antidépresseurs** le premier trimestre de grossesse et on surveillera particulièrement le nouveau-né lors de l'administration d'anticholinergiques (risque de sevrage).

Allaitement : il est déconseillé.

Insuffisance rénale : pas de modification de la posologie de la plupart des **antidépresseurs**, réduire la posologie des **NASSA**.

Insuffisance hépatique : réduction des posologies pour les **IMAO**.

Prescription des antidépresseurs

- 1) Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement en début de traitement un **anxiolytique**, un **hypnotique**, un **thymorégulateur**, un **antipsychotique**.
- 2) Il n'y a pas lieu de prescrire en première intention plus d'un **antidépresseur**.
- 3) Il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement antidépresseur plus de 6 mois après l'obtention de la rémission complète de l'épisode dépressif, sauf en cas d'antécédents d'épisodes dépressifs majeurs récurrents et rapprochés.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les **tricycliques** ont la réputation de générer de nombreux effets latéraux, principalement du fait de leur pouvoir anticholinergique. Les nouveaux **antidépresseurs**, type **IRSNA** ou **ISRS**, ne produisent pas ce type d'effets mais ils peuvent être à l'origine d'effets secondaires plus spécifiques, à ne pas négliger. En général les **antidépresseurs** sont bien tolérés, si leur indication est bien posée.

Effets anticholinergiques

Ils sont plus prononcés avec les **tricycliques** : sécheresse de la bouche, constipation, dysurie, rétention aiguë d'urine, trouble de l'accommodation. En cas d'intoxication aiguë ou chez des sujets prédisposés (sujet âgé) on peut avoir des signes d'encéphalopathie atropinique : sédation, confuso-onirisme, agitation, crises convulsives.

Effets cardiovasculaires

Ils sont également plus marqués avec les **tricycliques** et sont liés aux effets anticholinergiques, adrénolytiques et aux propriétés « quinidine-like » de certaines molécules. L'**amitriptyline** a la réputation d'être le produit le plus cardiotoxique en cas d'intoxication aiguë.

Aux doses thérapeutiques les effets se résument à une tachycardie, une hypotension orthostatique. Aux doses toxiques on peut voir apparaître des troubles du rythme et de conduction.

La **venlafaxine (EFFEXOR)** à forte dose entraîne une HTA.

TROUBLES DE L'HUMEUR (7) – ÉPISODES DÉPRESSIFS MAJEURS (5)

Traitement de consolidation

75 % des malades rechutent dans l'année qui suit un arrêt prématuré du traitement. Lors de cette phase de consolidation, il s'agira donc essentiellement de convaincre le patient, devenu asymptomatique, de l'utilité de poursuivre le traitement pendant plusieurs mois.

La posologie du traitement de consolidation est celle qui a permis d'entraîner la rémission. Il en est de même pour la posologie d'un éventuel traitement de maintenance.

La prévention des récurrences dépressives peut faire appel soit à un traitement antidépresseur au long cours soit à un **thymorégulateur**, soit aux deux. En ce qui concerne le recours aux **thymorégulateurs**, il est usuel de l'envisager après 3 épisodes dépressifs.

Le travail **psychothérapique** permettra de limiter les séquelles psychologiques de l'épisode : anxiété, attitudes phobiques, baisse de l'estime de soi, etc.

Arrêt du traitement

Modalités d'arrêt

Au terme d'un traitement bien conduit, il est recommandé d'une part de diminuer les posologies progressivement de façon à prévenir la survenue d'un syndrome de sevrage et d'autre part d'augmenter la fréquence des consultations du fait du risque de réapparition des symptômes qui ont nécessité la mise en place du traitement.

Le syndrome de sevrage, également appelé syndrome d'arrêt, ne signifie pas que le patient est dépendant aux **antidépresseurs**. La période de diminution des posologies sera d'autant plus prolongée que la durée de traitement aura été

longue. Elle sera généralement comprise entre 1 et 6 mois, par exemple :

- traitement < 1 an : arrêt en quelques semaines, en diminuant par exemple toutes les semaines la posologie journalière ;
- traitement > 1 an : arrêt en quelques mois, en diminuant par exemple tous les mois la posologie journalière.

Syndrome de sevrage (ou syndrome d'arrêt)

Le syndrome de sevrage apparaît dans les jours suivant l'arrêt, rarement au-delà d'une semaine, et dure moins d'une semaine en moyenne.

Les symptômes les plus habituels sont :

- anxiété, irritabilité, tension nerveuse ;
- cauchemars et autres troubles du sommeil ;
- sensations vertigineuses, troubles de l'équilibre et autres troubles neurosensoriels
- syndrome pseudo-grippal (rhinorrhée, myalgies, malaise, nausées, vomissements, diarrhée, frissons).

Ces symptômes ne doivent pas être confondus avec les symptômes dépressifs ou anxieux.

Les facteurs de risque de syndrome de sevrage sont : une posologie élevée, une durée de traitement prolongée, un arrêt brutal du traitement, et les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament.

La conduite à tenir consiste à :

- rassurer le patient sur le caractère transitoire de ses symptômes ;
- réinstaurer temporairement, si nécessaire, la posologie antérieure d'**antidépresseur** ;
- puis assurer un sevrage du traitement encore plus progressif. Il est recommandé de revoir le patient à distance de la rémission complète.

ANTIDÉPRESSEURS (10) – PHARMACOLOGIE (3)

Effets neuropsychiques

Suivant le profil de la molécule :

- sédation, somnolence diurne (conducteurs de véhicules et d'engins : **amitriptyline** : **LAROXYL**, mirtazapine : **NORSET**, maprotiline : **LUDIOMIL**, miansérine p. ex.). Cet effet disparaît après quelques jours de traitement ;
- confusion mentale avec les **tricycliques**, particulièrement chez le sujet âgé ;
- tremblement fin des extrémités surtout avec les **tricycliques**, céphalées ;
- convulsion : tous les **antidépresseurs** abaissent le seuil épileptogène. La prescription sera prudente chez l'épileptique avec une surveillance clinique et EEG régulière ;
- l'**amoxapine** (**DÉFANYL**) est un métabolite de la **loxapine** (**LOXAPAC**). À ce titre il possède des propriétés antipsychotiques. Il peut induire des effets extrapyramidaux ;
- excitation, insomnie : elles peuvent traduire soit un surdosage, soit un début de syndrome sérotoninergique, soit un virage maniaque de l'humeur. Les psychostimulants peuvent induire une excitation. Dans ce cas on les prescrira plutôt le matin (**imipramine** : **TOFRANIL**, **IMAO**).

Effets digestifs et hépatiques

Ils sont non spécifiques : nausées (**IRSNA**), vomissements, constipation, douleur abdominale.

Certains produits peuvent induire des hépatites cytolitiques ou mixtes, miansérine, tianeptine, **IMAO**, agomélatine.

Une surveillance régulière du bilan hépatique (ALAT, ASAT principalement) peut être recommandée.

Effets sexuels

Ils s'observent surtout avec les **tricycliques** et les **ISRS** :

- impuissance érectile, éjaculation retardée, voire anorgasmie chez l'homme ;
- anorgasmie, absence de désir sexuel chez la femme.

Effets divers

Prise de poids : problème majeur avec les produits prescrits pour une période prolongée et chez des sujets jeunes. On la rencontre surtout avec les **tricycliques**, et la miansérine.

Maigrissement : effet anorexigène de la **fluoxétine** (**PROZAC**).

Sueurs, bouffées de chaleur avec les **tricycliques**.

Les troubles cutanés sont rares en dehors de rashes cutanés allergiques.

Agranulocytose (rare) : miansérine, mirtazapine (**NORSET**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Elles concernent surtout les **IMAO**, les **ISRS** et l'association d'**antidépresseurs** susceptibles de générer un syndrome sérotoninergique (cf. **ISRS**).

Pour le passage des **IMAO** à un autre **antidépresseur** ou l'inverse, on recommande les schémas suivants :

- relais possible 48 h après l'arrêt des **IMAO** ;
- attendre 4 à 5 j d'interruption des **tricycliques** pour prescrire les **IMAO** ;
- arrêt de la **fluoxétine** (**PROZAC**) pendant 4 à 5 sem. puis relais possible par les **IMAO** ;
- l'association **IMAO** + **ISRS** est déconseillée ;
- l'association **IMAO** + **NASSA** est déconseillée.

Les **tricycliques** voient leurs effets latéraux se majorer en cas d'association avec les molécules anticholinergiques, les **antihypertenseurs** périphériques ou centraux.

L'agomélatine est métabolisée à 90% par le CYP1A2 et son association avec des **fluoroquinolones** et **β -bloquants** pose problème. Son association avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2 (**fluvoxamine**, **ciprofloxacine**) est contre-indiquée. L'association avec des œstrogènes (inhibiteurs modérés du CYP1A2) et les inducteurs modérés du CYP1A2 comme le **propranolol** doit être envisagée avec précaution.

TROUBLES DE L'HUMEUR (8) – ÉPISODES DÉPRESSIFS MAJEURS (6)

Information du patient

Il est indispensable d'informer les patients afin d'améliorer leurs connaissances sur leurs troubles dépressifs ou anxieux et sur les propriétés du traitement médicamenteux. Il est recommandé de prévenir le patient du risque de rechute et de lui apprendre à repérer les signes (en particulier précoces) des troubles dépressifs. L'information doit également porter sur :

- les modalités de prise des médicaments ;
- le délai avant l'apparition des effets bénéfiques du traitement ;
- la nécessité de poursuivre le traitement même après l'amélioration clinique ;
- les effets indésirables les plus fréquents du traitement ;
- les possibilités de contact avec le médecin en cas de question ou de problème, voire d'aggravation des troubles ;
- la nécessité d'un avis médical pour l'ar-

rêt du traitement ou l'introduction d'un autre médicament pendant le traitement. Il faut insister sur le fait que l'effet thérapeutique n'est pas immédiat et qu'une amélioration ne doit pas entraîner l'arrêt du traitement sans avis médical. Ces éléments, qui s'intègrent dans le cadre de l'alliance thérapeutique, sont une des clés de l'observance thérapeutique et d'une bonne efficacité thérapeutique. Dans le cadre des épisodes dépressifs caractérisés d'intensité légère, le médecin peut proposer aux patients les conseils d'hygiène de vie suivants :

- l'arrêt de l'alcool, la diminution de la consommation de caféine (chez les patients anxieux) ;
- la pratique d'une activité physique ;
- la pratique d'une méthode de relaxation ;
- la pratique d'une méthode de méditation.

THYMORÉGULATEURS (1) – SEL DE LITHIUM

■ Lithium

TÉRALITHE					
Prévention des récurrences des psychoses maniaco-dépressives et des troubles schizo-affectifs : 2 à 5 cp./j en 2 prises pour une lithémie comprise entre 0,5 et 0,8 mEq/L ou 2 à 4 cp./j de TÉRALITHE 400 LP en 1 prise le soir pour une lithémie entre 0,8 et 1,2 mEq/L Traitement curatif des épisodes maniaques et hypomaniaques : 2 à 5 cp./j en 2 prises pour une lithémie comprise entre 0,6 à 0,9 mEq/L	100 cp. séc. 250 mg	8,56	II	65 %	0,09
	60 cp. séc. LP 400 mg	7,57	II	65 %	0,13

TROUBLES DE L'HUMEUR (9) – ÉTATS MANIAQUES ET HYPOMANIAQUES (1)

Les deux catégories les plus fréquentes parmi les troubles bipolaires sont les troubles bipolaires de type I et de type II.

Types de troubles bipolaires

- Le type I est défini par la récurrence d'épisodes dépressifs, maniaques, hypomaniaques et mixtes.
- Le type II est défini par la récurrence d'épisodes dépressifs, hypomaniaques et mixtes en l'absence d'épisodes maniaques.

Objectifs de la prise en charge initiale

Réduire la sévérité des symptômes des troubles psychocomportementaux, et protéger le patient, ses proches et ses biens.

Objectifs à long terme

Stabiliser l'humeur, prévenir les rechutes, dépister et traiter les comorbidités psychiatriques et médicales, aider le patient à prendre conscience de sa pathologie et à accepter son traitement, préserver les capacités d'adaptation pour contribuer à l'autonomie et à la qualité de vie du

patient, évaluer et tenter de préserver au maximum le niveau de fonctionnement social et professionnel, et la vie affective et relationnelle.

Cadre thérapeutique

Classiquement les épisodes maniaques justifiaient de l'utilisation en 1^{re} intention des **antipsychotiques**.

Actuellement on propose de plus en plus de recourir d'emblée à un traitement **thymorégulateur**.

En règle générale les états maniaques sont pris en charge en **hospitalisation**. Les formes d'intensité modérée ou qui surviennent chez des patients maniaco-dépressifs connus peuvent être traitées en ambulatoire.

Dans les formes avec des troubles majeurs du comportement, une méconnaissance des troubles et un refus de soins, le patient sera hospitalisé en SPDT ou en SPDRE.

Pour tous les patients, en raison du risque de dépenses excessives, il faut envisager une **mesure de protection des biens** (sauvegarde de justice).

THYMORÉGULATEURS (2) – ANTICONVULSIVANTS

■ Carbamazépine

TÉGRÉTOL					
Prévention des récurrences dans les troubles maniaque-dépressifs :	50 cp. séc. 200 mg	3,22	II	65 %	0,06
400 à 800 mg/j en 2 à 3 prises	30 càc 100 mg (fl. 150 mL)	3,73	II	65 %	0,12
Traitement curatif des épisodes maniaques ou hypomaniaques :	30 cp. séc. 200 mg	2,07	II	65 %	0,07
400 à 1 200 mg/j en 2 à 3 prises					
Troubles caractéristiques intercritiques dans l'épilepsie : 400 à 600 mg/j					
TÉGRÉTOL LP					
Troubles maniaque-dépressifs	30 cp. séc. 400 mg	3,85	II	65 %	0,13
Traitement préventif : 400 à 800 mg/j en 2 prises					
Traitement curatif : 600 à 1 200 mg/j en 2 prises					

■ Valpromide

DÉPAKIDE					
Prévention des rechutes des troubles maniaque-dépressifs : 2 à 4 cp./j	30 cp. 300 mg	5,64	II	65 %	0,19
Traitement curatif des épisodes maniaques, mixtes : 4 à 10 cp./j	50 cp. 300 mg	HOP	II		
État d'agressivité d'origines diverses : 2 à 4 cp./j					

■ Divalproate de sodium

DÉPAKOTE					
Traitement des épisodes maniaques en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium	30 cp. 250 mg	6,09	II	65 %	0,20
Posologie initiale : 750 mg/j en 2 à 3 prises, à augmenter rapidement jusqu'à la dose minimale efficace : 1 000 à 2 000 mg (max 2 500 mg)	90 cp. 250 mg	HOP	II		
	90 cp. 500 mg	36,64	II	65 %	0,41

■ Lamotrigine

LAMICTAL					
Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs	30 cp. 2 mg	5,22	I	65 %	0,17
A. : 200 à 400 mg en 2 prises/j à atteindre progressivement par paliers de 25 à 50 mg tous les 15 j	30 cp. 5 mg	3,60	I	65 %	0,12
NB : Diminuer la dose quotidienne de moitié si association avec le valproate	30 cp. 25 mg	7,09	I	65 %	0,24
	30 cp. 50 mg	11,84	I	65 %	0,39
	30 cp. 100 mg	21,37	I	65 %	0,71
	30 cp. 200 mg	39,01	I	65 %	1,30

TROUBLES DE L'HUMEUR (10) – ÉTATS MANIAQUES ET HYPOMANIAQUES (2)

Traitements médicamenteux

Le traitement des troubles bipolaires lors des épisodes aigus maniaques ou mixtes, hypomaniaques, repose en 1^{re} intention sur les **thymorégulateurs** : **lithium, anti-convulsivants, antipsychotiques atypiques**. La prescription repose sur le principe visant à privilégier une monothérapie le plus souvent possible.

Thymorégulateurs

Ils sont proposés **d'emblée en monothérapie** ou associés à un traitement sédatif (**benzodiazépines** ou **antipsychotiques**).

► Sels de lithium

Les **sels de lithium** (**TÉRALITHÉ** cp. 250, 450 mg LP) sont utilisés en 1^{re} intention (AMM : prévention des rechutes des troubles bipolaires et des états schizo-affectifs intermittents, traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque).

Après un bilan somatique initial (NFS, TSH, ionogramme sanguin, créatinine, protéinurie des 24 h, ECG, EEG), on prescrit par exemple du **TÉRALITHÉ** 250 mg en 2 à 3 prises pour obtenir des lithémies de l'ordre de 0,8 à 1 mEq/L.

La prescription initiale de lithium est sous la responsabilité du médecin spécialisé en psychiatrie. Évaluations à réaliser avant la mise sous traitement :

- poids, taille, périmètre abdominal, pression artérielle ;
- fonction rénale : clairance de la créatinine, créatinémie, urée, protéinurie, ionogramme sanguin, NFS ;
- bilan lipidique ;
- glycémie à jeun : à vérifier en cas de prise de poids ;
- bilan thyroïdien, en cas de suspicion d'hypothyroïdie : dosage de l'iodémie protéique (PBI) et/ou index de thyroxine libre, TSH plasmatique, puis T3, T4 ;
- ECG pour les patients ayant un antécédent cardiovasculaire ou un facteur de risque cardiovasculaire. Un avis spécialisé est à demander chez les sujets ayant des

troubles du rythme paroxystique ou permanents chroniques ;

- pour les femmes en âge de procréer, vérification de l'absence d'une grossesse et prescription d'une contraception efficace avant la mise sous traitement ;
- établissement d'un protocole de soins avec le médecin traitant du patient pour prescrire le lithium, dosages de lithium plasmatique. Évaluations au cours du traitement. Surveiller la prise de poids ;
- maintien du taux sérique du lithium. L'intervalle pour le taux sérique du lithium sous la forme **TÉRALITHÉ LP** est entre 0,8 et 1,2 mEq/L. La lithémie sera vérifiée 1 sem. après la prescription puis tous les 3 mois et après chaque changement de posologie.

Les **sels de lithium** sont d'autant plus efficaces que la manie est d'intensité modérée, non délirante, pure ; lorsque le sujet a fait peu d'épisodes antérieurs et lorsqu'on observe une séquence MDI (manie – dépression – intervalle libre).

► Anticonvulsivants

Les thymorégulateurs **anticonvulsivants** (**TÉGRÉTOL**, **DÉPAKOTE**, **DÉPAMIDE**, **LAMICTAL**) seront proposés en cas de résistance au **lithium** voire en 1^{re} intention. Les **anticonvulsivants** seraient plus efficaces que le **lithium** en cas d'état mixte, chez les patients avec des cycles rapides ou des lésions neurologiques, pour les séquences DMI (dépression – manie – intervalle libre).

Dialproate de sodium (**DÉPAKOTE** cp. 250, 500 mg) (AMM : traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au **lithium**). La **poursuite du traitement** après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au **dialproate de sodium** lors de l'épisode aigu.

Valpromide (**DÉPAMIDE** cp. 300 mg) (AMM : traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au **lithium**). La **poursuite du traitement** après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au **valpromide** lors de l'épisode aigu.

THYMORÉGULATEURS (3) – PHARMACOLOGIE (1)**PROPRIÉTÉS**

On ne connaît pas parfaitement les mécanismes d'action des **thymorégulateurs**. On évoque :

- un effet stabilisant de membrane du lithium ;
- une modification de l'activité des protéines G dépendantes pour les **sels de lithium** ;
- une action sur les neuromédiateurs centraux, en particulier sérotoninergiques pour le **lithium** et GABAergiques pour les **anticonvulsivants**.

INDICATIONS

Quatre produits sont officiellement reconnus pour le traitement préventif des troubles bipolaires : les **sels de lithium**, la **carbamazépine**, le **valpromide** et l'**olanzapine (ZYPREXA)**. L'**acide valproïque (DÉPAKINE)** et le **divalproate de sodium (DÉPAKOTE)** sont utilisés hors AMM dans cette indication.

Les indications classiques sont :

- traitement préventif des accès maniaques et dépressifs ;
- traitement curatif des états maniaques et hypomaniaques. Dans les troubles bipolaires atténués (type II), on emploie préférentiellement les **anticonvulsivants**.

La **lamotrigine** est reconnue dans la prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs.

Dans les formes résistantes de dépression, les **sels de lithium** peuvent potentialiser les **anti-dépresseurs** sérotoninergiques (effet starter).

Les **sels de lithium** sont efficaces à un degré moindre dans la prévention des troubles dépressifs récurrents.

Les **thymorégulateurs** sont utilisés en association avec les **antipsychotiques** dans les troubles schizo-affectifs.

Les **thymorégulateurs** ont aussi des indications « annexes » :

- alcoolisme périodique pour le **lithium** ;
- agressivité pour la **carbamazépine (TÉGRÉ-TOL)** et le **valpromide (DÉPAMIDE)**.

CONTRE-INDICATIONS

Ne seront envisagés que les effets secondaires des **sels de lithium**. Les effets secondaires des **anticonvulsivants** sont développés au chapitre Épilepsie.

Grossesse

Le 1^{er} trimestre de la grossesse est une contre-indication aux **sels de lithium** qui favorisent la survenue de malformations cardiaques. En préventif, les **sels de lithium** doivent toujours être prescrits chez les femmes avec une contraception.

On peut réintroduire le **lithium** aux 2^e et 3^e trimestres de grossesse avec une surveillance régulière des lithémies. On conseille d'arrêter le **lithium** une semaine avant l'accouchement.

Allaitement

L'allaitement est contre-indiqué avec les **sels de lithium**. Ceux-ci doivent être réintroduits précocement chez la mère après l'accouchement. La période du post-partum constitue en effet une période à haut risque de rechute maniaque ou dépressive.

Insuffisance rénale

Le **lithium** est contre-indiqué dans les formes graves. Ailleurs, il est utilisé avec une surveillance très rapprochée des taux plasmatiques.

Le **lithium** est contre-indiqué de façon absolue en cas de bloc sino-auriculaire, en association avec les salidiurétiques, en cas de régime désodé (risque accru d'intoxication lithémique) et dans l'insuffisance cardiaque sévère.

Les dysthyroïdies ne représentent qu'une contre-indication relative. Il est en effet préférable d'adapter le traitement hormonal substitutif et de poursuivre la lithiothérapie.

TROUBLES DE L'HUMEUR (11) – ÉTATS MANIAQUES ET HYPOMANIAQUES (3)

Lamotrigine (LAMICTAL cp. 25, 50, 100, 200 mg). AMM : **prévention** des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs.

Carbamazépine (TÉGRÉTOL cp. 200 mg et 400 mg LP). AMM : **prévention** des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires, notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au **lithium**, traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.

Ex 1 : **DÉPAKOTE** : 750 mg à J1, posologie rapidement augmentée pour obtenir des taux plasmatiques d'**acide valproïque** de l'ordre de 50 à 100 mg/mL.

Ex 2 : **LAMICTAL** en monothérapie l'adaptation posologique est progressive : 25 mg/j les 2 premières sem., 50 mg/j les 3^e et 4^e sem., 100 mg/j la 5^e sem. Posologie cible de stabilisation : 200 mg. Des posologies dans un intervalle allant de 100 à 400 mg/j ont été utilisées dans les essais cliniques. En raison du risque de rash, la dose initiale et les augmentations de doses suivantes dépasser 400 mg/j. Cette posologie doit être utilisée avec d'autres médicaments qui n'inhibent ou n'induisent pas significativement la glucuronisation de la lamotrigine. En cas de copréscription d'un inducteur ou d'un inhibiteur de glucuronisation, la posologie de **lamotrigine** doit être adaptée. Des éruptions cutanées graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital, incluant le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) ont été rapportées.

Ex 3 : **TÉGRÉTOL** : traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque : 600 à 1200 mg/j, soit 3 à 6 cp. 200 mg en 2 ou 3 prises/jour, soit 2 ou 3 prises par jour de susp. buv., soit 1,5 à 3 cp. LP 200 mg x 2 /j, soit 600 à

1 200 mg/j en 2 ou 3 prises (cp. LP 400 mg).

► **Antipsychotiques atypiques**

Olanzapine (ZYPREXA cp. 5, 7,5, 10, 15, 20 mg ; **ZYPREXA VELOTAB** cp. orodisp. 5, 10, 15, 20 mg). AMM : traitement des épisodes maniaques modérés à sévères, **prévention** des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'**olanzapine** lors d'un épisode maniaque. Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusqu'à 12 sem.

Olanzapine (ZYPREXA 10 mg pdre pour sol. inject.). AMM : agitation et les troubles du comportement chez les patients chez les patients présentant des épisodes maniaques, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté. Le traitement doit être arrêté et remplacé par l'**olanzapine** orale dès que l'état clinique du patient le permet.

Risperidone (RISPERDAL cp. 1, 2, 4 mg). AMM : traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires.

Aripiprazole (ABILIFY cp. 5, 10, 15 mg ; **ABILIFY** cp. orodisp. 10, 15 mg). AMM : traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I, **prévention** de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par **aripiprazole**.

Aripiprazole (ABILIFY sol. inj. 7,5 mg/mL). AMM : traitement rapide de l'agitation et des troubles du comportement chez les patients présentant un épisode maniaque dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté. Le traitement doit être arrêté et remplacé par l'**aripiprazole** par voie orale dès que l'état clinique du patient le permet.

THYMORÉGULATEURS (4) – PHARMACOLOGIE (2)**EFFETS INDÉSIRABLES**

Le **lithium** est par définition prescrit pour une durée très longue voire indéfinie. Bien toléré au début de traitement, on peut voir apparaître à plus ou moins long terme, des effets secondaires parfois gênants (prise de poids, dysthyroïdie, polyuro-polydypsie, etc.) qui peuvent inciter le patient à arrêter son traitement. La surveillance et le dépistage des effets latéraux du **lithium** sera donc constante tout au long de la prescription.

Effets neurologiques

Tremblement fin des extrémités : d'attitude et d'action, il persiste parfois toute la durée du traitement. Sa majoration récente doit faire craindre une intoxication au **lithium**. Il peut être traité en réduisant les doses de **lithium** ou en associant des **β -bloquants** : **AVLOCARDYL** 1/4 x 3/j.

Des syndromes extrapyramidaux ont été décrits sous **lithium** sans prise d'**antipsychotique**. Ils surviennent parfois lors des associations avec les **ISRS**. Ils disparaissent à la baisse de posologie.

L'apparition d'autres signes neurologiques doit faire craindre un début d'intoxication au **lithium** : dysarthrie, confusion, céphalées, troubles de l'équilibre, vertiges.

Effets psychiques et cognitifs

Certains patients se plaignent d'un émoussement affectif, d'une indifférence, de baisse de la créativité artistique, de difficultés de concentration, de difficultés mnésiques après un traitement prolongé par les **sels de lithium**. Différents de ceux d'un tableau dépressif, ces symptômes sont souvent la conséquence de lithémies un peu trop élevées. Il s'agira alors de réduire la posologie afin d'obtenir des lithémies comprises entre 0,5 et 0,7 mEq/L avec du **lithium (TÉRALITH®)** 250 mg.

Effets endocriniens

Dysthyroïdie : le **lithium** peut induire un goître euthyroïdien, une thyrotoxicose et le plus souvent une hypothyroïdie. L'arrêt du **lithium** n'est

pas justifié. Il faut d'abord faire le bilan étiologique de la dysthyroïdie et ensuite proposer en association avec le **lithium** une hormonothérapie substitutive. La correction des dysthyroïdies est essentielle dans les troubles de l'humeur. L'hypothyroïdie pourrait, en effet, induire des cycles rapides ou des états mixtes.

Syndrome polyuropolydyspique. Il est lié à un diabète insipide néphrogénique. Il est souvent modéré (< 3 L/24 h). Les formes graves incitent à arrêter le **lithium** et à changer de **thymorégulateur**.

Hyperparathyroïdie : aussi rare que classique, elle fait interrompre le **lithium**. D'authentiques adénomes parathyroïdiens ont pu être révélés par les **sels de lithium**.

Prise de poids (5 à 20 kg) : c'est un des problèmes majeurs du **lithium**. Le **lithium** aurait un effet *insuline-like*. Il faut donc conseiller un régime hypocalorique.

Effets digestifs

Ils consistent surtout en nausées, gastralgie, diarrhée, douleurs abdominales en début de traitement.

L'apparition récente chez un patient tolérant jusqu'alors bien son traitement doit faire suspecter une intoxication et doser la lithémie en urgence.

Effets hépatiques

Le **valpromide (DÉPAMIDE)** et le **dilvalproate de sodium (DÉPAKOTE)** peuvent entraîner des hépatites aiguës cytolytiques. Surveiller de façon régulière le bilan hépatique (ALAT, ASAT, TP).

Effets rénaux

On a décrit des insuffisances rénales chroniques par néphropathie interstitielle voire par glomérulopathie. Elles sont très rares. Elles justifient néanmoins la surveillance annuelle de la créatinine plasmatique à visée préventive.

Effets cutanés

Majoration d'une acné.

Aggravation ou apparition d'un psoriasis. Plus rarement rash cutané, prurit, lupus.

TROUBLES DE L'HUMEUR (12) – ÉTATS MANIAQUES ET HYPOMANIAQUES (4)

Quétiapine (XEROQUEL). AMM : traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires, traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires, **prévention** des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la **quétiapine** lors d'un épisode maniaque ou dépressif.

Azénapine (SYCREST cp. subling. 5, 10 mg). AMM : traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires de type I chez l'adulte (non remboursable).

Ex 1 : **olanzapine (ZYPREXA)** : épisode maniaque : la dose initiale est de 15 mg/j en une seule prise en monothérapie ou 10 mg/j en association. Prévention des récurrences dans le cadre d'un trouble bipolaire : la dose initiale recommandée est de 10 mg/j ; le traitement sera maintenu à la même dose. Si un nouvel épisode (maniaque, mixte ou dépressif) survient, le traitement par l'**olanzapine** doit être poursuivi (à la posologie optimale). Selon l'expression clinique de l'épisode, un traitement de la symptomatologie thymique sera associé.

Ex 2 : **rispéridone (RISPERDAL)** x 1/j, en débutant par 2 mg. Si nécessaire, les adaptations posologiques se feront par paliers de 1 mg/j en respectant un délai minimum de 24 h entre chaque palier de dose. La **rispéridone** peut être administrée à doses flexibles comprises entre 1 et 6 mg/j afin d'optimiser le niveau d'efficacité et de tolérance de chaque patient. Des doses journalières > 6 mg n'ont pas été étudiées chez des patients présentant des épisodes maniaques.

Ex 3 : **aripiprazole (ABILIFY)** : posologie initiale recommandée à 15 mg x 1/j pendant ou en dehors des repas, en monothérapie

ou en association. Certains patients peuvent recevoir une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg. Prévention des récurrences des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I : chez des patients traités par l'**aripiprazole** en monothérapie ou en association, le traitement sera maintenu à la même dose. La posologie quotidienne peut être adaptée ; une réduction de dose pourra être considérée en fonction de l'état clinique du patient.

Ex 4 : **quétiapine (XEROQUEL)** : prise au moins 1 h avant un repas. La posologie quotidienne de départ est de 300 mg à J1 et 600 mg à J2. La posologie quotidienne recommandée est de 600 mg, mais elle peut être augmentée jusqu'à 800 mg suivant les besoins cliniques. La dose sera adaptée dans l'intervalle de doses efficaces allant de 400 à 800 mg/j, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. Prévention des récurrences des épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs dans les troubles bipolaires : les patients ayant répondu à **XEROQUEL** dans le traitement aigu des troubles bipolaires doivent continuer le traitement à la même dose, administrée au moment du coucher. **XEROQUEL** peut être ajusté en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient dans l'intervalle de dose de 300 à 800 mg/j. Il est important d'utiliser la dose minimale efficace dans le traitement de maintien.

Ex 5 : **azénapine (SYCREST)** : posologie initiale recommandée en monothérapie de 10 mg x 2/j, matin et soir. La posologie peut être réduite à 5 mg x 2/j en fonction de l'évaluation clinique. En polythérapie, une posologie initiale de 5 mg x 2/j est recommandée. Selon la réponse clinique et la tolérance de chaque patient, la posologie peut être augmentée à 10 mg x 2/j.

THYMORÉGULATEURS (5) – PHARMACOLOGIE (3)**Effets hématologiques**

Le **lithium** entraîne classiquement une hyperleucocytose, et a parfois été proposé dans le traitement du syndrome de Felty. L'induction de leucémies lymphoïdes chroniques n'est pas démontrée.

Effets cardiologiques

Rares effets sur la repolarisation (aplatissement de l'onde T) et exceptionnelles arythmies ventriculaires (surtout en cas de surdosage).

Intoxication hyperlithémique

Elle survient pour des lithémies $< 1,2$ mEq/L. Elle peut être dramatique et entraîner le décès du patient ou laisser des séquelles définitives : syndrome cérébelleux, troubles mnésiques. Elle est favorisée par un régime désodé, la prise de médicaments anti-inflammatoires, des erreurs de dosage, une déshydratation, une fièvre ou une intoxication volontaire. On la suspecte devant toute apparition de signes digestifs et neurologiques : dysarthrie, céphalées, nausée, diarrhées, vomissements,

confusion, tremblement majoré, vertiges, syndrome cérébelleux, nystagmus. Les formes graves évoluent vers le coma et le collapsus cardiovasculaire. Le traitement est initialement symptomatique : arrêt du **lithium**, contrôle de la lithémie, réhydratation, diurèse osmotique. Dans les formes graves le transfert en réanimation s'impose.

Le traitement préventif repose sur l'éducation du malade et le dépistage précoce.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Elles sont nombreuses.

Classiquement les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** peuvent augmenter la lithémie. Les **tétracyclines**, le **métronidazole** auraient le même effet.

L'association **antipsychotique-lithium** doit être prudente en raison du risque de confusion et de neurotoxicité.

Les **ISRS** associés au **lithium** entraînent parfois un syndrome sérotoninergique.

Les **corticoïdes** et les bases xanthiques diminuent la lithémie.

Les **diurétiques** sont contre-indiqués avec les **sels de lithium**.

TROUBLES DE L'HUMEUR (13) – ÉTATS MANIAQUES ET HYPOMANIAQUES (5)

Traitements associés

Les **thymorégulateurs** ont un délai d'action antimaniaque de l'ordre de 1 à 2 sem. Certaines situations cliniques exigent une amélioration symptomatique rapide (agitation importante, trouble du comportement, insomnie totale, etc.).

La prescription repose sur le principe visant à privilégier une monothérapie le plus souvent possible. D'autres traitements peuvent être envisagés en 2^e intention pour les épisodes aigus, maniaques ou mixtes, hypomaniaques : les **anticonvulsivants** tels que l'**oxcarbazépine** (hors AMM), les **antipsychotiques** conventionnels (hors AMM), d'autres **antipsychotiques atypiques** : amisulpride, clozapine (hors AMM). La prescription de clozapine requiert des mesures de précaution obligatoires (surveillance régulière de la numération formule leucocytaire et du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles) et doit être réalisée conformément aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP).

En cas de réponse partielle on associera alors deux **thymorégulateurs** ou on en associera un avec des **benzodiazépines** ou des **antipsychotiques**. Ex : **TÉMESTA** 4 à 8 mg/j, **VALIUM** 30 mg/j ou **NOZINAN** : 100 à 300 mg/j.

Les formes de manie avec symptômes psychotiques sévères seront traitées initialement comme des épisodes psychotiques aigus. Dans tous les cas, l'utilisation des **antipsychotiques** classiques sera transitoire avec une surveillance médicale stricte.

Les patients avec des troubles affectifs supporteraient moins bien les **antipsychotiques** classiques que les patients psychotiques. Ils présenteraient un risque accru de syndrome malin et de dyskinésie tardive.

Évolution sous traitement

L'état maniaque régresse en 3 à 4 sem. On observe fréquemment un virage

dépresseur de l'humeur au décours de l'accès maniaque. Cette inversion de l'humeur nécessite un réajustement des posologies du **thymorégulateur** et un arrêt des **antipsychotiques**. L'introduction d'un **anti-dépresseur** se fera de façon prudente afin de ne pas induire un nouvel épisode maniaque.

Les manies résistantes au traitement (de même les formes de manie furieuse) sont l'indication des sismothérapies.

La surveillance de la tolérance du traitement est fonction du **thymorégulateur** prescrit.

Avec les anticonvulsivants

Pour le **lithium**, la lithémie sera vérifiée 1 sem. après la prescription puis tous les 3 mois et après chaque changement de posologie ; la **fonction rénale et thyroïdienne** tous les 6 mois et plus souvent en cas d'aggravation de la fonction rénale. Les principaux effets indésirables observés sont des tremblements, une prise de poids, une polyuropolydypsie.

Au début de la prescription du **LAMICTAL** des effets indésirables cutanés ont été signalés, ils sont généralement survenus dans les 8 premières sem. après l'instauration du traitement par **lamotrigine**. La majorité des éruptions sont bénignes et transitoires, des éruptions cutanées graves nécessitant une hospitalisation et un arrêt de la **lamotrigine** ont également été rapportées : éruptions pouvant mettre en jeu le pronostic vital, comme le syndrome de **Stevens-Johnson** et le **syndrome de Lyell**. La prescription de **DÉPAKOTE** nécessite une surveillance du bilan hépatique, de la NFS et de la numération plaquettaire avant, pendant et en fin de traitement. **DÉPAMIDE** et **DÉPAKOTE** sont en général bien tolérés en dehors d'effets sédatifs initiaux et d'une prise de poids. Les effets secondaires digestifs s'amendent le plus souvent spontanément. Le **TÉGRÉTOL** nécessite des contrôles réguliers de la NFS et du bilan hépatique.

TROUBLES DE L'HUMEUR (14) – ÉTATS MANIAQUES ET HYPOMANIAQUES (6)

Avec les antipsychotiques

On surveillera le poids, le périmètre abdominal, la glycémie plasmatique, le bilan lipidique. Un ECG doit être réalisé pour les patients ayant un ATCD cardiovasculaire ou un facteur de risque cardiovasculaire. Les **antipsychotiques** doivent être utilisés avec prudence chez les patients avec des antécédents familiaux d'allongement du QT. On recherchera des signes ou des symptômes évoquant un syndrome malin des antipsychotiques (neuroleptiques).

La durée du traitement d'un épisode maniaque est fonction des antécédents du patient. Lors d'un 1^{er} épisode on peut interrompre le traitement après 6 mois. De plus en plus souvent, on décide de poursuivre le traitement thymorégulateur à visée préventive.

Traitement à long terme des troubles bipolaires

Les stratégies de traitement prophylactique des troubles bipolaires sont établies sous la forme de recommandations pratiques qui concernent l'ensemble de la prise en charge du trouble.

Diagnostic et information du patient

- **Confirmer le diagnostic** de troubles bipolaires : en précisant notamment la fréquence, le type d'épisodes et l'association

éventuelle à d'autres troubles psychiatriques.

- **Évaluation psychosociologique** : le statut socioprofessionnel influence la qualité de l'observance.

- **Établissement d'une alliance thérapeutique** avec le patient. Cette étape est essentielle. La plupart des échecs sont liés à une mauvaise observance ou à un arrêt du traitement. Le patient doit être informé des objectifs du traitement, de la nécessité de le poursuivre pendant un temps prolongé (au moins 2 à 3 ans) pour en évaluer l'efficacité. Il doit connaître les effets indésirables et les signes qui annoncent un surdosage. Le patient doit être capable d'appliquer des règles d'hygiène de vie qui constituent une garantie supplémentaire contre les récurrences maniaques et dépressives (sommeil régulier, etc.).

- **Information du patient et de son entourage** : le psychiatre doit aider le patient à identifier les symptômes qui annoncent une récurrence. Une information, par le recours à des ouvrages et des documents sur la maladie, doit être communiquée au patient.

- **Prise en charge spécifique** :

- des troubles anxieux associés ;
- des conduites addictives associées ;
- des patientes qui souhaitent une grossesse, enceintes ou qui allaitent ;
- des sujets âgés.

TROUBLES DE L'HUMEUR (15) – ÉTATS MANIAQUES ET HYPOMANIAQUES (7)

Stratégie thérapeutique

- **Les critères de décision de prescription** d'un **thymorégulateur** ne sont pas encore clairement établis. Cette décision s'appuie sur la fréquence des récurrences, l'intensité des épisodes, les enjeux socioprofessionnels et familiaux. Un seul épisode maniaque peut parfois suffire pour décider du traitement. Choix du **thymorégulateur** : en France ont l'AMM pour la prévention des rechutes : les **sels de lithium**, le **DÉPAMIDE**, le **DEPAKOTE**, le **TÉGRÉTOL**, le **LAMICTAL** (chez les patients à prédominance d'épisodes dépressifs), le **ZYPREXA**, l'**ABILIFY**, le **XEROQUEL**. Les **sels de lithium** sont indiqués en 1^{re} intention. Ils entraînent une diminution de la fréquence et de l'intensité des épisodes maniaques. Le **lithium** serait moins efficace pour la prévention des récurrences dépressives. Les **anticonvulsivants** sont indiqués en cas de résistance ou d'intolérance au **lithium** ou dans les troubles bipolaires type II. Les **anticonvulsivants** sont aussi indiqués pour les cycles rapides. En cas de résistance, on peut proposer parfois d'associer au **lithium** un **anticonvulsivant** (**lithium** + **DÉPAMIDE**, **lithium** + **TÉGRÉTOL**, etc.).
- **Surveillance au long cours.** Elle implique au minimum une évaluation clinique trimestrielle et une surveillance biologique

en fonction du traitement **thymorégulateur**.

- **Durée du traitement** : pour les traitements bien tolérés et efficaces, le traitement doit être prolongé à vie. Tout arrêt du traitement doit être négocié avec le médecin traitant. L'interruption expose à un risque de rechute en particulier maniaque. La décision d'arrêter le traitement peut être dictée par : maladie somatique intercurrente, grossesse, inefficacité.
- **Psychothérapies** : elles ont une place importante. Certains patients peuvent demander une psychothérapie plus structurée (cognitivo-comportementale). Le patient doit savoir ce qu'il peut ou pas en attendre. La psychothérapie est toujours associée au traitement thymorégulateur, qu'elle ne peut remplacer.
- **Psychoéducation** : elle concerne le patient et les membres de la famille. Elle vise à mieux faire connaître la maladie, à expliquer le rôle de la médication, des facteurs de risque et de protection, apprendre à reconnaître les signes précurseurs spécifiques d'un épisode de la maladie, à établir une bonne hygiène de vie avec une régularité des habitudes de vie, à développer des stratégies afin de gérer au mieux des épisodes de maladie. Cette approche a démontré son efficacité avec une diminution du taux de rechutes et meilleure adhérence au traitement médicamenteux.

CONSENSUS

- [1] Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte, *Afssaps*, 2006.

PSYCHOSTIMULANTS

■ Sulbutiamine

ARCALION					
2-3 cp./j répartis entre le matin et le midi	30 cp. enr. 200 mg				NR
	30 cp. enr. 200 mg en pilulier				NR
	60 cp. enr. 200 mg				NR

PROPRIÉTÉS

Psychostimulant non amphétaminique, dérivé de la vitamine B1 (thiamine), à activité antias-thénique et énergisante.

INDICATIONS

Traitement de l'inhibition physique ou psychique avec baisse d'activité et apathie. **Ne dispense pas d'un traitement spécifique par antidépresseur en cas d'épisode dépressif avéré.**

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité.
Enfant, nourrisson, nouveau-né.

■ Méthylphénidate chlorhydrate

MEDIKINET					
E. > 6 ans	28 gél. 5 mg	11,10	S	65 %	0,40
Posologie initiale : 5 mg/j le matin	28 gél. 10 mg	14,94	S	65 %	0,53
Posologie d'entretien : 5 à 60 mg/j le matin	28 gél. 20 mg	22,47	S	65 %	0,80
	28 gél. 30 mg	28,69	S	65 %	1,02
	28 gél. 40 mg	36,16	S	65 %	1,29

PROPRIÉTÉS

Stimulant léger du SNC ayant des effets mentaux plus importants que les effets moteurs. Son mode d'action chez l'homme n'est pas entièrement connu : ses effets seraient dus à une stimulation corticale et à une stimulation de la substance réticulée du tronc cérébral.

INDICATIONS

Prise en charge thérapeutique globale du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.

CONTRE-INDICATIONS

Glaucome, phéochromocytome.
Hyperthyroïdie.
Autres troubles psychiatriques : dépression, bipolarité, anorexie, schizophrénie.
Troubles cardiovasculaires ou cérébrovasculaires.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement par **méthylphénidate** n'est pas indiqué chez tous les enfants atteints de TDAH et la décision d'utiliser le médicament doit reposer sur une évaluation très minutieuse de la gravité et de la chronicité des symptômes de l'enfant en tenant compte de son âge.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse, allaitement : traitement déconseillé (manque de données).
Contient du lactose.

EFFETS INDÉSIRABLES

Neuropsychiques : tremblements, malaises, céphalées, agitation.
Allergie cutanée.
Intolérance digestive.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune à ce jour (manque de données) : prudence.

EFFETS INDÉSIRABLES

Fréquents ou très fréquents :
– état général : pyrexie, soif, asthénie ;
– troubles nerveux : céphalées, vertiges, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence, paresthésie, céphalée de tension ;
– troubles psychiatriques : insomnie, nervosité, anorexie, labilité émotionnelle, agressivité, agitation, anxiété, dépression, irritabilité, comportement anormal, sautes d'humeur, tics, diminution de la libido, tension nerveuse, bruxisme, attaque de panique ;
– troubles immunitaires : prurit, alopecie, rash, urticaire ;
– troubles musculaires : arthralgie, tension et contractures musculaires ;
– troubles gastro-intestinaux : sécheresse de la bouche, troubles digestifs incluant nausées et vomissements, douleurs abdominales, constipation ;
– troubles cardiovasculaires : arythmie, palpitation, tachycardie, hypertension ;
– troubles respiratoires : rhinopharyngite, sinusite, toux.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Contre-indiqué avec les **IMAO**.
Précaution avec les **antihypertenseurs**, les médicaments dopaminergiques.

TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE (1)

Longtemps limitée à l'**anorexie mentale**, la clinique des troubles de l'alimentation s'est considérablement étoffée avec la prise en compte des **conduites boulimiques**.

Ces deux troubles, probablement liés, restent cependant séparés en tant que catégories diagnostiques dans les systèmes nosologiques actuels.

Deux syndromes spécifiques principaux (CIM-10)

Ce sont l'anorexie mentale et la boulimie (*bulimia nervosa*).

À côté de ces deux syndromes, la CIM-10 décrit des formes atypiques d'anorexie mentale et de boulimie.

Ces troubles sont qualifiés d'atypiques au sens où manquent le plus souvent des symptômes essentiels au diagnostic de l'une ou l'autre des catégories principales. C'est le cas par exemple de la boulimie atypique à poids normal voire excessif ou de l'anorexie mentale atypique avec perte de poids modérée ou absence d'aménorrhée.

Le DSM-IV propose de préciser : 1) si l'anorexie mentale est à forme restrictive pure ou avec crises de boulimie ; 2) si les boulimies sont avec ou sans vomissements et/ou abus de **laxatifs**.

Les enquêtes épidémiologiques situent généralement la prévalence de l'anorexie aux environs de 1 à 4 pour 100 000 dans la population générale. Les conduites boulimiques auraient une prévalence de l'ordre de 1 % dans la population de jeunes femmes.

Les deux troubles surviennent préférentiellement à l'adolescence et chez les adultes jeunes avec une nette prédominance chez les femmes.

Anorexie mentale

Elle est caractérisée par une perte de poids intentionnelle et une conduite active de restriction alimentaire. Il est exigé dans la CIM-10 une perte de poids aboutissant à un poids inférieur à la normale de 15 % (index de masse corporelle $< 17,5 \text{ kg/m}^2$). La perte de poids est provoquée par l'évitement des aliments qui font grossir, plus ou moins associé à des vomissements provoqués, une hyperactivité physique, la prise de **laxatifs** et/ou de **diurétiques**. Il n'existe donc pas d'anorexie « vraie » dans l'anorexie mentale.

Il y a presque toujours une peur de grossir et une perturbation de la perception de son poids et de la forme de son corps. L'image du corps exerce une influence excessive sur l'estime du sujet. Le déni de la maigreur représente un des éléments de gravité de cette pathologie. Les sujets, et souvent l'entourage, consultent tardivement dans un état parfois catastrophique sur le plan somatique. Certains auteurs devant la forme majeure de ce déni ont pu évoquer la notion de « délire localisé ». À la restriction alimentaire et l'amaigrissement s'associe enfin une aménorrhée primaire ou secondaire, l'ensemble constituant la triade anorexique classique.

Boulimie nerveuse

Elle est caractérisée par la survenue répétée d'accès d'hyperphagie et une préoccupation excessive concernant le contrôle du poids corporel. Au cours des accès, en dehors de la consommation d'une quantité importante de nourriture en un temps limité, c'est surtout la notion de **perte de contrôle** sur le comportement alimentaire qui est assez caractéristique.

TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE (2)

Évolution et pronostic

Le pronostic et l'évolution des troubles des conduites alimentaires sont réservés. En effet les conduites anorexiques et boulimiques ont tendance à s'auto-entretenir et s'autorenforcer.

Classiquement on observerait dans l'anorexie 1/3 de guérison, 1/3 d'évolution vers la chronicité (avec 5 à 10 % de décès), et 1/3 présentant une évolution intermédiaire.

L'évolution des troubles boulimiques est moins bien connue. 1/3 évoluerait sur un mode chronique avec une désinsertion socioprofessionnelle importante. La survenue de décompensation dépressive n'est pas rare dans les boulimies qui évoluent parfois sur un mode périodique comme les troubles de l'humeur. La survenue d'un abus voire d'une dépendance à l'alcool peut également s'observer.

Le pronostic des anorexies et des boulimies doit tenir compte également du pronostic sur le plan de la personnalité.

Méthodes

Il existe de nombreuses méthodes thérapeutiques proposées dans les troubles de l'alimentation. Ces approches doivent nécessairement être complémentaires et adaptées aux différentes étapes de l'évolution de chaque cas particulier.

Comme le pronostic dépend en partie de la précocité de la mise en route des stratégies thérapeutiques, il importe de fixer d'emblée, au-delà des améliorations symptomatiques initiales, des objectifs à long terme dans la prise en charge des anorexies et des boulimies.

Le traitement des anorexies et des boulimies s'appuie principalement sur les *psychothérapies individuelles*.

Les *traitements pharmacologiques* ont une place réduite dans les anorexies et ils représentent un traitement d'appoint dans les boulimies. Les *approches nutritionnelles* permettent souvent une réorganisation de l'alimentation souvent très désorganisée chez ces patients.

Cadre thérapeutique

Prises en charge en urgence

Elles sont rarement appropriées, particulièrement chez les boulimiques.

L'instauration progressive d'un cadre thérapeutique et d'une relation de confiance avec le patient est donc une étape essentielle dans le traitement des anorexiques et des boulimiques.

La prise en charge est ambulatoire dans la boulimie et pour les anorexies modérées, vues précocement.

L'hospitalisation s'impose chez l'anorexique en cas :

- d'amaigrissement important et rapide,
- de dépression avec risque suicidaire,
- de risque vital engagé (troubles ioniques).

Les hospitalisations sont rarement acceptées par ces patients et ils doivent y être préparés. Il est préférable d'obtenir l'accord du patient à un projet thérapeutique, plutôt que de recourir à une hospitalisation sous contrainte (type SPDT).

Les anorexiques sont très fréquemment hospitalisés pour des durées prolongées, parfois plusieurs mois dans les formes sévères.

Objectifs à court terme du traitement

Ils sont d'obtenir une amélioration symptomatique au niveau pondéral et un assouplissement des modalités défensives et relationnelles du sujet. Les objectifs sont souvent définis à l'aide d'un contrat associant :

- **un contrat de poids** : on fixe avec le patient un poids de sortie ;

- **un contrat de séparation** : un poids intermédiaire inférieur au poids de sortie est fixé au préalable. En dessous de ce poids, le sujet ne peut voir son milieu habituel, en particulier familial.

Ces contrats négociés avec les familles et les patients permettent de s'assurer que l'hospitalisation sera menée à son terme sans être remise en cause par des manipulations. Le contrat s'avère également un médiateur dans les relations entre le patient et l'équipe soignante.

TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE (3) – ANOREXIE

Prise en charge nutritionnelle

Formes habituelles

Le traitement vise à réintroduire une réalimentation progressive et à diversifier les apports alimentaires. La prise en charge nutritionnelle a aussi pour objectif de réapprendre au patient les habitudes de table et les dimensions culturelles et relationnelles des repas.

La reprise de poids doit être habituellement progressive.

Formes graves

Exceptionnellement, lorsque le risque vital est engagé, on aura recours à une *réalimentation par voie entérale continue* (sonde gastrique, nutripompe).

Ces techniques, parfois inévitables, peuvent être aussi dangereuses en cas de renutrition trop brutale (occlusion, gastropylégie aiguë, troubles métaboliques). Elles favorisent également une attitude passive du patient.

Psychothérapies

Elles peuvent être individuelles ou familiales.

Psychothérapies individuelles

► Psychothérapies

cognitivo-comportementales

Elles ont été surtout développées pour les conduites boulimiques. Elles commencent à être utilisées pour l'anorexie.

Elles sont centrées principalement sur les théories nutritionnelles erronées des anorexiques et sur les troubles de la perception du corps et de ses formes. Elles prennent tout leur sens en période de reprise pondérale.

► Psychothérapie d'inspiration analytique

Elle vise à prévenir la chronicisation des troubles et à restaurer chez les sujets des capacités relationnelles satisfaisantes. Elle est compatible avec les autres prises en charge, en particulier comportementale et nutritionnelle. Elle ne s'adresse pas non plus spécifiquement à des patients avec des troubles de la personnalité.

L'approche psychanalytique des anorexiques est centrée fréquemment autour de la notion de dépendance, conçue

comme une faillite des ressources internes du sujet et une vulnérabilité accrue aux réponses de l'environnement. La psychothérapie analytique des anorexiques, au moins au début, nécessite souvent des aménagements techniques. C'est donc le plus souvent une psychothérapie de « deuxième intention ».

Psychothérapie familiale

L'abord familial est essentiel dans la prise en charge des anorexiques. Il peut s'agir de thérapies systémiques, analytiques ou d'entretiens familiaux. Ces thérapies visent à « dénouer » certaines boucles relationnelles familiales qui entretiennent les conduites pathologiques et à redéfinir la place spécifique de chacun.

Traitements médicamenteux

Correction des désordres nutritionnels

- **Sels de potassium** en cas d'hypokaliémie (vomissements, **diurétiques**, **laxatifs**).
- Dans les grandes carences, on pourra apporter du cuivre et du **zinc**.
- Les anorexies anciennes présentent souvent des troubles de la vidange gastrique qui nécessitent l'emploi d'**ÉRYTHROGINE** à faible dose (250 mg avant les repas).
- L'ostéoporose sera traitée par des apports en **calcium** et **vitamine D**.

Au niveau des traitements spécifiques de l'anorexie, aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité.

Antidépresseurs - antipsychotiques

Ils peuvent être utiles en cas de dépression majeure. Les **antipsychotiques** sont utiles en cas de sthénicité importante. Ils sont utilisés principalement à visée sédatrice (**LARGACTIL**, **TERCIAN**). L'**olanzapine** (**ZYPREXA**) est utilisée par certaines équipes en vertu de ses propriétés orexigènes.

Suivi à long terme

Le médecin joue le rôle de référent et de garant de la continuité des soins. Il posera les indications des divers traitements et sera chargé de planifier les stratégies thérapeutiques souvent prolongées sur plusieurs années.

TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE (4) – BOULIMIE

Prise en charge nutritionnelle

Elle comporte deux volets principaux.

Carnet alimentaire

Il permet de recenser les prises alimentaires quotidiennes et d'identifier les facteurs qui facilitent la survenue des crises. Il sert parfois de base pour amorcer une psychothérapie d'inspiration cognitive-comportementale.

Régime alimentaire

Il s'agit le plus souvent de restaurer une alimentation équilibrée avec 3 repas/j. Le patient doit accepter de renoncer à perdre du poids et à limiter la restriction alimentaire qui a souvent pour effet de favoriser les crises. Le régime, souvent difficile à obtenir, sera temporairement contre-indiqué en cas de crises fréquentes.

Psychothérapies

Psychothérapies cognitivo-comportementales

Elles se sont beaucoup développées dans la prise en charge des boulimies.

Différents modèles cognitifs sous-tendent les programmes thérapeutiques. Ces modèles prennent en compte les facteurs émotionnels cognitifs et comportementaux impliqués dans l'initiation et le maintien des conduites boulimiques.

L'abord thérapeutique centré initialement sur le trouble alimentaire débordera souvent ce cadre pour travailler avec le patient au niveau de son estime de soi et son autonomisation.

Les thérapies cognitivo-comportementales associent à des degrés divers :

- la *relaxation* ;
- les *techniques d'affirmation de soi* ;
- les *techniques d'exposition aux aliments interdits* et prévention de la réponse ;
- le *travail sur les schémas cognitifs* et sur les distorsions concernant le poids et l'image du corps.

Approche psychanalytique

Elle est assez proche de celle proposée dans l'anorexie.

Thérapies de groupe et groupes de paroles

Ils sont particulièrement employés dans les boulimies.

Traitements médicamenteux

Traitements symptomatiques

Ils visent à corriger les désordres hydroélectrolytiques liés aux vomissements ou à la prise de **diurétiques / laxatifs (sels de potassium par exemple)**.

Concernant les traitements spécifiques des conduites boulimiques, de nombreux produits ont été utilisés : **thymorégulateurs, antidépresseurs, anticonvulsivants**.

Antidépresseurs

Les **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine** sont particulièrement intéressants.

Par leurs effets « anti-impulsifs », ils permettraient au patient de différer les crises de boulimie. On peut utiliser : **fluoxétine (PROZAC)** 1 à 2 gél. à 20 mg/j. AMM : boulimie, en complément d'une psychothérapie, indiqué dans la diminution de la fréquence des crises de boulimie et des vomissements ou prise de laxatifs. Les **antidépresseurs** permettent aussi de traiter les troubles de l'humeur et les troubles anxieux fréquents chez ces patients.

Comme dans l'anorexie, les traitements médicamenteux ne doivent pas représenter le seul élément du traitement des boulimies.

Suivi des patients boulimiques

Les patients boulimiques ont souvent une avidité importante pour les soins (« boulimies de thérapies et de thérapeutes »). Le suivi sera donc confié, comme dans l'anorexie, à un médecin référent garant de la continuité de la prise en charge.

Le suivi conjoint par un psychothérapeute et un psychiatre référent sera finalement assez proche des thérapies bifocales proposées dans les troubles de personnalité limite.

TOXICOMANIES (1)

La toxicomanie est un trouble des conduites caractérisé par l'existence d'un abus ou d'une pharmacodépendance psychique (cannabis, amphétamines, cocaïne, solvants, hallucinogènes), et parfois physique (opiacés, **benzodiazépines**, barbituriques), à une substance toxique, entraînant des phénomènes d'accoutumance et de tolérance à ce produit. Les toxicomanes (entre 100 000 et 150 000 personnes en France dont 3/4 d'hommes) constituent une population particulièrement vulnérable au plan psychosocial (alcoolisme associé, désinsertion) et somatique (sida). Le mode d'administration de la drogue est variable (ingérée, fumée, sniffée, injectée).

La dépendance psychique est essentielle et se caractérise par la recherche contraignante de la satisfaction et le désir de répéter ou de prolonger la prise de drogue afin de provoquer un plaisir ou d'éviter un déplaisir, elle est aussi relationnelle.

La dépendance physique est définie comme un état d'adaptation à la drogue qui s'accompagne d'une tolérance et s'exprime par l'apparition d'un syndrome de manque.

En matière de sevrage il apparaît que, loin d'être une fin en soi résumant à elle seule

le traitement, la cure de sevrage n'a de sens qu'en tant qu'élément d'un programme global d'un traitement devant s'inscrire très fréquemment dans le long terme.

La cure de sevrage a donc une utilité double :

- directe : diminution de la consommation de produits opiacés, voire même abstinence totale ;
- indirecte : prise de conscience de la dépendance, désir du sujet d'intégrer le système de soin médical et médico-social, amélioration de la qualité du suivi et des aides à l'insertion familiale, professionnelle et sociale.

L'évaluation du devenir du sujet dépendant aux opiacés ne saurait s'appuyer sur la seule consommation de drogues et l'abstinence : l'adaptation sociale et le fonctionnement psychologique général, les troubles psychopathologiques, les problèmes médicaux, les conduites antisociales sont autant de dimensions dont il faut tenir compte pour juger de l'efficacité d'un traitement.

Les techniques de substitution sont importantes dans l'approche des sevrages, mais la substitution est un outil de régulation de l'addiction et en rien un sevrage.

CLASSIFICATION DES PRINCIPALES SUBSTANCES PSYCHOTROPES TOXICOMANOGENES (Delay et Deniker, 1957)

- Psychostimulants : amphétamines, cocaïne et dérivés.
- Psycholeptiques : **barbituriques**, **hypnotiques**, **benzodiazépines**.
- Psychodysléptiques : hallucinogènes et onirogènes (cannabis, marijuana, haschisch, phényléthylamines, LSD, etc.), stupéfiants (**opiacés**, **méthadone**, **buprénorphine** etc.), alcools et dérivés (éther, solvants organiques).

MORPHINE (SEVRAGE AUX OPIACÉS) (1)

■ Méthadone

MÉTHADONE AP-HP					
Prescription initiale par médecin exerçant en centre de soins pour toxicomanes, sur ordonnance sécurisée, limitée à 7 j	1 unidose 5 mg/3,75 mL	0,75	S	65 %	0,75
Nécessité d'une surveillance médicale pluri-hebdomadaire (contrôle urinaire)	1 unidose 10 mg/7,5 mL	0,82	S	65 %	0,82
Mise en place du traitement : 20 à 30 mg, 10 h au moins après la dernière prise d'opiacés, en une prise unique quotidienne, à augmenter à 40 à 60 mg/j en 1 à 2 sem. puis de 10 mg/sem., en fonction de la réponse clinique jusqu'à 100 mg	1 unidose 20 mg/15 mL	0,96	S	65 %	0,96
	1 unidose 40 mg/15 mL	1,02	S	65 %	1,02
	1 unidose 60 mg/15 mL	1,09	S	65 %	1,09
	7 gél. 1 mg	2,51	S	65 %	0,36
	7 gél. 5 mg	4,33	S	65 %	0,62
	7 gél. 10 mg	5,03	S	65 %	0,72
	7 gél. 20 mg	6,44	S	65 %	0,92
	7 gél. 40 mg	7,06	S	65 %	1,01
	1 fl. sirop 1,33 mg/mL	HOP	S		

PROPRIÉTÉS

Agoniste morphinique.

INDICATIONS

Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés.

CONTRE-INDICATIONS

Enfant (moins de 15 ans), insuffisance respiratoire grave, hypersensibilité à la **méthadone**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Nécessité d'une prise en charge médico-psycho-sociale conjointe. Risque de syndrome de sevrage aigu en cas d'interruption brutale du traitement. Surveillance plus particulière des sujets âgés ou présentant une pathologie somatique grave (asthme, insuffisance respiratoire, rénale, hépatique ou surrénalienne, hypothyroïdie, diabète).

Grossesse : évaluation du rapport bénéfice/risque pour la mère et l'enfant, risque de sevrage chez le nouveau-né.

Allaitement : pourrait prévenir le risque de sevrage aigu chez le nouveau-né.

EFFETS INDÉSIRABLES

Troubles respiratoires (dépression voire arrêt respiratoire si surdosage), cardiaques (flush facial, bradycardie, palpitations, hypotension artérielle avec risque de choc voire d'arrêt cardiaque si surdosage), troubles neuropsychiques (euphorie, agitation, somnolence, céphalées, vertiges), digestifs (constipation, nausées, vomissements, spasmes des voies biliaires), génito-urinaires (dysurie, troubles de la libido), allergiques (urticaire, prurit, œdèmes), hypersudation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Alcool, agonistes/antagonistes morphiniques (syndrome de sevrage), autres dérivés morphiniques (dépression respiratoire), dépresseurs du SNC, **IMAO**, **antidépresseurs** sérotoninergiques, **cimétidine**, **rifampicine**, **phénytoïne** (sevrage), acidifiant et alcalinisant urinaires.

ANTIDOTE

La **naloxone** est destinée à empêcher le mauvais usage du produit par voie IV.

TOXICOMANIES (2)

Toxicomanie aux opiacés

Les **opiacés** (héroïne, **morphine**, **codéine**, etc.) peuvent être utilisés en « sniff » ou en « shoot » (IV), produisant alors un « flash », sensation de bien-être intense. Le risque principal est celui du surdosage (overdose) qui peut entraîner des complications graves (rhabdomyolyse, pneumopathie d'inhalation, OAP lésionnel, anoxie cérébrale) parfois irréversibles.

Surdosage en opiacés

► Signes cliniques

- Dépression respiratoire.
- Troubles neurovégétatifs (hypothermie, bradycardie, troubles du rythme).
- Myosis serré bilatéral.
- Constipation, rétention d'urine.
- Troubles de la conscience, voire coma stuporeux aréflexique.

► Risques

- Globe vesical.
- Hypothermie.
- Œdème pulmonaire.
- Collapsus cardiovasculaire.
- Mort subite.

► Traitement

Administration d'un **antagoniste spécifique des récepteurs morphiniques centraux**, **naloxone (NARCAN)** 1 amp. de 0,4 mg en IV puis 0,1 mg toutes les min jusqu'à obtention d'une ventilation efficace et sans dépasser 10 mg au total.

La prévention antitétanique, la recherche et le traitement spécifique des éventuelles complications fréquentes chez les toxicomanes aux **opiacés** (abcès aux points d'injection, endocardite tricuspidale, hépatites virales B et C, sida, etc.) doivent être pratiqués.

Sevrage aux opiacés [1]

La réalisation pratique du sevrage ne représente qu'une partie limitée de la prise en charge d'un patient dépendant. Elle s'inscrit dans un projet plus large qui comprend une phase de préparation et d'évaluation préalable et prévoit d'emblée les modalités de poursuite de la prise en charge au décours.

La phase de préparation permet de s'assurer du caractère adapté de l'indication de sevrage et de l'absence de contre-indication, de discuter et de choisir, avec le patient, le cadre du sevrage. La préparation et la mise en place des sevrages peuvent se décrire en trois temps différenciés : la prise de contact, le constat clinique et la négociation du contrat de soins.

La prise de contact a comme l'objectif principal la construction de la relation thérapeutique. Le « **constat clinique** » est une évaluation psychopathologique, des dépendances, évaluation sociale initiale, évaluation somatique (l'examen clinique et biologique). Enfin, on évalue l'opportunité du sevrage, négocie le **projet**, la place de la psychothérapie (entretiens motivationnels) et finalement le cadre (ambulatoire ou institutionnel).

Le sevrage en milieu hospitalier est réalisé en service de médecine non spécialisé, en service psychiatrique ou en institution spécialisée. Le choix du lieu paraît davantage lié à l'offre de soins qu'à une réelle réflexion clinique ou théorique. Le **contrat** est établi entre le patient et l'équipe de soins : variable suivant les institutions, insiste sur le nécessaire respect par le patient de leurs règles de vie, comprend habituellement une période de durée variable pendant laquelle le patient accepte une limitation plus ou moins complète des sorties, des visites, et des appels téléphoniques personnels.

MORPHINE (SEVRAGE AUX OPIACÉS) (2)

■ Buprénorphine

SUBUTEX					
Prescription sur ordonnance sécurisée pour une durée de 28 j	7 cp. subling. 0,4 mg	2,04	I	65 %	0,29
Délivrance fractionnée de 7 j	7 cp. subling. 2 mg	5,40	I	65 %	0,77
Mise en route du traitement : 0,8 à 2 mg/j en une prise, 4 h au moins après la dernière prise de stupéfiants	7 cp. subling. 8 mg	16,82	I	65 %	2,40
Augmentation des doses à 16 mg/j en une prise selon la réponse clinique					

PROPRIÉTÉS

Agoniste/antagoniste morphinique (analgésique-opioïde).

INDICATIONS

Traitement substitutif d'une pharmacodépendance majeure aux opiacés.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la **buprénorphine**, enfant (moins de 15 ans), insuffisance respiratoire ou hépatique sévère, intoxication alcoolique aiguë et delirium tremens.

Grossesse : déconseillé.

Allaitement : déconseillé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque de pharmacodépendance, détournement du traitement par usage en IV. À utiliser avec précaution chez l'insuffisant respiratoire, rénal ou hépatique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Constipation, céphalées, insomnies, asthénie, somnolence, nausées, vomissements, hypotension orthostatique, sueurs, dépression respiratoire.

Certains toxicomanes utilisent la **buprénorphine (SUBUTEX)** en injection IV après avoir dissous les cp. dans de l'eau ou du jus de citron. Des infections et des hépatites cytolytiques ont été rapportées par cette voie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Alcool (somnolence), **benzodiazépines** et autres déprimeurs du SNC, **IMAO**.

Inhibiteurs du CYP3A4 (augmentation des concentrations de **buprénorphine**) : **antifongiques azolés, inhibiteurs de protéases**, etc.

Inducteurs du CYP3A4 (pas d'étude, surveillance étroite) : **phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine**, etc.

■ Buprénorphine + naloxone

SUBOXONE					
Prescription sur ordonnance sécurisée pour une durée de 28 j	7 cp. subling. 2 mg/0,5 mg	4,92	I	65 %	0,70
Délivrance fractionnée de 7 j	7 cp. subling. 8 mg/2 mg	15,31	I	65 %	2,19
Induction (I1) : 2-8 mg/j (de buprénorphine)					
Entretien : posologie fonction de la réponse clinique, avec adaptation par paliers de 2 à 8 mg					
Après stabilisation : diminution possible de la fréquence d'administration, mais sans modifier la dose prise par sem.					
Ne jamais dépasser 24 mg/j					

PROPRIÉTÉS

La **naloxone** est destinée à empêcher le mauvais usage du produit par voie IV, en précipitant le syndrome de sevrage.

Cf. **buprénorphine**.

TOXICOMANIES (3)

Signes cliniques

Le syndrome de manque aux opiacés (apparaît 6 à 8 h après la dernière prise des opiacés) associe diversement les symptômes suivants : syndrome pseudo-grippal, anxiété, puis agitation, syndrome confuso-onirique, lombalgies, hyperalgésie, douleurs diffuses à prédominance musculaire, douleurs abdominales, accélération du transit intestinal, diarrhée et parfois vomissements, tremblements, sueurs, bâillement, larmolement, rhinorrhée, augmentation de la transpiration, tachycardie, hypertension artérielle et mydriase bilatérale de valeur sémiologique importante.

Aux signes physiques, s'ajoutent des symptômes psychiques : anxiété, irritabilité, recherche compulsive de produits, troubles du sommeil, dépression.

Le délai d'apparition des **symptômes de sevrage** est variable et fonction de la demi-vie d'élimination de la substance consommée. Pour l'héroïne dont l'élimination est rapide, les symptômes apparaissent en général après 6 à 12 h, s'accroissent progressivement jusqu'au troisième jour, et régressent habituellement en moins de 8 j.

Pour les produits de substitution dont l'élimination est longue (**méthadone** ou **buprénorphine**), les symptômes sont souvent décalés dans le temps et persistent de manière plus prolongée. Il s'agit alors notamment de manifestations psychiques (anxiété, insomnie, aboulie, asthénie) qui pourraient contribuer à une reprise ultérieure de la consommation de drogue.

Traitement

L'arrêt de toute prise de toxique, la réhydratation, la renutrition, un apport polyvitaminique.

Les traitements spécifiques tentent de s'opposer à l'hyperfonctionnement adrénergique, considéré comme responsable des symptômes : la **clonidine (CATAPRESSAN)**, **antihypertenseur**, α_2 -stimulant central, efficace sur l'agitation, l'instabilité, la larmeyon, la rhinorrhée et la transpiration, a peu ou pas d'effet sur l'insomnie et les myalgies. L'administration est uniquement orale, en prises espacées de 2 à 3 h et en augmentant progressivement la dose ; la surveillance de la pression artérielle est systématique, le traitement est interrompu transitoirement lorsque la pression systolique est inférieure à 100 mmHg. Cette thérapeutique est utilisée particulièrement au début de la prise en charge hospitalière lorsque les patients sont alités.

Ex : **clonidine (CATAPRESSAN)** 1 cp. à 0,15 mg x 6/j pendant 4 à 8 j.

Les traitements symptomatiques comportent : **antalgiques**, **spasmolytiques**, **antinauséeux**, **antidiarrhéiques**, **anxiolytiques**, sédatifs et **hypnotiques**. Les produits sédatifs sont indispensables, surtout dans les premiers jours.

Les **benzodiazépines** présentent un risque propre d'induction d'une pharmacodépendance, il paraît souhaitable de limiter leur utilisation et d'éviter leur emploi chaque fois que cela est possible. L'alternative peut être l'utilisation d'un **antipsychotique** sédatif tel que l'**alimémazine (THÉRALÈNE)** ou la **cyamémazine (TERCIAN)**.

TOXICOMANIES (4)

Modalités de suivi

L'indication d'un traitement par un produit de substitution : **méthadone chlorhydrate**, **buprénorphine (SUBUTEX)** ou **buprénorphine + naloxone (SUBOXONE)** peut être posée chez un sujet toxicomane chronique, motivé, compliant, en cas d'échec ou de contre-indication au sevrage.

Un accompagnement doit toujours être proposé. Le **suivi médical** tient compte des pathologies contractées pendant la période de dépendance telles les hépatites B ou C et le VIH. Celles-ci nécessiteront un suivi et/ou des thérapeutiques adéquates. L'**accompagnement social** vise à restaurer l'inscription sociale du patient. Le **suivi éducatif** cherche par la relation, le dialogue et l'accompagnement actif, à résoudre les problèmes rencontrés dans la vie quotidienne. Le **soutien psychologique** est nécessaire tout au long de la prise en charge. La famille devrait pouvoir s'impliquer dans le processus de soins et de suivi. L'existence d'un support social étayant est l'un des facteurs favorisant l'efficacité des soins.

Toxicomanie au cannabis

Le cannabis est la drogue illicite la plus répandue au monde et peut provoquer

une « ivresse cannabique » (sensation de bien-être, désinhibition, dépersonnalisation-déréalisation, bouffée délirante) lors d'intoxications aiguës. L'usage chronique de cette substance a des conséquences psychiques (syndrome « amotivationnel ») et somatiques (céphalées, vomissements, tachycardie, hypotension artérielle orthostatique), mais n'entraîne pas de dépendance physique. Le principal risque est celui du passage à une consommation d'opiacés. Le risque relatif de développement d'une schizophrénie est de 6, sans préjuger d'une quelconque relation causale.

Aspects médico-légaux

Les soins aux toxicomanes sont régis par la loi du 31 décembre 1970 qui comprend un volet répressif (trafic et usage illicite de substances vénéneuses) et un volet médico-social qui incite le toxicomane à se sevrer, soit spontanément soit par le biais d'un signalement effectué par les services médico-sociaux à la DDASS. Enfin, l'injonction thérapeutique (obligation de soins décidée par le Procureur de la République) permet au toxicomane d'éviter une sanction pénale mais reste une disposition contestée.

CONSENSUS

- [1] Modalités de sevrage chez les toxicomanes dépendant des opiacés, *Anaes*, 1998.

SUICIDE (TENTATIVE DE) (1)

Bien que ne figurant pas dans les classifications internationales des troubles mentaux (CIM-10 et DSM-IV), le suicide et les tentatives de suicides représentent l'urgence et le risque majeur du domaine de la psychiatrie. Le passage à l'acte suicidaire (tentative de suicide ou TS) n'est jamais un geste anodin et traduit l'échec des capacités d'élaboration psychique d'un sujet face à un conflit. Motif fréquent de consultation en urgence (150 000 TS/an en France), il constitue un geste qui entraîne environ 12 000 décès/an. 95 % des TS se font par ingestion médicamenteuse (**paracétamol, benzodiazépines**), associée dans un cas sur deux à de l'alcool, et/ou par phlébotomie. 60 % des suicides aboutis sont la conséquence d'une pendoison ou de l'utilisation d'une arme à feu. Le nombre de tentatives de suicide est plus important chez les femmes, mais le taux de décès par suicide est plus important chez les hommes. Les suicides sont plus fréquents en milieu rural, et sont favorisés par un mauvais niveau socio-économique. L'importance relative du suicide est maximum vers 30 ans et à cet âge c'est la première cause de décès (20 % des décès masculins et 15 % des décès féminins).

La question principale est, en urgence, celle de l'indication d'une hospitalisation, appréciée essentiellement en évaluant le risque de récurrence suicidaire.

Facteurs de risque suicidaire

Caractéristiques générales

L'existence d'une pathologie psychiatrique aiguë, l'âge (adolescent ou sujet âgé), le sexe masculin, l'isolement familial (célibataire, veuf, rupture affective) ou social (chômage, difficultés scolaires), l'existence d'antécédents personnels et/ou familiaux de tentative d'autolyse, l'existence d'une pathologie somatique grave associée, facteurs de stress.

Caractéristiques psychopathologiques

Trouble de l'humeur, schizophrénie, trouble délirant chronique, trouble grave

de la personnalité, trouble démentiel, comorbidités : alcoolisme, toxicomanie.

Caractéristiques de l'idéation et du geste suicidaire [1]

Il est important d'évaluer :

1. Le niveau de souffrance

Désarroi ou désespoir, repli sur soi, isolement relationnel, sentiment de dévalorisation ou d'impuissance, sentiment de culpabilité.

2. Le degré d'intentionnalité

Idées envahissantes, rumination, recherche ou non d'aide, attitude par rapport à des propositions de soins, dispositions envisagées ou prises en vue d'un passage à l'acte (plan, scénario).

3. Les éléments d'impulsivité

Tension psychique, instabilité comportementale, agitation motrice, état de panique, antécédents de passage à l'acte suicidaire, de fugue ou d'actes violents.

Contexte :

- soit un geste non prémédité (trouble de la personnalité compliqué ou non d'un syndrome dépressif, recrudescence anxieuse dans le contexte d'un épisode dépressif majeur ; geste motivé par un état délirant dans un contexte de schizophrénie) ;

- soit au contraire notion de préméditation dans le cadre d'un syndrome dépressif majeur sévère (dans le cadre d'un trouble dépressif récurrent ou d'un trouble bipolaire) avec ou sans idées délirantes, épisode dépressif dans un contexte de schizophrénie.

4. Un éventuel élément précipitant

Conflit, échec, rupture, perte.

5. La présence de moyens létaux à disposition

Armes, médicaments, etc.

6. La qualité du soutien de l'entourage proche

Capacité de soutien ou inversement.

SUICIDE (TENTATIVE DE) (2)**Prise en charge du sujet suicidant en urgence**

- Évaluation de l'urgence vitale et maintien des constantes sur place et pendant le transfert aux urgences.
- Si tentative de suicide par précipitation (défenestration) : immobilisation, maintien des constantes vitales. Aux urgences : prise en charge pluridisciplinaire, scanner corps entier à la recherche des lésions osseuses et viscérales.
- Évaluation de la quantité de médicaments et/ou de toxiques absorbés.
- Recherche de toxiques et alcoolémie.
- Traitement en rapport avec le moyen utilisé pour la TS (lavage gastrique, charbon, antidotes spécifiques).
- Traitement symptomatique.
- **Avis psychiatrique systématique lorsque le sujet est conscient** : évaluation du contexte clinique, de l'intentionnalité suici-

daire, du risque de récurrence et proposition (le plus souvent) d'une hospitalisation en milieu spécialisé, au besoin sous contrainte (soins psychiatriques sans consentement effectués à la demande d'un tiers : SPDT), afin de protéger le sujet, de l'évaluer cliniquement, de mettre en route un suivi psychiatrique et/ou psychothérapeutique et d'un éventuel traitement chimiothérapeutique soit un suivi rapproché en ambulatoire par un psychiatre ou une structure psychiatrique.

- Prise en charge de l'entourage [1].
- Prévention de récurrence : limiter l'accès au moyen de suicide, prise en charge des suicidants, amélioration de la connaissance épidémiologique, prise en charge des populations à risque, accompagnement des patients hospitalisés et sortant d'une hospitalisation en psychiatrie, surtout dans un contexte de prise en charge d'une crise suicidaire.

CONSENSUS

[1] Effets et conséquences du suicide sur l'entourage, FFP, 2010.

DOULEUR EN RHUMATOLOGIE (1)

Les affections qui relèvent de la rhumatologie se caractérisent essentiellement par 2 types de symptômes : la douleur et l'atteinte de la fonction articulaire, dont la combinaison aboutit à une impotence fonctionnelle plus ou moins importante. La prise en charge des patients est différente selon l'expression de la symptomatologie, soit aiguë, soit chronique.

Douleur aiguë

Douleur articulaire aiguë

La douleur de l'accès goutteux, ou de la poussée de bursite calcaire, se caractérise par son caractère explosif, l'intensité particulière de la douleur et de l'impotence. L'inflammation y est extrême et c'est là que le traitement anti-inflammatoire est le plus brillant sur la sédation de la douleur, le plus rapide, qu'il s'agisse de la **colchicine**, d'un **AINS** ou d'une courte corticothérapie. Les **antalgiques** ne sont qu'un simple appoint thérapeutique.

Douleur rachidienne aiguë du lumbago

Caractéristique par son intensité et par l'impotence qu'elle entraîne, c'est une douleur « mécanique » dont la durée sera en général inférieure à 1 sem.

Le repos, les **antalgiques**, les **myorelaxants** ont souvent autant d'effet qu'un **AINS**, sans en avoir les dangers potentiels.

Névralgies d'origine disco-rachidienne

L'inflammation existe, mais la douleur y est parfois l'élément prédominant à prendre en compte, dont la durée moyenne est connue.

Excruciante ou lancinante, la douleur subit des recrudescences « mécaniques » liées aux mouvements dans la sciatique, des recrudescences « inflammatoires » nocturnes au début des cruralgies et de nombreuses névralgies cervico-brachiales.

Le traitement doit être adapté à l'intensité des symptômes, à leur horaire : prescription de l'**antalgique** le plus puissant au moment où la douleur est ou risque d'être la plus forte ; c'est la recrudescence nocturne qui conduit à prescrire un anti-inflammatoire puissant (corticothérapie orale) dans les névralgies hyperalgiques. Le traitement doit aussi être adapté dans le temps en fonction du temps d'évolution de la névralgie : c'est la durée prolongée de certaines sciatiques, plus souvent que l'existence d'un déficit neurologique, qui conduit à envisager un geste thérapeutique chirurgical sur le disque.

Délai moyen et taux de guérison des névralgies

DÉLAI DE GUÉRISON	SCIATIQUE	CRURALGIE	NÉVRALGIE CERVICO-BRACHIALE
6 sem.	50 %	55 %	50 %
8 sem.			80 %
12 sem.	70 %	85 %	
Délai plus long	95 %	97 % ou plus	Près de 100 %
Nécessité d'opérer	5 %	Très rarement	Exceptionnellement

Ostéalgies

La douleur de la fracture de contrainte est localisée, « mécanique », et peut s'accompagner de signes inflammatoires locaux. Son traitement est « mécanique » : immobilisation jusqu'à consolidation dans des délais habituellement connus.

La douleur du tassement vertébral ostéoporotique est celle d'une fracture, liée au mouvement, à la toux, etc. La consolidation se fait en 6 à 8 sem., l'impotence douloureuse dépasse rarement 3 sem. Le repos relatif, les **antalgiques** usuels suffisent presque toujours.

ANTALGIQUES USUELS (1) – ASPIRINE, SALICYLÉS (1)

■ Acide acétylsalicylique et assimilés

ASPÉGIC					
Douleurs d'intensité légère à modérée : 3 g/j max Affections rhumatismales : 3 à 6 g/j 4 h min entre les prises Ne pas dépasser 1 g par administration Dose réduite chez le sujet âgé	20 sach. 500 mg	1,84		65 %	0,09
	20 sach. 1 g	3,35		65 %	0,17
	30 sach. 1 g			NR	
ASPÉGIC INJECTABLE Voie parentérale : IM profonde, IV ou en perf.	6 fl. pdre + sol. 500 mg	4,92		65 %	0,82
	6 fl. pdre + sol. 1 g	8,28		65 %	1,38
ASPIRINE UPSA					
Idem ASPÉGIC	20 cp. séc. efferv. 500 mg	2,77		65 %	0,14
ASPRO					
Idem ASPÉGIC	20 cp. 500 mg			NR	
ASPIRINE PH8					
Idem ASPÉGIC	20 cp. gastro-résist. 0,5 g 50 cp. gastro-résist. 0,5 g			NR NR	
ASPIRINE PROTECT					
Idem ASPÉGIC	30 cp. gastro-résist. 100 mg	1,86		65 %	0,06
	50 cp. gastro-résist. 100 mg	HOP			
	30 cp. gastro-résist. 300 mg	1,86		65 %	0,06

DOULEUR EN RHUMATOLOGIE (2)

Douleur chronique

D'intensité en général subaiguë ou modérée, son évolution, prolongée sur des mois ou des années, se fait souvent sur **un mode cyclique, avec des ondes évolutives**. Elle nécessite pour être correctement combattue de prendre en considération :

- son **intensité** ;
- l'**impotence qui peut l'accompagner** ;
- son **évolution** dans le temps ; on ne traitera pas de la même façon le fond douloureux permanent d'une gonarthrose et la poussée congestive qui en émaille souvent l'évolution ;
- son **horaire** et ses facteurs d'aggravation.

La raideur matinale douloureuse des grands rhumatismes inflammatoires chroniques doit être combattue par la prescription d'un anti-inflammatoire à une heure telle qu'il ait son maximum d'efficacité à ce moment.

Les douleurs de démarrage, la limitation douloureuse de la marche des arthroses de la hanche et du genou, pourront bénéficier de la prescription ponctuelle d'un **antalgique** avant une sortie pour la faciliter.

Façon dont le patient vit (avec) sa douleur

Il nous semble intéressant de donner ici l'exemple des lombalgies chroniques au cours desquelles plusieurs travaux ont confirmé l'importance des formes avec troubles psychopathologiques ou psychiatriques associés aux facteurs organiques : près de 40 % des cas de lombalgies.

L'analyse de ces formes permet de noter la fréquence des signes de dépression confirmée et de critères d'anxiété. Ces signes peuvent être la cause principale de

la pérennisation des symptômes ; ne pas en tenir compte, dès le premier contact avec le patient, exposerait à des échecs thérapeutiques, sans parler de la surconsommation de prescriptions et d'actes médicaux, voire chirurgicaux.

Douleurs neuropathiques périphériques

Il est schématiquement possible, avec une optique neurologique, de distinguer les douleurs en :

- douleurs neuropathiques, liées à un dysfonctionnement du système nerveux, elles-mêmes d'origine centrale ou d'origine périphérique (DNP) ;
- douleurs nociceptives, dues à des lésions de tissus non nerveux ; aiguës ou chroniques, elles affectent : articulations, muscles, os, etc.

Toutefois, en pratique courante, les deux mécanismes sont fréquemment intriqués : douleurs mixtes.

Les douleurs neuropathiques périphériques sont fréquentes en rhumatologie. L'atteinte du système nerveux périphérique est responsable, quand elle se prolonge, d'une perturbation du système nerveux central, ce qui a des applications thérapeutiques. Il en est ainsi au cours des formes prolongées de radiculalgies (sciatique, cruralgie, névralgie cervico-brachiale), de syndromes canalaire, de neuropathies au cours de vascularites, du diabète, ou d'origine iatrogène ; voire au cours d'un syndrome douloureux complexe régional (algodystrophie réflexe).

► Diagnostic

Pour apprécier et reconnaître une DNP, il est possible d'utiliser le questionnaire DN4 (cf. *infra*), établi par la Société française de rhumatologie.

ANTALGIQUES USUELS (2) – ASPIRINE, SALICYLÉS (2) – PHARMACOLOGIE**PROPRIÉTÉS**

Antalgique périphérique, antipyrétique, anti-inflammatoire à dose élevée.

Antiagrégant plaquettaire.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou d'états fébriles. Affections rhumatismales.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie avérée à l'**aspirine** et aux **AINS**.

Ulcère gastroduodénal évolutif.

Toute maladie hémorragique et si risque hémorragique.

Interactions médicamenteuses : autres **AINS**, anticoagulants oraux, si ≥ 3 g/j, **méthotrexate** à dose ≥ 15 mg/sem., etc.

Grossesse : contre-indiqués à partir du 6^e mois ; avant, uniquement si nécessaire et en traitement ponctuel.

Allaitement : déconseillés.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce sont celles des **AINS**, plus antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'hémorragie digestive, d'asthme ; insuffisance rénale, métrorragies ou ménorragies, dispositif intra-utérin.

Compte tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire, rapide et durable, prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical, même mineur.

EFFETS INDÉSIRABLES

Sur le système nerveux central : bourdonnements d'oreille, baisse de l'acuité auditive, céphalées (surdosage).

Gastro-intestinaux : ulcère, hémorragies patentes ou occultes ; douleurs abdominales.

Hématologiques : syndromes hémorragiques

avec augmentation du TS, persistant 4 à 8 j après l'arrêt de l'**aspirine**.

Réaction d'hypersensibilité : œdème de Quincke, urticaire, asthme, anaphylaxie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

– Autres **AINS** : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique ; association déconseillée.

– **Anticoagulants oraux** : augmentation du risque hémorragique. **Salicylés** à faible dose : surveillance du TS ; à fortes doses : contre-indication.

– **Héparines** : augmentation du risque hémorragique ; association déconseillée.

– **Antidiabétiques** hypoglycémiant : majoration du risque hypoglycémiant.

– **Glucocorticoïdes** : diminution de la salicylémie en cours de traitement, majoration à l'arrêt du **corticoïde**.

– **Diurétiques** : précautions d'emploi si fortes doses de **salicylés** (hydratation, fonction rénale).

– **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion** : précautions d'emploi si fortes doses de **salicylés** (hydratation, fonction rénale). Réduction de l'effet antihypertenseur.

– **Méthotrexate** : contre-indiqué si dose > 15 mg/sem. ; au-dessous, surveillance hebdomadaire de l'hémogramme, accrue chez le sujet âgé et si fonction rénale altérée.

– **Uricosuriques** (**benzbromarone**, **probénécide**) : diminution de l'effet uricosurique ; association déconseillée.

– **Interféron alpha** : risque d'inhibition de l'action de l'interféron ; association déconseillée.

– **Topiques gastro-intestinaux** : augmentation de l'excrétion rénale des salicylés ; à prendre en compte.

– **Dispositif intra-utérin** : risque de moindre efficacité, controversé, à prendre en compte.

DOULEUR EN RHUMATOLOGIE (3)

Questionnaire DN4

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure		
2. Sensation de froid douloureux		
3. Décharges électriques		

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements		
5. Picotements		
6. Engourdissements		
7. Démangeaisons		

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact		
9. Hypoesthésie à la piqure		

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement		

OUI = 1 point**NON = 0 point****Score du patient : /10**Si le score du patient est ≥ 4 , il est probable que la douleur ait une composante neuropathique.► **Conséquences thérapeutiques**

Lorsque les douleurs ne sont pas contrôlées par les thérapeutiques usuelles (**antalgiques, AINS**), ou qu'elles leur échappent, il est alors possible de s'adresser aux médications recommandées dans les DNP.

- **antalgiques opiacés (tramadol)** ;
- **antiépileptiques (carbamazépine : TEGRETOL, prégabaline : LYRICA)** ;
- **antidépresseurs** (imipraniques : **ANAFRANIL, TOFRANIL** ; l'efficacité des **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine** est moindre) ;
- ou méthodes non médicamenteuses (stimulation électrique cutanée par exemple, etc.).

Douleur chronique et morphiniques

L'objectif de la prescription de **morphiniques** au long cours est seulement de réduire l'intensité de la douleur.

Cette prescription est **exceptionnelle en rhumatologie**, et doit suivre un certain nombre de règles.

La cause de la douleur doit être bien identifiée, et les douleurs mal définies, sans support organique prouvé ou avec facteurs psychologiques prédominants doivent être exclues.

Les autres **antalgiques** de niveau I et II doivent avoir été inefficaces auparavant.

Un antécédent de toxicomanie doit avoir été écarté.

Un seul médecin doit être responsable du traitement, tant pour la prescription initiale que pour le suivi.

Le produit choisi doit être administré en continu, avec renforcement en période d'activité ou de douleur. La posologie sera progressivement adaptée, et en cas de non-réponse à l'augmentation des doses, la prescription sera arrêtée.

Le suivi doit être très régulier, tous les 28 j, et l'efficacité et la tolérance analysées attentivement.

ANTALGIQUES USUELS (3) – PARACÉTAMOL (1)

■ Paracétamol

CLARADOL					
Idem DAFALGAN	16 cp. efferv. 500 mg	1,12		65 %	0,07
	16 cp. séc. 500 mg	1,08		65 %	0,07
DAFALGAN					
Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles Selon les symptômes : 1 à 3 g/j, jusqu'à 4 g/j si nécessaire 4 h min d'intervalle entre les prises	16 cp. efferv. séc. 500 mg	1,12		65 %	0,07
	100 cp. 500 mg	HOP			
	16 gél. 500 mg	1,12		65 %	
	100 gél. 500 mg	HOP			
	10 sup. 600 mg	1,41		65 %	0,14
	8 cp. séc. 1 g	1,12		65 %	0,14
	40 cp. 1 g	HOP			
	100 cp. 1 g	HOP			
DOLIPRANE					
Idem DAFALGAN	16 cp. 500 mg	1,12		65 %	0,07
	12 sach. 500 mg	1,12		65 %	0,09
	16 cp. efferv. 500 mg	1,12		65 %	0,07
	16 gél. 500 mg	1,12		65 %	0,07
	8 sup. 1 g	1,41		65 %	0,18
	8 cp. 1 g	1,12		65 %	0,14
	8 cp. efferv. séc. 1 g	1,12		65 %	0,14
	8 sach. 1 g	1,12		65 %	0,14
	8 gél. 1 g	1,12		65 %	0,14
	100 cp. 1000 mg	HOP			
EFFERALGAN et EFFERALGANMED					
Idem DAFALGAN	16 cp., cp. eff. séc. ou cp. orodisp. 500 mg	1,12		65 %	0,07
	8 cp. efferv. 1 g	1,12		65 %	0,14
	10 sach. glé. 250 mg vanille-fraise			NR	
	16 sach. glé 500 mg vanille-fraise			NR	
	8 sach. glé. 1 g capuccino			NR	
DOLKO					
Idem DAFALGAN	12 sach. 500 mg	1,12		65 %	0,09
	16 cp. séc. 500 mg	1,12		65 %	0,07
	8 cp. 1 g	1,12		65 %	0,14
PARALYOC					
Idem DAFALGAN	10 cp. à sucer 250 mg	1,37		65 %	0,14
	16 cp. à sucer 500 mg	1,99		65 %	0,12
PERFALGAN					
Traitement de courte durée des douleurs d'intensité modérée, en particulier en postopératoire, et traitement de courte durée de la fièvre, lorsque la voie IV est cliniquement justifiée par l'urgence A. et adolescent > 50 kg : 1 g jusqu'à 4 fois/j Respecter un intervalle d'au moins 4 h entre 2 administrations Éviter la voie centrale	12 fl. 100 mL 10 mg/mL	HOP			

DOULEUR EN RHUMATOLOGIE (4)

Traitement

Il comporte 3 volets :

- le traitement étiologique lorsqu'il existe ;
- le traitement symptomatique, toujours nécessaire, qui repose sur le repos articulaire, les médicaments antalgiques et anti-inflammatoires principalement ;
- la prise en compte du contexte : personnel (vécu de la douleur ; antécédents et contre-indications thérapeutiques), social et familial, professionnel.

Le traitement de la douleur doit tenir compte des modalités évolutives et de l'histoire naturelle des affections lorsqu'elle est connue.

Classification de la douleur

Il existe plusieurs classifications possibles.

Celle préconisée par l'OMS pour les **douleurs chroniques cancéreuses**, comporte 3 niveaux successifs. Ils correspondent :

- pour le **niveau I** à des douleurs légères à modérées ;
- pour le **niveau II** (II a et II b) à des douleurs modérées à sévères et/ou à l'échec des **antalgiques** utilisés pour le niveau I ;
- pour le **niveau III**, à des douleurs intenses et/ou à l'échec des **antalgiques** utilisés pour le niveau II.

Cette classification peut servir de référence en pathologie rhumatologique, mais elle doit en pratique être adaptée à chaque cas particulier.
Il faut faire attention aux confusions possibles entre *liste* et *niveau*.

Classification des médicaments

► Selon les modalités de prescription

La législation française classe les médicaments selon les modalités de prescription. Les **antalgiques** participent à cette classification. Certains, dont le **paracétamol**, ne figurent sur aucune liste ; leur vente est libre, mais le conditionnement en est généralement réduit. Pour les autres ils figurent sur les listes suivantes.

Liste I

Prescription sur simple ordonnance, non renouvelable, sauf en cas de mention expresse contraire. La délivrance se fait pour 30 j au maximum, sur présentation de l'ordonnance.

Liste II

Prescription sur simple ordonnance, renouvelable sur présentation de l'ordonnance, sauf en cas de mention expresse contraire. La délivrance se fait par fraction de 30 j, et l'ordonnance doit dater de moins de 3 mois.

Liste des stupéfiants (voir ci-après)

► Selon la composition pharmacologique

Les **antalgiques** peuvent être classés selon leur composition pharmacologique.

Antalgiques non morphiniques

Ce sont ceux que l'on peut qualifier d'usuels : **paracétamol**, **salicylés**, **analgésiques** de la famille des **anti-inflammatoires non stéroïdiens** ; ils font partie des **antalgiques** de niveau I. Signalons les **antalgiques purs** : **floctafénine** (**IDARAC**, par voie orale), **néfopam** (**ACUPAN**, par voie IM), beaucoup moins utilisés en pratique rhumatologique.

Antalgiques opioïdes faibles

Ils ne donnent lieu, pour un usage normal, ni à accoutumance ni à assuétude : **codéine**, et sont généralement prescrits en association avec le **paracétamol**. Fréquemment utilisés en rhumatologie, ils font partie des **antalgiques de niveau II a** et sont, ou non, inscrits sur la liste I ou la liste II.

Parmi les **antalgiques de niveau II b**, on trouve des produits qui ne peuvent être délivrés qu'après prescription sur ordonnance sécurisée (**TEMGÉSIC**), et d'autres qui peuvent être délivrés sur ordonnance simple (**tramadol**).

Opiacés majeurs

Ce sont les alcaloïdes naturels de l'opium et les dérivés semi-synthétiques de l'opium, les analgésiques de synthèse « majeurs », dont la prescription est réglementée (ordonnance sécurisée, règle des 7 j, des 14 j ou des 28 j). Ils font partie des **antalgiques de niveau III**.

**ANTALGIQUES USUELS (4) – PARACÉTAMOL (2) –
PHARMACOLOGIE****PROPRIÉTÉS**

Antalgique périphérique et antipyrétique.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie au **paracétamol**.

Insuffisance hépatocellulaire.

Grossesse et **allaitement** : autorisé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas d'insuffisance rénale sévère, les prises doivent être espacées de 8 h.

En cas de régime désodé, tenir compte de l'apport de sel dans les comprimés effervescents (environ 400 mg de Na/cp.).

En cas de régime hypoglucidique, tenir compte de la présence de saccharose dans certains sachets de poudre.

PERFALGAN : éviter la voie centrale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Rares cas d'accidents allergiques : rashes cutanés avec érythème ou urticaire, nécessitant l'arrêt du traitement.

Rares cas d'anomalies biologiques hépatiques, hépatites exceptionnelles (surdosage).

Exceptionnels cas de thrombopénie.

Non liés au **paracétamol**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La prise de **paracétamol** peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique et le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase.

DOULEUR EN RHUMATOLOGIE (5)

Modalités de prescription

Quelle que soit l'affection justifiant la prescription, et indépendamment des contre-indications spécifiques à chaque produit et des précautions rendues nécessaires par le patient et ses antécédents, un certain nombre de modalités se retrouvent ; en particulier une *hiérarchie d'utilisation* peut être suivie, de la douleur la plus modeste à la douleur la plus intense.

► *Antalgiques simples, aspirine et paracétamol*

Il est préférable de commencer par eux :

- sous l'une quelconque de leurs formes commerciales et galéniques orales, et de préférence aux repas ;
- en choisissant celle dont le patient a fait l'expérience préalable ou dont il pense (objectivement ou subjectivement) qu'elle lui donne de meilleurs résultats ;
- en privilégiant éventuellement certaines formes, comme par exemple, une **aspirine** à délitement intestinal (**ASPIRINE PH8** 500 mg, **ASPIRINE PROTECT** 300 mg) pour bénéficier d'une action maximale décalée de quelques heures après la prise ;
- en associant éventuellement **aspirine** et **paracétamol**.

Pour le **paracétamol** 500 mg (cp. ou gél.) nous suggérons le mode de prescription suivant :

- pour une poussée arthrosique « simple » : 1 cp. ou gél. toutes les 4 h (vers 8 h, vers 12 h, vers 16 h, vers 20 h) plus 1 ou 2 prises/j à la demande, si nécessaire ; pendant 1 à 3 sem. ou jusqu'à la fin de la poussée ;
- en dehors des poussées, 1 cp. ou gél. 1/2h avant une activité plus importante, et 1 cp. ou gél. après, si nécessaire.

► *Associations d'antalgiques et antalgiques de niveau II*

Lorsque la douleur est insuffisamment calmée par ces médicaments ou lorsque d'emblée on pense qu'elles ne suffiraient pas, il est légitime d'y associer, ou de prescrire exclusivement, une **association d'antalgiques** ou un **antalgique** de niveau II, à base de dérivés **opioïdes** faibles.

Ex : **codéine** + **paracétamol** (**CODOLIPRANE**, **LINDILANE**, **DAFALGAN CODÉINE**).

Ou **caféine** + **paracétamol** (**CLARADOL 500 CAFÉINE**, **LAMALINE** [+ opium]).

Ou **tramadol** + **paracétamol** (**IXPRIM**, **ZALDIAR**), etc.

La prescription de médicaments à base de **tramadol** ne devrait que rarement être faite d'emblée, en particulier chez le sujet âgé en raison de certains effets indésirables (sommolence, vertiges, avec leur risque de chute).

► *Dérivés des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*

Entre les deux catégories précédentes nous isolons les analgésiques dérivés des **AINS**, qui sont, ou non, sur la liste II, selon le conditionnement.

- Soit dérivés de l'**ibuprofène** : **ADVIL**, ou **NUREFLEX**, ou **NUROFEN**.
- Soit dérivés du **kétoprofène** : **TOPREC**, etc.

Il ne faut pas les associer aux **AINS** pour ne pas potentialiser le risque gastroduodénal iatrogène, et il faut le dire expressément au patient.

Ces médicaments sont généralement prescrites pour une durée limitée, quelques jours à quelques semaines, mais parfois pour une durée très prolongée. Leurs effets secondaires éventuels doivent de ce fait être pris en considération lors de la prescription, qui doit rester particulière à un patient donné.

ASSOCIATIONS D'ANTALGIQUES (1) – TRAMADOL + PARACÉTAMOL

■ Tramadol + paracétamol

ZALDIAR					
Traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses 2 cp. par prise avec 6 h min. d'intervalle entre les prises. Max 8 cp./j	20 cp. pell. 37,5 mg/ 325 mg	4,08	I	65 %	0,20
	60 cp. pell. 37,5 mg/ 325 mg	HOP	I		
IXPRIM					
Idem ZALDIAR	20 cp. pell. 37,5 mg/ 325 mg	4,08	I	65 %	0,20
	20 cp. efferv. 37,5 mg/ 325 mg	4,08	I	65 %	0,20

PROPRIÉTÉS

Antalgique de palier II, qui permet d'agir sur 3 niveaux de la douleur : en périphérie par le **paracétamol**, sur les récepteurs opioïdes centraux et les récepteurs monoaminergiques par le **tramadol**.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs intenses à modérées ne répondant pas aux antalgiques périphériques utilisés seuls. Réservé à l'adulte.

Dans la douleur d'origine dentaire, il est apparu que cette association a une efficacité supérieure à celle de chacun des composants pris isolément ; la tolérance semble également meilleure que celle du **tramadol**, utilisé seul.

CONTRE-INDICATIONS

Celles du **tramadol**, surtout, et celles du **paracétamol**.
Insuffisance rénale sévère.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Celles du **tramadol**, surtout, et celles du **paracétamol**.

Chez le sujet âgé de plus de 75 ans, il est recommandé d'espacer les prises de 9 h.

En cas d'insuffisance rénale modérée (clairance entre 10 et 30 mL/min) : augmenter de 2 fois l'intervalle entre les prises, soit toutes les 12 h.

Dans les douleurs chroniques s'assurer, le cas échéant avec des pauses thérapeutiques, que la poursuite du traitement est nécessaire.

EFFETS INDÉSIRABLES

Ceux du **tramadol**, surtout, et ceux du **paracétamol**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Celles du **tramadol**, surtout, et celles du **paracétamol**.

DOULEUR EN RHUMATOLOGIE (6)► *Opiacés majeurs [1]*

Ils ont en rhumatologie, hormis en cas de métastases osseuses de cancers, **des indications relativement limitées et brèves** :

– *jamais* dans les rhumatismes abarticulaires ;

– *presque jamais* dans les formes hyperalgiques des rhumatismes inflammatoires chroniques, dans les formes rebelles et inopérables de l'arthrose, et après avis préalable d'une consultation multidisciplinaire de la douleur ;

– *parfois* au cours des névralgies aiguës : dans certaines formes réellement hyperal-

giques de sciatique, dans les cruralgies et les névralgies cervico-brachiales, à l'acmé de la douleur, dans les premières semaines de leur évolution. Cette prescription est donc *a priori* limitée dans le temps et ne doit pas être négligée. Le choix du produit étant affaire d'habitude du prescripteur et de la tolérance éventuelle du patient. Il faut aussi tenir compte du risque de syndrome de sevrage.

La prescription de **morphiniques** au long cours, dont l'objectif est seulement de réduire l'intensité de la douleur, est exceptionnelle en rhumatologie, et doit suivre un certain nombre de règles (*cf. supra*).

CONSENSUS

[1] Mise au point du bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses, *Afssaps*, 2004.

ASSOCIATIONS D'ANTALGIQUES (2) – CODÉINE + PARACÉTAMOL

■ Codéine + paracétamol

CODOLIPRANE					
1 à 2 cp./prise avec 4h minimum entre les prises. Max 6 cp./j Sujet âgé : posologie divisée par 2	16 cp. séc. 20 mg/ 400 mg	1,71	I	65 %	0,11
	16 cp. efferv. 30 mg/ 500 mg	1,71		65 %	0,11
DAFALGAN CODÉINE					
Idem CODOLIPRANE	16 cp. pell. 30 mg/ 500 mg	1,71	I	65 %	0,11
	16 cp. efferv. séc. 30 mg/ 500 mg	1,71	I	65 %	0,11
LINDILANE					
Idem CODOLIPRANE	16 cp. 25 mg/400 mg	1,71	I	65 %	0,11
CLARADOL CODÉINÉ					
Idem CODOLIPRANE	16 cp. séc. 20 mg/ 500 mg	1,71	I	65 %	0,11
ALGISÉDAL					
Idem CODOLIPRANE	16 cp. 25 mg/400 mg	1,71	I	65 %	0,11
KLIPAL CODÉINE					
Idem CODOLIPRANE	16 cp. 300 mg/25 mg	1,59	I	65 %	0,10
	12 cp. 600 mg/50 mg	1,71		65 %	0,14
	100 cp. 600 mg/50 mg	HOP			

PROPRIÉTÉS

Association d'antalgiques périphérique et central, dont l'effet est potentialisé ; antipyrétique.

INDICATIONS

Douleurs modérées ou intenses ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques.

CONTRE-INDICATIONS

Celles du **paracétamol** + celles de la **codéine** :
 – insuffisance respiratoire ;
 – hypersensibilité à la **codéine** ;
 – enfant < 15 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Celles du **paracétamol** + celles de la **codéine** :
 – absorption d'alcool déconseillée ;

– sportifs : risque de réaction positive des tests de contrôle antidopage ;
 – prudence en cas de conduite et d'utilisation de machines.

Grossesse : éviter pendant le 1^{er} trimestre.

Allaitement : éviter.

EFFETS INDÉSIRABLES

Ceux du **paracétamol** + ceux de la **codéine** :

– états vertigineux, somnolence ;
 – constipation ;
 – nausées, vomissements ;
 – bronchospasme, dépression respiratoire ;
 – réactions cutanées allergiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Celles du **paracétamol** surtout.

ASSOCIATIONS D'ANTALGIQUES (3) – AVEC CAFÉINE ET AUTRES (1)

■ Paracétamol + caféine

CLARADOL 500 CAFÉINE					
Idem DAFALGAN	16 cp. efferv. séc. 500 mg/50 mg	1,49	I	65 %	0,09
	16 cp. quadriséc. 500 mg/50 mg	1,41	I	65 %	0,09

PROPRIÉTÉS

Caféine : stimulant central, potentialisant l'effet antalgique du **paracétamol**.

INDICATIONS

Traitement symptomatique d'affections douloureuses et/ou fébriles.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie au **paracétamol**.
Insuffisance hépatocellulaire.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Celles du **paracétamol**.
Tenir compte de la teneur en sodium des

comprimés effervescents (environ 400 mg de Na/cp.).

Sportifs : risque de réaction positive aux tests de contrôle antidopage en cas d'absorption simultanée de thé, café.

EFFETS INDÉSIRABLES

Ceux du **paracétamol** + ceux de la **caféine** : possibilité d'excitation, insomnie, palpitations.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Celles du **paracétamol** (dosage de l'acide urique), et celles de la **caféine** : interaction avec **ciprofloxacine** et **norfloxacine** (risque de surdosage en **caféine**).

ASSOCIATIONS D'ANTALGIQUES (4) – AVEC CAFÉINE ET AUTRES (2)

■ Acide acétylsalicylique + paracétamol + opium + codéine + belladone

SÉDASPIR					
1 à 2 cp. x 1 à 3 /j ; ne pas dépasser 6 cp./j	20 cp. 500 mg ac. acétylsalicylique + 50 mg caféine + 20 mg codéine		I	NR	
PRONTALGINE					
Idem SÉDASPIR	18 cp. 400 mg ac. acétylsalicylique + 50 mg caféine + 20 mg codéine		I	NR	
LAMALINE					
3 à 5 gél./j (ne pas dépasser 2 gél. par prise, ni 10 gél./j)	16 gél. 500 mg paracétamol + 15 mg opium + 30 mg caféine	1,49	II	65 %	0,09
1 sup. x 1 à 3 /j (les prises doivent être espacées d'au moins 4 h)	10 sup. 300 mg paracétamol + 10 mg opium + 50 mg caféine	2,58	II	65 %	0,26

PROPRIÉTÉS**Paracétamol** : analgésique périphérique.**Opium** et **codéine** : analgésique central.**Belladone** : antispasmodique.**Caféine** : stimulant central.**INDICATIONS**

Traitement symptomatique d'affections douloureuses.

CONTRE-INDICATIONS**Grossesse** et **allaitement** : contre-indiqué (**belladone**, **opium**).Celles du **paracétamol** plus : adénome prostatique avec rétention urinaire, risque de glaucome avec fermeture de l'angle.**PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Réduire les doses chez le sujet âgé et chez l'insuffisant respiratoire chronique.

Sportifs : risque de réaction positive des tests de contrôle antidopage.

Conduite et utilisation de machines.

EFFETS INDÉSIRABLESCeux du **paracétamol**, plus ceux :– liés à la **belladone** : sécheresse de la bouche, trouble de l'accommodation, tachycardie ;– liés à l'**opium** : majoration d'une tendance à la constipation ;– liés à la **caféine** : possibilité d'excitation, insomnie, palpitations.**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**Liées à la **morphine** : association d'alcool déconseillée. Prendre en compte les associations avec d'autres déprimeurs du système nerveux central et d'autres **morphiniques**.Liées à la **caféine** : interaction avec **ciprofloxacin** et **norfloxacin** (risque de surdosage en caféine).

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS À VISÉE ANTALGIQUE (1)■ **Ibuprofène**

ADVIL					
Antalgique : 1 à 2 cp./prise avec 6 h d'intervalle min. entre les prises. Ne pas dépasser 6 cp./j	20 cp. 200 mg 30 cp. 200 mg			NR NR	
Antalgique : 1 cp./prise avec 6h d'intervalle min. entre chaque prise Ne pas dépasser 3 cp./j	20 cp. 400 mg	1,84		65 %	0,09
NUREFLEX					
Idem ADVIL 200 mg	30 cp. 200 mg	1,27		65 %	0,04
2 géf. x 2/j	30 géf. LP 300 mg	3,27	II	65 %	0,11
Idem ADVIL 400 mg	20 cp. 400 mg	2,14	II	65 %	0,11
BRUFEN					
Idem ADVIL 400 mg	30 cp. 400 mg	2,46	II	65 %	0,08
SPIFEN					
Idem ADVIL 200 mg	30 cp. 200 mg	1,63		65 %	0,05
Idem ADVIL 400 mg	20 cp. 400 mg	2,14	II	65 %	0,11
Idem ADVIL 400 mg	20 sach. 400 mg	2,48	II	65 %	0,12
INTRALGIS					
Idem ADVIL 200 mg	20 cp. efferv. 200 mg 30 cp. 200 mg			NR NR	
NUROFENFLASH					
Idem ADVIL 200 mg	12 cp. 200 mg			NR	
Idem ADVIL 400 mg	12 cp. 400 mg			NR	
NUROFENCAPS					
Idem ADVIL 400 mg	10 caps. 400 mg			NR	
NUROFENTABS					
Idem ADVIL 200 mg	12 cp. orodisp. 200 mg			NR	
SPEDIFEN					
Idem ADVIL 200 mg	20 cp. 200 mg			NR	
Idem ADVIL 400 mg	12 cp. 400 mg			NR	
Idem ADVIL 400 mg	12 sach. 400 mg			NR	
UPFEN					
Idem ADVIL 200 mg	20 cp. 200 mg			NR	

■ **Naproxène**

ALEVETABS					
1 à 2 cp./prise avec 8 h d'intervalle min. entre les prises Ne pas dépasser 3 cp./j	24 cp. 220 mg	2,25	II	65 %	0,09

**ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS À VISÉE ANTALGIQUE (2)
– PHARMACOLOGIE (1)****PRESCRIPTION**

Certains **anti-inflammatoires non stéroïdiens** sont commercialisés à faible dose, prescrits à titre antalgique.

Il s'agit de produits qui sont, ou non, sur la liste II, selon le conditionnement.

Ces médicaments sont généralement prescrits pour une durée limitée, quelques jours à quelques semaines, mais parfois pour une durée très prolongée.

Certains peuvent être vendus sans ordonnance, et être ainsi à l'origine d'autoprescription, source possible de complications, en particulier gastro-duodénales, s'ils sont associés à un autre anti-inflammatoire.

Leurs effets secondaires éventuels doivent de ce fait être pris en considération lors de la prescription, qui doit toujours rester particulière à un patient donné.

PROPRIÉTÉS

Anti-inflammatoire non stéroïdien, antalgique, antipyrétique.

POSOLOGIE

La dose initiale est de 200 à 400 mg, soit 1 à 2 cp. ou gél. à 200 mg, puis si nécessaire la prise est renouvelée toutes les 6 h, sans dépasser 1 200 mg/j, soit 6 cp. ou gél. à 200 mg/j.

INDICATIONS

Elles sont limitées au traitement symptomatique des douleurs d'intensité moyenne à modérée et/ou des états fébriles.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : contre-indication à partir du 6^e mois. À éviter avant.

Allaitement : prescription à éviter.

Réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).

Allergie avérée à l'**ibuprofène** et aux substances d'activité proche (autres **anti-inflammatoires non stéroïdiens**) : la survenue de crise d'asthme a été observée chez certains sujets, notamment allergiques à l'**aspirine**.

Ulcère gastro-duodénal en évolution.

Insuffisance hépatocellulaire sévère.

Insuffisance rénale sévère.

Lupus érythémateux disséminé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En raison de la possibilité de manifestations gastro-intestinales graves, notamment chez les malades soumis à un traitement anticoagulant, il convient de surveiller particulièrement l'apparition d'une symptomatologie digestive. En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre le traitement.

L'**ibuprofène** doit être utilisé avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastro-duodénal, hernie hiatale, hémorragies digestives).

En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, cirrhotiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie, particulièrement chez les sujets âgés.

En cas de troubles de la vue, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.

Au cours des traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la numération sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur l'apparition possible d'étourdissements attachés à l'emploi de ce médicament.

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS À VISÉE ANTALGIQUE (3) – PHARMACOLOGIE (2)

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets gastro-intestinaux

Des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, troubles du transit, dyspepsies, hémorragies occultes ou non, ont été habituellement rapportés.

Réactions d'hypersensibilité

- Réactions dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème.
- Réactions respiratoires : la survenue de crise d'asthme peut être observée chez certains sujets, notamment allergiques à l'**aspirine** et aux **anti-inflammatoires non stéroïdiens**.

Effets sur le système nerveux central

- L'**ibuprofène** peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.

Autres effets

- Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés.
- Oligurie, insuffisance rénale.
- La découverte d'une méningite aseptique à l'**ibuprofène** doit faire rechercher un lupus ou une connectivite.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées :

- hépatiques : augmentation transitoire des transaminases ;
- hématologiques : agranulocytose, anémie hémolytique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations déconseillées

- Autres **AINS** (y compris les salicylés à fortes doses) : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif par synergie additive.
- Anticoagulants oraux, **héparine** par voie parentérale et **ticlopidine** : augmentation du

risque hémorragique par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale.

- Dispositif intra-utérin : possibilité de diminution d'efficacité.

– **Méthotrexate** (par extrapolation à partir d'autres **AINS**) : augmentation de toxicité hématologique, en particulier lorsqu'il est administré à fortes doses, supérieures à 15 mg/sem.

- **Lithium** (décrit avec d'autres **AINS**) : augmentation de la lithémie.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

– **Diurétiques** : risque d'insuffisance rénale aiguë chez le sujet déshydraté. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

– **Méthotrexate** (utilisé à des doses > 15 mg/sem.) : contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association, surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

– **Pentoxifylline** : augmentation du risque hémorragique. Contrôler plus fréquemment le temps de saignement.

– **Zidovudine** : risque de toxicité accrue sur la lignée rouge (action sur les réticulocytes) avec anémie sévère survenant 8 j après l'introduction de l'**AINS**. Contrôler la NFS et le taux de réticulocytes 8 à 15 j après le début du traitement par l'**AINS**.

Associations à prendre en compte

– **Antihypertenseurs** (β -bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, diurétiques), par extrapolation à partir de l'**indométacine** : réduction de l'effet antihypertenseur.

– **Thrombolytiques** : augmentation du risque hémorragique.

ANTALGIQUES PURS (1)

■ Floctafénine

IDARAC					
Douleur d'intensité légère à modérée 1 cp./prise avec 4 h d'intervalle min entre les prises Ne pas dépasser 4 cp./j En cas de douleur intense : 2 cp. en une prise	20 cp. séc. 200 mg	2,69	II	15 %	0,13

PROPRIÉTÉS

Antalgique périphérique.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des affections douloureuses.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité.

β-bloquants (cf. Interactions).

Insuffisance cardiaque sévère.

Cardiopathies ischémiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : la surveillance dans l'espèce humaine n'a pas mis en évidence de malformations fœtales imputables au produit.

Allaitement : prescription à éviter.

Des allergies, cutanéomuqueuses ou générales, sont possibles. Souvent, elles ont été précédées par la survenue, lors d'une prise antérieure, de symptômes allergiques mineurs : fourmillements au niveau des paumes des mains ou de la plante des pieds, rougeur brusque du visage et du décolleté, éruption cutanée, picotements laryngés, sensation de malaise.

Éviter la répétition de prises uniques, facteur de sensibilisation.

Insuffisance rénale : chez l'insuffisant rénal, les taux sériques augmentent légèrement ; la posologie utile pourra donc être légèrement abaissée.

L'acide floctafénine et les dérivés hydroxylés sont dialysables.

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

EFFETS INDÉSIRABLES

Rarement : accidents d'allure allergique :

- urticaire, œdème de Quincke ;
- accidents de type anaphylactique, 30 min en moyenne après la prise, avec fourmillements et sensation de cuisson des extrémités et du visage, érythème généralisé prurigineux, sensation de malaise, lipothymie, hypotension artérielle pouvant aller jusqu'au collapsus ;
- dyspnée de type asthmatiforme.

Ces troubles peuvent se produire chez un sujet préalablement sensibilisé, sans antécédent allergique connu, avec un seul comprimé. Le traitement, non spécifique, est celui de toute réaction anaphylactique, en particulier l'utilisation d'**adrénaline** (avec les précautions habituelles) en cas de collapsus. Une corticothérapie et/ou l'administration d'**antihistaminiques** peuvent être indiquées, notamment en cas de dyspnée asthmatiforme ou d'œdème de Quincke.

Exceptionnellement :

- nausées et vomissements ;
- insuffisance rénale aiguë oligoanurique de mécanisme probablement immunoallergique ;
- somnolence chez certains sujets ;
- sensation de brûlure à la miction.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'association aux **β-bloquants** est contre-indiquée dans la mesure où, en cas d'hypotension ou de choc, ces produits réduisent les réactions cardiovasculaires de compensation.

ANTALGIQUES PURS (2)

■ Néfopam

ACUPAN					
Traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës 20 mg/inj. Max 120 mg/j en IV ou IM 6 h min. entre les inj. par voie IM 4 h min entre les perf. IV	5 amp. 2 mL (20 mg) IM profonde ou IV très lente	3,42	I	65 %	0,68

PROPRIÉTÉS

Antalgique non morphinique, d'action centrale.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des affections douloureuses.

CONTRE-INDICATIONS

Enfants de moins de 15 ans.

Convulsions ou antécédent de troubles convulsifs.

Risques de rétention urinaire liés à des troubles urétroprostatiques.

Risque de glaucome par fermeture d'angle.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

ACUPAN n'est ni un **morphinique** ni un antagoniste des morphiniques. De ce fait, arrêter un **morphinique** chez un patient physiquement dépendant risque d'aboutir à un syndrome de sevrage. **ACUPAN** n'accélère pas le sevrage d'un tel patient.

Précautions d'emploi chez l'insuffisant hépatique ou rénal.

Grossesse et allaitement : en l'absence de données, **ne pas prescrire**.

EFFETS INDÉSIRABLES

Ont été signalés par ordre décroissant de fréquence : sueurs, somnolence, nausées avec ou sans vomissements, malaise, ainsi que des manifestations de type atropinique sous forme de sécheresse buccale, tachycardie, palpitations, vertiges, rétention d'urine, excitabilité, irritabilité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains effets indésirables de l'**ACUPAN** peuvent être majorés par les sympathicomimétiques ou **anticholinergiques**, notamment en cas d'administration concomitante de :

- **antispasmodiques atropiniques** ;
- **antiparkinsoniens anticholinergiques** ;
- **antidépresseurs imipraminiques**, et **antipsychotiques phénothiaziniques** ;
- **antihistaminiques H1** ;
- **disopyramide**.

ANTALGIQUES OPIACÉS (1) – SELS MORPHINIQUES (1)

■ Morphine sulfate

MOSCONTIN					
Posologie initiale : 60 mg/j	14 cp. LP 10 mg	3,71	S	65 %	0,27
	14 cp. LP 30 mg	8,65	S	65 %	0,62
	14 cp. LP 60 mg	18,18	S	65 %	1,30
	14 cp. LP 100 mg	27,07	S	65 %	1,93
	14 cp. LP 200 mg	47,81	S	65 %	3,42
SKÉNAN LP					
Idem MOSCONTIN	14 gél. 10 mg	3,53	S	65 %	0,25
	14 gél. 30 mg	8,21	S	65 %	0,59
	14 gél. 60 mg	17,32	S	65 %	1,24
	14 gél. 100 mg	25,73	S	65 %	1,84
	14 gél. 200 mg	47,81	S	65 %	3,42
ACTISKENAN					
Libération immédiate Posologie initiale : 10 mg toutes les 4 h	14 gél. 5 mg	1,85	S	65 %	0,13
	14 gél. 10 mg	2,32	S	65 %	0,17
	14 gél. 20 mg	4,09	S	65 %	0,29
	14 gél. 30 mg	6,16	S	65 %	0,44
SÉVRÉDOL					
Idem ACTISKENAN	14 cp. 10 mg	2,54	S	65 %	0,18
	14 cp. 20 mg	4,59	S	65 %	0,33
ORAMORPH					
Libération immédiate 10 mg toutes les 4 h	10 unidoses 10 mg/5 mL	4,77	S	65 %	
	1 fl. compte-gttes 20 mg/1 mL	12,85	S	65 %	
	10 unidoses 30 mg/5 mL	4,77	S	65 %	
	10 unidoses 100 mg/ 5 mL	4,77	S	65 %	

■ Morphine chlorhydrate

MORPHINE AGUETTANT					
Douleur aiguë : 1 à 3 mg IV toutes les 10 min jusqu'à analgésie satisfaisante puis si nécessaire 5 à 10 mg SC toutes les 4 à 6 h ou analgésie contrôlée par le patient Douleur chronique : Posologie initiale : 0,3 mg/kg/j en perf. continue IV ou 0,5 mg/kg/j en perf. continue SC	10 amp. 10 mg	9,26	S	65 %	0,93
	10 amp. 20 mg	9,58	S	65 %	0,96
MORPHINE RENAUDIN					
Idem MORPHINE AGUETTANT	10 amp. 1 mg/mL (10 mL)	HOP	S		
	100 amp. 1 mg/mL (1 mL)	HOP	S		
	100 amp. 10 mg/mL (1 mL)	HOP	S		
	100 amp. 10 mg/mL (5 mL)	HOP	S		
	100 amp. 20 mg/mL (1 mL)	HOP	S		
	100 amp. 20 mg/mL (5 mL)	HOP	S		
	10 amp. 40 mg/mL (10 mL)	HOP	S		

**ANTALGIQUES OPIACÉS (2) – SELS MORPHINIQUES (2) –
PHARMACOLOGIE****PRESCRIPTION**

Sur ordonnances sécurisées, règle des 28 j.

PROPRIÉTÉS

Analgésiques opioïdes, agissant sur le système nerveux central (action dose-dépendante), et sur le muscle lisse.

INDICATIONS

Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux analgésiques de niveau plus faible, en particulier douleurs cancéreuses.

CONTRE-INDICATIONS

Allaitement : contre-indication formelle.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avec les formes à libération prolongée, la dose journalière doit être répartie en 2 prises, le plus souvent équivalentes, à 12 h d'intervalle.

Il ne faut pas s'attarder plus de 24 à 48 h sur un palier qui s'avère inefficace. Le patient doit être vu de manière rapprochée tant que la douleur n'est pas contrôlée ; dans ce cas la posologie doit être augmentée de 50 % environ.

Réduire la posologie dans les cas suivants : insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, sujet âgé.

Prudence en cas de constipation, d'adénome prostatique avec risque de rétention urinaire, d'hypertension intracrânienne.

Sportifs : risque de réaction positive des tests de contrôle antidopage.

En raison de la baisse de vigilance induite par ce médicament, l'attention est attirée sur les risques liés à la conduite d'un véhicule et à l'utilisation d'une machine.

Grossesse : la **morphine**, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrite si besoin au cours de la grossesse. En fin de grossesse, en cas de prises ponctuelles élevées, de

traitement chronique voire de toxicomanie, une surveillance néonatale doit être envisagée, afin de prévenir les risques de dépression respiratoire ou de sevrage chez l'enfant.

Insuffisance respiratoire décompensée, insuffisance hépatocellulaire sévère.

Association à la **buprénorphine**.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les plus fréquents aux doses habituelles sont la somnolence, une confusion, des nausées et vomissements, une constipation. Les premiers sont transitoires, la constipation en revanche ne cède pas à la poursuite du traitement.

Tous ces effets sont prévisibles et doivent donc être anticipés afin d'optimiser le traitement ; ils peuvent nécessiter une thérapeutique corrective.

On peut également noter : sédation, excitation, cauchemars, plus spécialement chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations ; dépression respiratoire ; rétention urinaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Association contre-indiquée : agonistes-antagonistes morphiniques (**buprénorphine**, **nalbuphine**) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Association déconseillée avec l'alcool : majoration de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques.

Association à prendre en compte : dépresseurs du système nerveux central tels que autres dérivés morphiniques (**analgésiques** et **antitusifs**), **antidépresseurs sédatifs**, **antihistaminiques H1 sédatifs**, **barbituriques**, **benzodiazépines**, **anxiolytiques** autres que **benzodiazépines**, **antipsychotiques**, **donidone** et apparentés : majoration de la dépression centrale (sédation et respiration).

ANTALGIQUES OPIACÉS (3) – SELS MORPHINIQUES (3)**■ Fentanyl**

DUROGÉSIC					
1 patch à garder 72 h	5 pch. 12 µg/h	13,15	S	65 %	2,63
	5 pch. 25 µg/h	18,83	S	65 %	3,77
	5 pch. 50 µg/h	32,87	S	65 %	6,57
	5 pch. 75 µg/h	44,13	S	65 %	8,83
	5 pch. 100 µg/h	53,32	S	65 %	10,66
INSTANYL					
Pulvérisation nasale 50 µg à renouveler après 15 min si besoin x 4/j	1 fl. 50 µg/dose (10 doses)	75,26	S	65 %	75,26
	6 fl. 50 µg/unidose	HOP	S		
	1 fl. 100 µg/dose (10 doses)	75,26	S	65 %	75,26
	6 fl. 100 µg/unidose	HOP	S		
	1 fl. 200 µg/dose (10 doses)	75,26	S	65 %	75,26
	6 fl. 200 µg/unidose	HOP	S		
PECFENT					
Pulvérisation nasale 100 µg à renouveler après 15 min si besoin x 4/j	1 fl. 100 µg/dose (8 doses)	58,70	S	65 %	58,70
	1 fl. 400 µg/dose (8 doses)	58,70	S	65 %	58,70
BREAKYL					
Dose initiale : 200 µg puis titration jusqu'à la dose efficace Espacer les administrations de 4 h	4 films orodisp. 200 µg	30,81	S	65 %	7,70
	10 films orodisp. 200 µg	71,38	S	65 %	7,14
	28 films orodisp. 200 µg	192,81	S	65 %	6,89
	4 films orodisp. 400 µg	30,81	S	65 %	7,70
	10 films orodisp. 400 µg	71,38	S	65 %	7,14
	28 films orodisp. 400 µg	192,81	S	65 %	6,89
	4 films orodisp. 600 µg	30,81	S	65 %	7,70
	10 films orodisp. 600 µg	71,38	S	65 %	7,14
	28 films orodisp. 600 µg	192,81	S	65 %	6,89
	28 films orodisp. 800 µg	192,81	S	65 %	6,89
Dose initiale : 100 µg puis titration jusqu'à la dose efficace Espacer les administrations de 2 h Max 4 doses/j	1 200 µg				
	10 cp. subling. 100 µg	72,91	S	65 %	7,29
	30 cp. subling. 100 µg	210,53	S	65 %	7,02
	10 cp. subling. 200 µg	72,91	S	65 %	7,29
	30 cp. subling. 200 µg	210,53	S	65 %	7,02
	10 cp. subling. 300 µg	72,91	S	65 %	7,29
	30 cp. subling. 300 µg	210,53	S	65 %	7,02
	10 cp. subling. 400 µg	72,91	S	65 %	7,29
	30 cp. subling. 400 µg	210,53	S	65 %	7,02
	30 cp. subling. 600 µg	210,53	S	65 %	7,02
	30 cp. subling. 800 µg	210,53	S	65 %	7,02
ABSTRAL					

ANTALGIQUES OPIACÉS (4) – SELS MORPHINIQUES (4)

ACTIQ					
Cp. avec appl. buc.	3 cp. 200 µg	26,39	S	65 %	8,80
Dose initiale : 200 µg x 1 à 2/j	3 cp. 400 µg	26,39	S	65 %	8,80
puis titration jusqu'à dose efficace	3 cp. 600 µg	26,39	S	65 %	8,80
Max 4 cp./j	3 cp. 800 µg	26,39	S	65 %	8,80
	3 cp. 1 200 µg	26,39	S	65 %	8,80
	3 cp. 1 600 µg	26,39	S	65 %	8,80
EFFENTORA					
Dose initiale : 100 µg	4 cp. gingiv. 100 µg	31,42	S	65 %	7,86
puis titration jusqu'à la dose efficace	28 cp. gingiv. 100 µg	197,00	S	65 %	7,04
Espacer les administrations de 4 h	4 cp. gingiv. 200 µg	31,42	S	65 %	7,86
	28 cp. gingiv. 200 µg	197,00	S	65 %	7,04
	28 cp. gingiv. 400 µg	197,00	S	65 %	7,04
	28 cp. gingiv. 600 µg	197,00	S	65 %	7,04
	28 cp. gingiv. 800 µg	197,00	S	65 %	7,04
RECIVIT					
Dose initiale : 133 µg	15 cp. subling. 67 µg	94,96	S	65 %	6,33
puis titration jusqu'à dose efficace	15 cp. subling. 133 µg	94,96	S	65 %	6,33
	30 cp. subling. 133 µg	186,03	S	65 %	6,20
	30 cp. subling. 267 µg	186,03	S	65 %	6,20
	30 cp. subling. 400 µg	186,03	S	65 %	6,20
	30 cp. subling. 533 µg	186,03	S	65 %	6,20
	30 cp. subling. 800 µg	186,03	S	65 %	6,20

PROPRIÉTÉS

Analgésique central.

INDICATIONS

Formes à libération immédiate (tous sauf **DUROGÉSIC**) : traitement des accès douloureux paroxystiques chez l'adulte recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Formes à libération prolongée (**DUROGÉSIC**) : traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes.

CONTRE-INDICATIONS

À adapter dans le contexte du traitement des douleurs cancéreuses chroniques.

Insuffisance respiratoire, syndrome abdominal aigu d'origine inconnue, insuffisance hépatocellulaire grave, traumatisme crânien et hypertension intracrânienne, état convulsif, intoxication alcoolique aiguë, delirium tremens, **IMAO**.

Les solutions nasales sont également contre-indiquées en cas d'épisodes récurrents d'épistaxis et chez les moins de 18 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Sujet âgé.

Insuffisance hépatique.

Accoutumance.

Hypertension intracrânienne.

BREAKYL : mucite (adaptation de dose).

EFFETS INDÉSIRABLES

Constipation, nausées, vomissements, confusion.

Sédation, excitation, délire, hallucinations, rétention urinaire, dépression respiratoire, augmentation de la pression intracrânienne, de la voie biliaire principale.

Dépendance physique, psychique, syndrome de privation.

ANTIDOTE

Naloxone.

ANTALGIQUES OPIACÉS (5) – SELS MORPHINIQUES (5)

■ Hydromorphe

SOPHIDONE					
4 mg 30 mg de sulfate de morphine	14 gél. 4 mg	12,45	S	65 %	0,89
	14 gél. 8 mg	59,50	S	65 %	4,25
	14 gél. 16 mg	59,50	S	65 %	4,25
	14 gél. 24 mg	59,50	S	65 %	4,25

PROPRIÉTÉS

Analgésique stupéfiant agoniste sélectif des récepteurs μ .

INDICATIONS

Traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la **morphine**.

CONTRE-INDICATIONS

Absolues :

- douleur aiguë ;
- insuffisance respiratoire décompensée ;
- enfant de moins de 7 ans ;
- insuffisance hépatocellulaire sévère ;
- épilepsie non contrôlée ;
- allaitement ;
- **buprénorphine, nalbuphine** (cf. Interactions) ;
- **IMAO**, sélectifs ou non.

Relatives :

- grossesse ;
- alcool ou médicaments contenant de l'alcool.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les gélules doivent être avalées entières sans être mâchées, à 12 h d'intervalle.

En cas de traitement prolongé, l'arrêt brutal peut entraîner un syndrome de sevrage, caractérisé par les symptômes suivants : anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmolement, rhinorrhée, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées, arthralgies. On évitera l'apparition de ce syndrome de sevrage par une diminution progressive des doses.

L'**hydromorphe** doit être utilisée avec précaution dans les cas suivants :

- insuffisant rénal et insuffisant hépatique ;
- insuffisant respiratoire : la fréquence respiratoire sera surveillée attentivement. La somno-

lence constitue un signe d'appel d'une décompensation ;

- sujet âgé : en réduisant notamment la posologie initiale ; risques de confusion, de constipation, de rétention urinaire ;
- hypertension intracrânienne.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les plus fréquents aux doses habituelles sont la somnolence, une confusion, des nausées et vomissements, une constipation. Les premiers sont transitoires et leur persistance doit faire rechercher une cause associée. La constipation, en revanche, ne cède pas à la poursuite du traitement. Tous ces effets sont prévisibles et doivent donc être anticipés.

On peut également noter :

- sédation, excitation, cauchemars, plus spécialement chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations ;
- dépression respiratoire ;
- augmentation de la pression intracrânienne, qu'il convient de traiter dans un premier temps ;
- rétention urinaire en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées :

- agonistes-antagonistes morphiniques (**buprénorphine, nalbuphine**) ;
- **IMAO** sélectifs ou non : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique ; respecter un délai de 15 j avant la mise en route d'un traitement par l'**hydromorphe**.

Associations déconseillées ou à prendre en compte :

- alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines ;
- autres déprimeurs du système nerveux central.

ANTALGIQUES OPIACÉS (6) – SELS MORPHINIQUES (6)

■ Oxycodone

OXYCONTIN LP					
Posologie quotidienne totale à répartir en 2 prises, le plus souvent équivalentes, à 12 h d'intervalle Posologie initiale : 10 mg x 2/j	28 cp. 5 mg	7,59	S	65 %	0,27
	28 cp. 10 mg	13,96	S	65 %	0,50
	28 cp. 15 mg	21,33	S	65 %	0,76
	28 cp. 20 mg	28,17	S	65 %	1,01
	28 cp. 30 mg	41,30	S	65 %	1,47
	28 cp. 40 mg	53,63	S	65 %	1,92
	28 cp. 60 mg	69,62	S	65 %	2,49
	28 cp. 80 mg	85,89	S	65 %	3,07
	28 cp. 120 mg	114,40	S	65 %	4,09
OXYNORM					
Posologie initiale : 5 mg x 4-6/j	14 gél. 5 mg	2,78	S	65 %	0,20
	14 gél. 10 mg	4,94	S	65 %	0,35
	14 gél. 20 mg	9,89	S	65 %	0,71
	1 sol. buv. 10 mg/mL (30 mL)	HOP	S		
	4 amp. 10 mg/mL (20 mL)	HOP	S		
	5 amp. 10 mg/mL (1 mL)	HOP	S		
	5 amp. 10 mg/mL (2 mL)	HOP	S		
OXYNORMORO					
Idem OXYNORM	14 cp. orodisp. 5 mg	2,78	S	65 %	0,20
	14 cp. orodisp. 10 mg	4,94	S	65 %	0,35
	14 cp. orodisp. 20 mg	9,89	S	65 %	0,71

ANTALGIQUES OPIACÉS (7) – SELS MORPHINIQUES (7)**PROPRIÉTÉS**

Analgésique opioïde, l'**oxycodone** est un agoniste opioïde pur.

Son action antalgique est similaire qualitativement à celle de la **morphine**, comme ses actions sur les muscles lisses, les centres respiratoires et la toux.

10 mg d'**oxycodone** par voie orale sont équivalents à 20 mg de **morphine** orale.

INDICATIONS

Douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans).

CONTRE-INDICATIONS**Absolues :**

- enfant de moins de 18 ans ;
- hypersensibilité connue à l'**oxycodone**, ou à l'un des composants de ce médicament ;
- insuffisance respiratoire décompensée ;
- insuffisance hépatocellulaire sévère ;
- allaitement ;
- **buprénorphine, nalbuphine**.

Relatives : grossesse, alcool.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'**oxycodone** doit être utilisée avec précaution dans les cas suivants :

- hypovolémie : risque de collapsus ;
- insuffisance rénale, insuffisance hépatique ;
- insuffisance respiratoire, en particulier lorsque d'autres traitements antalgiques d'action centrale sont prescrits simultanément ;
- sujets âgés, en particulier en cas de confu-

sion, constipation, coprescriptions, pathologie urétroréprostatique ;

- hypertension intracrânienne ;
- sportifs : l'**oxycodone** induit une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents aux doses habituelles sont prévisibles et doivent donc être anticipés afin d'optimiser le traitement : constipation, somnolence, confusion, nausées et vomissements. On peut également noter :

- sédation, excitation, cauchemars, plus spécialement chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations ;
- céphalées, vertiges ;
- dépression respiratoire, avec, au maximum, apnée ;
- augmentation de la pression intracrânienne ;
- dysurie et rétention urinaire.

De rares hypotensions ou bradycardies graves ont été décrites.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées : agonistes-antagonistes morphiniques (**buprénorphine, nalbuphine**).

Associations déconseillées ou à prendre en compte :

- alcool ;
- autres dépresseurs du système nerveux central, notamment en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines.

ANTALGIQUES OPIACÉS (8) – SELS MORPHINIQUES (8)

Équianalgésies

1 morphine orale = 1/2 morphine SC = 1/3 morphine IV (délais d'action approximatifs de la morphine LI : orale 40 min, SC 20 min, IV 10 min)

1 morphine orale pour 24 h = 1/2,4 fentanyl transdermique pour 72 h (ratio de 1/100 si les unités de dose et de durée sont conservées) = 1/7,5 hydromorphone orale = 1/2 oxycodone orale

1 morphine IV = 1 oxycodone IV ou SC

1 oxycodone orale = 1/2 oxycodone SC ou IV
Fentanyl transmuqueux : pas d'équianalgésie, titration obligatoire

Détermination de la dose de DUROGÉSIC

1) Patient n'ayant jamais reçu de morphine : utiliser le dispositif 25 µg/h lors de l'administration initiale.

2) Pour les patients ayant déjà reçu de la morphine : calculer la dose analgésique (mg) à l'aide du tableau suivant, sur 24 h.

Dose analgésique (mg) équivalente à 30 mg de morphine orale

Produit	IM	Orale
Morphine	10	
Buprénorphine	0,3	0,8 (sublinguale)

3) Extrapoler les doses de DUROGÉSIC à partir du tableau suivant.

Morphine orale mg/j	DUROGÉSIC * /72 h	Morphine	
		IV mg/j	SC mg/j
60	25 µg/h	20	30
120	50 µg/h	40	60
180	75 µg/h	60	90
240	100 µg/h	80	120
300	125 µg/h	100	150
360	150 µg/h	120	180
420	175 µg/h	140	210
480	200 µg/h	160	240
540	225 µg/h	180	270
600	250 µg/h	200	300
660	275 µg/h	220	330
720	300 µg/h	240	360
780	325 µg/h	260	390
840	350 µg/h	280	420
900	375 µg/h	300	450
960	400 µg/h	320	480

* L'évaluation initiale de l'effet analgésique du DUROGÉSIC ne peut se faire qu'après un port de 24 à 72 h d'un dispositif transdermique.

ANTALGIQUES OPIACÉS (9) – AUTRES OPIACÉS (1)

■ Buprénorphine

TEMGÉSIC					
1 à 2 cp. x 3/j	20 cp. subling. 0,2 mg 50 cp. subling. 0,2 mg 10 amp. 0,3 mg	9,22 HOP HOP	I I I	65 %	0,46
IM, IV, SC 1 à 2 amp. par inj. toutes les 6-8 h en aigu et toutes les 12 h en chronique					

■ Nalbuphine

NALBUPHINE					
1/2 à 1 amp. IV, IM ou SC toutes les 3 à 6 h jusqu'à 8 amp./j	10 amp. 20 mg/2 mL		I	NR	

PRESCRIPTION

Sur ordonnances sécurisées, règle des 28 j.

PROPRIÉTÉS

Analgésique central, de longue durée d'action, avec des propriétés de type agoniste-antagoniste morphinique.

INDICATIONS

Douleurs intenses, en particulier postopératoires et néoplasiques.

MODE D'ADMINISTRATION

Les comprimés ne doivent pas être avalés ni croqués ; les placer sous la langue et les laisser se dissoudre lentement.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : innocuité non démontrée.

Allaitement : passage dans le lait.

Insuffisances respiratoire sévère, et hépatocellulaire grave.

Intoxication alcoolique aiguë et delirium tremens.

Association à la **morphine** (cf. Interactions) et aux **IMAO**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réduire la posologie dans les cas suivants : insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, sujet âgé.

Sportifs : risque de réaction positive aux tests de contrôle antidopage.

En raison du risque de somnolence il est déconseillé de conduire un véhicule et d'utiliser une machine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Habituellement : somnolence, nausées, vomissements, sueurs, lipothymies et sensations vertigineuses.

Plus rarement dépression respiratoire.

Très rarement hallucinations.

Risque faible de dépendance physique et psychique (utilisation abusive).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées : **morphine**, **IMAO**.

Association déconseillée avec l'alcool : majoration de l'effet sédatif des **analgésiques morphiniques**.

Association à prendre en compte : dépresseurs du système nerveux central (cf. **Sulfate de morphine**, plus haut).

ANTALGIQUES OPIACÉS (10) – AUTRES OPIACÉS (2)

■ Tramadol

TOPALGIC					
50 à 100 mg/prise 4h min. entre les prises. Ne pas dépasser 400 mg/j Sujet > 75 ans : 9h min. entre les prises	30 gél. 50 mg	4,08	I	65 %	0,14
	100 gél. 50 mg	HOP	I		
	5 amp. 100 mg	HOP	I		
	1 fl. 10 mL sol. buv. 100 mg/mL	5,06	I	65 %	5,06
TOPALGIC LP 100 à 200 mg x 2/j	30 cp. LP 100 mg	9,38	I	65 %	0,31
	30 cp. LP 150 mg	13,34	I	65 %	0,44
	30 cp. LP 200 mg	17,28	I	65 %	0,58
CONTRAMAL					
Idem TOPALGIC	30 gél. 50 mg	4,08	I	65 %	0,14
	100 gél. 50 mg	HOP	I		
	5 amp. 100 mg	HOP	I		
	1 fl. 10 mL sol. buv. 100 mg/mL	5,06	I	65 %	5,06
CONTRAMAL LP Idem TOPALGIC LP	30 cp. LP 100 mg	9,38	I	65 %	0,31
	100 cp. LP 100 mg	HOP	I		
	30 cp. LP 150 mg	13,34	I	65 %	0,44
	100 cp. LP 150 mg	HOP	I		
	30 cp. LP 200 mg	17,28	I	65 %	0,58
Idem TOPALGIC LP	100 cp. LP 200 mg	HOP	I		
MONOCRIXO LP					
Idem TOPALGIC LP	15 gél. 100 mg	5,85	I	65 %	0,39
	15 gél. 150 mg	7,95	I	65 %	0,53
	15 gél. 200 mg	10,07	I	65 %	0,67

PROPRIÉTÉS

Analgésique opioïde, central. Les autres effets des opioïdes sont moindres.

INDICATIONS

Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : innocuité non démontrée.

Allaitement : contre-indication par prudence.

Hypersensibilité connue au **tramadol** ou aux opiacés.

Intoxication aiguë ou surdosage avec des dépresseurs du SNC, dont l'alcool.

Insuffisances respiratoire sévère et hépatocellulaire grave.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Consommation d'alcool déconseillée.

Réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance respiratoire, si sujet âgé.

Prudence en cas d'hypertension intracrânienne. Sportifs : risque de réaction positive des tests de contrôle antidopage.

En raison du risque de somnolence il est

déconseillé de conduire un véhicule et d'utiliser une machine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Habituellement : nausées, vomissements, somnolence, céphalées, vertiges, hypersudation, sécheresse buccale, constipation en cas de prise prolongée.

Plus rarement : douleurs abdominales ; rash ; asthénie, euphorie ; troubles mineurs de la vision.

Très rarement : anaphylaxie, convulsions (par abaissement du seuil épileptogène).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées : **IMAO**.

Association déconseillée avec l'alcool ; les **morphiniques** agonistes-antagonistes (**buprénorphine**), la **carbamazépine** et autres inducteurs enzymatiques ; les médicaments pouvant diminuer le seuil épileptogène.

Association à prendre en compte : dépresseurs du système nerveux central (cf. **sulfate de morphine**, plus haut), **antitussifs** en particulier chez le sujet âgé.

Antiacides : respecter un intervalle de 2 h entre leur prise et celle du **tramadol**.

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (1)

Règles de prescription

Les médicaments anti-inflammatoires sont utilisées pour lutter contre les mécanismes de l'inflammation, qu'elle soit locale ou généralisée et quelle qu'en soit la cause. Elles appartiennent à des classes chimiques différentes :

- anti-inflammatoires stéroïdiens, représentés essentiellement par des **glucocorticoïdes** naturels qui sont des hormones surrénaliennes et les **glucocorticoïdes** synthétiques, beaucoup plus souvent utilisés ;

- **anti-inflammatoires non stéroïdiens**, très nombreux : **dérivés arylcarboxyliques**, **dérivés indoliques**, **oxicams**, **fénamates**, etc., qui sont souvent dotés également d'une action analgésique périphérique et d'une action antipyrétique ; **coxibs** dont la toxicité digestive paraît moindre (cf. Mode d'action) ;
- **dérivés salicylés**, utilisés beaucoup plus pour leur action analgésique que pour leur action anti-inflammatoire, plus modeste ;
- autres médicaments utilisés pour leur effet anti-inflammatoire ; citons : essentiellement la **colchicine**.

Règles de bon usage des AINS [1]

AVANT DE PRESCRIRE

- **Évaluer le risque digestif en recherchant les facteurs de risque**

Notamment : antécédents de saignement digestif ou de perforation sous **AINS** ; antécédents d'ulcère gastro-duodénal ou d'hémorragie.

- **Évaluer le risque cardiovasculaire**. Les **AINS** peuvent entraîner :

- une rétention hydrosodée (risque en cas d'antécédents d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque, d'œdèmes) ;
- une faible augmentation du risque thrombotique artériel.

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, etc.), doivent faire l'objet d'une évaluation approfondie avant la prescription de tout AINS.

- **Évaluer le risque rénal**

Les **AINS** sont susceptibles d'induire une insuffisance rénale aiguë. Il convient donc d'être particulièrement attentif aux sujets traités par diurétiques, présentant un risque d'hypovolémie ou une altération préalable de la fonction rénale.

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. Attention en cas de substitution d'un **AINS** par un autre.*

Respecter les indications et la posologie

*Les **AINS** doivent toujours être prescrits et utilisés à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible.*

La poursuite du traitement par **AINS**, y compris par un **coxib**, ne se justifie pas, en dehors des manifestations symptomatiques d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde.

- Respecter les contre-indications et les précautions d'emploi
- Prendre en compte le risque d'interaction médicamenteuse

SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

- Rechercher les effets indésirables, en particulier digestifs
- Être attentif aux éventuelles manifestations cutanées

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (1) – ARYLCARBOXYLIQUES (1)

■ Kétoprofène

PROFÉNID					
Rhumatismes inflammatoires chroniques ; poussées d'arthrose, de rhumatismes abarticulaires Posologies variables selon le tableau clinique : 100 à 300 mg/j PROFÉNID LP 200 mg Idem PROFÉNID	20 gél. 50 mg	1,66	II	65 %	0,08
	30 cp. 100 mg	6,14	II	65 %	0,20
	100 cp. 100 mg	HOP	II		
	12 sup. 100 mg	2,85	II	30 %	0,24
	6 amp. 100 mg IM	4,69	II	30 %	0,78
	14 cp. LP 200 mg	7,26	II	65 %	0,52
	14 gél. LP 200 mg	7,67	II	65 %	0,55
TOPREC					
1 à 3 cp./j	20 cp. 25 mg	2,42		65 %	0,12
	1 fl. 150 mL (1 mg/mL)	2,00	II	65 %	2,00
KÉTUM					
100 à 300 mg/j	30 cp. 100 mg	2,78	II	65 %	0,09
	14 gél. LP 200 mg	3,35	II	65 %	0,24
BI-PROFÉNID LP					
1 à 2 cp./j	20 cp. LP 100 mg 100 cp. LP 100 mg	3,87 HOP	II	65 %	0,19
PROFEMIGR					
1 cp./j	10 cp. 150 mg 100 cp. 150 mg	2,95 HOP	II	65 %	0,30
KETOPROFÈNE MACOPHARMA					
	10 poches inj. 100 mg	HOP	II		

■ Diclofénac

VOLTARÈNE					
Rhumatismes inflammatoires chroniques Poussées d'arthrose, de rhumatismes abarticulaires Posologies variables : 75 à 150 mg/j	30 cp. 25 mg	1,55	II	65 %	0,05
	30 cp. 50 mg	3,90	II	65 %	0,13
	10 sup. 100 mg	2,44	II	30 %	0,24
	2 amp. 75 mg	0,94	II	30 %	0,47
VOLTARÈNE LP					
Idem VOLTARÈNE	30 cp. 75 mg	7,78	II	65 %	0,26
	15 cp. 100 mg	4,92	II	65 %	0,33
FLECTOR					
Idem VOLTARÈNE	21 sach.-dose 50 mg	3,03	II	65 %	0,14

■ Acéclofénac

CARTREX					
Idem VOLTARÈNE 100 à 200 mg/j	30 cp. 100 mg	4,28	II	65 %	0,14

■ Diclofénac + misoprostol

ARTOTEC					
Traitement symptomatique des affections rhumatismales chez les patients à risque Posologie variable : 50 à 150 mg/j Traitement des poussées aiguës, limité à 10 j : 2 cp./j	30 cp. 50 mg/0,2 mg	7,99	I	15 %	0,27
	20 cp. 75 mg/0,2 mg	6,08	I	15 %	0,30

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (2)

Principaux effets indésirables

ORGANE	EFFETS INDÉSIRABLES	SUJETS à RISQUE	PRÉCAUTIONS
Tube digestif	Nausées, épigastralgies Douleurs abdominales, diarrhées Ulcère gastrique ou duodénal Hémorragies digestives Perforations digestives	Sujets de plus de 65 ans Antécédents d'ulcère, de gastrite ou d'intolérance préalable ; tabagisme Ulcère et perforation peuvent se produire à n'importe quel moment, sans signe avant- coureur	Antiacides ou traitement protecteur (misoprostol, inhibiteurs de la pompe à protons)
Reins	Insuffisance rénale fonctionnelle Néphropathie interstitielle Syndrome néphrotique Rétention hydrosodée, hyponatrémie, hypokaliémie Aggravation d'une HTA	Sujets âgés, déshydratés Traitements associés : diurétiques, IEC	Surveillance de la fonction rénale
Bronches	Asthme, bronchospasme	Antécédents d'asthme à l' aspirine	Interrogatoire
Système nerveux	Acouphènes, surdité Céphalées, vertiges	Aspirine à dose toxique INDOCID	Interrogatoire
Peau	Réactions allergiques prurigineuses	Banales	
	Purpura vasculaire, syndromes de Lyell, de Stevens- Johnson, érythème polymorphe	Graves	
Héma- tologie	Troubles de la crase sanguine	Traitements associés	Compte tenu d'un effet antiagrégant plaquettaire durable, prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical, même mineur Il est parfois conseillé d'arrêter un traitement AINS plusieurs jours avant une intervention chirurgicale
Foie	Élévation banale des transaminases hépatite cytolytique, cholestatique, ou mixte		Surveillance biologique ALAT, ASAT, GGT, phosphatases alcalines

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (2) – ARYLCARBOXYLIQUES (2)

■ Naproxène

NAPROSYNE					
Rhumatismes inflammatoires chroniques ; poussées d'arthrose, de rhumatismes abarticulaires Posologies variables : 500 à 1 000 mg/j	10 cp. 250 mg	1,19	II	65 %	0,12
	10 cp. 500 mg	2,82	II	65 %	0,28
	8 cp. 1 g	3,48	II	65 %	0,44
	12 sup. 500 mg	3,49	II	30 %	0,29
APRANAX					
Idem NAPROSYNE	30 cp. 275 mg	3,60	II	65 %	0,12
	15 cp. 750 mg	5,38	II	65 %	0,36
	16 cp. séc. 550 mg	2,18	II	65 %	0,14

■ Ibuprofène

ADVIL					
200 à 1 200 mg/j	20 cp. 200 mg			NR	
	30 cp. 200 mg			NR	
	20 cp. 400 mg	1,84		65 %	0,09
UPFEN					
Idem ADVIL	20 cp. 200 mg			NR	
NUREFLEX					
Idem ADVIL	30 cp. 200 mg	1,27		65 %	0,04
	20 cp. 400 mg	2,14		65 %	0,11
NUREFLEX LP					
Idem ADVIL	30 gél. 300 mg	3,27		65 %	0,11
SPIFEN					
Idem ADVIL	30 cp. 200 mg	1,63	II	65 %	0,05
	20 cp. 400 mg	2,14	II	65 %	0,11
	20 sach. 400 mg	2,48	II	65 %	0,12
INTRALGIS					
Idem ADVIL	20 cp. 200 mg			NR	
	30 cp. 200 mg			NR	
SPEDIFEN					
Idem ADVIL	20 cp. 200 mg			NR	
	12 cp. 400 mg			NR	
	12 sach. 400 mg			NR	
NUROFENFLASH					
Idem ADVIL	12 cp. 200 mg			NR	
	12 cp. 400 mg			NR	

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (3)

Indications

Tous les syndromes comportant une inflammation, localisée ou généralisée :

- aiguë : la prescription sera alors relativement brève ;
- chronique : ils sont alors souvent utilisés à la dose minimale active, associés ou non à un traitement « de fond » de l'inflammation.

Ils ont souvent aussi une action antalgique propre, une action inhibitrice sur l'agrégation plaquettaire (sauf les coxibs).

Mode d'action

L'inhibition des prostaglandines et des leucotriènes est à la base de leur action anti-inflammatoire, mais aussi de certains de leurs effets indésirables. L'effet anti-inflammatoire des **AINS** « classiques » s'explique par le blocage de la cyclo-oxygénase 2 (COX 2) qui s'oppose à l'action pro-inflammatoire des prostaglandines. Malheureusement, ils inhibent en même temps la cyclo-oxygénase 1 (COX 1) qui exerce au contraire une action cytoprotectrice digestive.

La dernière famille d'**AINS** (dits « coxibs ») agit sélectivement sur la cyclo-oxygénase 2, ne bloquant que l'action pro-inflammatoire des prostaglandines.

Absorption

Pour la plupart, ils sont absorbés par la muqueuse intestinale (voie orale ou rectale) ; ceux qui sont injectables par voie IM sont directement acheminés vers le foie.

Ils se distribuent à tout l'organisme et en particulier aux nerfs, aux séreuses, et aux organes glandulaires (digestifs).

Certains traversent la barrière placentaire, ce qui explique que la grossesse représente une contre-indication habituelle.

Métabolisés par le foie, ils sont éliminés par les reins ; leur demi-vie est variable : 6 à 72 h, selon le produit.

Effets indésirables

Certains sont particuliers à chaque famille, d'autres sont communs à toutes les familles chimiques.

C'est le cas de la toxicité gastrique, d'autant plus grande que l'action anti-inflammatoire est importante et peut justifier l'emploi de protecteurs gastriques ; la toxicité gastrique est augmentée chez le sujet âgé, les sujets tabagiques, et le risque hémorragique doit être constamment présent à l'esprit.

La toxicité existe quelle que soit la voie d'introduction dans l'organisme.

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (3) – ARYLCARBOXYLIQUES (3)

■ Flurbiprofène

CEBUTID					
Rhumatismes inflammatoires chroniques ; poussées d'arthrose, de rhumatismes abarticulaires Posologies variables selon le tableau clinique : 100 à 300 mg/j Proposé comme antiagrégant plaquettaire à demi-vie courte (relais aspirine ou clopidogrel) : 50 mg/j en 2 prises CEBUTID LP 200 mg Idem CEBUTID	30 cp. 50 mg	2,83	II	65 %	0,09
	15 cp. 100 mg	2,83	II	65 %	0,19
	16 gél. LP 200 mg	6,56	II	65 %	0,41
ANTADYS					
1 cp. 1 à 3/j	15 cp. 100 mg	2,55	II	65 %	0,17

■ Étodolac

LODINE					
Rhumatismes inflammatoires chroniques ; poussées d'arthrose, de rhumatismes abarticulaires Posologies variables selon le tableau clinique : 200 à 400 mg/j	30 cp. 200 mg	6,26	II	65 %	0,21
	20 cp. 300 mg	5,94	II	65 %	0,30

■ Acide tiaprofénique

SURGAM					
Rhumatismes inflammatoires chroniques, poussées d'arthrose, lombalgies, règles douloureuses et traitement d'appoint dans les phénomènes inflammatoires de la sphère ORL A. : dose d'attaque 200 mg x 3/j puis 300-400 mg/j à répartir en plusieurs prises E. : 10 mg/kg/j à répartir en 2 ou 3 prises	30 cp. séc. 100 mg	2,08	II	65 %	0,07
	15 cp. séc. 200 mg	2,16	II	65 %	0,14

■ Dexkétoprofène

KÉTESSE					
Douleur d'intensité légère à modérée (douleurs dentaires, dysménorrhées) : 12,5 mg x 4 à 6/j ou 25 mg x 1 à 3/j PO Douleur d'intensité modérée à sévère (post-opératoire, colique néphrétique, lombalgie) si voie orale inadaptée : 50 mg x 2 à 3/j IM ou IV	20 cp. 12,5 mg	HOP	II	NR	
	20 cp. 25 mg		II	NR	
	20 sach. 25 mg		II	NR	
	6 amp. 50 mg/2 mL		II		

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (4)**Modalités de prescription**

Dans les affections aiguës un certain nombre de modalités communes se retrouvent.

La posologie initiale peut être maximale, dite « d'attaque », et après 2 j on prescrira une dose moins élevée mais suffisante. Ni la dose, ni la durée, ne peuvent être fixées d'avance, car elles dépendent de l'évolution et de la tolérance.

Dans tous les cas :

- respect des contre-indications classiques ;
- ne pas associer 2 AINS ;
- ne pas associer un AINS et un **antalgique dérivé des AINS** (**ADVIL**, **NUROFEN**, **TOPREC**, etc.) ;
- prendre des précautions en fonction du patient et de ses antécédents.

Choix du produit

On ne peut définir de hiérarchie précise entre les différents **anti-inflammatoires non stéroïdiens**, l'essentiel étant d'obtenir

un **équilibre entre l'efficacité et la tolérance**. Le choix du produit est guidé par :

- une préférence du patient (intolérance ou efficacité lors d'une prescription préalable) ;
- la chronopharmacologie : les **oxicams** se prescrivent en 1 seule prise quotidienne, ce qui est plus simple chez un sujet polymédicamenté, mais ils ont une demi-vie prolongée, ce qui constitue plutôt un inconvénient chez le sujet âgé ;
- des propriétés particulières : risque de *vertiges et de céphalées* plus grand avec l'**INDOCID**.

À titre d'exemple on prescrira :

- **FELDÈNE** : 20 mg : 1 gél. ou 1 cp. dispersible, x 1 ou 2/j pendant 2 j, puis 1/j pendant 4 à 8 j ; ou un autre **oxicam** de la même façon : **BREXIN**, **CYCLADOL**, **TILCOTIL**, **MOBIC** 15 mg, ou un générique ;
- ou pendant les 2 à 6 premiers j, **VOLTA-RÈNE**, 50 mg, ou **CEBUTID**, 100 mg, ou un générique : 1 cp. aux 3 repas, ou **PROFÉ-NID**, 100 mg, ou **NAPROSYNE** 500 mg, ou **APRANAX** 550 mg : 1 cp. matin et soir aux repas. Une dose moindre sera ensuite prescrite chaque fois que possible.

**ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (4) –
ARYLCARBOXYLIQUES (4) – PHARMACOLOGIE****PROPRIÉTÉS**

Anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique.
Action inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines, et sur l'agrégation plaquettaire.

INDICATIONS

Traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques, et de certaines arthroses ; traitement de courte durée de poussées de rhumatisme abarticulaire, d'arthrite microcristalline, d'arthrose, de lombalgies, de cervicalgies, de radiculalgies sévères.

CONTRE-INDICATIONS

Celles des **AINS** en général, plus :
– **grossesse** : à partir du 6^e mois ;
– **allaitement**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Celles des **AINS** en général, celles liées à la forme galénique.

Au cours des traitements prolongés, contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Ceux des **AINS** en général.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Celles des **AINS** en général, et en particulier le **méthotrexate** à dose supérieure à 15 mg/sem.

Pour le **naproxène** : interférence possible avec le dosage urinaire des 17-cétostéroïdes et de l'acide 5-hydroxy-indolacétique (cesser l'administration 48 h avant le dosage).

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (5)

Principales interactions médicamenteuses *

ASSOCIATION	RISQUE DE L'INTERACTION	PRÉCAUTIONS
+ autres AINS , + antalgiques dérivés des AINS	Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif	Association déconseillée
+ aspirine	Risque hémorragique	Déconseillé si > 0,5 g/j
+ anticoagulants oraux	Augmentation du risque hémorragique	Si Tt indispensable, adaptation des AVK à TP, INR
+ héparines	Augmentation du risque hémorragique	Si Tt indispensable, surveillance clinique et biologique pour les héparines non fractionnées
+ diurétiques	Insuffisance rénale aiguë si sujet déshydraté	Hydratation, surveillance de la fonction rénale (au début surtout)
+ inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Insuffisance rénale aiguë si sujet déshydraté Diminution de l'effet antihypertenseur	Éviter l'association Si traitement indispensable, hydratation, surveillance de la fonction rénale (au début surtout)
+ β-bloquants	Réduction de l'effet antihypertenseur	À prendre en compte
+ ticlopidine	Risque hémorragique	Éviter l'association
+ pentoxifylline	Risque hémorragique	Surveillance clinique, contrôle TS
+ lithium	Surdosage	Déconseillé ou contrôle de la lithémie
+ méthotrexate à dose élevée (> 20 mg/sem., cancérologie)	Toxicité hématologique accrue (association déconseillée pour kétoprofène)	Contre-indication (mais pas en rhumatologie : doses faibles, d'où simple surveillance biologique)
+ ciclosporine	Addition des effets néphrotoxiques, sujet âgé surtout	À prendre en compte
+ zidovudine	Toxicité hématologique (réticulocytes)	NFS et réticulocytes 8 et 15 j après le début du traitement
+ sulfamides hypoglycémiantes	Risque d'hypoglycémie avec les pyrazolés	Éviter l'association
+ DIU	Risque de grossesse par inefficacité	Prévenir la patiente

CONSENSUS

[1] Rappel des règles de bon usage des AINS, *Afssaps*, 2006.

* Certains **AINS** ont en outre des interactions médicamenteuses propres, qui sont signalées avec chacun des produits.

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (5) – OXICAMS

■ Piroxicam

FELDÈNE					
Rhumatismes inflammatoires chroniques ; arthrose, rhumatismes abarticulaires Posologies variables selon le tableau clinique : 10 à 20 mg/j, en 1 seule prise ; rarement 40 mg/j	30 gél. 10 mg	2,26	I	30 %	0,08
	15 gél. 20 mg	2,46	I	30 %	0,16
	15 sup. 20 mg	6,02	I	15 %	0,40
	2 amp. 20 mg IM	2,00	I	15 %	1,00
FELDÈNE DISPERSIBLE					
Idem FELDÈNE	15 cp. disp. 20 mg	2,46	I	30 %	0,16

■ Piroxicam-bêta-cyclodextrine

BREXIN					
Idem FELDÈNE	14 cp. séc. 20 mg	5,67	I	30 %	0,41
	14 cp. efferv. 20 mg	5,67	I	30 %	0,41
CYCLADOL					
Idem FELDÈNE	14 cp. séc. 20 mg	5,67	I	30 %	0,41
	14 cp. efferv. 20 mg	5,67	I	30 %	0,41

Pour la **cyclodextrine**, dégradée en glucose, limiter l'utilisation prolongée chez le diabétique.

■ Ténoxicam

TILCOTIL					
Idem FELDÈNE	15 cp. séc. 20 mg	6,48	I	65 %	0,43

■ Méloxicam

MOBIC					
Posologie variable : 7,5 à 15 mg x 1/j	14 cp. 7,5 mg	2,94	I	65 %	0,21
	14 cp. séc. 15 mg	5,78	I	65 %	0,41
	3 amp. 1,5 mL/15 mg	2,80	I	30 %	0,93

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (6) – INDOLIQUES

■ Indométacine

INDOCID					
Rhumatismes inflammatoires chroniques ; poussées d'arthrose, de rhumatismes abarticulaires Posologies variables selon le tableau clinique : 50 à 150 mg/j	30 gél. 25 mg	2,92	I	65 %	0,10
	10 sup. 100 mg	3,69	I	30 %	0,37
CHRONO-INDOCID					
1 à 2 gél./j	20 gél. 75 mg	6,90	I	65 %	0,35

■ Sulindac

ARTHROCINE					
Idem INDOCID	40 cp. séc. 100 mg	4,56	I	65 %	0,11
	30 cp. séc. 200 mg	7,26	I	65 %	0,24

PROPRIÉTÉS

Anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique.
Action inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines, et sur l'agrégation plaquettaire.

INDICATIONS

Traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques, et de certaines arthroses ; traitement de courte durée de poussées de rhumatisme abarticulaire, d'arthrite microcristalline, d'arthrose, de lombalgies, de cervicalgies, de radiculalgies sévères.

CONTRE-INDICATIONS

Celles des **AINS** en général, plus :
– antécédents d'allergie aux composants, à l'**aspirine** et autres **AINS** ;
– insuffisance hépatique ou rénale sévère.

Grossesse et allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Celles des **AINS** en général, plus :
– celles liées à la forme galénique ;

– sujet âgé (plus d'effets indésirables), troubles psychiques, Parkinson, épilepsie.

Au cours des traitements prolongés : contrôle de la formule sanguine, des fonctions hépatique et rénale, et nécessité de surveillance oculaire.

EFFETS INDÉSIRABLES

Ceux des **AINS** en général, plus :

- céphalées, sensations d'étourdissement, de tête vide, acouphènes, surtout au début (souvent transitoires ; prévenir le patient, tester la 1^{re} prise le soir au coucher) ;
- anomalies rétinienne et cornéennes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Celles des **AINS** en général, plus :

- **desmopressine** (**MINIRIN** ; action potentialisée) ;
- **topiques gastro-intestinaux** : diminution de l'absorption de l'**indométacine** ; prendre les **antiacides** à distance (2 h).

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (7) – INHIBITEURS PRÉFÉRENTIELS DE COX 2 (1)

■ Nabumétone

NABUCOX					
Rhumatismes inflammatoires chroniques, poussées d'arthrose, de rhumatismes articulaires : 1 à 2 g/j	28 cp. pell. 500 mg	5,08	I	65 %	0,18
	14 cp. disp. 1 g	5,08	I	65 %	0,36
	28 cp. disp. 1 g	9,75	I	65 %	0,35

■ Célécoxib

CELEBREX					
Arthrose : 200 mg en 1 ou 2 prises à augmenter si besoin à 200 mg x 2/j Polyarthrite rhumatoïde : 200 à 400 mg en 2 prises	30 gél. 100 mg	6,18	I	65 %	0,21
	100 gél. 100 mg	HOP	I		
	30 gél. 200 mg	12,58	I	65 %	0,42
	100 gél. 200 mg	HOP	I		

■ Étoricoxib

ARCOXIA					
Arthrose : 30 mg x 1/j Max 60 mg x 1/j	28 cp. 30 mg	13,30	I	30 %	0,48
	28 cp. 60 mg	21,27	I	30 %	0,76

**ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (8) –
INHIBITEURS PRÉFÉRENTIELS DE COX 2 (2) – PHARMACOLOGIE****PROPRIÉTÉS**

Balance COX1/2 :

– COX-1 : production de prostaglandines à taux basal, dont thromboxane (vasoconstriction, coagulation) et d'autres permettant entre autres la sécrétion de mucus protecteur gastrique ;

– COX-2 : production d'un surplus de prostaglandines en cas d'inflammation dont la prostacycline (vasodilatatrice, antiagrégante plaquettaire, inhibitrice du thromboxane).

Anti-inflammatoire non sélectif (COX-1 et 2) : effet anti-inflammatoire, effet délétère sur la muqueuse gastrique.

Anti-inflammatoire sélectif de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) = déséquilibre de la balance : effet anti-inflammatoire avec meilleure tolérance digestive théorique mais augmentation de la coagulation (thrombus).

INDICATIONS

Traitement symptomatique de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante.

Les coxibs ne sont pas indiqués dans la prévention cardiovasculaire et ne peuvent se substituer à l'**aspirine** à faible dose.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité, réactions allergiques aux **AINS**.

Insuffisance hépatique ou rénale sévère.

Maladie inflammatoire de l'intestin.

Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II à IV), cardiopathie ischémique, artériopathie ou antécédent d'accident vasculaire cérébral.

Ulcère gastroduodénal évolutif ou saignement gastro-intestinal.

Grossesse et allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance étroite de la pression artérielle.

Déshydratation : augmentation de la toxicité rénale.

Peut masquer une fièvre ou d'autres signes d'inflammation.

Contient du lactose.

EFFETS INDÉSIRABLES

Hypersensibilité, prurit.

Infarctus du myocarde, hypertension.

Infection des voies respiratoires supérieures, toux dyspnée, infection urinaire.

Insomnie, hypertonie, vertiges, céphalées.

Nausées, douleur abdominale, diarrhée.

Syndrome pseudo-grippal, arthralgie.

Œdèmes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Antivitamines K, anticoagulants oraux directs (AOD) : risque hémorragique augmenté.

Antihypertenseurs (**IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, diurétiques, bêtabloquants**) : réduction des effets et toxicité rénale.

Substrats du CYP2D6 : augmentation de leurs concentrations.

Inducteurs du CYP2C19 : diminution de l'activité des **coxibs**.

Inhibiteurs du CYP2C19 (**fluconazole**) : augmentation importante des concentrations des **coxibs**.

Ciclosporine, tacrolimus : risque d'augmentation de la néphrotoxicité.

Méthotrexate (polyarthrite rhumatoïde) : toxicité à surveiller.

Lithium : augmentation de la concentration du produit.

Association à l'**aspirine** (faible dose) possible pour son activité antiagrégante plaquettaire mais risque accru d'ulcère gastro-intestinal.

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (9) – FÉNAMATES

■ Acide méfénamique

PONSTYL					
Douleurs : 1 à 2 gél. x 3/j Dysménorrhées : 2 gél. x 3/j Ménorragies fonctionnelles : 2 gél. x 1 à 3/j pdt 2 à 5 j dès le 1 ^{er} j des règles Au cours d'un repas	20 gél. 250 mg	3,04	II	65 %	0,15

■ Acide niflumique

NIFLURIL					
E. > 12 ans : 2 à 3 gél./j (500 à 750 mg/j) A. : 3 à 4 gél./j (750 à 1 000 mg/j), max 6 gél./j Au cours d'un repas	30 gél. 250 mg	2,26	II	65 %	0,08

■ Morniflumate

NIFLURIL					
De 6 à 30 mois : 1/2 sup. x 2/j (200 mg/j) De 30 mois à 12 ans : 1 sup. par 10 kg de poids/j Max 3 sup./j (1 200 mg/j) A. : 1 sup. x 2/j (1 400 mg/j)	8 sup. séc. E. 400 mg	1,73	II	30 %	0,22
	8 sup. A. 700 mg	2,01	II	30 %	0,25

PROPRIÉTÉS

Activités antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires, par inhibition de la synthèse des prostaglandines.

INDICATIONS

Douleurs d'intensité légère à modérée.
Rhumatismes aigus ou inflammatoires chroniques, athroses douloureuses.

PONSTYL : dysménorrhées et ménorragies fonctionnelles inexplicables.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité ou antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par les **AINS**.
Ulcère évolutif, antécédent d'ulcère, de perforation digestive ou d'hémorragie récurrente.
Insuffisance hépatique, rénale, cardiaque sévère.

Grossesse (prise déconseillée jusqu'à 24 SA = 5 mois puis contre-indiquée). Allaitement déconseillé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Effets indésirables accrus chez le sujet âgé et le patient atteint de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). Association à un **inhibiteur de la pompe à protons** recommandée. Présence de lactose.

EFFETS INDÉSIRABLES

Gastro-intestinaux : ulcère peptique, hémorragie, perforation, exacerbation d'une MICI.
Vertiges, somnolence.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Autres **AINS**, **acide acétylsalicylique** ≥ 500 mg/j prise, **anticoagulants oraux**, **héparines** (majoration des effets indésirables).

Lithium (augmentation de la lithémie).

Méthotrexate > 20 mg/sem., **pémétrexed** (toxicité accrue).

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS À USAGE TOPIQUE (1)■ **Diclofénac**

VOLTARENÈ ÉMULGEL					
Tendinites et arthrose doigts et genoux : x 3 à 4/j Œdèmes postopératoires et post-traumatiques : x 2 à 4/j	1 tube 50 g (1 %)	2,05		30 %	2,05
	1 fl. 100 mL (1 %)	3,09		30 %	3,09
VOLTARENACTIGO					
Idem VOLTARENÈ ÉMULGEL	1 tube 60 g (1 %)			NR	
XÉNID					
Idem VOLTARENÈ ÉMULGEL	1 tube 60 g (1 %)	2,10		30 %	2,10
FLECTOR					
Idem VOLTARENÈ ÉMULGEL	1 tube 60 g (1 %)	2,10		30 %	2,10
	1 fl. 100 g (1 %)	2,81		30 %	2,81
FLECTORTISSUGELEP					
Arthrose du genou, douleur tendino-ligamentaire : 1 appl. matin et soir pendant 7 j	5 emplâtres			NR	
COMPRALFÈNE					
Tendinite, œdème postopératoire ou traumatique, arthrose des doigts : 2 à 4 appl./j	1 tube 50 g (1 %)			NR	
ANTALCALM					
Douleur tendino-ligamentaire : 1 appl. matin et soir pendant max 7 j	5 emplâtres 140 mg			NR	

■ **Kétoprofène**

KÉTUM					
2 à 3 appl. de 4 g/j	1 tube 60 g (2,5 %)		II	NR	
	1 tube 120 g (2,5 %)		II	NR	

■ **Piroxicam**

GELDÈNE					
Tendinites ; traumatologie bénigne 2 à 4 appl. locales/j	1 tube 50 g (0,5 %)	2,40	I	30 %	2,40

■ **Acide niflumique**

NIFLUGEL					
Tendinites ; traumatologie bénigne 1 appl. x 3/j de 5 à 10 cm ³	1 tube 60 g gel (2,5 %)	2,18	I	30 %	2,18

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS À USAGE TOPIQUE (2)

■ Ibuprofène

CLIPTOL				
Traumatologie bénigne : 1 appl. x 3/j Traitement de 5 j max	1 tube 50 g (5 %)		NR	
NUROFEN				
Idem CLIPTOL	1 tube 50 g (5 %)		NR	
IBUFETUM				
Idem CLIPTOL	1 tube 60 g (5 %)	2,00	30 %	2,00

■ Acide salicylique + diéthylamine

ALGESAL BAUME				
Idem CLIPTOL	1 tube 40 g		NR	

■ Acide salicylique + diéthylamine + myrtécaïne

ALGESAL SURACTIVE				
Idem CLIPTOL	1 tube 40 g		NR	
Myrtécaïne : anesthésique local	1 tube 100 g		NR	

PROPRIÉTÉS

Action anti-inflammatoire (**AINS**) et antalgique locale.

INDICATIONS

Arthrose des petites articulations.

Tendinites des membres supérieurs et inférieurs.

Traumatologie bénigne (entorses).

Traitement symptomatique de la lombalgie aiguë.

Traitement des veinites post-sclérothérapie, en cas de réaction inflammatoire intense.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : contre-indication à partir du 6^e mois.

Allaitement : à éviter, par prudence.

Allergie au produit et aux substances d'activité proches telles que autres **AINS**, **aspirine**.

Allergie à l'un des excipients.

Peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.

Enfant (moins de 15 ans).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réservé à l'adulte.

Faire pénétrer le gel par un massage doux et prolongé.

Bien se laver les mains après chaque utilisation. Ne pas appliquer sur les muqueuses ni sur les yeux.

Il est déconseillé d'appliquer le gel sous pansement occlusif.

L'apparition d'une éruption après application du gel impose l'arrêt immédiat.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets liés à la voie d'administration :

- réactions cutanées locales à type de rougeur, prurit et sensations de brûlures ;
- exceptionnellement, réactions plus sévères à type d'eczéma bulleux ou phlycténulaires, pouvant s'étendre ou se généraliser secondairement ;

- réactions cutanées de photosensibilisation.

Réactions d'hypersensibilité :

- dermatologiques ;
- respiratoires : la survenue de crises d'asthme peut être liée chez certains sujets à une allergie à l'**aspirine** ou à un **AINS**. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué ;
- générales : réactions de type anaphylactique.

Autres effets systémiques des **AINS** : ils sont fonction du passage transdermique du principe actif et donc de la quantité de gel appliquée, de la surface traitée, du degré d'intégrité cutanée, de la durée de traitement et de l'utilisation ou non d'un pansement occlusif (effets digestifs, rénaux).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Peu probables pour un usage normal.

CORTICOTHÉRAPIE GÉNÉRALE (1)

Classification

À côté des **glucocorticoïdes** naturels (cortisol et cortisone), un certain nombre de produits de synthèse ont été préparés avec pour but principal l'augmentation de l'activité anti-inflammatoire.

Ainsi on a pu synthétiser :

– la **prednisone** ou delta-cortisone (**CORTANCYL**) et la **prednisolone** (**SOLUPRED**) dont

l'effet anti-inflammatoire est quatre fois supérieur à celui de l'**hydrocortisone** ;

– une action anti-inflammatoire encore plus puissante est obtenue avec : **méthylprednisolone** (**MÉDROL**, **DÉPO-MÉDROL**), **dexaméthasone** (**DECTANCYL**), **bétaméthasone** (**BETNESOL**, **CÉLES-TÈNE**), **triamcinolone** (**KENACORT RETARD**, **HEXATRIONE**), **cortivazol** (**ALTIM**), pour ne citer que les plus couramment utilisés.

Le **CORTANCYL** reste le produit de référence.

Hormone	Dose équivalente (mg)	Puissance anti-inflammatoire	Puissance minéralo-corticoïde	Durée d'action moyenne (h)
Cortisol (hydrocortisone)	20	1	1	8
Cortisone	25	0,8	1	8
Prednisone	5	4	0,8	8
Prednisolone	5	4	0,8	24
Méthylprednisolone	4	0,5	0,5	36
Dexaméthasone Bétaméthasone	0,75	25	0	72

Utilisation

Voie orale

L'utilisation en tant qu'agent anti-inflammatoire de ces produits se fait essentiellement par voie orale.

D'une façon générale, il existe entre les différentes préparations commercialisées une correspondance approximative : l'action anti-inflammatoire d'un comprimé de **CORTANCYL** à 5 mg correspond approximativement à celle d'un comprimé de **MÉDROL** à 4 mg, etc.

La dose anti-inflammatoire varie en fonction de chaque cas, et se situe en moyenne entre 10 et 30 mg/j de **prednisone**.

Assaut cortisonique, ou « bolus »

C'est une méthode réservée à des cas très particuliers, en milieu hospitalier spécialisé : formes graves de rhumatismes inflammatoires chroniques, de maladies systémiques, formes pouvant mettre en

jeu le pronostic vital. Elle consiste à administrer une dose très élevée d'un **corticoïde**, par exemple 300 à 1 000 mg de **SOLUMÉDROL**, en perfusion dans 250 mL de sérum physiologique, pendant 3 h, 3 j de suite.

Un bilan cardiovasculaire préalable est indispensable, ainsi qu'une surveillance rigoureuse.

Mécanisme d'action

Action anti-inflammatoire.

Effet immunodépresseur ou immunomodulateur.

Action hyperglycémiante.

Négativation du bilan azoté par augmentation du catabolisme protéique, responsable entre autres d'arrêt de la croissance, d'atrophie musculaire et d'ostéoporose.

Diminution de l'absorption intestinale du calcium, contribuant aussi à l'ostéoporose. Rétention de Na^+ et excrétion du K^+ .

Action ulcérogène gastrique, etc.

CORTICOÏDES PAR VOIE ORALE (1)

■ Prednisone

CORTANCYL					
Rhumatismes inflammatoires Posologie variable	30 cp. 1 mg	1,12	I	65 %	0,04
	30 cp. séc. 5 mg	1,85	I	65 %	0,06
	20 cp. séc. 20 mg	2,42	I	65 %	0,12
	100 cp. 20 mg	HOP	I		

■ Prednisolone

SOLUPRED					
Idem CORTANCYL	30 cp. efferv. 5 mg	2,45	I	65 %	0,08
	30 cp. orod. 5 mg	2,45	I	65 %	0,08
	50 cp. orod. 5 mg	HOP	I		
	20 cp. efferv. 20 mg	4,10	I	65 %	0,20
	20 cp. orod. 20 mg	4,07	I	65 %	0,20
	50 cp. orod. 20 mg	HOP	I		
	1 mL sol. buv. 1 mg/mL	4,37	I	65 %	4,37

■ Méthyprednisolone

MÉDROL					
Équivalence anti-inflammatoire pour 5 mg de prednisone : 4 mg	30 cp. séc. 4 mg	2,62	I	65 %	0,09
	100 cp. séc. 4 mg	HOP	I		
	20 cp. séc. 16 mg	4,95	I	65 %	0,25
	100 cp. séc. 16 mg	HOP	I		
	30 cp. séc. 100 mg	39,04	I	65 %	1,30

■ Dexaméthasone

DECTANCYL					
Équivalence anti-inflammatoire pour 5 mg de prednisone : 0,75 mg	30 cp. séc. 0,5 mg	3,99	I	65 %	0,13

■ Bétaméthasone

BETNESOL					
Équivalence anti-inflammatoire pour 5 mg de prednisone : 0,75 mg	30 cp. efferv. 0,5 mg	2,05	I	65 %	0,07

CÉLESTÈNE					
Équivalence anti-inflammatoire pour 5 mg de prednisone : 0,75 mg	1200 mL (fl. sol. buv. 40 gtt = 1 mL = 0,5 mg)	3,08	I	65 %	0,00
	20 cp. disp. séc. 2 mg	3,99	I	65 %	0,20

CORTICOTHÉRAPIE GÉNÉRALE (2)**Effets indésirables**

Ils sont très nombreux.

Accidents de surcharge hormonale

Ils sont liés à la durée prolongée ou à la dose élevée nécessaire au traitement : syndrome cushingoïde, rétention sodée, hypokaliémie, diabète, ostéoporose et amyotrophie.

La prévention de l'ostéoporose induite par la corticothérapie est importante (cf. Ostéoporose).

Accidents liés au « terrain »

Ils ne sont pas nécessairement proportionnels à la posologie et à la prolongation du traitement : accidents digestifs, accidents psychiques : états d'agitation, syndromes maniaques, psychoses hallucinatoires ou obsessionnelles, accidents oculaires, ostéonécrose aseptique de la tête fémorale, etc.

Surinfections

Réveil d'une tuberculose ancienne, qui doit particulièrement être redouté et surveillé, plus encore chez le sujet âgé ; surinfection à germes banals, assez fréquente, nécessitant alors une antibiothérapie ; mycoses généralisées, aggravation d'une maladie virale (varicelle), sont plus à craindre si la corticothérapie est prescrite dans une hémopathie.

Accidents de blocage hypophyso-surrénalien

Le rétrocontrôle surrénalien est très fréquent pour peu que le traitement soit supérieur à 20 mg/j de **CORTANCYL** et prolongé plus de 3 sem. Habituellement, l'insuffisance surrénale est spontanément régressive à l'arrêt du traitement ; il est de règle, pour éviter les phénomènes de rebond et la décompensation de l'insuffisance surrénale, lorsqu'on décide d'arrêter une corticothérapie prolongée, de baisser les doses par paliers : 5 à 10 mg toutes les 1 à 2 sem., puis 1 mg par 1 mg, au-dessous de 10 mg. Cette baisse progressive vise surtout à éviter le rebond de la maladie plutôt que l'insuffisance surrénale. En effet, une corticothérapie peut être, si nécessaire, arrêtée brusquement sous couvert d'une prescription temporaire d'**hydrocortisone** (10 à 30 mg/j) pendant quelques jours.

Les règles d'utilisation des **glucocorticoïdes** doivent être strictes : le moins souvent possible, aux doses les moins élevées possibles, et à condition d'avoir éliminé une contre-indication.

Contre-indications impératives : hypertension artérielle sévère et non contrôlée, diabète décompensé, psychopathie aiguë, infection qui ne serait pas « couverte » par une antibiothérapie efficace.

Contre-indications relatives, en fonction du rapport risque/bénéfice : antécédent d'ulcère gastroduodénal, insuffisance rénale, thrombose vasculaire par exemple.

CORTICOÏDES PAR VOIE ORALE (2) – PHARMACOLOGIE**PROPRIÉTÉS**

Action anti-inflammatoire puissante, effet immunodépresseur, action sur les métabolismes glucidique, phosphocalcique, lipidique, effet minéralocorticoïde.

INDICATIONS

Rhumatismes inflammatoires et connectivites. Certaines névralgies sévères.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : retard de croissance possible.

Allaitement : à éviter.

États infectieux ou mycosique non contrôlés, hépatites aiguës.

Herpès et zona ophtalmiques.

États psychotiques.

Vaccins vivants.

Il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque de déséquilibre d'un diabète, de rétention hydrosodée, d'aggravation d'une HTA, de fuite potassique, d'ostéoporose, de réveil d'une tuberculose.

En cas d'antécédent ulcéreux, contrôle fibroscopique et traitement préventif éventuel.

Arrêt progressif du traitement pour limiter le risque d'insuffisance surrénale aiguë, de même en cas de stress quelconque.

EFFETS INDÉSIRABLES

Ostéoporose, ostéonécrose épiphysaire, atrophie musculaire, myopathie ceinture pelvienne, flatulences, gastralgies, gastrite, ulcère gastrique ou duodénal, hémorragies digestives, perforations coliques, pancréatites.

Acné, érythrose du visage, purpura et hématomes, hirsutisme, vergetures, atrophie cutanée, retard à la cicatrisation.

Obésité, syndrome cushingoïde, retard de croissance (enfant), insuffisance surrénale, hyperglycémie, diabète, rétention sodée : risque d'aggravation d'une HTA, d'une insuffisance cardiaque ou rénale.

Fuite potassique (crampes).

Thrombose vasculaire.

Excitation, insomnie, syndrome maniaque ou dépressif.

Cataracte, glaucome.

Sensibilité aux infections, réveil de tuberculose ancienne.

Angiomyelose maligne.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vincamine et certains **antiarythmiques** : risque de torsades de pointe.

Digitaliques, autres **hypokaliémisants**, **aspirine**, **héparine** et **AVK**, **antidiabétiques oraux** et **insuline**, **phénobarbital**, **rifampicine**, **antihypertenseurs**, vaccins vivants atténués, **interféron α** .

CORTICOTHÉRAPIE LOCALE – INFILTRATIONS (1)

Indications

Traitement, complémentaire ou principal, localisé, de l'atteinte articulaire des rhumatismes inflammatoires, de l'arthrose, de la pathologie péri-articulaire, des névralgies d'origine disco-rachidienne.

Risques et effets secondaires

Effets généraux

Cette voie d'introduction des corticoïdes (infiltrations locales juxta-articulaires, injections intra-articulaires) comporte les mêmes risques que ceux de la voie orale. La répétition des injections réalise une véritable corticothérapie parentérale.

Parmi les effets métaboliques, le plus fréquent est l'effet diabétogène :

- chez un diabétique sous insuline, il oblige parfois à augmenter les doses d'insuline (jusqu'à les doubler) ;
- chez un diabétique traité par **antidiabétiques oraux**, il peut obliger à traiter le patient par insuline de façon habituellement transitoire et parfois définitive ;
- chez un sujet prédisposé, la corticothérapie locale peut déclencher un diabète (une seule injection peut suffire).

Risque de choc anaphylactique

Cette situation, exceptionnelle mais potentiellement grave, est à traiter par :

- injection d'**adrénaline**, 1 ampoule-seringue de 1 mL (1 mg/mL) en IM, à la face antéro-externe de la cuisse ;
- oxygénothérapie ;
- appel au service d'urgence compétent.

Complications locales

Ce sont les plus fréquentes, peu graves habituellement, mais obérées par le risque infectieux qui représente en réalité une complication.

Une **réaction douloureuse** dans les toutes premières heures suivant l'infiltration n'est pas exceptionnelle (1 fois sur 10 environ) ; brève, elle ne dure guère plus de 48 h et ne s'accompagne pas de fièvre. Elle est le fait d'une réaction inflammatoire aux produits injectés sous forme de suspension de microcristaux de corticoïde. La prescription d'un **antalgique** peut être utile, celle d'un **AINS** exceptionnelle.

Toute recrudescence douloureuse plus tardive, *a fortiori* en contexte fébrile, doit évoquer une **arthrite septique**, ce qui impose : d'abord une ponction articulaire, avec prélèvement du liquide pour culture, puis un traitement adapté rapide.

L'**infection articulaire** expose à des séquelles fonctionnelles ; le risque est majoré par l'emploi de corticoïdes.

Une atrophie du tissu cellulaire et graisseux sous-cutané est possible au lieu même de l'injection et semble le fait de certains produits ou d'injections répétées.

On a accusé les injections locales de corticoïdes de fragiliser les tendons et de les exposer à la rupture. L'injection intratendineuse est proscrite.

CORTICOÏDES PAR VOIE PARENTÉRALE

■ Méthylprednisolone

SOLUMÉDROL					
Équivalence anti-inflammatoire pour 5 mg de prednisone : 4 mg	1 fl. + solv. 20 mg	1,28	I	65 %	1,28
	10 fl. 20 mg/2 mL	HOP	I		
	1 fl. + solv. 40 mg/2 mL	1,89	I	65 %	1,89
	10 fl. 40 mg/2 mL	HOP	I		
	1 fl. + solv. 120 mg	4,33	I	65 %	4,33
	10 fl. 120 mg	HOP	I		
	10 fl. 500 mg	HOP	I		
	1 fl. pdre solv. 1 g	13,28	I	65 %	13,28

■ Bétaméthasone

CÉLESTÈNE					
Équivalence anti-inflammatoire pour 5 mg de prednisone : 0,75 mg	3 amp. inj. 4 mg/mL	3,71	I	65 %	1,24
CÉLESTÈNE CHRONODOSE					
Équivalence anti-inflammatoire pour 5 mg de prednisone : 0,75 mg	1 amp. 5,7 mg/mL 25 amp. 5,7 mg/mL	2,05 HOP	I I	65 % 65 %	2,05

■ Dexaméthasone

DEXAMETHASONE					
Équivalence anti-inflammatoire pour 5 mg de prednisone : 0,75 mg IV ou IM	20 amp. 4 mg/1 mL 10 amp. 20 mg/5 mL	HOP HOP	I I		

CORTICOTHÉRAPIE LOCALE – INFILTRATIONS (2)

Précautions à prendre

Précautions générales

Pas d'injection intra-articulaire sans radiographie de l'articulation à infiltrer.

Pas d'infiltration sans avoir éliminé une arthrite infectieuse, y compris tuberculeuse.

Pas d'infiltration pendant une infection en évolution (angine, bronchite, sinusite, etc.).

Certains s'assurent par une mesure préalable de la CRP ou des facteurs de la coagulation de l'absence de syndrome inflammatoire associé ou d'un risque hémorragique, cliniquement inattendu.

Peser les avantages chez les sujets à risques (diabète, sujets sous anticoagulants).

En cas d'injection épidurale, l'arrêt préalable de la prise d'**aspirine** ou d'**antiagrégants plaquettaires** est conseillé.

Précautions locales : aseptie stricte

Désinfection large de la surface cutanée autour du point d'injection préalablement marqué à l'ongle, point d'injection que l'opérateur ne touchera plus.

Désinfectant efficace, coloré (alcool iodé, **BÉTADINE**) ou même incolore pourvu qu'il soit efficace (**SEPTÉAL** ou autres solutions de **chlorhexidine** à 0,5 %, etc. ; attention, certaines solutions dosées à 0,05 % sont insuffisantes).

Désinfectant appliqué avec une compresse stérile.

L'emploi de gants stériles est recommandé par certains, mais il n'est pas obligatoire si la désinfection des mains est faite très soigneusement (lavage au savon, alcool).

Résultats

L'effet bénéfique commence, pour les suspensions, selon les produits entre la 6^e et la 24^e h après l'infiltration.

Il peut être retardé, et son inefficacité s'apprécie après la première semaine.

L'effet bénéfique est plus rapide pour les produits hydrosolubles.

Produits

Le médecin a le choix entre les dérivés cortisoniques soit sous forme soluble, soit sous forme de suspension.

En principe et en règle générale, les dérivés sous forme de suspension sont moins rapidement absorbés et par conséquent d'efficacité souvent plus prolongée que les dérivés solubles.

Produits sous forme de suspension

- **Cortivazol** : **ALTIM**, amp.-seringue de 1,5 mL, dosée à 3,75 mg de **cortivazol**.
- **Bétaméthasone** : **DIPROSTÈNE**, seringue préremplie de 1 mL, dosée à 5 + 2 mg de **bétaméthasone**.
- **Méthylprednisolone** : **DÉPO-MÉDROL**, amp.-seringue de 1 mL dosée à 40 mg, ou amp.-seringue de 2 mL, dosée à 80 mg de **méthylprednisolone**.

La présentation en ampoule-seringue limite encore le risque septique.

- **Triamcinolone** : **HEXATRIONE**, amp. de 2 mL, dosée à 40 mg d'**hexacétionide de triamcinolone** ou **KENACORT RETARD**, flacon de 1 mL dosé à 40 mg et de 2 mL dosé à 80 mg de **triamcinolone** (avec seringue et aiguilles).
- **Prednisolone** : **HYDROCORTANCYL** en flacon de 5 mL dosé à 125 mg de **prednisolone**.

Produits hydrosolubles

- **Bétaméthasone** : **BETNESOL** injectable (amp. de 1 mL dosée à 4 mg de **bétaméthasone**).
- **Bétaméthasone** : **CÉLESTÈNE** injectable (amp. de 1 mL dosée à 4 mg, amp. de 2 mL dosée à 8 mg de **bétaméthasone**, avec seringue et aiguilles).

Anesthésique local

Avant de réaliser une infiltration péri-articulaire il est parfois utile d'utiliser un **anesthésique local** ; ou, dans certains cas, de le mélanger au dérivé corticoïde. Par exemple : **lidocaïne (XYLOCAÏNE)** à 1 % (flacon de 20 mL), en l'absence d'allergie connue. Certains utilisent avant l'injection un patch cutané anesthésique.

CORTICOÏDES INJECTABLES PAR VOIE LOCALE (1)

■ Prednisolone

HYDROCORTANCYL					
Voie locale Indications : celles de la corticothérapie générale Injection intra-articulaire : 0,5 à 2 mL Injection péri-articulaire : 0,5 à 2 mL Injection épidurale ou intrarachidienne : 75 à 125 mg	1 fl. 5 mL susp. inj. 25 mg/mL	3,10	I	65 %	3,10

■ Cortivazol

ALTIM					
0,5 à 1,5 mL/inj. (renouvelable après 1 à 3 sem.)	1 ser. 1,5 mL	4,64	I	65 %	4,64

■ Bétaméthasone

BETNESOL					
Corticothérapie locale (voies intra- et péri-articulaires) : 1/4 à 1 mL, tous les 3 à 21 j	3 amp. inj. 4 mg/mL	2,21	I	65 %	0,74
CÉLESTÈNE					
Corticothérapie locale (voies intra- et péri-articulaires) : 1/2 à 1 amp. Voies intradurale contre-indiquée, et péri-durale déconseillée	3 amp. inj. 4 mg/mL	3,71	I	65 %	1,24
DIPROSTÈNE					
0,5 à 1 mL	1 inj. 5 mg/ mL	4,69	I	65 %	4,69

■ Méthylprednisolone

DÉPO-MÉDROL					
Voies péri-articulaires : 10 à 40 mg, renouvelables tous les 7 à 10 j Voies intra-articulaires : 4 à 80 mg, toutes les 2 sem., puis espacer	1 ser. 1 mL/40 mg	HOP	I	65 %	

■ Triamcinolone

HEXATRIONE					
Voie intra-articulaire : 0,5 à 2 mL x 1/mois	1 amp. 2 mL/40 mg	10,58	I	65 %	10,58
KENACORT RETARD					
Idem HEXATRIONE	1 ser. 1 mL/40 mg 1 ser. 2 mL/80 mg	2,08 4,01	I I	65 % 65 %	2,08 4,01

CORTICOTHÉRAPIE LOCALE – INFILTRATIONS (3)**Technique**

Nous envisageons exclusivement les injections intra- ou péri-articulaires d'abord facile qui peuvent être réalisées au cabinet du médecin.

Infiltration de l'épaule**► Voie péri-articulaire**

Elle se fait par voie sous-acromiale externe ou postéro-externe, destinée à injecter dans la bourse séreuse sous-acromio-deltoidienne.

Il faut utiliser une aiguille fine de calibre 21 G, soit 0,8 mm, et de 50 mm de long. Le point d'injection se fait au-dessous du bord externe de l'acromion ou de son bord postérieur de manière à ce que l'aiguille glisse entre la tête humérale en bas et la face inférieure de l'acromion en haut. La quantité injectée sera de 1 à 1,5 mL.

L'indication majeure est la périarthrite scapulo-humérale (tendinite du sus-épineux).

► Voie intra-articulaire

Elle se fait par voie antérieure.

On enfonce l'aiguille perpendiculairement à la peau en un point situé à un travers de doigt en dedans et en dessous du bord externe de l'acromion ; en faisant effectuer des mouvements de rotation de l'épaule, le doigt de l'opérateur palpe parfaitement l'interligne.

Il est préférable de disposer d'une aiguille à biseau court, de calibre 21 G, soit 0,8 mm, et de 50 mm de long.

L'injection est de 1 à 1,5 mL.

Les indications majeures, limitées, sont la polyarthrite rhumatoïde, l'omarthrose.

Infiltration du coude**► Voie intra-articulaire**

On la réalise à la face externe de l'articulation du coude, dans l'articulation radio-cubitale.

Le point de repère essentiel est la tête radiale que l'on sent rouler dans les mouvements de pronosupination.

Le coude étant en flexion à 90°, l'injection se fait avec une aiguille fine (de calibre 25 G, soit 0,5 mm, et de 25 mm de long) dans le sillon radiocubital, immédiatement au-dessous de l'épicondyle.

L'injection est de 1 mL.

La polyarthrite rhumatoïde, ainsi que la très rare arthrose du coude, sont les indications principales.

► Voie péri-articulaire

Elle est utilisée pour l'épicondylite.

On repère le point du condyle externe le plus douloureux, que l'on marque avec l'ongle ; puis on marque un autre repère à 1,5 cm au-dessous, dans le corps musculaire des épicondyliens.

On pique avec une aiguille fine (de calibre 25 G, soit 0,5 mm, et de 25 mm de long) à l'endroit du 2^e repère en se dirigeant vers le 1^{er} repère, sans aller jusqu'au contact osseux.

L'injection de 1 à 1,5 mL se fait sans résistance.

Infiltration du poignet

L'infiltration se fait très facilement dans l'articulation radio-carpienne à la face dorsale du poignet, un peu en dehors (repère « anatomique ») de la styloïde cubitale. On y palpe une dépression.

Il est utile de faire bailler l'interligne en mettant le poignet en légère flexion.

Il faut utiliser une aiguille très fine (de calibre 25 G, soit 0,5 mm, et de 25 mm de long) par laquelle on injecte 1 mL du produit.

Les indications principales sont la polyarthrite rhumatoïde et la monoarthrite psoriasique du poignet.

CORTICOÏDES INJECTABLES PAR VOIE LOCALE (2) – PHARMACOLOGIE**PROPRIÉTÉS**

Anti-inflammatoires stéroïdiens d'action puissante et rapide.

INDICATIONS

Injection intra-articulaire : arthrite inflammatoire, arthrose en poussées.

Injection dans les parties molles : talalgies, syndrome du canal carpien, maladie de Dupuytren.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : pas de contre-indication pour un traitement local occasionnel.

Allaitement : déconseillé pendant le traitement.

Infection bactérienne ou mycosique non contrôlée par un traitement spécifique.

Certaines infections virales en évolution, notamment varicelle, herpès et zona à manifestations oculaires.

Goutte.

Ulcère gastroduodénal en évolution.

États psychotiques.

Cirrhose alcoolique avec ascite.

Hépatites aiguës à virus A, B ou non A – non B.

Hypersensibilité à l'un des composants.

Toute affection cutanée évolutive au niveau du point d'injection est une contre-indication à la forme injectable.

CÉLESTÈNE : injection intradurale contre-indiquée et injection périurale déconseillée compte tenu du risque de brèche.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'injection doit être faite en peau saine.

Nécessité d'une asepsie rigoureuse.

La corticothérapie peut favoriser la survenue de complications infectieuses.

L'attention des sportifs est attirée sur la possibilité de réaction positive aux tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

EFFETS INDÉSIRABLES

Certains ne concernent que des injections répétées, d'autres peuvent suivre 1 seule injection.

Rares cas de réactions d'hypersensibilité :

- vasodilatation périphérique ;
- lombalgies transitoires ;

– exceptionnellement œdème de Quincke, choc anaphylactique.

• Effets indésirables propres à la voie locale :

– propres à la voie d'administration : arthrites septiques et infections, périurites et méningites, bursite septique, abcès ;

– propres au corticoïde injecté : atrophie localisée des tissus musculaires, sous-cutanés et cutanés ; risque de rupture tendineuse.

• Désordres hydroélectrolytiques :

Hypokaliémie, alcalose hypokaliémique, rétention hydrosodée avec parfois hypertension artérielle, voire insuffisance cardiaque congestive.

• Troubles endocriniens et métaboliques :

Syndrome de Cushing iatrogène ; inertie de la sécrétion d'ACTH parfois définitive ; atrophie corticosurrénale, parfois définitive ; diminution réversible de la tolérance au glucose ; manifestation d'un diabète sucré latent ; balance azotée négative due au catabolisme protidique ; arrêt de la croissance chez l'enfant ; prise de poids ; parfois irrégularités menstruelles ; hirsutisme.

Le risque de déséquilibre d'un diabète connu est à prendre en compte systématiquement.

• Troubles musculo-squelettiques :

Atrophie musculaire ; ostéoporose, avec parfois tassements vertébraux ; ostéonécrose aseptique des têtes fémorales ; ruptures tendineuses.

• Troubles digestifs :

Ulcères gastroduodénaux, hémorragies ulcéreuses, perforation d'ulcère, ulcérations du grêle.

• Troubles cutanés :

Atrophie cutanée, retard de cicatrisation, purpura, ecchymoses, acné surtout dorsale, hypertrichose.

• Troubles neuropsychiques :

Surexcitation avec euphorie et troubles du sommeil ; rarement : accès d'allure maniaque ; états confusionnels ou confuso-oniriques ; possibilité de convulsions.

• Troubles oculaires :

Certaines formes de glaucome et de cataracte.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Elles ne concernent que les corticothérapies prolongées, donc *a priori* pas les injections locales de corticoïdes, pour un usage habituel.

CORTICOTHÉRAPIE LOCALE – INFILTRATIONS (4)**Infiltration du canal carpien**

L'injection est réalisée avec une aiguille fine (de calibre 25 G, soit 0,5 mm, et de 25 mm de long).

Elle est faite juste en dedans du tendon du petit palmaire ou entre les tendons des palmaires, à hauteur du pli de flexion inférieur du poignet, en évitant les veines superficielles, suivant une direction oblique en bas et en profondeur.

Une décharge électrique douloureuse traduirait la piqûre du médian ; il faut alors retirer et déplacer l'aiguille.

On injecte habituellement, sans résistance, 1 à 1,5 mL de solution.

Infiltration péri-articulaire de la hanche

Elle est pratiquée sur un patient en décubitus latéral opposé, cuisse très légèrement fléchie.

On repère et on marque avec l'ongle les points les plus douloureux, en général au contact des versants supérieur et postérieur du grand trochanter, puis on badigeonne la solution antiseptique.

On pique les points repérés avec une aiguille de calibre 21 G, soit 0,8 mm, et de 50 mm de long, jusqu'au contact osseux.

On retire à peine l'aiguille, on aspire pour s'assurer de l'absence de sang, et on injecte en tout 1 à 1,5 mL du corticoïde, seul ou éventuellement mélangé à 2 ou 3 mL de **lidocaïne (XYLOCAÏNE à 1 %)**, s'il n'y a pas de contre-indication.

Les indications sont généralement la périarthrite de hanche (tendinites d'insertion, ténosynovites, bursites).

Infiltration du genou

L'infiltration intra-articulaire peut se faire par la voie antérieure ou par la voie latérale externe. La voie latérale externe sous-patellaire a été recommandée pour les injections d'acide hyaluronique (cf. *infra*).

► Voie antérieure

C'est la plus facile, la moins douloureuse, quand il n'y a pas ou peu de liquide.

Le genou étant mis en flexion à 90°, on repère la pointe de la rotule. La piqûre se

fera en un point situé à 1 cm en dedans et au-dessous de la pointe de la rotule, où l'on palpe parfaitement une dépression.

L'aiguille de calibre 21 G, soit 0,8 mm, et de 50 mm de long, dirigée dans l'axe de la cuisse, pénétrera facilement dans l'articulation en passant dans l'échancrure intercondylienne.

► Voie latérale externe supra-patellaire

Elle est facile lorsqu'il existe un épanchement que l'on peut évacuer dans le même temps.

Le genou étant en extension, on enfonce l'aiguille horizontalement dans le cul-de-sac sous-quadrupital, en piquant à 1 cm au-dessus et en dehors du coin supérieur correspondant de la rotule.

► Dans les deux cas

On peut injecter 1 à 1,5 mL de produit.

Les indications sont la gonarthrose, la monoarthrite rhumatismale, la polyarthrite rhumatoïde et les autres rhumatismes inflammatoires, l'hydarthrose intermittente.

Infiltration de la cheville

L'injection intra-articulaire peut se faire par la voie antérieure ou la voie postérieure.

► Voie antérieure

L'aiguille de calibre 21 G, soit 0,8 mm, et de 50 mm de long, est enfoncée dans l'interligne tibio-tarsien, immédiatement en dehors du tendon du jambier antérieur.

Il est utile que le pied soit placé en légère extension pour faire bâiller l'interligne.

► Voie postérieure

Le sujet est placé en décubitus ventral, les pieds dépassant du lit d'examen.

L'aiguille est enfoncée perpendiculairement à la peau dans la gouttière rétro-malléolaire externe à mi-distance entre la pointe de la malléole péronière et le bord externe du tendon d'Achille.

Quelle que soit la voie d'abord, la quantité injectée est de 1 à 1,5 mL.

Les indications sont la polyarthrite rhumatoïde et les autres rhumatismes inflammatoires, l'arthrose de la cheville, très rare.

ARTHROSE

L'arthrose est liée à une destruction du cartilage articulaire, elle-même favorisée par le vieillissement, l'obésité, un dysfonctionnement métabolique, un excès de pression ou encore à la fragilité naturelle du cartilage. Le traitement est essentiellement symptomatique lors des poussées douloureuses et/ou « congestives ».

Amélioration de la fonction et diminution de la douleur

C'est donc le premier objectif recherché qui relève d'abord des **antalgiques**.

Les anti-inflammatoires sont utilisés en complément, pour diminuer la part « congestive » des symptômes, mais peut-être trop souvent pour leur effet antalgique propre. Les risques thérapeutiques, dans un traitement souvent prolongé, doivent donc être mesurés.

Appréciation du handicap

L'appréciation du handicap est essentielle dans ces affections chroniques. Pour le genou et la hanche il peut être apprécié et suivi par l'indice algofonctionnel de Lequesne ; l'indication opératoire est justifiée si le handicap est important (score de 8 à 10 points) ou très

important (11 à 13 points), malgré un traitement médical bien conduit.

Médications dites « antiarthrosiques symptomatiques d'action lente » (AASAL)

Elles peuvent représenter « un traitement d'appoint », en cure discontinue, dans la mesure où, après en général 2 à 3 mois, elles permettent à certains sujets de diminuer leur consommation d'**antalgique**. Leur utilisation prolongée à titre de « traitement de fond », visant à ralentir l'usure du cartilage arthrosique, est discutée. Leur prise en charge par la sécurité sociale est variable.

- **Diacéérine (ART 50)**, 1 puis 2 gél./j, ou selon tolérance.
- **Chondroïtine sulfate sodique (CHONDRO-SULF 400 mg)** : 1 gél. ou sach. x 3/j, ou **(STRUCTUM 500 mg)** : 1 gél. x 2/j.
- **Insaponifiables d'avocat et de soja (PIASCLÉ-DINE 300 mg)** : 1 gél./j.

D'autres approches thérapeutiques complémentaires sont à prendre en considération : la correction d'une surcharge pondérale, les massages, la rééducation et les cures thermales.

Indice algofonctionnel de Lequesne

<p>I. Douleur ou gêne</p> <p>A. La nuit au lit :</p> <ul style="list-style-type: none"> – même immobile 2 <p>B. Le matin lors du dérouillage :</p> <ul style="list-style-type: none"> – pendant 1 à 15 min 1 – pendant plus de 15 min 2 <p>C. Lors de la station debout ou du piétinement pendant 1/2 h 1</p> <p>D. Lors de la marche :</p> <ul style="list-style-type: none"> – seulement après quelque distance 1 – très rapidement et de façon croissante 2 <p>E. Hanche : lors de la station assise prolongée (2 h) sans se relever 1</p> <p>F : Genou : pour se relever d'un siège sans s'aider des bras 1</p>	<p>II. Périmètre de marche maximale (en consentant à souffrir) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – limité mais supérieur à 1 km 1 – environ 1 km (± 15 min) 2 – 500 à 900 m (± 8 à 15 min) 3 – 300 à 500 m 4 – 100 à 300 m 5 – moins de 100 m 6 – 1 canne ou une canne-béquille + 1 – 2 cannes ou cannes-béquilles + 2
<p>III. Difficultés de la vie quotidienne/hanche :</p> <ul style="list-style-type: none"> – mettre ses chaussettes par-devant 0 à 2 – ramasser un objet à terre 0 à 2 – monter et descendre un étage 0 à 2 – sortir d'une voiture, d'un fauteuil profond 0 à 2 	<p>III. Difficultés de la vie quotidienne/genou :</p> <ul style="list-style-type: none"> – monter un étage 0 à 2 – descendre un étage 0 à 2 – s'accroupir 0 à 2 – marcher en terrain irrégulier 0 à 2
<p>IV. Retentissement sur l'activité sexuelle, seulement pour l'indication opératoire à la hanche chez les femmes en activité génitale 0 à 2</p>	<p>Cotations III et IV :</p> <ul style="list-style-type: none"> – pas de difficulté : 0 – possible avec difficulté modeste : 0,5 – moyenne : 1 – importante : 1,5 – impossible : 2

ARTHROSE DES DOIGTS

Les arthroses des doigts réalisent la rhizarthrose du pouce, les nodosités d'Heberden et de Bouchard.

Après une période douloureuse de quelques mois ou années, ces localisations deviennent généralement indolores, même si elles laissent une déformation inesthétique (dans la rhizarthrose la déformation est plus en rapport avec la subluxation du pouce qu'avec l'ostéophytose).

Le traitement ne s'adresse qu'aux manifestations douloureuses invalidantes.

Traitement local

Repos articulaire/orthèse

En réduisant l'activité, et éventuellement pour le pouce par le port d'un appareil d'immobilisation en abduction, en matériau thermoplastique moulé, qui limite peut-être aussi la déformation.

Prescription : orthèse d'immobilisation du pouce.

Application locale biquotidienne d'un gel AINS

Elle peut être utile si elle est faite avec assiduité.

VOLTARÈNE ÉMULGEL, **KÉTUM GEL**, **GELDÈNE**, **NIFLUGEL**, etc.

Infiltrations intra-articulaires de corticoïdes

Les infiltrations ne sont envisagées que dans des formes invalidantes malgré les autres traitements ; elles sont plus efficaces pour la rhizarthrose que pour les autres localisations digitales : une série de 1 à 3 inj., de 0,3 à 1 mL de **cortivazol (ALTIM)**, ou **bétaméthasone (DIPROSTÈNE)**, à 15 ou 30 j d'intervalle, peut donner une amélioration de plusieurs semaines ou mois.

Dans de rares cas, il est possible d'injecter, sous contrôle radiologique, une petite

quantité d'un des produits disponibles pour la **visco-supplémentation** (cf. *infra*).

Traitement médicamenteux

Antalgiques usuels

- **Aspirine**, si bien tolérée : 500 mg aux 2 ou 3 repas principaux.
- **Paracétamol** 500 mg : 1 cp. ou gél. toutes les 4 h (vers 8 h, 12 h, 16 h, 20 h), plus 1 ou 2 prises/j, pendant 1 à 3 sem. ou jusqu'à la fin de la poussée, ou occasionnellement, en particulier prise dans la 1/2 h précédant une activité importante.

Prescription éventuelle d'un AASAL

Dans la mesure où, après en général 2 à 3 mois, elle permet de diminuer la consommation d'**antalgique**. Leur prise en charge par la sécurité sociale est variable.

- **Diacéine** (**ART** 50 mg) : 1 puis 2 gél./j, ou selon tolérance.
- **Chondroïtine sulfate sodique (CHONDRO-SULF** 400 mg) : 1 gél. ou sach. x 3/j, ou (**STRUCTUM** 500 mg) 1 gél. x 2/j.
- **Insaponifiables d'avocat et de soja (PIASCLÉ-DINE** 300 mg) : 1 gél./j.

Très rarement prescription d'un AINS par voie orale

En cure courte lors d'une poussée congestive, en particulier dans les formes érosives.

Traitement chirurgical de la rhizarthrose

Exceptionnellement en cas d'impotence majeure et durable du pouce, on pourra discuter une intervention chirurgicale : arthroplastie par prothèse ou éventuellement arthrodèse (pour obtenir un pouce stable et indolore chez un travailleur manuel par exemple).

L'Eular a proposé en 2006 des recommandations pour la prise en charge de l'arthrose des mains [1].

CONSENSUS

- [1] Evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis, *Eular*, 2006.

ANTIARTHROSQUES SYMPTOMATIQUES D'ACTION LENTE (AASAL) (1)

■ Diacéréine

ART					
1 gél. matin et soir, au milieu du repas	30 gél. 50 mg		I	NR	
ZONDAR					
Idem ART	30 gél. 50 mg		I	NR	

PROPRIÉTÉS

Antiartrosique d'action lente (l'effet apparaît vers le 30^e j de traitement et est significatif vers le 45^e j).

Son mécanisme d'action reste encore mal expliqué.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles de l'arthrose.

Remarque : l'action est différée ; le délai de 30 à 45 j nécessaire au développement de l'effet antalgique peut nécessiter d'initier le traitement par les **antalgiques** /anti-inflammatoires habituels dont l'action est immédiate.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : il est recommandé de ne pas administrer la **diacéréine** pendant les 3 premiers mois.

Allaitement : contre-indication.

Allergie avérée à la rhéine et aux substances d'activité proche.

Insuffisance hépatique sévère.

Ne pas administrer à l'enfant (moins de 15 ans).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Chez l'insuffisant rénal (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min), les posologies quotidiennes sont à réduire de moitié.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'effet indésirable le plus fréquemment signalé est une diarrhée bénigne ou des selles molles, des douleurs abdominales.

Le traitement peut entraîner une coloration des urines variant du jaune orangé au rouge, voire au marron.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'administration d'un **antiacide** d'action locale simultanée ou décalée de 1 h par rapport à la prise d'**ART** diminue significativement la quantité de rhéine circulante.

L'administration concomitante d'**ART** et d'**anti-H2** de type **cimétidine** ne modifie pas de façon significative les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques et urinaires de la rhéine.

ARTHROSE DU GENOU (1)

Mesures d'hygiène

Elles sont indiquées dans tous les cas, et en fonction de l'importance des symptômes.

- Déconseiller la station debout prolongée, la marche en terrain accidenté, la montée et la descente des escaliers.
- Conseiller un repos en décubitus et l'utilisation d'une canne du côté le moins douloureux pour diminuer l'appui en cas de poussée particulièrement intense.
- Lutter contre la tendance à l'ankylose et la rétraction du genou, contre l'amyotrophie quadricipitale, par une éventuelle kinésithérapie adaptée, en période de moindre douleur ; autorééducation visant à renforcer les quadriceps.

Traitement médicamenteux

Cas simples

Quand la gonarthrose se résume à une simple gêne ou à un « fond douloureux » peu intense, elle est justiciable de :

- **aspirine**, si bien tolérée : 500 mg aux 2 ou 3 repas principaux ;
- **paracétamol** 500 mg :
 - pour une poussée arthrosique « simple » : 1 cp. ou gél. toutes les 4 h (vers 8 h, 12 h, 16 h, 20 h), plus 1 ou 2 prises/j, pendant 1 à 3 sem. ou jusqu'à la fin de la poussée,
 - en dehors des poussées : 1 cp. ou gél. 1/2 h avant une activité importante, et 1 cp. ou gél. après, si nécessaire ;
- éventuellement prescription d'un **AASAL** ;
- en cas de douleurs plus importantes, on peut proposer une **association d'antalgiques** (paracétamol + codéine, caféine ou

autres) ou l'association **paracétamol + tramadol** (**IXPRIM**) : 1 cp./4-6 h, si elles sont bien tolérées et utiles avec un certain recul ;

- dans certains cas l'injection intra-articulaire d'une ampoule d'un dérivé corticoïde : **cortivazol** (**ALTIM**), **bétaméthasone** (**DIPROSTÈNE**), **triamcinolone** (**HEXATRIONE**) assure une amélioration suffisante permettant de s'abstenir de toute autre thérapeutique pendant une longue période (plusieurs mois ou années parfois).

C'est dans ces formes que l'indication de la **visco-supplémentation** peut se discuter et semble avoir des résultats intéressants : inj. de 1 amp. de l'un des produits disponibles, à renouveler, « classiquement », 1 et 2 sem. après.

Cas complexes

Quand les manifestations sont plus intenses, et/ou en cas de poussées congestives avec épanchement.

► Prescription d'un AINS

Elle est indiquée pour une cure de durée limitée (quelques semaines en général), à dose variable, mais suffisante et adaptée à chaque patient.

Le choix du produit est affaire d'habitudes et de tolérance, avec ou sans protection gastrique systématique.

Chez certains sujets, la prescription d'**AINS** doit être maintenue de façon prolongée, mais alors à la dose minimale active, et en renforçant la surveillance au long cours ;

► Injection intra-articulaire d'un dérivé corticoïde

Elle peut utilement remplacer la prescription d'un **AINS**, ou lui être associée (cf. Injections intra-articulaires).

ANTIARTHROSQUES SYMPTOMATIQUES D'ACTION LENTE (AASAL) (2)

■ Chondroïtine sulfate sodique

CHONDROSULF					
1 gél. ou sach. x 3/j, aux repas	84 gél. 400 mg		I	NR	
	84 sach. 400 mg		I	NR	
STRUCTUM					
1 gél. x 2/j, aux repas	60 gél. 500 mg		I	NR	

PROPRIÉTÉS

Antiarthrosique d'action lente (l'effet est retardé de 2 mois environ et peut persister après l'arrêt du traitement).

INDICATIONS

Traitement symptomatique à action retardée des manifestations fonctionnelles de l'arthrose (gonarthrose et coxarthrose).

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement** : absence de données.
Allergie à l'un des constituants du produit.
Enfant (moins de 16 ans).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prise au moment des repas.

EFFETS INDÉSIRABLES

Cutanés : des éruptions érythémateuses de type allergique ont été décrites.
Digestifs : rarement nausées, vomissements.

ARTHROSE DU GENOU (2)

Traitement chirurgical

Dans un petit nombre de cas, en regard de la grande fréquence des gonarthroses relativement bien tolérées, un traitement chirurgical peut et mérite d'être envisagé. Lorsque la destruction cartilagineuse entraîne un handicap fonctionnel manifeste, l'indication de la mise en place d'une **prothèse du genou** doit alors être envisagée, en tenant compte de l'état général du sujet et de son autonomie préalable. Les suites en sont relativement courtes, et le résultat fonctionnel très appréciable chaque fois que les indications en ont été soigneusement discutées.

L'appréciation du handicap fonctionnel peut se faire à partir de l'indice algofonctionnel de Lequesne (cf. Arthrose). Lorsque le cartilage est encore suffisant et chez un sujet jeune, il est possible d'envisager :

- une *ostéotomie de correction*, lorsqu'un genu valgum ou surtout un genu varum s'aggravant régulièrement augmentent les douleurs ;

- une *transposition interne de la tubérosité tibiale antérieure* dans certaines formes d'arthrose fémoro-patellaire évoluées, avec subluxation externe de la rotule réagissant mal à une rééducation du quadriceps et au traitement médical.

Recommandations de l'Eular 2003 pour la prise en charge de la gonarthrose [1]

1. Le traitement optimal de l'arthrose du genou requiert l'association d'un traitement pharmacologique et non pharmacologique.
2. Ce traitement doit être individualisé en tenant compte des facteurs de risque propres au genou (obésité, contraintes mécaniques, activité physique), des facteurs de risque généraux (âge, polymédication, etc.), de l'intensité de la douleur et du handicap qu'elle entraîne, de la présence de signes inflammatoires (particulièrement les épanchements), de la localisation et du degré de l'atteinte structurelle.
3. Le traitement non pharmacologique doit inclure une éducation régulière du patient, des exercices, l'utilisation de dispositifs d'aide (cannes, semelles, attelles) et une perte de poids.
4. Le **paracétamol** est l'antalgique de premier choix. En cas de succès, la prise doit être poursuivie à long terme.
5. Les applications d'**anti-inflammatoires (AINS)** ou de **capsaïcine** sont efficaces et sans danger.
6. Les **AINS** devraient être utilisés chez les patients qui ne répondent pas au **paracétamol**. En cas de risque gastro-intestinal, il faut préférer les **coxibs**.
7. Les **opioïdes**, avec ou sans **paracétamol**, représentent une option en cas de contre-indication ou d'inefficacité des **AINS**.
8. Les **antiarthrosiques d'action lente** ont un effet symptomatique et peuvent modifier le cours de la maladie.
9. Les injections intra-articulaires de **corticostéroïdes** à longue durée d'action sont indiquées en cas de flambée inflammatoire, surtout s'il y a épanchement concomitant.
10. Les prothèses devraient être proposées aux patients avec douleur réfractaire, handicap certain et évidence radiologique de la gonarthrose.

ANTIARTHROSQUES SYMPTOMATIQUES D'ACTION LENTE (AASAL) (3)

■ Insaponifiables de soja et d'avocat

PIASCLÉDINE

1 gél./j au milieu d'un repas	30 gél. 300 mg			NR	
-------------------------------	----------------	--	--	----	--

INDICATIONS

Utilisé en traitement d'appoint des douleurs arthrosiques.

Médication à visée trophique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Rares régurgitations à odeur lipidique qui peuvent être évitées en prenant la gélule au milieu d'un repas.

■ Glucosamine

DOLÉNIO

1 cp./j	30 cp. 1 178 mg			NR	
---------	-----------------	--	--	----	--

FLEXÉA

2 cp. x 1/j	60 cp. 625 mg			NR	
-------------	---------------	--	--	----	--

OSAFLEXAN

1 sachet-dose/j à dissoudre dans un verre d'eau	30 sach. 1 178 mg			NR	
---	-------------------	--	--	----	--

STRUCTOFLEX

2 gél. x 1/j	60 gél. 625 mg			NR	
--------------	----------------	--	--	----	--

VOLTAFLAX

2 cp. x 1/j	60 cp. 625 mg			NR	
-------------	---------------	--	--	----	--

PROPRIÉTÉS

Composant endogène stimulant la synthèse du liquide synovial et de la matrice du cartilage.

Le soulagement des symptômes peut n'apparaître qu'après plusieurs semaines de traitement mais reconsidérer la poursuite du traitement après 2 ou 3 mois.

INDICATIONS

Soulagement des symptômes de l'arthrose légère à modérée du genou.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux crustacés.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Contient du sodium.

EFFETS INDÉSIRABLES

Maux de tête, fatigue.

Douleur abdominale, nausée, diarrhée, constipation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Anticoagulants coumariniques (warfarine, acénocoumarol) : augmentation de l'effet anticoagulant.

SYNDROME FÉMORO-PATELLAIRE

Définition

Le syndrome fémoro-patellaire est caractérisé par une douleur de la face antérieure du genou majorée par les contraintes imposées à l'appareil extenseur : descente d'escaliers, position assise prolongée, accroupissement.

Des épisodes de déroboements ou de faux blocages du genou peuvent s'y associer.

La définition du syndrome fémoro-patellaire est symptomatique et fonctionnelle.

Ce syndrome peut :

- être le témoin d'une arthrose du genou en particulier fémoro-rotulienne, et en précéder l'apparition radiologique ;
- mais aussi survenir chez des sujets jeunes traduisant une chondromalacie ou

simplement un surmenage rotulien, parfois un traumatisme.

Traitement

Il comporte :

- la mise au repos relatif ;
- la prescription d'**antalgiques** : **paracétamol** à dose suffisante (*cf. supra*) ;
- la kinésithérapie éventuellement : 15 séances de rééducation, avec renforcement du quadriceps (et du vaste interne quand il existe aussi une tendance à la subluxation externe de la rotule), suivies d'une autorééducation régulière.

En cas d'épanchement associé, une cure brève d'un **AINS**, ou 1 à 2 **injections intra-articulaires de corticoïdes**, sont indiquées, comme dans la gonarthrose.

Syndrome fémoro-patellaire

- Il n'y a pas lieu de prescrire des séances de masso-kinésithérapie dans les syndromes fémoro-patellaires :
 - post-traumatiques contusifs, au cours de la phase aiguë,
 - avec épanchement, tant que celui-ci persiste,
 - dus à des ostéochondrites.
- Il n'y a pas lieu de prescrire, en 1^{re} intention, dans le syndrome fémoro-patellaire, plus de 15 séances de rééducation, à raison de 2 à 3 séances/sem.
- Il n'y a pas lieu de prescrire plus de 30 séances de masso-kinésithérapie dans l'année pour syndrome fémoro-patellaire.

NOTES

ARTHROSE DE LA HANCHE (1)

Chaque cas de coxarthrose impose un programme thérapeutique « personnalisé ».

Les traitements médical et chirurgical se complètent ou se succèdent dans un grand nombre de cas.

Le traitement chirurgical ne doit pas être considéré comme vivant des échecs du traitement médical ; il doit être discuté, sinon indiqué, au cours de l'évolution d'une coxarthrose, afin de poser à temps l'indication de l'opération la mieux adaptée, qu'il s'agisse d'une coxarthrose primitive ou secondaire.

Mesures d'hygiène

Elles sont indiquées dans tous les cas, et en fonction de l'importance des symptômes.

- Cure d'une surcharge pondérale.
- Réduire et fractionner la station debout et la marche.
- Éviter la montée et la descente des escaliers.
- Utiliser la bicyclette et pratiquer la natation.
- Conseiller tous les jours une demi-heure de repos en décubitus ventral pour éviter l'attitude vicieuse en flexion de la hanche.
- Utiliser une canne du côté le moins douloureux pour diminuer l'appui.

Kinésithérapie

Elle a une valeur certaine chez les sujets coopérants. Elle vise surtout la rééducation active des fessiers et du quadriceps.

Son but est de lutter contre l'enraidissement progressif, l'amyotrophie avec sensation de faiblesse ou d'instabilité, l'attitude vicieuse en fessum, les mauvaises habitudes concernant la marche.

Elle sera au mieux réalisée dans un centre disposant d'une piscine.

Elle doit être indolore.

Prescription initiale de 15 séances de massages et rééducation de la hanche, en piscine et en salle, avec poursuite d'une prescription discontinuée d'entretien.

Traitement médicamenteux

Le traitement médical est toujours indiqué dans les coxarthroses récentes, primitives ou secondaires, tant que le retentissement en est tolérable et que l'aggravation radiologique reste discrète.

Quand la coxarthrose se résume à une simple gêne ou à un « fond douloureux » peu intense, il comporte essentiellement la prescription d'**antalgiques usuels**.

- **Aspirine**, si bien tolérée : 500 mg aux 2 ou 3 repas principaux.

- **Paracétamol** 500 mg :

- pour une poussée arthrosique « simple » : 1 cp. ou gél. toutes les 4 h (vers 8 h, 12 h, 16 h, 20 h), plus 1 ou 2 prises/j, pendant 1 à 3 sem. ou jusqu'à la fin de la poussée ;

- en dehors des poussées : 1 cp. ou gél. 1/2 h avant une activité importante, et 1 cp. ou gél. après, si nécessaire.

- En cas de douleurs plus importantes, on peut proposer une **association d'antalgiques** (paracétamol + codéine, caféine ou autres) (XPRIM) : 1 cp./4-6 h, si elles sont bien tolérées et utiles avec un certain recul.

- Éventuellement prescription d'un « **antiarthrosique symptomatique d'action lente** » (AASAL).

- Dans de rares cas il est possible d'injecter en intra-articulaire, et sous contrôle radiologique, 1 amp. d'un des produits disponibles pour la **visco-supplémentation**.

Quand les manifestations sont plus intenses, la prescription d'un AINS est indiquée :

- associée aux **antalgiques** ;

- pour une cure de durée limitée (quelques semaines en général) ;

- à dose variable mais suffisante, et adaptée à chaque patient (le choix du produit étant affaire d'habitudes et de tolérance) ;

- avec ou sans protection gastrique systématique.

Chez certains sujets la prescription d'**AINS** doit être maintenue de façon prolongée, mais dans ce cas à la dose minimale active, et en renforçant la surveillance au long cours.

ARTHROSE DE LA HANCHE (2)

Traitement chirurgical

Dysplasie ou subluxation congénitale « pré-arthrose »

Les manifestations cliniques douloureuses et fonctionnelles qui leur sont associées, avant qu'elles n'aboutissent à une coxarthrose évoluée, peuvent bénéficier d'une chirurgie précoce à visée correctrice, après un bilan médico-chirurgical soigneux.

- En cas d'insuffisance de couverture cotyloïdienne pure, c'est la **butée ostéoplastique** qui est l'opération de choix ; elle nécessite une hospitalisation de moins de 15 j, une rééducation pendant 2 à 4 mois, la reprise de l'appui se faisant progressivement après 6 sem. de mise en décharge.
- En cas de coxa valga pure, ou associée à une insuffisance cotyloïdienne, on envisagera une **ostéotomie de varisation** (Pauls) ; elle nécessite un alitement de 1 mois environ, une rééducation du 2^e au 6^e mois, l'appui étant autorisé après 3 mois.

Ces indications deviennent rares, si le sujet peut attendre « l'âge » de la prothèse.

Formes habituelles de coxarthrose

L'indication de la mise en place d'une **prothèse totale de hanche** est justifiée devant une forme évoluée anatomiquement, responsable d'une gêne fonctionnelle et d'une douleur non contrôlées par le traitement médical, si l'état du patient le permet.

► Éléments de décision

- Handicap

Il peut être apprécié en s'aidant de l'indice algofonctionnel des coxopathies de Lequesne (cf. Arthrose).

L'indication opératoire est justifiée si le handicap est important (score de 8 à

10 points) ou très important (11 à 13 points), malgré un traitement médical bien conduit.

- Âge

Il est habituel de n'envisager la prothèse que chez des sujets de plus de 60 ans, en raison de la limitation potentielle de sa longévité.

Chez des sujets plus jeunes, dont le handicap est important, la décision peut se prendre après avoir abordé les risques encourus.

► Résultats habituels

Ils sont souvent très nets et rapides sur la douleur.

Le lever avec reprise de l'appui est très précoce, dans la semaine qui suit l'intervention.

► Suites opératoires

Elles peuvent être grevées de complications mineures ou sévères :

- complications postopératoires classiques ;
- *sciatique*, parfois paralysante, habituellement régressive ;
- *ossifications périprothétiques* ;
- *luxation de la prothèse* que le patient doit éviter en ne croisant pas le membre opéré sur l'autre ;
- *infection*, immédiate ou retardée, qui doit être prévenue par une antibiothérapie au moment de l'intervention, par la détection et le traitement de foyers infectieux avant et après l'intervention ;
- *descellement aseptique*, cause la plus fréquente des échecs, qui peut être favorisé par un surmenage de la prothèse. La mise en place d'une nouvelle prothèse est alors envisageable, mais ses résultats sont parfois moins positifs.

Il n'en reste pas moins que la mise en place d'une prothèse est un acte thérapeutique très bénéfique pour la majorité des patients ne relevant pas ou plus du traitement médical.

ARTHROSE DE LA HANCHE (3)

Prothèse

Conseils pratiques à donner au patient porteur d'une prothèse de hanche

► Rééducation

Pouvant se faire à domicile, elle sera poursuivie, de façon à renforcer les muscles fessiers et à obtenir une bonne stabilité.

► Aide d'une canne ou d'une canne anglaise

Prise de la main opposée au côté de la prothèse, elle est utile au début seulement.

► Mouvement interdit

Il faut bien préciser au patient qu'est interdite, de façon définitive : l'association de flexion + adduction + rotation interne de la hanche opérée, c'est-à-dire la hanche fléchie, avec le genou vers le côté opposé.

Il est définitivement interdit de croiser la jambe du côté opéré en station assise.

Pendant environ 2 mois

► Pour se coucher

Surélever les pieds du lit d'environ 15 à 20 cm (livres, briques, etc.), mettre un oreiller entre les jambes si l'on dort sur le côté.

► Pour s'asseoir

Les jambes écartées, sur des sièges hauts et fermes, en évitant les sièges bas et mous.

► Pour se vêtir

S'asseoir pour enfiler les collants, chaussettes, slip, pantalon, écarter les genoux et, si besoin, se faire aider.

► Pour se chausser

Éviter les chaussures à lacets, boucles, fermeture éclair, bottes, s'aider d'un chausse-pied long, et préférer les mocassins, les escarpins qui ne nécessitent pas de se pencher en avant.

► Pour la toilette

Éviter la baignoire et préférer la douche.

► Pour ramasser les objets à terre

Ne pas s'accroupir ni se mettre sur le genou du côté opéré. Éviter les objets lourds et s'aider éventuellement pour les petits objets d'une pince télescopique.

► En voiture

Éviter de conduire pendant les 2 premiers mois (trajets longs) ; pour rentrer, s'asseoir dos à la voiture puis pivoter, les 2 jambes en même temps. Reculer le siège le plus possible, et le rehausser éventuellement pour éviter une trop forte flexion de la hanche.

► Pour les rapports sexuels

Ils sont permis, mais il faut respecter les positions interdites.

Après le 2^e mois

- La vie normale est autorisée.
- La marche et la natation sont possibles ; les sports violents sont cependant interdits.

Toute infection dentaire, urinaire, cutanée ou bronchopulmonaire doit faire consulter et être traitée, pour éviter que l'infection ne se propage à la prothèse.

Les injections intramusculaires sont interdites à la fesse du côté opéré.

ARTHROSE DE LA HANCHE (4)

Recommandations de l'Eular 2004 pour la prise en charge de la coxarthrose [2]

1. La prise en charge optimale de la coxarthrose repose sur une combinaison de traitements non pharmacologiques et pharmacologiques.
2. Le traitement de la coxarthrose doit être adapté en fonction :
 - des facteurs de risque (obésité, paramètres mécaniques défavorables, activité physique, dysplasie, etc.) ;
 - des facteurs de risque généraux (âge, sexe, comorbidité, cotraitements) ;
 - de l'intensité de la douleur et du handicap ;
 - de la localisation et du degré des lésions structurelles ;
 - des souhaits et des attentes du patient.
3. Les traitements non pharmacologiques de la coxarthrose devraient inclure des mesures d'éducation, des exercices physiques (kinésithérapie) afin de maintenir la trophicité musculaire et la mobilité de la hanche, des aides techniques (cannes, semelles), et une réduction du poids en cas d'obésité ou de surpoids.
4. En raison de son efficacité et de sa tolérance, le **paracétamol** (jusqu'à une dose de 4 g/j) est l'antalgique oral de premier choix pour les douleurs légères à modérées et, en cas de succès, l'antalgique oral à long terme de préférence.
5. Les **AINS**, à la dose efficace la plus faible possible, peuvent être associés ou substitués chez les malades ne répondant pas au **paracétamol**. Chez les patients à risque digestif, une association **AINS** non sélectif avec gastroprotecteur peut être utilisée.
6. Les antalgiques à base d'opioïdes, avec ou sans **paracétamol**, sont des alternatives utiles pour les patients chez qui les **AINS** sont contre-indiqués, inefficaces et (ou) mal tolérés.
7. Les **antiarthrosiques d'action retardée** (**glucosamine**, **chondroïtine sulfate**, **diacéréine**, extraits d'**insaponifiables d'avocat ou de soja** et **acide hyaluronique**) ont un effet symptomatique et une faible toxicité, mais les effets-taille sont faibles, les patients susceptibles d'en bénéficier le plus ne sont pas identifiés, les modifications structurelles cliniquement significatives et les aspects pharmaco-économiques ne sont pas correctement établis.
8. Les injections intra-articulaires de corticoïdes (radio- ou écho-guidées) peuvent être envisagées chez les patients souffrant d'une poussée évolutive ne répondant pas aux antalgiques ou aux **AINS**.
9. L'ostéotomie ou les mesures de chirurgie préventive peuvent être envisagées chez les adultes jeunes souffrant d'une coxarthrose, en particulier en cas de dysplasie ou de coxa vara/valga.
10. La mise en place d'une prothèse de hanche peut être envisagée chez les patients avec une coxarthrose radiologiquement évidente qui souffrent d'une douleur rebelle ou d'un handicap.

CONSENSUS

- [1] Evidence based approach to the management of knee osteoarthritis, *Eular*, 2003.
- [2] Evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis, *Eular*, 2004.

ARTHROSE – VISCO-SUPPLÉMENTATION

Les acides hyaluroniques sont des produits visant à rétablir les propriétés visco-élastiques du liquide articulaire d'une articulation arthrosique, et, de ce fait, à réduire la douleur et la gêne, et à améliorer la mobilité articulaire. Comme le mécanisme d'action de ces produits est encore partiellement inconnu, certains utilisent la dénomination de visco-induction du fait de leur effet retardé.

Ces produits ne sont pas considérés comme des médicaments mais sont classés dans la catégorie des « dispositifs médicaux » du dictionnaire *Vidal*, sauf l'un d'eux qui bénéficie d'une ancienne AMM. Ils sont regroupés sous la dénomination internationale de hyaluronates, avec trois classes :

- les **hyaluronates de sodium**, dont le poids moléculaire (PM) varie entre 0,5 à 2,7 MDa ; ce sont les plus nombreux dans le commerce, leur différence portant sur le PM, l'origine (extrait de crêtes de coq ou par fermentation bactérienne), le mode de stérilisation (thermique ou par ultrafiltration) ;

- les **hylan**es ou **hylan**e **G-F20**, de haut PM (6 MDa), et qui est un gel fluide (**SYN-VISC**) ;

- la **NASHA** (*Non Animal Stabilized Hyaluronic Acid*), qui est un gel de PM beaucoup plus élevé encore (90 MDa) (**DUROLANE**).

Le choix entre les différents produits reste difficile, malgré des études comparatives entre eux et, en pratique, en plus des habitudes des prescripteurs, le nombre d'injections à réaliser et le prix peuvent entrer en considération.

Le traitement habituel, en particulier au genou, consiste en 3 inj. de 1 amp. de produit à 1 sem. d'intervalle, par voie intra-articulaire, avec les précautions habituelles d'asepsie et après évacuation d'un éventuel épanchement ; **certaines espacent les injections**. Pour d'autres articulations,

ou pour certains produits, le nombre d'inj. ou le rythme peuvent être différents.

Il est recommandé que l'inj., qui doit être faite par un rhumatologue, un chirurgien orthopédiste ou un médecin de médecine physique et de réadaptation, soit suivie d'une période de repos physique, et parfois de l'application d'une poche de glace.

Au genou, il est préférable de pratiquer l'injection, par voie externe sous-patellaire, environ 1 cm en bas et en dehors de l'angle supéro-externe de la rotule ; en subluxant la rotule en dehors et en mettant en tension la capsule et l'aileron externe, le passage de l'aiguille est facilement perçu après l'avoir enfoncée de 1 cm environ, perpendiculairement à l'axe du membre et avec une direction légèrement ascendante, biseau dirigé vers le haut. La voie antéro-interne n'est pas recommandée, pour ne pas risquer d'injecter le produit dans le paquet adipeux ou la tente des croisés.

Pour la désinfection cutanée, en général, il est conseillé dans les notices d'éviter les produits à base d'ammonium quaternaire (**chlorure de benzalkonium**) ou de **chlorhexidine** qui sont susceptibles d'entraîner une précipitation du produit. Une rougeur ou un œdème local modéré peuvent survenir après l'injection ; très rarement une réaction inflammatoire articulaire conduit à évacuer le genou et à prescrire un **AINS**. Ce traitement ne doit pas être renouvelé dans la même articulation avant 6 à 9 mois.

L'indication principale est l'arthrose du genou, mais une hauteur « suffisante » de cartilage restant semble nécessaire pour que l'effet soit appréciable. Certains des produits peuvent être injectés dans la hanche, voire dans la trapézométacarpienne, la cheville, l'épaule, de préférence sous contrôle radiographique.

Le produit doit être conservé, et injecté, à température ambiante.

VISCO-SUPPLÉMENTATION

■ Hyaluronate de sodium

HYALGAN					
Traitement symptomatique de l'arthrose	1 ser. 20 mg/2 mL	28,86	I	65 %	28,86

PROPRIÉTÉS

Agent de remplacement et supplément temporaire du liquide synovial, qui vise à rétablir les propriétés physiologiques et rhéologiques des tissus de l'articulation arthrosique, à réduire la douleur et la gêne, et à accroître l'ampleur du mouvement.

INDICATIONS

Arthrose du genou essentiellement ; plus rarement arthrose de la hanche, voire rhizarthrose du pouce (injection de préférence sous contrôle radiologique).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients.

Ne pas injecter sur un genou infecté ou en cas de poussée inflammatoire importante, ni en cas de stase veineuse ou lymphatique de la jambe, ni en cas d'infection ou de lésion cutanée au site de l'injection.

Le produit n'a pas été évalué chez la femme enceinte ni chez l'enfant, circonstances inhabituelles d'arthrose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne pas injecter par voie intravasculaire, ni en dehors de la cavité articulaire ou dans le tissu synovial ou la capsule.

Ne pas injecter en cas d'épanchement important ; toujours aspirer un éventuel liquide avant l'injection.

Pour la désinfection cutanée, il est conseillé dans les notices d'éviter les produits à base d'ammonium quaternaire (**chlorure de benzalkonium**) ou de **chlorhexidine** qui sont susceptibles d'entraîner une précipitation du produit. Il est recommandé que l'injection, qui doit être faite par un rhumatologue, un chirurgien orthopédiste ou un médecin de médecine physique et de réadaptation, soit suivie d'une période de repos physique, et parfois de l'application d'une poche de glace.

EFFETS INDÉSIRABLES

Réaction d'hypersensibilité (allergie aux produits d'origine aviaire et à certaines protéines) : démangeaison, éruption, urticaire.

Une rougeur ou un œdème local modéré peuvent survenir après l'injection ; très rarement une réaction inflammatoire articulaire conduit à évacuer le genou (le liquide sera systématiquement analysé pour écarter une cause infectieuse ou microcristalline) et à prescrire un **AINS**.

Une asepsie rigoureuse, une injection en dehors de tout contexte infectieux général et local doivent permettre d'éviter le risque d'infection articulaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le produit n'a pas d'effet systémique connu.

CERVICALGIES (1) AIGÜES – TORTICOLIS

Très fréquente chez le sujet jeune, soit après un effort, soit spontanément, sans que le mécanisme puisse toujours être affirmé (accident de blocage discal, entorse, contracture musculaire, épisode viral), la crise aiguë du torticolis est souvent associée après la trentaine à une cervicarthrose.

Il ne faut pas méconnaître la situation, très rare, où elle représente la première manifestation d'une spondylodiscite infectieuse, d'une métastase cancéreuse, ou de certaines formes de chondrocalcinose.

Son évolution habituelle se fait vers la guérison en 1 sem. ou moins, le traitement ne paraissant pas raccourcir l'évolution.

Formes mineures

Certaines formes mineures, qui peuvent ne durer que 24 à 36 h, ne nécessitent parfois aucun traitement, si ce n'est la prescription d'**aspirine** ou de **paracétamol**, à la dose de 1,5 à 3 g/j, régulièrement répartie.

Formes habituelles

On associera :

- Le repos relatif, la chaleur locale.

- Les **antalgiques usuels** pendant 4 à 6 j : **aspirine** ou **paracétamol**, 1,5 à 3 g/j.

Formes aiguës ou prolongées

On pourra ajouter :

- un **antalgique** plus puissant ;
- un **AINS** pendant 2 à 4 j ;
- une immobilisation par collier cervical souple, en mousse, amovible (modèle C1) ;
- éventuellement un **myorelaxant** : **thiocolchicoside (COLTRAMYL)** : 1 cp. x 1 à 3/j.

Formes hyperalgiques

Dans ces **formes exceptionnelles**, après s'être assuré de l'absence de lésion osseuse autre qu'arthrosique, ou avoir mis en évidence une calcification péri-odontodienne de chondrocalcinose, il peut être nécessaire de prescrire pour une courte durée :

- **CORTANCYL** (cp. à 5 mg) : 30 mg/j le 1^{er} ou les 2 premiers jours, en diminuant de 5 à 10 mg/j sur 4 à 8 j ;
- exceptionnellement un **antalgique** plus puissant.

- Les manipulations vertébrales n'ont pas d'indication dans les formes aiguës.
- Les infiltrations locales d'**anesthésiques** et/ou de **corticoïdes** ne semblent pas nécessaires.

MYORELAXANTS

■ Thiocolchicoside

COLTRAMYL					
1 cp. x 1 à 3/j	12 cp. 4 mg	3,31	I	15 %	0,28
MIOREL					
Idem COLTRAMYL	12 gél. 4 mg	2,77	I	15 %	0,23
	24 gél. 4 mg	2,77	I	15 %	0,12
1 amp. x 2/j	5 amp. IM 4 mg/2 mL		I	NR	

PROPRIÉTÉS

Myorelaxant non benzodiazépinique.

INDICATIONS

Traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie ; en pathologie rachidienne aiguë pour la voie IM.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : à éviter.

Allaitement : utilisation déconseillée.

Allergie au **thiocolchicoside**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réduire la posologie en cas de diarrhée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilités de manifestations allergiques. Gastralgies, diarrhées. Pour la forme injectable, rares cas d'excitation ou d'obnubilation passagère.

■ Adénosine triphosphate

ATÉPADÈNE				
Dorsalgies primitives : 1 gél. x 2-3/j	30 gél. 30 mg		NR	

PROPRIÉTÉS

L'**adénosine triphosphate** intervient dans le métabolisme du tissu musculaire et nerveux.

INDICATIONS

Dorsalgies primitives.

CERVICALGIES (2) CHRONIQUES – CERVICARTHROSE

Le traitement, qui comporte 2 volets, médicamenteux et non médicamenteux, doit tenir compte de l'intensité de la douleur et de la gêne fonctionnelle, de la durée de la poussée, des facteurs d'entretien.

Repos

Il doit être ici relatif et « adapté ».

- Il faut éviter la fatigue et le port de paquets lourds, les positions du cou trop longtemps maintenues en flexion, en extension ou en inclinaison latérale.
- Pour les longs trajets en voiture et transports en commun, appuie-tête, collier cervical souple (modèle C 1).
- Pour le travail devant un écran, faire très régulièrement des mouvements du cou, voire l'interrompre brièvement par intermittence. Le regard, horizontal, doit être à la hauteur d'une ligne passant entre le 1/3 supérieur et les 2/3 inférieurs de l'écran.
- La chaleur locale, l'utilisation d'un coussin spécial avec un creux pour le couder peuvent améliorer le confort.
- La prescription d'un arrêt de travail n'est qu'exceptionnellement indiquée.

Traitements « physiques »

Ils ont une place certaine si la responsabilité de l'arthrose est reconnue, et à la condition formelle de ne pas aggraver les douleurs.

- La **kinésithérapie cervicale**, en particulier des exercices combinant étirement et renforcement musculaire, précédée ou associée à des massages des muscles cervicaux et scapulaires, est souvent utile ; on prescrira d'abord une série de 10 à 15 séances, au cours desquelles le patient apprendra les mouvements qu'il devra poursuivre chez lui ; elles pourront être renouvelées 1 fois dans l'année.

- La **physiothérapie** locale antalgique (infrarouges, ondes courtes, fangothérapie) y est associée par certains.
- Les **manipulations vertébrales**, faites par un médecin rhumatologue entraîné, peuvent donner de très bons résultats, mais il ne faut pas insister quand aucun résultat n'est obtenu au bout de 2 à 3 séances.

Traitements médicamenteux

Pour des douleurs subaiguës et modérées, on prescrit seul ou on associe de façon variable :

- un **antalgique usuel**, **aspirine** ou **paracétamol**, à la dose de 1,5 à 3 g/j ;
- éventuellement un **myorelaxant** type **COLTRAMYL** ;

qui peuvent être poursuivis s'ils sont efficaces et bien tolérés.

Dans les poussées intercurrentes plus douloureuses, on pourra prescrire :

- soit des **antalgiques** plus puissants, comme ceux **dérivés des AINS** ou ceux comportant une association à base de **paracétamol** ;
- soit une cure de 2 à 4 sem. d'un **AINS**, par exemple un **oxicam** : 1/j au dîner ; les comprimés sécables pouvant fournir l'occasion de diminuer la posologie en fonction de l'efficacité, ou un **dérivé arylcarboxylique**, dans une forme à libération prolongée : **VOLTARÈNE LP** 100 mg, ou **PROFÉNID LP** 200 mg, 1 cp./j au dîner, ou un autre **AINS**.

Dans les cas où des manifestations neurovégétatives existent, impressions vertigineuses, bourdonnements d'oreille, dont l'examen ORL n'aura pas mis en évidence de cause précise et dont la relation directe avec la cervicarthrose n'est pas prouvée, on pourra associer, par cures de 1 à 2 mois :

- soit un **antivertigineux**, p. ex. **SERC**, 1/2 ou 1 cp. x 2 à 3/j ;
- soit un **anxiolytique**, quand une participation anxieuse paraît évidente.

DORSALGIES CHRONIQUES

Les dorsalgies n'étant qu'un symptôme, il faut s'attacher à leur retrouver ou à écarter une de leurs causes organiques :

- en cas de dorsalgie nocturne ou de décubitus, penser à un ostéome ostéoïde ou à une tumeur intrarachidienne (affections rares) ;
- en l'absence de signes rachidiens, penser à une affection viscérale à distance (aortique, pleurale, médiastinale).

Dorsalgies symptomatiques d'une affection organique rachidienne

- Spondylarthrite ankylosante.
- Spondylodiscites à germes banals et mal de Pott.
- Ostéoporose (à l'occasion d'un tassement vertébral).
- Cancer secondaire des os ; myélome.
- Scoliose.
- Maladie de Scheuermann.

Les diagnostics à considérer ensuite sont :
 – insuffisance dorsale douloureuse des jeunes femmes (dorsalgie essentielle) ;
 – dorsarthrose, car celle-ci est dans l'immense majorité des cas indolore.

Dorsarthrose

Le plus souvent latente, elle n'entraîne que rarement des douleurs, et pratiquement jamais de radiculalgies qui doivent faire rechercher une autre lésion associée. Elle relève en période douloureuse :

- d'**antalgiques banals** : paracétamol 1,5 à 3 g/j, aspirine 2 g ;
- d'anxiolytiques : bromazépam (**LEXOMIL**), 1/4 de cp. 2 à 3 fois/j ;
- ou d'**antidépresseurs** sous surveillance stricte, qui sont parfois indiqués en fonction du psychisme du sujet ;
- éventuellement de la kinésithérapie et/ou de la physiothérapie, comme dans l'arthrose cervicale chronique.

Insuffisance dorsale douloureuse des femmes jeunes

Ce tableau clinique, très fréquent, est caractérisé par la survenue de dorsalgies moyennes, déchainées ou aggravées par la position assise : secrétaires, dactylos, saisie informatique devant un écran, couturières, mécanographes, etc., à l'occasion d'un surmenage dorsal et surtout d'un état dépressif.

La sensation de brûlures dorsales en est très évocatrice.

Le traitement en est difficile, malgré le bon pronostic du syndrome.

- Repos, toujours utile : ménager la colonne dorsale, éviter le port d'objets lourds, la position prolongée en cyphose, conseiller un siège avec appui dorsal dur.
- Éventuellement massages et rééducation portant sur les muscles dorsaux (15 séances avec poursuite, à domicile, des mouvements appris).

- **Antalgiques** mineurs.
- **Sédatifs ou psychotoniques** en fonction du psychisme de la patiente.
- Une psychothérapie, dont les premiers éléments sont une écoute patiente, attentive et un examen clinique rigoureux, est parfois indiquée.

- Il est très rarement nécessaire de conseiller un changement de profession. Dans certaines formes chroniques invalidantes malgré les prescriptions précédentes, on peut être amené à prescrire une cure d'**amitriptyline (LAROXYL)**, à dose progressivement croissante, par exemple : 8 à 10 gtes/j la 1^{re} sem., puis augmentation de 1 gte toutes les semaines jusqu'à 15 à 20 gtes/j, pendant 3 à 4 mois, puis diminution progressive, la dose pouvant être fractionnée dans la journée en 2 à 3 prises selon l'activité et la tolérance.

Dorsago

Le tableau de dorsalgie aiguë doit d'abord évoquer et faire écarter une affection dont elle ne serait que le symptôme apparent, comme dans les dorsalgies chroniques. Deux tableaux cliniques particuliers peuvent être envisagés, en plus.

Le dorsago d'origine discale, bien que moins fréquent que le lumbago, relève d'un traitement semblable.

La dorsalgie aiguë fébrile, lorsque rien n'évoque une origine infectieuse, doit faire évoquer une calcification discale aiguë, confirmée par des radiographies, qui relève d'un bref traitement **AINS** et d'**antalgiques** à dose suffisante.

NÉVRALGIE CERVICO-BRACHIALE (1)

Névralgie cervico-brachiale (NCB) commune

Dans la majorité des NCB, il existe une phase initiale nettement plus douloureuse, avec souvent recrudescence nocturne, qui dure 2 à 3 sem. 80 % des névralgies cervico-brachiales communes guérissent dans un délai maximum de 8 sem.

Période initiale

On associera :

► *Repos et limitation des mouvements du cou*

Sont souvent bénéfiques et parfois indispensables :

- un collier de soutien cervical souple C1, léger et amovible, à bord mousse ;
- parfois un collier cervical semi-rigide C2 (non réglable en hauteur) ;
- voire un collier C3 (réglable en hauteur et avec appui mentonnier).

Un arrêt de travail peut se justifier.

► *Précautions*

- Éviter le port de charges, l'exposition au froid.
- La nuit, le dos et la nuque seront calés confortablement avec des oreillers ; certains patients sont soulagés en position demi-assise.

► *Médications*

- Des **antalgiques** : **paracétamol**, seul, ou plus souvent en association, en particulier pour la prise du soir qui sera retardée autant que possible.

- Un **myorelaxant**, éventuellement (cf. Cervicalgies).

- Un **AINS** : par voie orale, mais parfois par voie rectale, avec une prise plus importante le soir, par exemple un **aryl-carboxylique** : **VOLTARÈNE LP** 100 mg, ou **PROFÉNID LP** 200 mg, 1 cp. au dîner ; ou **VOLTARÈNE** 100 mg ou **PROFÉNID LP** 100 mg, 1 sup. au coucher ; ou un **oxicam** : **FELDÈNE**, **BREXIN**, **CYCLADOL** ou autre, 1 cp. (ou supp.), le soir, pendant 2 à 3 sem.

Période secondaire

Après cette période de 2 à 3 sem., deux circonstances sont à envisager.

► *Amélioration satisfaisante*

La reprise de l'activité sera progressive, en évitant le surmenage du rachis cervical ; un **antalgique usuel** peut être utile.

► *Névralgie non guérie*

Des douleurs, trainantes mais tolérables, peuvent persister pendant parfois plusieurs mois. Après avoir confirmé le caractère « commun » de la NCB (analyse clinique critique, radiographies et biologie usuelles avant d'envisager une IRM ou un scanner), le traitement précédent sera poursuivi, à la dose minimale active, en s'assurant de sa bonne tolérance.

Un **anxiolytique** peut lui être associé parfois.

Il faut signaler la persistance parfois très prolongée de paresthésies digitales, désagréables plus que douloureuses, pour lesquelles la prescription classique de **vitamines du groupe B** n'est pas toujours efficace.

Névralgie cervico-brachiale

Il n'y a pas lieu d'effectuer un EMG dans la névralgie cervico-brachiale typique avant l'épreuve du traitement médical, sous réserve que les deux conditions suivantes soient réunies :

- absence d'anomalies neurologiques laissant préjuger de la gravité de l'atteinte radiculaire ;
- absence de doute diagnostique.

NÉVRALGIE CERVICO-BRACHIALE (2)

Névralgie cervico-brachiale sévère

Traitement d'une forme hyperalgique

Lorsque la douleur est d'emblée majeure, ou lorsqu'elle n'a pas été atténuée par quelques jours du traitement d'une névralgie cervico-brachiale commune, tout en s'assurant qu'il ne s'agit pas d'une NCB « symptomatique », il devient indispensable de prescrire un traitement plus actif.

- **Antalgiques** majeurs, pour une courte période, par exemple :

- **tramadol** (**TOPALGIC**, **CONTRAMAL**, etc.), 50 à 100 mg, x 1 à 2/j, sur ordonnance simple ;

- voire **buprénorphine** (**TEMGÉSIC**), 1 cp. sublingual, x 1 à 3/j, prescription sur ordonnance sécurisée ;

- ou autre **dérivé morphinique**, en prenant en compte la possibilité d'effets secondaires.

- **Corticothérapie par voie orale**, en remplacement des **AINS**, et sous réserve des contre-indications ou précautions habituelles, selon un schéma dégressif, par exemple **prednisolone** (**CORTANCYL**) 5 mg (2 boîtes de 30 cp. suffisent) :

- 30 mg/j les 2 ou 3 premiers j ;
- 25 mg/j les 2 ou 3 j suivants ;
- 20 mg/j les 2 ou 3 j suivants ;
- 15 mg/j les 2 ou 3 j suivants ;
- 10 mg/j les 2 ou 3 j suivants ;

en fractionnant la dose en 2 prises, la plus élevée le soir.

Régime peu salé, et apport éventuel de potassium.

Exceptionnellement corticothérapie locale, par voie intra-durale :

- selon la technique de Luccherini (ponction lombaire), en milieu hospitalier ;

- 1 ou 2 injections, à 3 ou 4 j d'intervalle d'**HYDROCORTANCYL** (75 à 125 mg, d'une ampoule dosée à 125 mg).

Cette voie donne d'excellents résultats, mais peut entraîner un syndrome post-PL et d'exceptionnelles complications graves : thrombophlébites cérébrales, infection, qui doivent toujours être prises en considération par le prescripteur.

Après cette phase hyperalgique, le traitement rejoint celui de la forme d'intensité moyenne.

Traitement des formes réellement rebelles

Au-delà de 2 à 3 mois d'un traitement médical bien conduit et bien suivi, il peut être légitime de discuter les indications d'un geste neurochirurgical, après avoir vérifié, en général par une IRM, l'existence d'une hernie discale concordante avec la clinique.

Cette situation reste exceptionnelle en pratique.

LUMBAGO (1)

Affection bénigne, mais invalidante, **guérissant spontanément en moins de 1 sem.**, rarement 2, le lumbago ne doit pas être aggravé par des manipulations, des tractions, une kinésithérapie vertébrale en période aiguë, des mobilisations intempestives, qui risquent de le transformer en sciatique.

Les clichés du rachis dorso-lombaire, lorsqu'ils sont nécessaires (première crise de lumbago, lumbagos atypiques), seront faits après la guérison.

L'interrogatoire suffit souvent à reconnaître l'origine discale de l'accident. Il est cependant des lumbagos symptomatiques d'affections rachidiennes inflammatoires, infectieuses ou malignes, justifiant de répéter l'examen clinique, de demander une vitesse de sédimentation, de relire les clichés lorsqu'un lumbago se prolonge.

La mise au repos, voire l'arrêt de travail, doivent être adaptés à chaque cas.

Formes mineures

Elles peuvent ne durer que quelques jours, et ne nécessitent parfois comme traitement que la prescription d'**aspirine** ou de **paracétamol**, à la dose de 1,5 à 3 g/j, régulièrement répartie, et un **repos relatif**.

Formes habituelles

Le traitement comporte :

- le **repos**, plus ou moins strict, en fonction de l'impotence fonctionnelle et de l'activité du sujet ;

- des **antalgiques usuels** pendant 4 à 6 j : **aspirine** ou **paracétamol**, 1,5 à 3 g/j ;

L'emploi des **myorelaxants**, dont person-

nellement nous pensons qu'ils rendent un service non négligeable à un certain nombre de patients, a subi des modifications en 2013.

L'indication du **thiocolchicoside** est libellée ainsi : traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie **MIOREL**, ou **COLTRAMYL**, 1 gél. ou 1 cp. x 2 à 3/j.

Les **AINS** ne sont pas indispensables initialement.

Formes aiguës

On pourra ajouter :

- un **antalgique plus puissant : association d'antalgiques** ;

- un **AINS** : la prescription semble légitime lorsque les **antalgiques usuels** n'ont pas eu d'efficacité sur la douleur au bout de 24 à 48 h ; en cure brève de quelques jours, par voie orale le plus souvent, éventuellement par voie IM les 2 premiers jours,

- soit **diclofénac (VOLTARÈNE 50 mg)**, 1 cp. x 3/j aux repas, ou **kétoprofène (PROFÉ-NID 100 mg)** 1 cp. x 2/j aux repas,

- soit **piroxicam : FELDÈNE 20 mg**, 1 ou 2 gél. ou cp. dispers. le 1^{er} j, puis 1 seul/j, etc. ;

- le repos s'impose, au lit, en recherchant la position la plus confortable, pendant quelques jours, un lever trop précoce risquant de prolonger l'évolution ; la station assise est déconseillée.

Il convient, en outre, de rassurer le malade, très vite inquiété par la sensation de blocage et l'intensité de la douleur.

Lumbago

Il n'y a pas lieu de demander ou de pratiquer un scanner et/ou une IRM, devant une lombalgie aiguë ou un lumbago d'effort, en dehors des cas où les données cliniques et/ou paracliniques font craindre une lombalgie symptomatique.

Par lombalgie symptomatique, on entend les lombalgies révélatrices d'une pathologie infectieuse, inflammatoire, tumorale ou extra-rachidienne.

LUMBAGO (2)

Après la phase aiguë

La reprise du travail sera prudente et adaptée : le port d'une ceinture de contention lombaire semi-rigide peut être utile.

Il faut éviter (cf. Conseils pour les lombalgies discales) :

- le port de charges ;
 - les efforts de soulèvement ;
 - les mouvements brusques de flexion-extension du rachis lombaire ;
 - la station assise prolongée, les voyages ou trajets prolongés en voiture, train, etc.
- Ces précautions sont également utiles pour **tenter** de diminuer le risque de récides à plus ou moins long terme.

La prescription d'**antalgiques** peut être justifiée pour accélérer la disparition du fond douloureux qui persiste souvent après le lumbago aigu.

À distance de la période douloureuse

10 à 15 séances de gymnastique vertébrale (en évitant tout surmenage et tout

effort brutal) sont un complément justifié pour renforcer la musculature lombaire et abdominale (« verrouillage lombaire »), et faire prendre conscience au patient des mouvements à éviter et de ceux qui sont préférables.

Nous pensons qu'il y a intérêt à conseiller au sujet une activité physique régulière, par exemple la natation.

Il faut expliquer au patient qu'il a fait un « accident de parcours », certes susceptible de récidiver, voire de se compliquer de sciatique, mais qu'il ne doit pas se considérer comme un « invalide de la colonne vertébrale ».

Dans les métiers exposés aux efforts, des aménagements de poste peuvent être demandés, temporairement ou définitivement, mais le changement de profession ne doit pas être envisagé sans en avoir pesé tous les inconvénients.

Lumbago

Il n'y a pas lieu, dans la lombalgie aiguë, de prescrire des séances de rééducation fonctionnelle. La lombalgie aiguë est définie par une douleur évoluant depuis moins de 3 mois et dont l'intensité est telle que l'activité quotidienne personnelle ou professionnelle ne peut être maintenue au même niveau.

LOMBALGIES (1)

Lombalgie statique

Caractérisation

- Survenue de douleurs de type mécanique en position assise et debout prolongée, en fin de journée ou en fin de matinée.
- Dissociation entre l'importance des douleurs décrites et, à l'examen, une mobilité assez bien conservée voire indolore en antéflexion.
- Divers facteurs organiques dont le rôle relatif n'est pas toujours évident à préciser : spondylolisthésis, arthrose interapophysaire postérieure, hyperlordose, insuffisance musculaire, discopathie.
- Fréquents facteurs psychologiques et socioprofessionnels, qui devront être appréciés et discutés avec le patient car ils entretiennent les poussées.

Traitement

- **Antalgiques usuels** à dose suffisante.
- Kinésithérapie : 15 séances de rééducation avec renforcement de la musculature lombo-abdominale et gymnastique en cyphose, en particulier dans les hyperlordoses.
- Dans certains cas où le rôle d'une articulation inter-apophysaire postérieure peut être retenu, il peut être indiqué de faire

une **injection locale de corticoïde**, sous contrôle radiologique.

Lombalgie fonctionnelle

Caractérisation

- Prédominance des éléments psychologiques : sensation de brûlure permanente, non influencée par les mouvements ni par l'horaire mais par la fatigue et les contrariétés.
- À l'examen clinique : une bonne mobilité du rachis mais des douleurs surtout à la pression des masses musculaires.

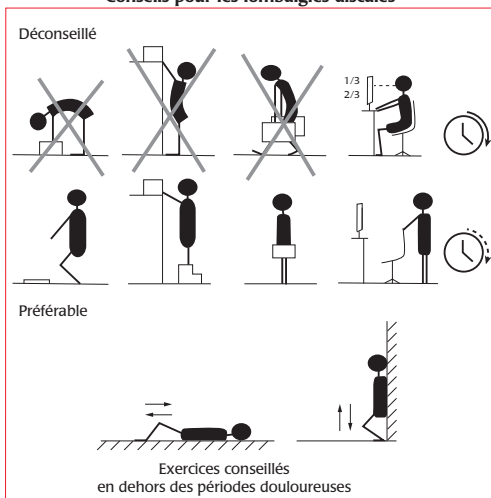
Traitement

Il commence par un interrogatoire attentif, par un examen minutieux, par un diagnostic rassurant de bénignité, éléments importants d'une psychothérapie indispensable.

Il sera complété par quelques **antalgiques usuels** non agressifs à dose modérée, et éventuellement par des massages et une rééducation à condition qu'ils soient bien tolérés et n'aggravent pas les douleurs.

Dans certains cas où la lombalgie ne fait que témoigner d'une authentique dépression nerveuse, un traitement antidépresseur peut être nécessaire.

Conseils pour les lombalgies discales



LOMBALGIES (2)

Lombalgie commune discale

La **lombalgie commune** correspond à une définition négative, « d'exclusion ».

Il convient d'avoir écarté les causes des « **lombalgies symptomatiques** » : spondylodiscites, spondylarthrite ankylosante et spondylarthropathies inflammatoires, tumeurs bénignes ou malignes rachidiennes ou intrarachidiennes, myélome, métastases osseuses et épидurites néoplasiques, tassements vertébraux ostéoporotiques, pathologies de voisinage diverses.

La **lombalgie commune discale** (discopathie, discarthrose lombaire) est spontanée ou secondaire à un lumbago, voire à une sciatique. La poussée peut durer 1 à 2 mois ou plus.

En cas de douleur de type mécanique

Le repos relatif est souvent utile au début, associé à des **antalgiques** : **paracétamol**, 1,5 à 3 g/j et/ou **aspirine**, 1,5 à 2 g/j. Pour le **paracétamol** 500 mg : 1 cp. ou gél. toutes les 4 h (vers 8 h, 12 h, 16 h, 20 h), plus 1 ou 2 prises/j, pendant 1 à 3 sem. ou jusqu'à la fin de la poussée.

Lorsqu'il existe aussi une douleur au réveil ou une douleur nocturne lors des mouvements, on peut y adjoindre pendant 1 à 2 sem. un **AINS**, p. ex. **diclofénac (VOLTARENE)**, 1 sup. au coucher ou 1 cp. à 75 mg à libération prolongée au dîner.

En cas de formes très prolongées

- Soit une cure d'un **AINS**, pendant quelques semaines.
- Soit 1 ou 2 inj. épidurales de **corticoïdes** à 1 ou 2 sem. d'intervalle (**cortivazol** : **ALTIM**, **prednisolone** : **HYDROCORTANCYL**).

En cas de formes récidivantes et dans les lombalgies chroniques

Il faut souvent proposer en plus :

- une gymnastique de rééducation : 15 séances de renforcement de la musculature lombo-abdominale avec exercices de « verrouillage », progressives pour ne pas aggraver les douleurs et de préférence en piscine. Le sujet devra par la suite faire régulièrement lui-même les exercices.
- Chez le sujet exerçant un travail éprouvant pour le rachis, avant d'envisager une réorientation professionnelle, il peut être utile de prescrire, en particulier lors de la reprise du travail :
 - soit une ceinture de contention lombaire type *Lombax* ou *CSL Gibortho*, ou lombo-abdominale type *Lombacross* ou *Gibortho* ;
 - beaucoup plus rarement un corset d'immobilisation vertébrale, type *CIVA* pour une immobilisation légère, ou *CIVB* pour une immobilisation plus importante. Il faut en préciser la hauteur, en général D12, parfois D9.

Dans les lombalgies chroniques, il est essentiel de tenir compte des facteurs psychologiques éventuellement associés (cf. Douleur en rhumatologie).

Dans tous les cas

Des conseils de ménagement du rachis, simples, sont nécessaires et ils devront être appliqués même à distance des crises. Il est nécessaire de rassurer les sujets, et souvent de rappeler qu'il n'y a aucun parallélisme entre les manifestations douloureuses et l'importance des images radiologiques.

Dans les lombalgies communes

- Les méthodes de masso-kinésithérapie dites à effet antalgique direct sont le plus souvent perçues comme sédatives par le patient, notamment le massage et le réchauffement local. Il n'existe cependant aucune preuve de leur efficacité durable dans le traitement de la lombalgie chronique.
- Les méthodes dites à effet antalgique direct ne sont qu'adjuvantes et ne doivent donc pas résumer la séance de masso-kinésithérapie.

- Les soins de masso-kinésithérapie ne peuvent qu'être prescrits après une évaluation médicale orientant vers des objectifs thérapeutiques précis et qui seront pris en compte dans l'appréciation des résultats.
- Il n'y a pas lieu de prescrire en première intention plus de 15 séances de masso-kinésithérapie dans la lombalgie chronique.

NÉVRALGIE CRURALE – CRURALGIE

Comme la lombosciatique, la névralgie crurale est habituellement le fait d'une hernie discale, mais un certain nombre de points différents méritent d'être soulignés : l'évolution habituelle dure 2 à 3 mois avec assez souvent une diminution franche des douleurs après la 3^e sem.

55 % des névralgies crurales guérissent en 6 sem., et 85 % en 12 sem. ; presque toutes dans un délai plus long.

Il est très rare qu'une intervention radicale soit nécessaire.

Une recrudescence nocturne est habituelle, au début, dans la névralgie crurale, et n'est pas nécessairement le fait d'une tumeur intrarachidienne ou d'un cancer secondaire du rachis.

Étiologie

Le plus souvent une hernie discale dont le siège est souvent foraminaux.

Il ne faut pas méconnaître une étiologie autre : métastases osseuses, spondylodiscite, tumeur intrarachidienne.

Les clichés standards doivent être lus attentivement, une enquête biologique minimum effectuée.

En l'absence de signes rachidiens à l'examen clinique, il faut penser à une atteinte tronculaire.

La névralgie crurale dite idiopathique est particulièrement douloureuse et fréquente chez le sujet âgé.

L'association à un diabète est *possible* et mérite d'être recherchée, au moins pour certains traitements.

Conduite du traitement

Le traitement de la névralgie crurale, discale ou idiopathique, est conduit de la même façon que pour une sciatique discale commune, avec quelques particularités.

Pendant la phase aiguë

- **Antalgiques** plus puissants, en particulier pour la nuit, p. ex. **LAMALINE** : 1 sup. le

soir au coucher, ou **tramadol (TOPALGIC)** : 1 à 2 gél. à 50 mg le soir, voire un **dérivé morphinique**.

- **Anti-inflammatoires** par voie générale : ils sont souvent indiqués dès le début, mais les **AINS** s'avèrent vite insuffisants ; on aura recours alors à la corticothérapie : **prednisone (CORTANCYL)** 5 mg (2 boîtes de 30 cp. suffisent) :

- 30 mg/j les 2 ou 3 premiers j ;
- 25 mg/j les 2 ou 3 j suivants ;
- 20 mg/j les 2 ou 3 j suivants ;
- 15 mg/j les 2 ou 3 j suivants ;
- 10 mg/j les 2 ou 3 j suivants ;

en fractionnant la dose en 2 prises, la plus élevée le soir ; en l'absence de diabète et avec les précautions habituelles à cette prescription.

- **Traitement corticoïde par voie locale** : une épidurale voire une intradurale peuvent être rapidement envisagées, de préférence en milieu hospitalier. La voie intradurale donne d'excellents résultats, mais peut entraîner un syndrome post-PL et d'exceptionnelles complications graves : thrombophlébites cérébrales, infection, qui doivent toujours être prises en considération par le prescripteur.

Après la phase aiguë

Le traitement et les conseils sont ceux de la sciatique.

Des paresthésies et des dysesthésies dans le territoire du crural persistent assez souvent après la guérison de la douleur.

Une rééducation musculaire peut aider à la récupération de la force musculaire du quadriceps et des psoas.

Névralgie crurale prolongée ou récidivante à court terme

Dans cette éventualité rare, après un traitement bien conduit et suivi, et après épreuve du repos strict au lit, on peut envisager une indication opératoire après confirmation de la hernie discale par une tomodensitométrie, voire une IRM.

NÉVRALGIE DU FÉMORO-CUTANÉ

Cette affection est souvent appelée *méralgie paresthésique*.

Le tableau se caractérise par des **dysesthésies** à tonalité plus désagréable que douloureuse à la face externe de la cuisse (**en raquette** à manche supérieur). Il n'y a pas de signes moteurs.

Son origine est parfois au rachis (irritation d'une des racines du fémoro-cutané : L2 et L3) ou au bassin, mais le plus souvent la névralgie résulte d'une irritation du nerf lors de son passage sous le fascia iliaca à la hauteur de l'épine iliaque antéro-supérieure, à la suite de microtraumatismes répétés (appui de sac à dos par exemple). Son pronostic est bénin, et il faut rassurer le malade, mais le traitement est fréquemment décevant et les paresthésies peuvent perdurer des années, mais souvent de manière intermittente.

Le diabète sucré peut être en cause dans cette névralgie.

Formes canalaire habituelles

L'abstention, ou la simple prescription d'un **antalgique**, peuvent suffire.

Les infiltrations locales sont parfois utiles :

on injecte un dérivé de la cortisone, **cortivazol (ALTIM)**, ampoule seringue de 1,5 mL, ou **prednisolone (HYDROCORTANCYL)** amp. de 5 mL (1 à 2 mL), parfois mélangé à un **anesthésique, lidocaïne (XYLOCAÏNE 1 %)** : 1 à 3 mL au niveau de l'émergence du nerf sous l'épine iliaque antéro-supérieure.

Elles seront éventuellement répétées : 2 à 4 par série à 10 ou 15 j d'intervalle.

Dans les formes rebelles ou récidivantes et gênantes, la résection de l'épaississement du fascia iliaca avec libération du nerf comprimé a été proposée et a donné des résultats favorables.

Formes d'origine rachidienne

Le repos relatif, les **antalgiques mineurs** peuvent suffire, mais un traitement AINS est parfois nécessaire, pour une courte période.

Formes d'origine pelvienne

Il est parfois possible d'identifier un éventuel facteur de compression extrinsèque du nerf, sur lequel un geste est parfois envisagé, en fonction de la nature présumée de la compression.

NÉVRALGIE SCIATIQUE (1)

Lombosciatique discale

Traitement principal

Le traitement de la majorité des sciaticques par hernie discale est presque exclusivement médical.

La guérison de la **douleur sciatique** survient en 6 sem. dans 50 % des cas, en 12 sem. dans 70 % des cas, dans un délai plus long dans 90 à 95 % des cas.

Après guérison de la douleur sciatique la lombalgie peut disparaître ou persister (cf. Lombalgie commune discale).

► Formes mineures

Dans ces formes très fréquentes, la gêne occasionnée par la lombalgie est habituellement supérieure à celle de la douleur sciatique.

En outre celle-ci n'est pas toujours permanente, ni complète.

On pourrait employer le terme de sciatalgie (douleur sciatique) plutôt que celui de névralgie sciatique.

Le traitement doit se rapprocher de celui de la lombalgie commune discale tant que la sciatalgie n'est qu'un épiphénomène.

► Formes habituelles

Il s'agit de névralgie sciatique discale commune, récente, d'intensité moyenne mais invalidante.

Le traitement associe plusieurs éléments.

• Le repos :

– plus ou moins strict selon l'impotence : au lit, ou en limitant les stations assise et debout prolongées ;

– pendant quelques jours ou quelques semaines, en fonction de l'amélioration et en expliquant au malade qu'une reprise trop rapide de l'activité normale risque d'aggraver ou de prolonger la crise ;

– en choisissant l'attitude qui soulage le mieux le malade, éventuellement sur un lit dur, ou en interposant une planche entre le sommier et le matelas.

• Les **antalgiques** :

– **aspirine** et/ou **paracétamol**, à dose suffisante (1,5 à 3 g/j) ;

– ou associations à base de **paracétamol** ;
– il n'y a jamais d'indication à prescrire des opiacés ou **antalgiques** voisins, dans ce type de sciatique.

• Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens**, sous réserve des contre-indications et des précautions habituelles, sont indiqués :

– lorsqu'il existe une douleur nocturne, dans les premiers jours de la crise ;

– lorsque après 24 à 48 h du traitement précédant l'amélioration ne s'amorce pas. On prescrit :

– soit **diclofénac** : **VOLTARÈNE**, 50 mg, 1 cp. x 3/j aux repas, ou **VOLTARÈNE LP**, 75 mg, 1 cp. x 2/j ; ou **kétoprofène** : **BI-PROFÉNID**, 100 mg, 1 cp. x 2/j ;

– soit **piroxicam** : **FELDÈNE** 20 mg, 1 gél. ou 1 cp. dispersible/j, etc.

Généralement ils sont prescrits par la voie orale qui est suffisante ; dans les cas où elle est employée, la voie IM sera brève.

La posologie est adaptée en fonction de l'évolution.

NÉURALGIE SCIATIQUE (2)

Traitements secondaires

Ils prennent place après évaluation des résultats du traitement initial de la sciaticque.

► Si l'amélioration est manifeste

Le repos relatif se justifie, avec éventuellement la prescription d'une ceinture de contention lombaire.

Les **antalgiques** et **AINS** seront poursuivis à dose suffisante, pendant quelques semaines.

La reprise de l'activité sera prudente et progressive, adaptée à chaque cas.

► S'il n'y a pas de tendance à l'amélioration

Tout en reconsidérant le caractère discal de la sciaticque :

- une immobilisation plâtrée ou par matériau thermoformé pendant 3 à 4 sem. peut être proposée ;
- une épreuve de repos strict est nécessaire, pendant 5 à 7 j, au besoin en hospitalisation ;
- les **antalgiques** et **AINS** seront adaptés ;
- des injections épidurales de **corticoïdes** seront envisagées.

En milieu hospitalier de préférence, ou par un médecin maîtrisant bien la technique, soit par le premier trou sacré, soit par l'espace inter-épineux en utilisant la technique de la rachicentèse, mais en arrêtant la progression dès que l'on a franchi le ligament jaune ; dans les 2 cas, en s'assurant que l'on ne retire pas de LCR.

Injection de 1 à 2 mL d'un dérivé cortisonique en général sous forme de suspension : **cortivazol (ALTIM)**, ou **prednisolone (HYDROCORTANCYL)**.

Les injections sont répétées à un rythme variable (tous les 4 à 7 j) en fonction du résultat thérapeutique.

Exceptionnellement des injections intradu-
rales de **corticoïdes** seront envisagées.

Après la phase aiguë

► Reprise de l'activité

Elle sera prudente.

Il faut éviter le port de charges, les efforts de soulèvement, les mouvements brusques de flexion-extension du rachis lombaire, la station assise prolongée, les voyages ou trajets longs en voiture, train, etc.

Ces précautions sont également utiles pour tenter de diminuer le risque de récidives à plus ou moins long terme.

► Prescription d'antalgiques

Elle peut être justifiée pour accélérer la disparition du fond douloureux qui persiste souvent après l'épisode aigu de sciaticque. Des paresthésies et des dysesthésies dans le territoire sciatique persistent assez souvent après la guérison de la douleur ; elles n'ont pas de caractère de gravité.

► À distance

10 à 15 séances de gymnastique vertébrale (en évitant tout surmenage et tout effort brutal) sont un complément justifié pour renforcer la musculature lombaire et abdominale (« verrouillage lombaire ») et faire prendre conscience au patient des mouvements à éviter et de ceux qui sont préférables.

Il y a intérêt à conseiller au sujet une activité physique régulière, par exemple la natation.

Il faut expliquer au patient qu'il a fait un « accident de parcours », certes susceptible de récidiver, mais qu'il ne doit pas se considérer comme un « invalide de la colonne vertébrale ».

Dans les métiers exposés aux efforts, des aménagements de poste peuvent être demandés, temporairement ou définitivement, mais le changement de profession ne doit pas être demandé sans en avoir pesé tous les inconvénients.

NÉVRALGIE SCIATIQUE (3)

Formes graves

Sciatique rebelle ou récidivante

Lorsqu'au terme de 1 à 2 mois la sciatique ne s'améliore pas, malgré un traitement médical **correctement suivi** et ayant comporté une effective **épreuve de repos** complet au lit, ou lorsqu'une sciatique récidive à court ou moyen terme, constituant effectivement une gêne, professionnelle ou dans la vie active, il faut envisager, avec l'accord formel du malade, une solution chirurgicale.

L'existence de signes cliniques objectifs est indispensable pour poser une telle indication. La mise en évidence et la localisation exacte de la hernie discale par scanner, ou éventuellement IRM, sont alors justifiées.

Sciatique hyperalgique

Dans cette éventualité rare (tout mouvement est quasiment impossible et le malade ne peut pas poser le pied), les prescriptions habituelles sont indiquées mais insuffisantes.

Les **antalgiques majeurs** pourront être utilisés pendant une brève période (3 à 4 j). La prescription d'**AINS** par voie générale (IM, voire en perfusion IV) est plus volontiers justifiée, ou celle d'une courte corticothérapie parfois.

La **corticothérapie locale** est souvent nécessaire :

- soit **épidurale**, comme précédemment ;
- soit par voie **intradurale**, sous-arachnoïdienne, selon la technique de Luccherini (ponction lombaire), en milieu hospitalier ; 1 ou 2 inj., à 3 ou 4 j d'intervalle, de **prednisolone (HYDROCORTANCYL)** : 75 à 125 mg, d'une amp. dosée à 125 mg ; après avoir retiré par l'aiguille de ponction lombaire 1 mL de LCR que l'on analyse systématiquement.

Cette voie donne d'excellents résultats, mais peut entraîner un syndrome post-PL et d'exceptionnelles complications graves : thrombophlébites cérébrales, infection, qui doivent toujours rester à l'esprit du prescripteur.

Une **solution chirurgicale précoce** est parfois envisagée, en cas d'échec d'un traitement médical mené au maximum de ses possibilités.

Sciatique paralysante

C'est l'intensité du déficit moteur qui définit les formes dites paralysantes, et non l'intensité de la douleur.

L'existence d'un déficit moteur discret est assez fréquente au cours d'une sciatique commune ; il ne s'agit pas alors d'une sciatique paralysante, et son pronostic est habituellement très favorable.

Nous envisageons ici les déficits nets, se traduisant par un steppage (L5) ou l'impossibilité de se tenir sur la pointe du pied (S1).

L'EMG n'est pratiquement jamais nécessaire, et fait l'objet d'une BPC (cf. Encadré ci-dessous) .

► Si la paralysie est vue précocement

L'indication chirurgicale est justifiée pour la majorité des auteurs, surtout lorsqu'elle ne coïncide pas avec la disparition des douleurs ; toutefois les chances de récupération sont meilleures avant 50 ans qu'après, et il faut en tenir compte.

► Si la paralysie est vue tardivement

Pas d'indication chirurgicale. Le déficit relève d'une rééducation souvent longue.

► Si la paralysie fait partie

d'un syndrome de la queue de cheval

L'indication est impérative et représente une **urgence neurochirurgicale**.

Névralgie sciatique

Il n'y a pas lieu d'effectuer un EMG dans la sciatique commune avant l'épreuve du traitement médical, sous réserve que les deux conditions suivantes soient réunies : absence d'anomalies neurologiques laissant préjuger de la gravité de l'atteinte radiculaire et absence de doute diagnostique.

NÉURALGIE SCIATIQUE (4)

Traitement « radical » de la sciatique

Dans les formes qui, après un traitement médical bien conduit, dépassent le délai habituel de guérison (6 à 8 sem.), ou dans certaines formes hyperalgiques ou compliquées, on est amené à discuter d'un traitement plus « radical ».

Critères et objectif

Le siège du conflit disco-radulaire doit être précisé par une imagerie, et l'on doit s'assurer de sa concordance avec le tableau clinique.

Il est indispensable de tenir compte du psychisme du sujet, de la notion événementielle d'accident de travail.

L'objectif est la guérison de la douleur « radulaire » sciatique, qui est alors obtenue dans la grande majorité des cas, mais il ne met pas nécessairement le malade à l'abri de douleurs lombaires ultérieures, car le disque traité est déjà pathologique, ni le sciatique par hernie à un autre étage.

Choix de la technique

En accord avec le patient, en fonction de critères anatomiques et cliniques propres à chaque méthode, le choix se fait entre 2 types de traitement.

► Traitement chirurgical classique

- Exérèse de la hernie discale et curetage du disque pathologique pour limiter le risque de récurrences.

- L'intervention se fait sous anesthésie générale ; le résultat est satisfaisant dans 9 cas sur 10 environ.

- Les suites opératoires sont simples, avec sortie vers le 10^e j, voire plus tôt, et reprise de l'activité habituelle, lorsqu'elle n'est pas déconseillée, entre la 4^e et la 12^e sem.

► Nucléotomie chirurgicale percutanée, nucléotomie au laser, en milieu spécialisé

- Ces interventions, qui doivent répondre à des conditions anatomiques précises (hernie de petit volume et non « exclue »), ont des suites plus courtes.

- Elles se font sous neuroleptanalgie en salle d'opération et sous contrôle radiologique ; le résultat est satisfaisant dans 6 à 8 cas sur 10 sur la douleur sciatique ; les échecs peuvent bénéficier de la chirurgie.

- Le résultat ne peut en être apprécié avant 1 mois ; pendant cette période les lombalgies sont fréquentes, parfois plus importantes qu'au début, pouvant justifier la prescription d'**antalgiques** et d'**anti-inflammatoires non stéroïdiens** et le port d'un lombostat plâtré.

CANAL LOMBAIRE ÉTROIT

Symptomatologie

Nous n'envisagerons ici que les symptômes en rapport avec le canal lombaire rétréci par l'arthrose, chez un sujet âgé, cas le plus fréquent.

Les manifestations, d'abord dysesthésiques et volontiers plantaires, puis douloureuses, de type radiculaire uni- ou bilatéral, surviennent à la marche et vont progressivement raccourcir le périmètre de marche.

Pour se soulager, le sujet a tendance à marcher penché en avant.

Il faut toujours s'assurer de l'absence d'artériopathie des membres inférieurs.

Conduite du traitement

Dans les formes mineures

Amaigrissement, rééducation du rachis lombaire, visant à renforcer la musculature abdominale, et **antalgiques** peuvent suffire.

Dans les formes plus invalidantes

- En plus des méthodes précédentes, les injections épidurales de **corticoïdes** par voie inter-épineuse, comme dans la scia-

tique, ont souvent un effet bénéfique parfois pendant plusieurs mois ou plus. Dans ces cas il est légitime de répéter les injections en fonction de la reprise des symptômes, mais en se fixant une limite (arbitraire : 3 ou 4 pour 12 mois consécutifs).

- L'existence d'un diabète qui pourrait être déséquilibré peut limiter cette indication.

- Toujours penser à demander au sujet âgé s'il n'est pas sous anticoagulants.

Dans les formes sévères ou rebelles

- Si l'état général du patient le permet, si le bénéfice attendu est supérieur aux inconvénients de la méthode, on peut discuter un traitement chirurgical (laminectomie, parfois complétée par un geste sur une hernie discale associée).

- C'est uniquement dans de tels cas que la prescription d'une IRM est nécessaire pour apprécier l'étendue en hauteur de la sténose, dont va dépendre l'étendue de la libération chirurgicale.

- Le résultat, dans les cas bien sélectionnés, en est habituellement favorable, mais n'est pas exempt de récides à plus ou moins long terme.

SCOLIOSES

Nosologie

La scoliose est définie par une déformation du rachis dans les 3 plans de l'espace, et sur des radiographies de face par une courbure anormale dans le plan frontal associée à une rotation des corps vertébraux.

Il faut opposer :

- d'une part les scolioses idiopathiques et les scolioses secondaires : scolioses post-paralytiques, scolioses secondaires à des tumeurs rachidiennes d'évolution lente ou des malformations vertébrales, scolioses associées à des dysplasies conjonctives et/ou osseuses ;
- d'autre part les scolioses survenant avant maturité osseuse et les scolioses de l'adulte.

Scolioses idiopathiques de l'adolescent

Les décisions thérapeutiques tiennent compte :

- du temps de croissance restant et du statut pubertaire, de la tendance évolutive, avec mesure de l'angle de Cobb apprécié sur des radiographies **en position couchée**, comparables, à 4 mois d'intervalle ;
- du retentissement somatique éventuel, respiratoire voire neurologique ;
- du retentissement psychoaffectif.

L'avis d'un médecin spécialisé dans les scolioses est justifié pour les scolioses « vraies » de l'enfant et de l'adolescent.

Scolioses inférieures à 30°

Elles ne nécessitent pas de traitement tant qu'elles ne sont pas évolutives.

Dans le cas contraire, elles relèvent :

- d'une rééducation avec corset orthopédique la nuit avant la puberté ;
- d'une immobilisation plus conséquente en phase pubertaire ;
- d'une rééducation seule après la poussée pubertaire.

Scolioses supérieures à 30°

Elles justifient l'avis et la prise en charge éventuelle en service spécialisé :

- tant pour les décisions d'immobilisation par plâtres successifs ou corsets ;
- que pour les décisions chirurgicales qui sont envisagées quand l'angle de Cobb est supérieur à 50°.

Scolioses de l'adulte

Elles sont habituellement longtemps bien tolérées.

Dans certains cas la survenue répétée de lombo-radicalgies mécaniques fait discuter la responsabilité directe de la scoliose ; celle-ci ne doit être envisagée que lorsque les symptômes ne régressent pas après un traitement classique.

Les indications opératoires sont exceptionnelles, et les complications semblent plus fréquentes que chez l'enfant. Il est alors très important de pouvoir disposer de radios permettant d'apprécier l'évolution sur plusieurs années.

Attitudes scoliotiques

L'attitude scoliotique, à la différence de la scoliose vraie, disparaît dans le décubitus, et dans la flexion antérieure du rachis.

Elles sont envisagées ici pour rappeler :

- que les douleurs qui leur sont attribuées ou associées sont souvent d'origine musculaire ;
- que les **antalgiques** ne sont pas toujours nécessaires et encore moins les **AINS** ;
- que la kinésithérapie est certes utile pour corriger la mauvaise posture, mais qu'elle ne doit pas être prolongée trop longtemps ;
- que l'activité sportive doit être encouragée, en particulier la natation, mais aussi toute activité physique « gratifiante » donc susceptible d'être poursuivie régulièrement ;
- qu'il ne faut pas transformer ces sujets jeunes en malades potentiels chroniques, et qu'il faut dédramatiser certaines situations, en particulier les comparaisons familiales ;
- que la prise en charge psycho-affective est très importante.

MONOARTHITES INAUGURALES (1)

Généralités

La plupart des affections rhumatismales peuvent se révéler, ou se manifester, par un tableau de monoarthrite isolée.

Dans cette circonstance, l'enquête étiologique doit être pragmatique et privilégier la recherche d'une cause relevant d'un traitement urgent (antibiothérapie des arthrites septiques), ou relativement ciblé (colchicine dans la goutte) ; une fois ces situations écartées, le traitement consiste habituellement en la prescription d'un **AINS** à dose suffisante, par exemple :

– **piroxicam (FELDÈNE 20 mg** ou générique) : 1 gél. ou 1 cp. dispersible x 1 ou 2/j pendant 2 j, puis 1/j pendant 4 à 8 j ;
ou un autre **oxicam (BREXIN, CYCLADOL, TILCOTIL, MOBIC 15 mg** ou générique) ;
– ou pendant les 2 à 6 premiers j :
naproxène (APRANAX 550) : 1 cp. matin et soir ;
diclofénac (VOLTARÈNE 50 mg), **kétoprofène (PROFÉNID 100 mg)**, ou **flurbiprofène (CEBUTID 100 mg)** : 1 cp. aux 3 repas, ou génériques.

Ensuite une dose inférieure sera prescrite chaque fois que possible, avant l'arrêt complet du traitement.

Monoarthrites (MA) inaugurales

	PENSER D'ABORD À	CONTEXTE CLINIQUE	DEMANDER	PLUS RAREMENT
Monoarthrites infectieuses	Arthrite septique à germe banal	Porte d'entrée infectieuse (cutanée surtout), récente infiltration intra-articulaire, urétrite gonococcique	Mise en culture du liquide synovial, hémocultures, ECBU ± prélèvement urétral	Arthrites septiques subaiguës (tuberculose, brucellose, parasitaire, etc.)
Monoarthrites microcristallines	Goutte	Homme, siège préférentiel au pied (1 ^{re} MTP), genou	Cristaux d'urate dans le liquide synovial, uricémie habituellement élevée (peut diminuer lors d'une crise inflammatoire articulaire)	
	Chondrocalcinose	Sujet âgé (H, F) postopératoire	Cristaux de pyrophosphate de calcium dans le liquide synovial, uricémie normale, liserés calciques sur les radiographies des poignets, des genoux, du bassin	
Monoarthrites rhumatismales	Polyarthrite rhumatoïde	Femme 35 à 55 ans	Facteurs rhumatoïdes, anticorps anti-CCP positifs	Autres formes périphériques de spondyloarthropathies (arthrites des maladies inflammatoires chroniques intestinales)
	Rhumatisme psoriasique	Antécédent personnel ou familial de psoriasis cutané		
	MA rhumatismale isolée, d'étiologie inconnue	Pronostic habituellement favorable en quelques mois	Diagnostic d'élimination	

MONOARTHITES INAUGURALES (2)

Monoarthrite rhumatismale

Cette entité clinique, d'étiologie indéterminée, est caractérisée par son pronostic généralement favorable, et guérit sans séquelles dans un délai de 2 à 3 mois.

Le **traitement** repose sur les **AINS**, ou une injection intra-articulaire de **corticoïdes**, voire une synoviorthèse par isotope radioactif, dans les formes plus prolongées.

Comme il s'agit d'un diagnostic d'élimination, une réserve s'impose : certaines affections rhumatismales définies peuvent se démasquer à retardement, après une période plus ou moins prolongée d'arthrite monofocale (c'est notamment le cas du rhumatisme psoriasique, d'autant que des autres formes de spondyloarthrite ou de la polyarthrite rhumatoïde).

POLYARTHRITE INAUGURALE

D'abord	<p>penser à écarter une septicémie, une endocardite, qui relèvent d'une antibiothérapie urgente</p> <p>chez un sujet jeune, évoquer :</p> <ul style="list-style-type: none"> – une polyarthrite gonococcique : antibiothérapie urgente, – un syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter : AINS
Ensuite	évoquer les rare s formes polyarticulaires de goutte et chondrocalcinose : COLCHICINE et/ou AINS
Les autres polyarthrites inaugurales relèvent au début de :	<p>Traitement symptomatique, en fonction de :</p> <p>intensité des symptômes</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>sujet âgé</p> <p>↓</p> <p>AINS —————></p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>PPR</p> <p>↓</p> <p>Corticothérapie</p> </div> </div>

CHONDROCALCINOSE ARTICULAIRE

Diagnostic de la crise aiguë

Il repose majoritairement sur la clinique, particulièrement par :

- sa survenue chez le sujet de sexe féminin et de plus de 60 ans ;
- une atteinte préférentielle de certaines articulations (genou et poignet surtout) ;
- l'absence d'hyperuricémie ;
- l'existence de cristaux de pyrophosphate de calcium au sein du liquide de ponction articulaire ;
- et la présence de calcifications cartilagineuses sur les radiographies de face des poignets (calcification du ligament triangulaire du carpe), de face et de profil des genoux (liseré doublant à 1 ou 2 mm le contour épiphysaire associé à des calcifications méniscales), de face du bassin (liseré de la symphyse pubienne).

Bien que cette affection soit le plus souvent primitive, il importe de connaître l'existence de formes « secondaires » (hyperparathyroïdie primitive, hémochromatose, en particulier), qui justifient une prise en charge spécifique.

Il n'y a généralement pas de traitement de fond à envisager, en dehors de poussées inflammatoires itératives, qui peuvent nécessiter le maintien au long cours d'une faible dose de **colchicine** (1/2 à 1 mg/j).

Traitement d'un accès aigu

- **Repos**, selon l'impotence.
- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens** :
 - **piroxicam** (**FELDÈNE** ou générique), 20 mg, 1 gél. ou 1 cp. disp./j ou un autre **oxicam** de la même façon (**BREXIN**, **CYCLADOL**, **TILCOTIL**, **MOBIC** 15 mg ou générique) ;
 - ou **diclofénac** (**VOLTARÈNE**) : 100 à 150 mg/j, ou **kétoprofène** (**PROFÉNID**) : 200 à 300 mg/j ou générique ;
 - ou d'autres produits à dose efficace, administrés jusqu'à la fin de l'accès.
- **Ponction évacuatrice de l'articulation**, qui peut éventuellement être complétée secondairement par une injection intra-articulaire de **corticoïdes**, sous réserve d'avoir préalablement écarté une infection :
 - avec une asepsie stricte ;
 - ex : 1,5 mL de **cortivazol** (**ALTIM**) ;
 - que l'on pourra répéter 1 fois, si nécessaire, après un intervalle de 8 à 15 j.

À signaler que la **colchicine** est assez souvent efficace, au même titre que lors des accès goutteux : 3 mg/j les 2 premiers j, 2 mg/j les jours suivants, 1 mg/j ensuite, jusqu'à 3 ou 4 j après la fin de la crise.

GOUTTE (1)

L'Eular a proposé en 2006 des recommandations pour la prise en charge de la goutte [1].

Accès aigu

Le traitement comporte 2 volets qui se complètent. Le malade doit en être averti et participer à son traitement, en comprenant bien la différence entre :

- le traitement symptomatique de l'accès goutteux, qui repose sur la **colchicine** et/ou les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** ;
- le traitement de « fond », qui cherche à prévenir de nouveaux accès goutteux.

Traitement symptomatique

► Premier accès aigu

Dans les situations évocatrices, même lorsque le diagnostic n'est pas assuré par le constat de cristaux d'urate intra-articulaires ou d'une hyperuricémie, la colchicine peut et doit toujours être tentée.

La **colchicine** ne modifie pas l'uricémie. Elle est plus efficace si elle est instituée précocement et à doses suffisantes.

Le schéma thérapeutique sera le suivant : **COLCHICINE** (cp. séc. à 1 mg) : 3 mg/j les 1^{er} et 2^e j ; 2 mg/j les 3^e et 4^e j ; 1 mg/j ensuite. En fonction de chaque cas particulier on peut être amené à modifier ce schéma mais sans dépasser la dose maximale de 4 mg/j.

Ne jamais prescrire 2 cp. à la fois. Chaque prise de 1 cp. doit être séparée de la suivante d'au moins 3 à 4 h.

En cas de mauvaise tolérance digestive, prévisible ou avérée (diarrhée), on peut prescrire une préparation de **colchicine** dosée à 1 mg et contenant de la poudre d'opium : **COLCHIMAX**. Il sera prescrit aux mêmes doses que la **colchicine**.

Contre-indications relatives de la **colchicine** : l'intolérance digestive sévère traduisant une hypersensibilité individuelle du malade ; l'existence d'une affection intestinale évolutive ; l'âge et l'athéromatose dif-

fuse en raison d'un risque de déshydratation aiguë avec ses conséquences.

► Crises aiguës chez un goutteux connu

Le traitement dans ce cas est fonction de la sensibilité et des préférences des malades.

La **colchicine**, chaque fois qu'elle est bien tolérée, doit être préférée.

Les **AINS** sont également efficaces.

Pendant les 4 à 8 premiers j :

- soit **diclofénac** (**VOLTARÈNE** 50 mg), ou **kétoprofène** (**PROFÉNID** 100 mg), ou **flurbiprofène** (**CEBUTID** 100 mg) : 1 cp. aux 3 repas ;
- soit **piroxicam** (**FELDÈNE** 20 mg) : 1 gél. ou 1 cp. dispersible, 1 ou 2 fois/j pendant 2 j, puis 1/j pendant 4 à 6 j ; ou un autre **oxicam** de la même façon : **BREXIN**, **CYCLADOL**, **TILCOTIL**, **MOBIC** 15 mg ou génériques. Ensuite une dose inférieure sera prescrite. Les **AINS** peuvent être associés à la **colchicine**, ou lui succéder, lorsqu'elle est mal tolérée ou peu efficace.

► Accès aigus sévères et rebelles

Dans de telles formes **réellement** rebelles à l'association **colchicine** et **AINS**, on peut utiliser :

- soit la **voie IM** pour certains **AINS** : **kétoprofène** (**PROFÉNID** 100 mg), ou **diclofénac** (**VOLTARÈNE**) 75 mg : 1 amp. 2/j en IM, ou **piroxicam** (**FELDÈNE**) 20 mg : 2 amp. à la fois en IM le 1^{er} j, puis 1/j, pendant 2 à 4 j environ en respectant les contre-indications habituelles, et avec une prudence accrue chez le sujet âgé ;
- plus exceptionnellement la corticothérapie, assez efficace, mais peu utilisée en raison du risque de rebond après l'arrêt.

Conduite à tenir

- Repos relatif pendant la phase aiguë.
- Protection de l'articulation enflammée par un arceau pour éviter le poids des draps.
- Boissons abondantes : 2 à 3 L/j.
- Suppression de toute boisson alcoolisée (en particulier la bière et le vin blanc).
- Ration calorique suffisante de 2 000 calories à prédominance glucidique.

ANTIGOUTTEUX (1) – COLCHICINE SEULE OU ASSOCIÉE

■ Colchicine

COLCHICINE OPOCALCIUM					
Accès aigu de goutte : – J1 : 3 mg en 3 prises – J2 et J3 : 2 mg en 2 prises – J4 et après : 1 mg le soir Prophylaxie des accès de goutte : 1 mg le soir	20 cp. 1 mg	2,60	I	65 %	0,13

PROPRIÉTÉS

Antigoutteux, anti-inflammatoire, par diminution de l'afflux leucocytaire, inhibition de la phagocytose des microcristaux.

INDICATIONS

Accès aigu de goutte, de chondrocalcinose, et de rhumatismes à hydroxyapatite.

Prévention des accès goutteux.

Maladie périodique, maladie de Behçet.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et allaitement : en cas de grossesse le traitement peut être poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse si la pathologie le justifie.

Insuffisance rénale grave.

Insuffisance hépatique sévère.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance attentive des patients en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

En cas de traitement au long cours : surveillance de l'hémogramme.

■ Tiémonium + opium + colchicine

COLCHIMAX					
Idem COLCHICINE OPOCALCIUM	20 cp. séc. 1 mg	4,15	I	65 %	0,21

PROPRIÉTÉS

Celles de la **colchicine**.

Le **tiémonium** et la poudre d'**opium** sont destinés à limiter l'apparition des phénomènes diarrhéiques dus à la **colchicine**.

CONTRE-INDICATIONS

Celles de la **colchicine**, plus :

- glaucome à angle fermé ;
- hypertrophie prostatique.

Allaitement : contre-indication, en raison du risque d'effets atropiniques chez l'enfant.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : le traitement peut être poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse si la pathologie le justifie.

Précautions d'emploi de la **colchicine**, plus celles liées au **tiémonium** : hypertrophie pros-

ter, Garder le produit hors de portée, en raison de sa grande toxicité.

INTOXICATION

Il s'agit habituellement d'intoxications volontaires. La dose toxique est atteinte dès 10 mg et mortelle au-delà de 40 mg. Il n'existe pas d'antidote. Le traitement est uniquement symptomatique, en milieu hospitalier, après lavage d'estomac puis aspiration duodénale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Troubles digestifs : diarrhée, nausées, vomissements. Ce sont les premiers signes d'un surdosage ; il faut réduire les doses ou arrêter le traitement. Éventuellement remplacer par **COLCHIMAX**, ou ajouter un **antidiarrhéique**.

Urticaire et éruptions morbilliformes.

Troubles hématologiques exceptionnels : leucopénie, neutropénie, thrombopénie.

Azoospermie.

Troubles neuromyopathiques, réversibles à l'arrêt du traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune.

tatique (risque de rétention urinaire) ; insuffisance coronarienne, troubles du rythme ; hyperthyroïdie ; bronchite chronique ; iléus paralytique, atonie intestinale chez le sujet âgé, mégacolon toxique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Ceux de la **colchicine**, plus ceux liés au **tiémonium** : sécheresse buccale, épaississement des sécrétions bronchiques, diminution de la sécrétion lacrymale, troubles de l'accommodation, tachycardie, palpitations, constipation, rétention urinaire, excitabilité, irritabilité, confusion mentale chez les personnes âgées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Atropine et substances atropiniques (**antidépresseurs imipraminiques**, **antihistaminiques H1**, **sédatifs**, **antiparkinsoniens**, **anticholinergiques**).

GOUTTE (2)

Traitement de fond

Il a pour but de raréfier les crises aiguës, de minimiser les destructions articulaires, de retarder l'atteinte rénale.

On dispose de deux médicaments : soit la **colchicine**, soit les **hypo-uricémiants**, qui se complètent le plus souvent, mais répondent à des indications bien précises.

Colchicinothérapie continue

Son but est de prévenir les récives inflammatoires, mais elle n'influence nullement les arthropathies uratiques ni les complications rénales, car elle ne fait pas baisser l'uricémie.

L'indication majeure est représentée par les gouttes sévères comportant plusieurs crises aiguës annuelles, et les impossibilités de prescription de l'**allopurinol**. Il suffit d'administrer 1 cp. de **colchicine**

1 mg tous les j, ou bien 3 à 4 j/sem.

En cas d'accès aigu il faut traiter le malade à la même dose que pour un premier accès.

Ce traitement est habituellement parfaitement toléré et ne nécessite comme surveillance qu'un hémogramme tous les 6 mois.

Hypo-uricémiants

Le but des **hypo-uricémiants** est d'abaisser l'uricémie à une concentration dite de sécurité, c'est-à-dire inférieure à 430 $\mu\text{mol/L}$ (70 mg/L), pour prévenir ou faire régresser les dépôts uratiques, pour retarder ou empêcher la survenue de la néphropathie goutteuse.

On utilise de préférence un **inhibiteur de l'uricosynthèse** : **allopurinol (ZYLORIC)** ou **fébuxostat (ADENURIC)**. Il est indispensable de le commencer à distance d'une crise aiguë (au moins un mois), pour éviter la survenue d'accès goutteux.

► Inhibiteurs de l'uricosynthèse

Indications

Toutes les gouttes, mais nécessairement les cas de goutte suivants :

- gouttes avec lithiase urique ;
- gouttes avec hyperuraturie ;

- gouttes avec insuffisance rénale sévère (ce sont les contre-indications des **uricosuriques**).

Modalités de prescription

- Dose progressivement croissante d'**allopurinol**, en commençant par 100 mg/j, puis augmentée par paliers de 100 mg toutes les 6 à 8 sem, jusqu'à l'obtention du chiffre souhaité d'uricémie ; par exemple : **allopurinol (ZYLORIC 100 mg)** ou générique, 1 cp./j le 1^{er} mois, puis adaptation en fonction des valeurs d'uricémie.

- Colchicinothérapie associée impérative : **colchicine**, 1 mg, 1 cp./j, pendant 2 à 3 mois.

- Apport liquidien et alcalinisation des urines (cf. ci-après Régime).

- L'arrêt de l'**allopurinol** est suivi de la remontée très rapide de l'uricémie, en 7 à 10 j.

- La **rasburicase (FASTURTEC)** est un **inhibiteur de l'uricosynthèse**, réservé à l'usage hospitalier, indiqué dans le traitement et la prévention des hyperuricémies induites par les chimiothérapies, qui a été exceptionnellement utilisé chez des patients atteints de goutte tophacée, en échec d'un traitement antérieur par **allopurinol** (par intolérance ou inefficacité secondaire à la présence d'une insuffisance rénale).

► Uricosuriques

Indications

- Devenues exceptionnelles, limitées aux impossibilités d'utiliser les **inhibiteurs de l'uricosynthèse**, dans les formes sévères de goutte nécessitant absolument d'abaisser l'uricémie.

- Et sous réserve des conditions suivantes : absence d'insuffisance rénale, uraturie < 600 mg/24 h.

Modalités de prescription

- Le **probenécide (BENEMIDE)** n'est disponible qu'en pharmacie hospitalière, et après prescription initiale hospitalière.

- La **benzbromarone (DESURIC)**, après avoir été retirée du commerce, est disponible après demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

ANTIGOUTTEUX (2) – HYPO-URICÉMIANTS (1)

Inhibiteurs de l'uricosynthèse

■ Allopurinol

ZYLORIC						
Traitement de l'hyperuricémie symptomatique, de la goutte Posologie variable : 100 à 300 mg/j	28 cp. 100 mg	1,35	I	65 %	0,05	
	100 cp. 100 mg	HOP	I			
	28 cp. 200 mg	2,08	I	65 %	0,07	
	100 cp. 200 mg	HOP	I			
	28 cp. 300 mg	2,63	I	65 %	0,09	
	100 cp. 300 mg	HOP	I			

PROPRIÉTÉS

Hypo-uricémiant rapide par inhibition de l'uricosynthèse ; diminue l'uricémie et l'uraturie.

INDICATIONS

Hyperuricémies symptomatiques, primitives ou secondaires.

Goutte, goutte tophacée, arthropathies uratiques.

Hyperuricuries et hyperuraturies ; lithiase urique.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : prescription déconseillée.

Allaitement : prescription déconseillée.

Hypersensibilité à l'allopurinol.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ne jamais commencer un traitement pendant une crise de goutte, ni pendant le mois suivant. Associer la colchicine pendant les 2 à 3 premiers mois du traitement.

Attention particulière en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Prendre les comprimés de préférence après le repas.

EFFETS INDÉSIRABLES

Crises de goutte, surtout en début de traitement (associer la **colchicine**).

Épigastralgies, nausées, diarrhée, rarement importantes.

Réactions cutanées rares : éruptions prurigineuses, papulo-érythémateuses ou eczématiformes, devant faire arrêter le traitement. La réintroduction du traitement est parfois possible après désensibilisation.

Hypersensibilité généralisée (en particulier en cas d'insuffisance rénale) : arrêt immédiat et définitif.

Très rarement : cytopénies voire aplasie médullaire (en particulier en cas d'insuffisance rénale) ; céphalées, vertiges, neuropathies ; gynécomastie ; hépatite granulomateuse.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Association déconseillée avec les **pénicillines du groupe A** (risque accru de réactions cutanées).

Précautions d'emploi avec : anticoagulants oraux (potentialisation, contrôler plus souvent TP et INR), **cytostatiques** – **antimétabolites** (**azathioprine** et **mercaptopurine**, diminuer leur dose), **théophylline** (augmentation de la théophyllinémie pour de très fortes doses d'allopurinol : 600 mg/j).

GOUTTE (3)

Régime au cours de la goutte

Il reste utile et classique mais ne constitue qu'un volet de cette thérapeutique de fond. Il comporte les éléments suivants.

- **Régime hypocalorique** et cure d'une obésité éventuelle.
- **Éviction des aliments riches en purines**, notamment : ris de veau, foie, rognons, cervelle, anchois, sardines, harengs, extraits de viande.
- **Régime pauvre en lipides** : éviter les œufs, le lait et les produits laitiers, la charcuterie.
- **Sont autorisés** : jambon, poulet, poisson, 1 fois/j, 6 j/sem.
- **Suppression souhaitable des boissons alcoolisées, et plus particulièrement de la bière.**
- **Cure de diurèse** nécessitant l'absorption de 2 à 3 L d'eau par jour, par exemple : *Évian*, *Vittel*, ou *Contrexéville*.

- **Alcalinisation** conseillée pour éviter la précipitation urinaire de l'acide urique ; elle peut être réalisée soit par l'eau de Vichy (1/2 L/j), soit par le *Foncitil* 4 000, un paquet trois fois par jour dans un verre d'eau, 1 j/2 ou 20 j/mois par exemple. Dans les deux cas, il faudra tenir compte de l'apport sodé consécutif.

Précautions à prendre chez les gouteux

Certains médicaments peuvent favoriser une crise de goutte :

- certains **diurétiques**, les salidiurétiques surtout ;
- la **vitamine B12** ;
- certains antibiotiques : **pénicilline**, **érythromycine** ; **pyrazinamide** ;
- certains anticoagulants, les dérivés de la coumarine notamment.

LE PATIENT GOUTTEUX DOIT ÊTRE AVERTI ET COMPRENDRE

- Que le traitement de la crise aiguë et celui de la maladie gouteuse ont des objectifs différents : ils se complètent, mais ne se remplacent pas.
- Qu'une uricémie normale ne le met pas à l'abri d'une crise de goutte, même si elle en diminue considérablement la fréquence.
- Que certaines circonstances sont susceptibles de déclencher une crise : **interventions**

chirurgicales, voyages, traumatismes, certains aliments spécifiques à un malade, d'où l'utilité, parfois, d'administrer préventivement de la **colchicine**.

- **Qu'il ne doit pas interrompre ses médicaments, sans avis médical, même en cas de crise de goutte intercurrente**, qui doit être traitée par la **colchicine**.

Toute intervention chirurgicale est susceptible de déclencher un accès aigu.

Chez un gouteux avéré, elle peut être encadrée par une thérapeutique préventive anti-inflammatoire, **COLCHICINE** : 1 cp./j, les 2 j précédant l'intervention et les 8 j suivants.

Tout traumatisme est susceptible de déclencher une crise aiguë.

Les cures thermales sont envisageables, à distance d'un épisode aigu et ne doivent comporter qu'une cure de diurèse.

Hyperuricémie isolée sans manifestation articulaire gouteuse**Au cours des hémopathies malignes**

Le traitement doit être préventif et institué avant la mise en route des agents cytolytiques.

Allopurinol : 100 à 300 mg/j en fonction du chiffre initial.

Si le patient a un antécédent d'accès articulaire gouteux on y adjointra 1 cp./j de **colchicine**.

Hyperuricémies découvertes fortuitement

Certains auteurs préconisent, pour prévenir l'apparition d'une éventuelle néphropathie gouteuse, un traitement médicamenteux systématique par l'**allopurinol**.

Il semble suffisant de ne le faire que lorsque l'uricémie reste supérieure à 480 $\mu\text{mol/L}$ (80 mg/L), après un régime approprié et une cure de diurèse alcaline efficace.

CONSENSUS

- [1] Evidence based recommendations for gout, *Eular*, 2006.

ANTIGOUTTEUX (3) – HYPO-URICÉMIANTS (2)

■ Fébuxostat

ADENURIC					
80 à 120 mg en 1 prise/j	28 cp. 80 mg	27,71	I	65 %	0,99
	28 cp. 120 mg	27,71	I	65 %	0,99

PROPRIÉTÉS

Inhibiteur de la xanthine-oxydase, enzyme permettant la transformation de la xanthine en acide urique.

INDICATIONS

Traitement de l'hyperuricémie chronique dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients et chez les patients de moins de 18 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque de crise de goutte en début de traitement : ne pas interrompre le traitement, traiter la crise.

Surveillance clinique étroite et bilans recommandés en cas d'atteinte hépatique, rénale ou thyroïdienne.

EFFETS INDÉSIRABLES

Fréquents : œdèmes, céphalées, éruptions cutanées, nausées, diarrhées, anomalies du bilan hépatique, crises de goutte.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- Interactions liées à son mécanisme d'action :
 - **mercaptopurine** / **azathioprine**. L'administration concomitante de **fébuxostat** n'est pas recommandée car peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments et provoquer une toxicité. Cependant, aucune étude n'a été menée ;
 - **théophylline**. Aucune étude d'interaction n'a été menée avec le **fébuxostat**, mais l'inhibition de la xanthine-oxydase peut induire une élévation de la théophyllinémie. Il est recommandé d'être prudent en cas d'administration concomitante de ces deux principes actifs, et de surveiller la théophyllinémie en début de traitement par **fébuxostat**.
- Interactions dues à son métabolisme : les inducteurs puissants de la glycuronidation peuvent accroître le métabolisme et diminuer l'efficacité du **fébuxostat**. Un contrôle de l'uricémie est donc recommandé 1 à 2 sem. après le début d'un traitement par un inducteur puissant de la glycuronidation. À l'inverse, l'arrêt du traitement par un inducteur pourrait se traduire par une augmentation de la concentration plasmatique du **fébuxostat**.

ANTIGOUTTEUX (4) – HYPO-URICÉMIANTS (3)

Uricosurique

■ Probenécide

BENEMIDE					
Traitement de fond des hyperuricémies : 1 cp./j en association avec la colchicine pendant 1 sem. puis 2 à 3 cp./j en entretien	30 cp. 500 mg	2,31	II	30 %	0,08

PROPRIÉTÉS

Hypo-uricémiant par effet uricosurique puissant.

INDICATIONS

Devenues exceptionnelles, limitées aux impossibilités d'utiliser les **inhibiteurs de l'uricosynthèse**, dans les formes sévères de goutte, nécessitant absolument d'abaisser l'uricémie, et sous réserve des conditions suivantes :

- absence d'insuffisance rénale ;
- uraturie < 600 mg/24 h.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et **allaitement** : prescription à éviter.
Hypersensibilité à la **probenécide**.
Insuffisance rénale modérée ou sévère.
Antécédent de lithiase rénale.
Uricurie \geq 700 mg/24 h.
Goutte secondaire aux hémopathies.
Intolérance au gluten.
Certaines associations médicamenteuses.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Association contre-indiquée avec le **méthotrexate**.

Éviter la coprescription de médicaments hépatotoxiques et de **salicylés**.

Ne jamais commencer un traitement pendant une crise de goutte, ni pendant le mois suivant. Associer la **colchicine** pendant les 2 à 3 premiers mois du traitement.

Vérifier l'uricémie et l'uraturie des 24 h régulièrement.

Associer une cure de diurèse et un alcalinisant.

EFFETS INDÉSIRABLES

Crises de goutte, surtout en début de traitement (associer la **colchicine**).

Nausées, diarrhée, céphalée, anorexie.

Miction fréquente, colique néphrétique et lithiase rénale.

Hypersensibilité généralisée, fièvre, urticaire, prurit, dermite allergique.

Nécrose hépatique.

Anémie aplastique, anémie hémolytique en cas de déficit en G6PD.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Salicylés : diminution de l'effet uricosurique.

Augmentation des taux de **zidovudine**.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (1)

La prise en charge thérapeutique initiale d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) a pour objectifs :

- le soulagement rapide des symptômes ;
- la prévention des lésions destructrices, dont l'installation peut être rapide, dès les premiers mois ;

- la préservation de la fonction articulaire et la prévention de tout handicap fonctionnel ;
- la prise en compte de l'individualité de chaque patient.

Recommandations de l'Eular pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (2013) [1]

Principes généraux

A. Le traitement des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) doit être optimisé et basé sur une décision prise d'un commun accord, entre patient et rhumatologue.

B. Les spécialistes devant prioritairement prendre en charge les patients atteints de PR sont les rhumatologues.

C. La PR implique des coûts élevés, tant au niveau individuel, sociétal que médical, ce qui devra être pris en compte dans la prise en charge par les rhumatologues traitants.

Recommandations

1. Un traitement modificateur (immunomodulateur) devra être débuté dès que le diagnostic de PR est retenu.

2. Pour chaque patient, le traitement doit viser la rémission ou, à défaut, le plus faible niveau d'activité.

3. En cas de maladie active, une surveillance fréquente est recommandée (tous les 1 à 3 mois) ; en cas d'absence d'amélioration après 3 mois au maximum après le début d'un traitement, ou bien si l'objectif n'a pas été atteint dans les 6 mois, le traitement devra être adapté.

4. Le **méthotrexate** devra faire partie de la 1^{re} ligne de traitement chez les patients atteints de PR active.

5. En cas de contre-indication ou d'intolérance au **méthotrexate**, la **sulfasalazine** ou le **léflunomide** devront être envisagés, dans le cadre de la stratégie thérapeutique de 1^{re} intention.

6. Chez les patients naïfs de traitement modificateur, avec ou sans utilisation de **corticoïdes**, le recours à un traitement modificateur synthétique est recommandé, que ce soit en monothérapie ou en combinaison.

7. Les **corticoïdes** à faibles doses doivent être considérés comme faisant partie intégrante de la stratégie thérapeutique initiale (en combinaison avec un plusieurs traitements modificateurs synthétiques) pendant les 6 premiers mois au maximum, mais devront être diminués aussi rapidement que l'évolution clinique le permettra.

8. Dans le cas où l'objectif du traitement initial n'est pas atteint avec la 1^{re} stratégie comportant un ou plusieurs traitements modificateurs, en l'absence de facteur de mauvais pronostic, le changement pour un autre traitement modificateur synthétique devra être envisagé ; en cas de facteurs de mauvais pronostic, l'adjonction d'un traitement biologique devra être discutée.

9. Chez les patients répondant insuffisamment au **méthotrexate** et/ou à un autre traitement modificateur synthétique, avec ou sans **corticoïdes**, une biothérapie (**anti-TNF**, **abatacept**, **tocilizumab**, et, suivant les cas, **rituximab**) devra être débutée, en association avec le **méthotrexate**.

10. En cas d'échec d'une 1^{re} biothérapie, le passage à un 2^e traitement biologique devra être effectué ; l'échec d'une 1^{re} biothérapie anti-TNF peut justifier le passage à un autre agent biologique de la même classe, ou au contraire le changement pour une molécule à mode d'action différent.

11. Le tofacitinib (encore non commercialisé en France) pourra être proposé, après échec d'un traitement biologique.

12. En cas de rémission persistante chez un patient ayant pu diminuer significativement son traitement corticoïde, il sera possible d'envisager une réduction du traitement biologique, en particulier si cette biothérapie est combinée avec un traitement modificateur synthétique.

13. Dans le cas d'une rémission persistante et prolongée, une réduction prudente du traitement modificateur synthétique pourra être envisagée, d'un commun accord entre le patient et son rhumatologue.

14. Lorsque le traitement nécessite un ajustement, des facteurs distincts de la seule activité la maladie, comme la progression des lésions structurales, l'existence de comorbidités ou encore des questions de sécurité, devront être pris en considération.

MÉTHOTREXATE

■ Méthotrexate

MÉTHOTREXATE BELLON					
Polyarthrite rhumatoïde : 7,5 à 15 mg/sem. Ne pas dépasser 20 mg/sem.	20 cp. 2,5 mg	4,55	I	100 %	0,23
NOVATREX					
Idem MÉTHOTREXATE BELLON	12 cp. 2,5 mg	2,89	I	65 %	0,24
METOJECT					
Idem MÉTHOTREXATE BELLON	1 inj. 7,5 mg/0,15 mL	16,66	I	65 %	16,66
	1 inj. 10 mg/0,2 mL	17,84	I	65 %	17,84
	1 inj. 15 mg/0,3 mL	20,57	I	65 %	20,57
	1 inj. 20 mg/0,4 mL	22,93	I	65 %	22,93
	1 inj. 25 mg/0,5 mL	26,78	I	65 %	26,78
LEDERTREXATE					
Idem MÉTHOTREXATE BELLON	1 inj. 5 mg/2 mL	2,78	I	100 %	2,78
	1 inj. 25 mg/1 mL	8,22	I	100 %	8,22
	1 inj. 50 mg/2 mL	8,22	I	100 %	8,22
IMETH					
Idem MÉTHOTREXATE BELLON	24 cp. 2,5 mg	5,09	I	65 %	0,21
	10 cp. 10 mg	9,68	I	65 %	0,97

PROPRIÉTÉS

Antinéoplasique cytostatique du groupe des antifoliques, agissant comme antimétabolite des acides nucléiques.

INDICATIONS

AMM : polyarthrite rhumatoïde, psoriasis.
Est également prescrit en milieu spécialisé dans certaines formes sévères de spondylarthropathies et de rhumatisme psoriasique.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et absence de contraception efficace : contre-indication formelle.

Allaitement : contre-indication.

Autres contre-indications absolues :

- insuffisance respiratoire chronique, insuffisance rénale chronique, atteinte hépatique évolutive et alcoolisme chronique sévère ;
- leucopénie, thrombopénie, anémie ;
- infection aiguë ou chronique, en particulier aux virus VIH ;
- cancer, hémopathie associée.

Contre-indications relatives :

- tabagisme, obésité ; antécédents d'affection hépatique, pulmonaire, rénale ou hématopoïétique ;
- diabète insulino-dépendant, ulcère gastro-duodénal évolutif.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

À utiliser avec précaution chez la femme jeune, en âge de procréer et en cas de tabagisme et d'antécédents pulmonaires.

Recherche préalable et en cours de traitement de foyers infectieux, à traiter.

Surveillance de l'hémogramme toutes les 2 sem. pendant les 2 premiers mois, puis tous les mois.

Surveillance hépatique et rénale mensuelle.

EFFETS INDÉSIRABLES

Cf. Polyarthrite rhumatoïde (5).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certaines associations sont contre-indiquées, même aux doses rhumatologiques : **probenécide**, **sulfaméthoxazole-triméthoprime**, **triméthoprime**.

Certaines associations doivent faire prendre des précautions :

- **AINS**, bien que la prescription soit possible si **méthotrexate** < 15 mg/sem. ;
- pour le **kétoprofène**, respecter un délai de 12 h par rapport à la prise de **MTX** ;
- **ciclosporine**, **sulfamides antibactériens**, **phénytoïne**, **phénobarbital**, du fait d'une augmentation de la toxicité hématologique ;
- vaccins vivants atténués.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (2)

Il est essentiel de reconnaître les patients atteints d'une forme de *PR de progression rapide*, qui doivent bénéficier d'un traitement intensif, contrôlant rapidement et durablement l'inflammation, sur :

- l'appréciation du degré de sévérité de la maladie qui repose sur la définition du nombre de réveils nocturnes et de la durée de la raideur matinale, l'examen clinique (nombre d'articulations douloureuses et d'articulations gonflées), voire une échographie

couplée au Doppler puissance, la biologie (VS, CRP, hémoglobine). L'indice DAS 28 est un outil utile en ce domaine (cf. Figure) : une valeur $> 5,1$ est le témoin d'une activité inflammatoire importante ;

- l'évolutivité structurale qui est définie par l'apparition et/ou l'aggravation de lésions (pincement articulaire, érosions osseuses) sur deux examens radiographiques successifs (réalisés tous les 6 à 12 mois, pendant les premières années).

Indice DAS 28

Réalisation

28 sites articulaires sont évalués par mobilisation (M) ou par pression (P). L'indice articulaire est égal à la somme de l'ensemble des scores obtenus pour les 28 sites articulaires

Pour chacun des sites articulaires, l'intensité de la douleur est évaluée sur une échelle allant de 0 à 3 :

0 : absence de douleur

1 : douleur à la pression

2 : douleur et grimace

3 : douleur, grimace et retrait du membre

Calcul

$DAS = 0,55 \times (\text{Indice articulaire} : 28) + 0,284 \times (\text{Synovites} : 28) + 0,33 \times \log VS + 0,0142 \times \text{Appréciation globale du patient}$

<input type="checkbox"/>	Épaule (M)	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Coude (M+P)	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Poignet (M)	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Métacarpo-phalangiennes (P)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Interphalangiennes proximales (P)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Genou (M)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Résultats

$DAS \leq 2,6$: PR en rémission

$2,6 < DAS \leq 3,2$: PR faiblement active

$3,2 < DAS \leq 5,1$: PR modérément active

$DAS > 5,1$: PR très active

Cette appréciation, qui doit se faire dès le début, doit aussi être régulièrement répétée pour guider les ajustements thérapeutiques nécessaires.

Le statut du patient doit être apprécié dans son ensemble :

- âge, sexe, désir de procréation ;
- antécédents : allergiques, hépatiques, digestifs ;
- statut vis-à-vis de la tuberculose, du VIH, des virus hépatotropes ;
- travail et conditions de vie.

Le traitement comporte plusieurs volets qui s'associent et se complètent, faute de traitement réellement étiologique :

- traitement symptomatique d'effet immédiat mais non durable, par voie générale : antalgiques, **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**, **corticoïdes**, ou bien par voie locale : infiltrations cortisoniques, synoviorthèses isotopiques ;
- traitement « de fond », qui utilise des molécules à action plus lente, soit chimiques (comme le **méthotrexate**), soit biologiques (comme les biothérapies anti-TNF), dont certaines sont susceptibles de freiner ou même d'empêcher le processus de destruction articulaire.

ACIDE FOLIQUE

■ Acide folique

SPÉCIAFOLDINE					
En complément du méthotrexate en rhumatologie : 10 à 20 mg/sem.	28 cp. 0,4 mg	2,83		65 %	0,10
	20 cp. 5 mg	1,57		65 %	0,08

PROPRIÉTÉS

Acide folique antianémique.

INDICATIONS

Compensation des carences en **acide folique**.
Prévention ou traitement de certains effets secondaires du **méthotrexate** (MTX).

CONTRE-INDICATIONS

Allergie à l'un des constituants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prendre le produit le lendemain de la prise du **MTX** ou réparti sur les jours sans **MTX**.

EFFETS INDÉSIRABLES

Très rares cas de réactions cutanées allergiques.
Possibilité de troubles gastro-intestinaux.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Phénobarbital, phénytoïne, primidone : diminution du taux des **anticonvulsivants**.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (3)

Traitement symptomatique par voie générale

Antalgiques usuels

Peuvent être utilement associés :

- paracétamol : 1,5 à 3 g/j ;
- autres antalgiques à base de paracétamol, à dose suffisante ;
- antalgiques à base de tramadol.

Aspirine et ses dérivés

Ces spécialités sont de moins en moins prescrites, au profit des autres médicaments AINS. Les doses anti-inflammatoires sont comprises entre 2 et 4 g/j.

Il faut faciliter la tolérance médicamenteuse en conseillant la prise des comprimés au milieu ou à la fin du repas, dissous dans un verre d'eau ou en choisissant parmi certaines spécialités celle qui sera le mieux acceptée par le malade : **ASPÉGIC**, **ASPIRINE PH8**, etc.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS sont habituellement indispensables. Il faut privilégier les présentations à libération prolongée, dans le but de couvrir au mieux l'intégralité du nyctémère. Les doses sont réparties en 2 à 3 prises/j, en recommandant une dose suffisante au coucher, pour éviter les réveils de fin de nuit et écourter la période de « dérouillage matinal ».

Leur choix est fonction des préférences personnelles mais aussi de l'efficacité et de la tolérance, propres à chaque malade :

- un oxicam : **FELDÈNE**, ou **BREXIN**, ou **CYCLADOL**, ou **TILCOTIL**, ou **MOBIC** ;
- ou un dérivé arylcarboxylique, de préférence à libération prolongée : **BIPROFÈNID**, ou **VOLTARÈNE LP**, ou **CEBUTID LP**, ou **LODINE**, ou **APRANAX**, ou **NAPROSYNE**, etc. ;
- ou un coxib (**CELEBREX**, **ARCOXIA**), moins gastrotoxique ;
- ou, moins souvent en pratique, **INDOCID/CHRONO-INDOCID**.

La dose, constamment adaptée, sera prescrite au niveau minimal efficace, ce qui pourra nécessiter l'implication active du patient, sous réserve d'une éducation thérapeutique préalable.

Il est essentiel de respecter les contre-indications et les précautions d'usage pour l'emploi prolongé de ces anti-inflammatoires et de s'en tenir à la dose minimale efficace.

La toxicité est essentiellement gastrique, parfois cutanée, hépatique, ou encore rénale, en particulier chez le sujet âgé. Dans ce cas, la dose de départ de l'AINS prescrit devra toujours tenir compte de la fonction rénale préexistante. En cas d'altération importante, il faudra privilégier les corticostéroïdes.

Polyarthrite rhumatoïde

Il n'y a pas lieu d'associer un AINS par voie générale à l'aspirine prise à une dose supérieure à 500 mg/j. Plus généralement, l'association de deux AINS, même à doses antalgiques, est formellement contre-indiquée.

Corticothérapie au long cours

Bien qu'il soit légitime de considérer la corticothérapie comme un traitement symptomatique de l'inflammation, car elle s'oppose peu au potentiel destructeur de la maladie rhumatoïde, elle doit être envisagée séparément car, une fois commencée, il s'agit souvent d'un traitement difficilement remplaçable, poursuivi au long cours. Cette corticothérapie expose de ce fait à une multiplicité d'effets indésirables et à la rechute du processus rhumatismal lors de son arrêt éventuel, qui ne doit jamais être brutal.

Elle nécessite des précautions d'emploi : régime pauvre en sel, apport complémentaire éventuel de potassium, prévention de l'ostéoporose (systématique, si la corticothérapie est $\geq 7,5$ mg/j d'équivalent-prednisone, pendant plus de 3 mois).

Elle doit être utilisée :

- à faible dose : 6 à 12 mg/j de **prednisone** (**CORTANCYL**), en fractionnant les prises (l'une le matin, l'autre en fin de journée) dans le but de mieux couvrir l'intégralité du nyctémère. En fonction des effets ressentis, le patient pourra soit diminuer, soit augmenter cette dose, par paliers de 1 à 2 mg, tous les 3 à 5 j ;
 - dans les formes ayant résisté ou échappé aux AINS, et après introduction d'un traitement modificateur, de « fond ».
- Certains l'emploient volontiers en 1^{re} intention chez le sujet âgé, à la fois en raison de son effet plus rapide et de son excellente tolérance rénale.

Dans les formes sévères ou compliquées, il peut être légitime d'utiliser une corticothérapie à forte dose par voie orale ou sous forme de « bolus » en perfusion, pour passer un cap difficile, avec les précautions d'usage.

LÉFLUNOMIDE (1)

■ Léflunomide

ARAVA					
100 mg/j les 3 premiers j	30 cp. 10 mg	52,99	I	65 %	1,77
Puis 10 à 20 mg/j	30 cp. 20 mg	52,99	I	65 %	1,77
	3 cp. 100 mg	42,83	I	65 %	14,28

PROPRIÉTÉS

Immunosuppresseur sélectif dont le métabolisme active a une action antiprolifératrice.

INDICATIONS

Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **léflunomide** (notamment antécédent de syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell ou érythème polymorphe). Insuffisance hépatique.

Patients ayant un état d'immunodéficience grave, par exemple les patients atteints du sida. Dysfonction médullaire grave, ou anémie, leucopénie, neutropénie, ou thrombopénie profonde d'origine autre que la polyarthrite rhumatoïde ou infections graves.

Insuffisance rénale modérée à sévère, hypoprotéïnémie sévère.

Femmes enceintes ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable pendant le traitement par le **léflunomide**. L'existence d'une grossesse devra être exclue avant la mise en route du traitement. Les femmes ne doivent pas allaiter.

Les patients masculins devront être prévenus d'une possible toxicité foetale transmise par le père. Il convient d'assurer une contraception efficace pendant le traitement avec le **léflunomide**.

Déconseillé chez les patients de moins de 18 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le médicament ne doit être prescrit que par des médecins spécialistes ayant une bonne expérience dans le traitement des maladies rhumatoïdes. Un traitement récent ou concomitant avec un autre traitement de fond hépatotoxique ou hématotoxique (par exemple le **méthotrexate**) peut entraîner un risque accru d'effets indésirables.

Procédure de wash-out

- Soit par administration de 8 g de **colestyramine**, x 3/j.
 - Soit par administration de 50 g de charbon activé en poudre, x 4/j.
- La durée d'une procédure de wash-out complète est habituellement de 11 j. Cette durée peut être modifiée en fonction des éléments cliniques ou des paramètres biologiques.

Ceux-ci peuvent être graves et survenir même après l'arrêt du **léflunomide**, qui peut persister longtemps dans l'organisme, justifiant alors une procédure de wash-out, en particulier :

- si le taux des ALAT (SGPT) s'élève après adaptation de la posologie, si des anomalies hématologiques apparaissent ;
- en cas de syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell (une stomatite ulcéreuse doit faire arrêter le traitement) ;
- en cas d'infection sévère non contrôlée. Les patients ayant une réaction positive à la tuberculine doivent être étroitement surveillés en raison du risque de réactivation d'une tuberculose ;
- en cas de remplacement par un autre traitement de fond.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (4)

Assauts cortisoniques (« bolus »)

Ils sont intéressants surtout pour passer un cap difficile.

On utilise, en général, **méthylprednisolone (SOLUMÉDROL)** : 300 à 1 000 mg, en perf. IV dans 250 mL de sérum physiologique, pendant 3 h, 1 à 3 j de suite, dont le bénéfice peut persister 3 à 6 sem.

Une mise au point cardiovasculaire préalable est indispensable (examen clinique et ECG, au minimum), ainsi qu'une surveillance rigoureuse en milieu hospitalier.

Traitements modificateurs (de « fond »)

Le choix du traitement modificateur (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug* ou DMARD pour les Anglo-Saxons) est fondé sur la sévérité potentielle de la maladie, l'efficacité et le délai d'action des molécules disponibles (**méthotrexate**, **léflunomide**, **anti-TNF-alpha** ont une action relativement rapide, perceptible au bout de 4 à 6 sem. en moyenne) et l'existence de comorbidités associées.

L'algorithme proposé plus loin décrit schématiquement l'escalade thérapeutique dans la PR.

Traitements « classiques » synthétiques (*synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* ou **sDMARD**)

► Méthotrexate (MTX)

Le **méthotrexate**, dont la tolérance est habituellement bonne aux doses utilisées en rhumatologie, est considéré comme la « pierre angulaire » du traitement. Son taux de maintenance thérapeutique est supérieur à 50 % à 5 ans. Il est très utile y compris chez le sujet âgé et doit être utilisé avec précaution chez la femme jeune, en âge de procréer.

L'efficacité clinique apparaît en 4 à 6 sem. et il existe un effet-dose. La dose efficace se situe entre 7,5 et 15 mg/sem. (0,3 mg/kg/sem.). Il est parfois justifié d'atteindre 20 mg/sem.

La réponse maximale a lieu dans les 6 premiers mois. Une rémission est obtenue dans 6 à 14 % des cas.

L'effet d'épargne des **corticoides** est généralement important (30 à 65 % de la dose initiale).

Prescription

On prescrit : **méthotrexate**, soit **MÉTHOTREXATE BELLON**, soit **NOVATREX**, sous forme de comprimés dosés à 2,5 mg, et, pour le premier seulement, sous forme d'ampoules dosées à 5 mg pour la voie IM, soit **METOJECT** pour la voie injectable, à différents dosages.

La dose initiale est de 7,5 à 10 mg/sem., en 1 ou en 2 à 3 prises réparties sur 24 à 36 h pour la voie orale, la plus utilisée. La forme injectable (**METOJECT**), sensiblement plus efficace à dose égale, s'administre par voie SC profonde.

La dose hebdomadaire peut être augmentée de 2,5 à 5 mg tous les mois, sans dépasser habituellement 20 mg/sem.

En cas d'efficacité, la prescription peut être longtemps poursuivie, mais sans desserrer la surveillance clinique et biologique.

Cette dose « rhumatologique » ne contre-indique pas la co-prescription d'**AINS**, mais nécessite une surveillance hématologique régulière.

Une surveillance de l'hémogramme est recommandée toutes les 2 sem. pendant les 2 premiers mois, puis tous les mois. La surveillance hépatique et rénale est mensuelle.

L'adjonction d'**acide folique (SPÉCIAFOLDINE)**, cp. à 5 mg, à une dose égale à celle du **MTX**, 1 cp. x 3/sem., le surlendemain de la prise du **MTX**, diminue certains effets indésirables : stomatite, alopécie, troubles gastro-intestinaux, élévation des transaminases, cytopénie.

Il est primordial d'attirer l'attention des patients sur la prescription **hebdomadaire** du **MTX**.

LÉFLUNOMIDE (2) – PHARMACOLOGIE**EFFETS INDÉSIRABLES****Appareil cardiovasculaire**

Augmentation modérée de la pression artérielle ; rarement HTA sévère.

Système gastro-intestinal, foie

- Fréquents : diarrhée, nausées, vomissements, anorexie, lésions de la muqueuse buccale, douleurs abdominales, élévation des paramètres hépatiques (transaminases en particulier ALAT, plus rarement gamma-GT, phosphatases alcalines, ou bilirubine).
- Rares : hépatite, ictère/cholestase et très rarement, atteintes hépatiques sévères, pancréatites.

Infections

Très rares : infections sévères, septicémies ; le **léflunomide** peut augmenter la sensibilité aux infections (notamment les rhinites, bronchites et pneumonies), y compris aux infections opportunistes.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Amaigrissement, hypokaliémie.

Système nerveux

Céphalées, étourdissements, asthénie, paresthésies ; perturbations du goût, anxiété.

Système musculaire et osseux

- Fréquents : ténosynovite.
- Peu fréquents : rupture tendineuse.

Peau et annexes

- Fréquents : accentuation de la chute naturelle des cheveux, eczéma, sécheresse cutanée.
- Très rares : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe.

Allergie

- Fréquents : réactions allergiques modérées, éruption (notamment éruption maculopapulaire), prurit.
- Peu fréquents : urticaire. Très rares : réactions anaphylactiques.

Troubles respiratoires

Très rares : pneumopathie interstitielle.

Systèmes hématologique et lymphatique

- Fréquents : leucopénie (avec leucocytes $> 2 \text{ G/L}$).
- Peu fréquents : anémie, thrombopénie modérée.
- Rares : éosinophilie, leucopénie $< 2 \text{ G/L}$, pancytopénie.
- Très rarement : agranulocytose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Une augmentation des effets secondaires peut survenir en cas d'administration récente ou concomitante de produits hépatotoxiques ou hématoxiques, ou lorsqu'un traitement par le **léflunomide** est mis en route après l'administration de ces produits sans qu'il y ait eu entre-temps de période de wash-out. Par conséquent, une surveillance attentive des paramètres hépatiques et hématologiques est recommandée au début du traitement de relais par le **léflunomide**.

Éviter de prendre de la **colestyramine** ou du charbon activé en poudre, ces produits entraînant une baisse rapide et significative des taux plasmatiques, et de consommer de l'alcool.

Aucune donnée clinique sur l'efficacité et la sécurité des vaccinations au cours d'un traitement par le **léflunomide** n'est disponible. Cependant, les vaccinations avec un vaccin vivant atténué ne sont pas recommandées.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (5)*Effets indésirables*

Les plus fréquents sont gastro-intestinaux, les plus graves sont pulmonaires et hématopoïétiques.

- Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, anorexie, stomatite.
- Érythème des extrémités, rash cutané ; ulcérations cutanées ou muqueuses superficielles.

- **Pneumopathie interstitielle** de mécanisme immunoallergique, dont le risque est imprévisible.

Une toux, une dyspnée, une fièvre doivent alerter le patient et son médecin et faire rechercher la présence d'infiltrats interstitiels sur la radiographie thoracique. Des antécédents d'insuffisance respiratoire chronique sont une contre-indication à l'utilisation du **MTX**, alors que le tabagisme constitue une contre-indication relative mais impose l'étude de la fonction respiratoire. Une radiographie thoracique, voire pour certains des explorations fonctionnelles respiratoires, sont nécessaires avant de commencer le **MTX**, en particulier chez le sujet âgé.

- **Complications hématologiques**, dominées par la baisse d'une ou de plusieurs lignées. Les facteurs de risque sont l'insuffisance rénale, la carence en folates, les infections, les coprescriptions. Lymphomes, régressifs à l'arrêt du traitement.

Ceci incite à une plus grande prudence en cas de syndrome de Gougerot-Sjögren associé.

- **Toxicité hépatique.** Les facteurs de risque sont l'âge, la durée du traitement, le diabète, l'obésité, l'intoxication éthylique ; mais le risque est faible.

Une atteinte hépatique évolutive et une intoxication alcoolique sévère sont des contre-indications absolues au traitement. On observe une élévation isolée des transaminases chez environ 20 % des patients. Si le chiffre atteint ou dépasse 3 fois la normale, il faut réduire la dose de **MTX**, voire stopper complètement le traitement, suivant le degré de cytolysé hépatique. Une élévation prolongée des transaminases lors des contrôles successifs, alors que la dose cumulative de 1,5 g est atteinte, pourrait justifier la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique, afin de décider de l'arrêt ou de la poursuite du traitement en fonction du grade lésionnel.

- Effets plus rares : hyperthermie ; aménorrhée, azoospermie, perte de la libido, impuissance ; troubles cognitifs légers et transitoires, troubles de l'humeur et dysés-thésies crâniennes.

Aucun effet carcinogène n'est prouvé chez l'homme, mais le **MTX** est tératogène et abortif. Il impose une contraception efficace. Il est contre-indiqué lors de la grossesse et de l'allaitement.

ANTI-TNF-ALPHA (1)

■ Étanercept

ENBREL					
Polyarthrite rhumatoïde :	4 fl. 10 mg (E.)	172,76	I	65 %	43,19
De 4 à 17 ans : 0,4 mg/kg, avec un intervalle de 3 à 4 j entre 2 inj. SC	4 ser. prér. 25 mg	420,92	I	65 %	105,23
A. : 25 mg x 2/sem.	4 ser. prér. 50 mg	420,92	I	65 %	105,23
Psoriasis :	4 stylos 50 mg	815,94	I	65 %	203,99
A. : 25 mg x 2/sem. ou 50 mg x 1/sem. jusqu'à rémission pdt 24 sem. max (max : 50 mg x 2/sem. pdt 12 sem.)					
E. : 0,8 mg/kg (50 mg max) x 1/sem. jusqu'à rémission pdt 24 sem. max					

PROPRIÉTÉS

Par inhibition compétitive de la liaison du TNF à ses récepteurs, il diminue la réaction inflammatoire synoviale et les destructions ostéo-cartilagineuses.

INDICATIONS

ENBREL 25 et 50 mg

• Polyarthrite rhumatoïde :

- en association au **méthotrexate** pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le **méthotrexate** (sauf contre-indication) ;
- en monothérapie en cas d'intolérance au **méthotrexate** ou lorsque la poursuite du traitement avec le **méthotrexate** est inadaptée ;
- dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par le **méthotrexate**.

Il a été montré qu'**ENBREL**, seul ou en association avec le **méthotrexate**, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

• Rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur.

• Spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

• Psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques.

ENBREL 25 mg

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active de l'enfant et l'adolescent âgés de 4 à 17 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au **méthotrexate**.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients. Septicémie ou risque. Éviter

en cas d'infection évolutive, chronique ou localisée. Éviter en cas de maladie démyélinisante ou de risque.

Grossesse et allaitement : déconseillé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Écarter une infection évolutive, dont la tuberculose, avant de commencer le traitement. L'arrêter en cas d'infection grave, de varicelle, de réaction allergique, de pancytopenie.

Prudence en cas d'insuffisance cardiaque congestive (risque d'aggravation).

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Très fréquemment, réactions au site d'injection (érythème, démangeaison, douleur, gonflement), ne nécessitant en général pas de traitement, et, fréquemment : fièvre.

Infections fréquentes : voies aériennes supérieures, bronchites, cystites, infections cutanées.

Infections graves, peu fréquentes : septicémies, pneumonies, cellulites, arthrites septiques. Tuberculose, infection fongique.

Hématologie : thrombocytopénie, anémie, leucopénie, pancytopenie et très rarement aplasie. Réactions allergiques cutanées et sous-cutanées fréquentes (prurit, et plus rarement urticaire, angio-œdème). Rares réactions allergiques/anaphylactiques graves.

Formation d'auto-anticorps.

Rarement : convulsions, épisodes de démyélinisation du type SEP ou localisée (névrite optique, myélite transverse).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

On ne dispose pas d'études particulières. Dans les essais cliniques, aucune interaction n'a été observée avec les **glucocorticoïdes**, les **sali-cylés**, les **AINS**, les **analgésiques** ou le **méthotrexate**.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (6)**► Léflunomide (ARAVA)**

Le **léflunomide** a une efficacité relativement comparable à celle du **méthotrexate**. L'efficacité clinique de l'**ARAVA** se manifeste habituellement en 4 à 6 sem., et peut s'améliorer par la suite, jusqu'à 4 à 6 mois de traitement.

L'administration concomitante de traitements de fond hépatotoxiques ou hématotoxiques (y compris le **méthotrexate**) n'est pas souhaitable. La mise en route d'un traitement par **ARAVA** doit être initiée par un médecin spécialiste averti, qui doit évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risques. Des effets indésirables graves peuvent survenir, même après l'arrêt du **léflunomide** qui peut persister longtemps dans l'organisme, justifiant alors une procédure de wash-out.

Un contrôle de l'hémogramme et des transaminases doit être réalisé avant le début du traitement, puis toutes les 2 sem. pendant les 6 premiers mois, puis toutes les 8 sem.

Le traitement peut commencer par une dose de charge de 100 mg administrée 1 fois/j pendant 3 j. La dose d'entretien recommandée ensuite est de 10 à 20 mg x 1/j. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les sujets ayant une insuffisance rénale légère, ni après 65 ans.

► Sulfasalazine (SALAZOPYRINE)

Ce traitement représente, avec l'**ARAVA**, une solution alterne possible, en cas d'échec ou d'intolérance au **méthotrexate**. Il peut même être prescrit conjointement avec l'**hydroxychloroquine** et le **méthotrexate**, cette triple association étant créditée d'une efficacité comparable à celle des biothérapies anti-TNF.

Une vérification de l'activité de la G6PD est recommandée avant l'instauration d'un traitement par **sulfasalazine**, en raison d'un risque élevé d'hémolyse en cas de déficit enzymatique.

La dose de départ est de 1 cp. à 500 mg/j la 1^{re} sem., augmentée à 500 mg x 2/j la 2^e sem., puis enfin à 1 g x 2/j en traitement d'entretien. En cas de réponse partielle à 3 mois, la dose peut être passée à 1 g x 3/j.

Il faut assurer une bonne diurèse et surveiller, tous les mois au début, l'hémogramme, en raison du risque de troubles hématologiques qui imposent l'arrêt du traitement, tout comme la survenue éventuelle de réactions cutanées d'hypersensibilité.

Parmi les autres effets indésirables, citons les troubles digestifs, qui cèdent généralement après la diminution de la dose ; une oligospermie lentement réversible.

Les urines et la sueur peuvent être colorées en brun pendant le traitement.

Biothérapies

Il s'agit d'une classe d'agents immunomodulateurs sélectifs qui, en s'opposant à l'action de certaines cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, interleukine IL-1 ou IL-6), ou à certains processus d'interaction cellulaire, ou encore en neutralisant les lymphocytes B, diminuent la réaction inflammatoire synoviale et les destructions ostéo-cartilagineuses qui en découlent.

Leur introduction relativement récente a permis de mieux contrôler de nombreuses formes avec progression rapide, améliorant le confort des malades et limitant la destruction articulaire. Ils sont généralement associés au **méthotrexate**.

Ils imposent des conditions d'initiation et une surveillance rigoureuses, car tous leurs effets secondaires à long terme ne sont pas encore parfaitement connus. La 1^{re} prescription, sur une ordonnance de médicament d'exception, se fait en milieu spécialisé hospitalier.

ANTI-TNF-ALPHA (2)

■ Infliximab

REMICADE					
PR de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate Formes sévères de spondylarthrite ankylosante Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique active et sévère Adulte : 3 mg/kg en perfusion IV, d'une durée de 2 h, suivie de perfusions supplémentaires les 2, puis 6, puis 8 sem. suivantes, en association au méthotrexate Psoriasis : 5 mg/kg aux sem. 1, 2 et 6 puis toutes les 8 sem.	1 fl. 100 mg	HOP	I		
INFLECTRA					
Biosimilaire Idem REMICADE	1 fl. 100 mg	HOP	I		
REMSIMA					
Biosimilaire Idem REMICADE	1 fl. 100 mg	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Anticorps monoclonal chimérique humain/souris qui se lie aux formes solubles et transmembranaires du TNF-alpha (*Tumor Necrosis Factor*).

INDICATIONS

- **Polyarthrite rhumatoïde** : en association avec le **méthotrexate**. Réduction des signes et symptômes, mais aussi amélioration des capacités fonctionnelles, chez :
 - les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le **méthotrexate**, a été inappropriée ;
 - les patients ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le **méthotrexate** ni les autres **DMARD** (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*).
- **Spondylarthrite ankylosante** chez les patients qui ont des signes axiaux sévères, des marqueurs sérologiques de l'activité inflammatoire élevés et qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.
- **Rhumatisme psoriasique** actif et évolutif chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate aux **DMARD** :
 - en association avec le **méthotrexate** ;
 - ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au **méthotrexate** ou chez lesquels il est contre-indiqué.
- Maladie de Crohn active, de forme modérée à sévère.

- Rectocolite hémorragique active, de forme modérée à sévère.
- Psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité.
Septicémie, infection évolutive.
Insuffisance cardiaque modérée à sévère.

Grossesse et allaitement déconseillés (contraception durant le traitement et pendant 6 mois au moins après la dernière administration).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réaction aiguë à la perfusion : au cours de la 1^{re} ou 2^e perfusion ou dans les 2 h qui les suivent. Ralentir voire interrompre la perfusion jusqu'à régression des symptômes et reprendre à une vitesse plus faible. Une prémédication par **paracétamol** ou **antihistaminique H1** peut être pratiquée. Risque de réaction allergique sévère en cas d'apparition d'anticorps anti-infliximab.

Hypersensibilité retardée : elle s'observe en cas de retraitement après une période sans traitement de 2 à 4 ans.

Écarter une infection évolutive, dont la tuberculose, avant de commencer le traitement (test Quantiféron). L'arrêter en cas d'infection grave, de varicelle, de réaction allergique, de pancytopenie.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (7)

Anti-TNF-alpha

Ils sont habituellement prescrits en situation d'échec ou d'intolérance au **méthotrexate**, après une série d'examen permettant d'écarter les contre-indications ou de prévenir le risque de réactivation d'une tuberculose. On dispose de :

- **étanercept (ENBREL)**, inhibiteur compétitif de la liaison du TNF à ses récepteurs p75 situés à la surface cellulaire, s'utilise par voie SC, à la dose de 25 mg x 2/sem. ou plus fréquemment de 50 mg x 1/sem. ;

- **infliximab (REMICADE)**, anticorps monoclonal chimérique qui se lie aux formes solubles et transmembranaires du TNF-alpha, s'administre en perf. IV à la dose de 3 mg/kg, d'une durée de 2 h, suivie de perfusions séquentielles effectuées 2 et 6 sem. plus tard, puis toutes les 6 à 8 sem. Les patients doivent être surveillés pendant 1 à 2 h après la perf., en raison du risque de réactions aiguës liées à la perfusion ; un équipement d'urgence, tel qu'**adrénaline**, **antihistaminiques**, **corticoïdes** ainsi qu'une assistance respiratoire doivent être disponibles. L'**infliximab** est généralement associé au **méthotrexate**, pour une meilleure efficacité, passant notamment par un moindre risque d'apparition d'anticorps neutralisants anti-infliximab ;

- **adalimumab (HUMIRA)**, anticorps anti-TNF-alpha humain recombinant, utilisé en association au **méthotrexate**, à la dose de 40 mg toutes les 2 sem., par voie SC ;

- **golimumab (SIMPONI)**, anticorps anti-TNF-alpha recombinant, également utilisé en association avec le **méthotrexate**, à la dose de 50 mg par mois, par voie SC ;

- **certolizumab pegol (CIMZIA)**, anticorps anti-TNF-alpha recombinant ayant la particularité d'être couplé à une molécule de polyéthylène-glycol (PEG), lui conférant une plus longue demi-vie d'élimination. Après une dose de charge de 2 x 200 mg

toutes les 2 sem. pendant le 1^{er} mois, la dose d'entretien est de 200 mg toutes les 2 sem., par voie SC.

Antagoniste de l'IL-6

Le **tocilizumab (ROACTEMRA)** est un anticorps recombinant dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 (IL-6). Par voie SC, on injecte 162 mg/sem. ou par voie IV 8 mg/kg toutes les 8 sem. Son efficacité en monothérapie (c'est-à-dire sans **méthotrexate**) a été démontrée. Ses principaux effets secondaires sont une leuconéutropénie, une cytolysé hépatique et une altération du profil lipidique.

Anti-interaction cellulaire

L'**abatacept (ORENCIA)** est une biothérapie de mécanisme d'action original, s'opposant à la stimulation des lymphocytes T par les cellules présentatrices d'antigène. Bientôt disponible sous une forme SC, ce traitement s'administre jusqu'à présent par voie IV, sous forme de perf. séquentielles d'une demi-heure, toutes les 2 sem. durant le 1^{er} mois, puis tous les mois ensuite. Son effet bénéfique peut être précocement enregistré, mais il est parfois nécessaire d'attendre quelques mois pour qu'il soit clairement perceptible par le patient. Comme pour les autres biothérapies, son action immunomodulatrice peut favoriser la survenue d'infections.

Antagoniste de l'IL-1

L'**anakinra (KINERET)** est une forme recombinante de l'antagoniste spécifique du récepteur de l'IL-1 humaine (IL-1 ra). Le produit, présenté en seringue pré-remplie, est administré à la dose de 100 mg/j en injection SC, en alternant les sites d'injection. Cette biothérapie, qui n'a pas entièrement confirmé son efficacité en termes cliniques, malgré un effet structurel protecteur, est actuellement peu prescrite dans l'indication « PR ».

ANTI-TNF-ALPHA (3)**EFFETS INDÉSIRABLES**

Très fréquemment, réactions liées à la perfusion (*cf. supra*) : fatigue, douleur thoracique, fièvre ou frissons, prurit ou urticaire, bouffées de chaleur, hypo ou hypertension, dyspnée, beaucoup plus rarement réactions anaphylactiques. Ces signes peuvent survenir également quelques jours après la perfusion (hypersensibilité retardée).

Réactions cutanées (fréquentes) : rash, prurit, urticaire, sudation augmentée, sécheresse cutanée, apparition de psoriasis.

Infections : grippe, herpès, infection des voies respiratoires, infection urinaire, conjonctivite (fréquentes), sepsis, cellulite, infections opportunistes graves (peu fréquentes).

Hématologie : anémie, leucopénie, lymphadénopathie, lymphocytose, lymphopénie, neutropénie, thrombocytopénie.

Dépression, insomnie, céphalées, vertiges, paresthésie.

Tachycardie, palpitations, hypo ou hypertension, bouffées vasomotrices.

Douleurs abdominales, nausée, fonction hépatique anormale.

Arthralgie, myalgie.

Formation d'anticorps anti-infliximab, d'auto-anticorps et exceptionnellement apparition d'un syndrome lupique.

Apparition d'anticorps antichimériques humains (AACH) : risque augmenté d'effets secondaires.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement.

Aucune interaction avec les **glucocorticoïdes**, les **salicylés**, les **AINS**, les **analgésiques** ou le **méthotrexate**.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (8)

Anti-lymphocyte B (anti-CD20)

Le **rituximab (RTX) (MABTHERA)** est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 indiqué, en association au **méthotrexate**, dans le traitement des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un **anti-TNF-alpha**. Le risque de tuberculose semble moins important mais celui d'une réactivation d'une hépatite B est possible. En cas de portage chronique de l'Ag HBs, une prévention de la réactivation virale est nécessaire (**éntécavir, ténofovir**). Le produit est contre-indiqué en cas d'hypogammaglobulinémie, d'insuffisance cardiaque sévère, d'infection sévère active.

La dose recommandée est de 1 000 mg, par perf. IV, suivie d'une 2^e perfusion, à 2 sem. d'intervalle. La même séquence est proposée à 6 et 12 mois, puis tous les 6 mois, chez les sujets répondeurs.

Les patients doivent recevoir un traitement antihistaminique et 100 mg de **méthylprednisolone** par voie IV 30 min avant la perf. pour diminuer la fréquence et la sévérité de réactions allergiques, possibles en cours ou juste après chaque perf. La survenue d'une neutropénie, en règle tardive, a été constatée dans 8 % des cas. Il n'y a pas d'élément en faveur à l'heure actuelle d'une augmentation possible du risque d'affection néoplasique.

Autres traitements classiques

Ils sont quasiment abandonnés.

► Antimalariques de synthèse (AMS)

En monothérapie, ils donnent des résultats insuffisants dans la majorité des cas. De plus, il faut attendre généralement

3 mois pour juger de leur réelle efficacité. Ce n'est que dans les formes bénignes de PR, à faible potentiel érosif, ou encore dans la cadre d'association avec le **méthotrexate** et la **sulfasalazine**, que les **AMS** conservent encore une place défendable dans la stratégie thérapeutique.

On prescrit le plus souvent : **hydroxychloroquine (PLAQUENIL)** : 1 cp. à 200 x 2/j, puis éventuellement x 3/j.

À ces doses, les traitements au long cours ont une toxicité oculaire potentielle et nécessitent une surveillance régulière, avant traitement (FO, acuité visuelle, champ visuel, vision des couleurs, grille d'Amsler et ERG), puis tous les 6 mois par l'ophtalmologiste.

D'autres effets indésirables sont possibles (neuromyopathie, poussée de psoriasis, etc).

Lorsque ce traitement de fond a été efficace, il est logique, après 1 ou 2 ans d'utilisation (alors que le risque de toxicité oculaire augmente), d'en diminuer la dose, voire même d'essayer de le suspendre.

► Sels d'or (chrysothérapie), dérivés thiolés (**pénicillamine, tiopronine**)

Leur efficacité est certaine mais d'installation relativement lente ; de plus, ces 2 classes thérapeutiques s'accompagnent d'assez nombreux effets indésirables, ce qui explique qu'elles ne sont pratiquement plus prescrites actuellement. Leur niveau de maintenance thérapeutique n'excédait pas 20 % à 5 ans.

► Immunosuppresseurs « classiques »

Azathioprine (IMUREL), **chlorambucil (CHLORAMINOPHÈNE)**, **ciclosporine (NÉORAL)** ont également été quasiment abandonnés à l'heure actuelle, notamment depuis l'avènement des biothérapies.

ANTI-TNF-ALPHA (4)

■ Adalimumab

HUMIRA					
Polyarthrite rhumatoïde : 1 dose unique de 40 mg toutes les 2 sem. par voie SC, en association avec le méthotrexate Psoriasis : A. : 80 mg la 1 ^{re} sem. puis 40 mg (0,8 mL) la 2 ^e puis toutes les 2 sem. E. et adolescent : 0,8 mg/kg (max 40 mg) (0,8 mL)/sem. les 2 premières sem. puis toutes les 2 sem. Hidrosadénite suppurée : 160 mg à J1 (répartis sur 1 ou 2 j) puis 80 mg à J15 puis 40 mg/sem. à partir de J29	2 ser. prér. 40 mg (0,8 mL)	940,90	I	65 %	470,45
	2 stylos prér. 40 mg (0,8 mL)	940,90	I	65 %	470,45
	2 fl. usage péd. 40 mg (0,8 mL)	940,90	I	65 %	470,45

PROPRIÉTÉS

L'**adalimumab** se combine avec, et bloque, les récepteurs du TNF ; il diminue ainsi la réaction inflammatoire synoviale et les destructions ostéo-cartilagineuses.

INDICATIONS

• Traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. Pour le traitement d'induction, **HUMIRA** doit être administré en association avec des corticoïdes. **HUMIRA** peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance aux corticoïdes ou lorsque la poursuite du traitement corticoïde n'est pas appropriée.

• Psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

• Hidrosadénite suppurée active, modérée à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel.

En association au **méthotrexate** :

• **Polyarthrite rhumatoïde** :
– forme modérément à sévèrement active de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de

fond, y compris le **méthotrexate**, est inadéquate ;

– forme sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le **méthotrexate**.

• **Rhumatisme psoriasique** actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate.

• **Spondylarthrite ankylosante** sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.

CONTRE-INDICATIONS

• Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

• Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis et infections opportunistes.

• Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV).

Grossesse : l'administration d'**adalimumab** n'est pas recommandée pendant la grossesse. Les femmes en mesure de procréer doivent utiliser une méthode de contraception appropriée et la poursuivre pendant 5 mois au moins après la dernière administration d'**HUMIRA**.

Allaitement : comme les immunoglobulines humaines passent dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 5 mois après la dernière administration d'**HUMIRA**.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (9)

Traitements locaux

Injections intra-articulaires de dérivés cortisoniques

Elles sont indiquées à toutes les étapes de la maladie, en particulier lorsque le processus inflammatoire se localise à une articulation d'abord facile.

Une série de 1 à 3 infiltrations (**cortivazol (ALTIM)**, **hexacétone de triamcinolone (HEXATRIONE)**, etc.) à 7 ou 15 j d'intervalle permet parfois de franchir un cap difficile, évitant en particulier d'augmenter le traitement général.

Les règles d'asepsie doivent être rigoureusement appliquées, le risque infectieux local - mais aussi général - étant particulièrement important au cours des polyarthrites rhumatoïdes habituelles et plus encore chez des malades soumis à une corticothérapie générale au long cours ou à un traitement immunosuppresseur.

Synoviorthèses isotopiques

C'est la destruction de la synoviale articulaire enflammée, par l'injection intra-articulaire d'**isotope radioactif** (à éviter chez les sujets jeunes et les femmes en période d'activité génitale).

Elle est indiquée lorsque le traitement général s'avère insuffisant à juguler l'inflammation au sein d'une articulation particulièrement accessible à ce traitement, le

genou surtout, mais aussi le coude, la cheville et les doigts.

Elle semble plus efficace lorsqu'il n'y a pas de destruction ostéo-cartilagineuse. Son effet peut se prolonger sur plusieurs mois, voire années.

Elle ne nécessite pas d'hospitalisation mais ne peut être réalisée qu'en milieu spécialisé.

Indications chirurgicales

Elles doivent être discutées en fonction du bénéfice que peut en espérer le malade, en milieu médico-chirurgical spécialisé.

Nous ne ferons que citer quelques indications :

- la synovectomie chirurgicale :
 - toujours incomplète,
 - qui tend à être supplantée par la synoviorthèse pour les articulations,
 - mais qui reste utile dans la prévention du risque de rupture tendineuse (doigts) ;
- les réparations tendineuses ;
- la correction chirurgicale des déformations et raideurs articulaires, qui ne doit être envisagée qu'à distance d'une poussée évolutive :
 - correction d'un flegmon irréductible du genou, d'un coup de vent cubital,
 - ostéotomie de correction d'une déviation latérale du genou,
 - prothèses de hanche, de genou, de coude parfois,
 - prothèse en silastic des doigts.

Vaccinations et rhumatismes inflammatoires

Si des manifestations articulaires, souvent fugaces, peuvent survenir après de nombreuses vaccinations, des cas de polyarthrite ont été décrits après vaccination contre la rubéole, la grippe, l'hépatite B, mais ces cas restent très rares et la relation avec le vaccin n'est pas prouvée.

D'une façon générale :

1. Il est préférable de ne pas vacciner des sujets ayant des antécédents allergiques à l'un des vaccins.
2. Il faut éviter les vaccinations lors des poussées inflammatoires ou des phases évolutives, et les vaccinations rapprochées.

3. Il n'y a pas de contre-indication aux vaccins tués ni aux vaccins reconstitués par génie génétique. Dans les formes stables de polyarthrite rhumatoïde, la tolérance des **vaccins antigrippal et antipneumococcique** est bonne.

4. En cas de vaccins vivants atténués :

- contre-indication formelle si l'immunodépression du sujet est jugée importante ;
- le risque de complications sévères existe en cas d'immunodépression (corticothérapie > 10 mg/j de **prednisone**) pour les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la fièvre jaune et pour le BCG. Le risque doit donc être évalué pour chaque patient.

ANTI-TNF-ALPHA (5)

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'administration de **méthotrexate** doit être continuée pendant le traitement par **HUMIRA**. Le traitement par **HUMIRA** doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique ou de la spondylarthrite ankylosante (sur une ordonnance de « médicament d'exception »). Une carte spéciale de surveillance sera remise aux patients traités par **HUMIRA**.

Après une formation correcte à la technique d'injection, les patients peuvent s'auto-injecter **HUMIRA**, sous le couvert d'un suivi médical approprié. La réponse clinique est habituellement obtenue en 12 sem. de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

- *Infections*

- Dépister des infections (y compris la tuberculose, voir encadré) avant, pendant et après le traitement par **HUMIRA**.

- Ne pas commencer le traitement tant que les infections évolutives, y compris les infections chroniques ou localisées, ne sont pas contrôlées.

- En cas d'apparition d'une infection grave, l'administration d'**HUMIRA** doit être interrompue jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

- *Événements neurologiques*

La prudence est recommandée avant de traiter avec **HUMIRA** les patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central, préexistante ou de survenue récente.

- *Réactions allergiques*

En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration d'**HUMIRA** doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre.

- *Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs*

Dans l'état actuel des connaissances, la possibilité d'un risque de développer des lymphomes

ou autres maladies malignes chez les patients traités par **anti-TNF** ne peut être exclue.

Une prudence accrue devra être observée lorsqu'on envisage un traitement des patients avec antécédents de tumeurs malignes par **HUMIRA**.

- *Réactions hématologiques*

Des effets indésirables du système sanguin comprenant des cytopénies médicalement significatives ont été peu souvent observés avec **HUMIRA**. Il doit être conseillé à tous les patients de demander immédiatement un avis médical s'ils ont des signes ou des symptômes suggérant des troubles sanguins (par exemple : fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur) sous **HUMIRA**. L'arrêt du traitement par **HUMIRA** devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies sanguines significatives seront confirmées.

- *Vaccinations*

Chez la plupart des patients recevant **HUMIRA** est apparue une réponse immunitaire efficace aux vaccins utilisant des polysaccharides pneumococciques.

Compte tenu du manque de données, il est recommandé d'éviter d'associer des vaccins vivants et **HUMIRA**.

- *Insuffisance cardiaque congestive*

Le traitement par **HUMIRA** doit être arrêté chez les patients présentant de nouveaux symptômes ou une aggravation de leurs symptômes d'insuffisance cardiaque congestive.

- *Processus auto-immuns*

Le traitement par **HUMIRA** peut entraîner la formation d'anticorps auto-immuns. L'impact d'un traitement à long terme par **HUMIRA** sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu.

- *Chirurgie*

La longue demi-vie de l'**adalimumab** doit être prise en compte si une intervention chirurgicale est prévue. Un patient traité par **HUMIRA** nécessite une intervention chirurgicale doit être attentivement surveillé afin de dépister des infections et des actions appropriées doivent être entreprises.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (10)

Traitements complémentaires

Traitement orthopédique

Instauré dès la phase initiale de la maladie, plus ou moins facile à accepter, il comporte trois éléments importants.

► Règles d'hygiène posturale

Le malade doit coucher sur un lit assez dur, n'utiliser qu'un mince oreiller, garder les genoux en extension, mettre éventuellement un cerceau au pied du lit.

► Exercices de posture

Ils doivent permettre de s'opposer aux attitudes antalgiques. Plusieurs fois par jour il faut :

- pour le membre supérieur mettre les épaules en abduction, les coudes en flexion, les poignets en extension, les doigts en demi-flexion, les pouces en abduction ;
- pour le membre inférieur, mettre les hanches en extension, les genoux en extension, les pieds en flexion dorsale.

► Attelles de posture

Elles cherchent à s'opposer aux déformations articulaires ; tant que persiste l'inflammation, le malade reposera l'article douloureux plusieurs fois par jour, puis seulement la nuit.

L'attelle doit être faite, sur mesure, en matériau thermoplastique, dans la position de fonction.

Le traitement orthopédique est utile dès le début de la maladie car il permet de lutter contre les attitudes vicieuses.

Crénothérapie

Elle ne représente réellement qu'un traitement d'appoint, permettant surtout une prise en charge régulière en kinésithérapie et ergothérapie.

Prise en charge sociale

À tous les stades de la maladie, il est important de considérer et d'aider à résoudre les problèmes socioprofessionnels, conséquences de cette affection chronique, mais également facteurs d'entretien des poussées évolutives.

Lorsque la maladie commence chez un sujet relativement jeune, il est utile d'envisager un reclassement professionnel, tenant compte des possibilités de la maladie.

Les formes graves font partie de la liste des **affections de longue durée** (ALD 30) donnant droit à une prise en charge à 100 % des frais médicaux par la sécurité sociale.

On veillera à l'aménagement des conditions de vie : logement, matériel domestique adapté, etc.

Certains malades peuvent aussi bénéficier de l'aide fournie par des **associations**.

Comment décider du choix thérapeutique de « fond »

Dans les formes manifestement peu ou pas agressives

- Antimalarique de synthèse.
- Sulfasalazine.

ANTI-TNF-ALPHA (6)

EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions au point d'injection (érythème et/ou prurit, saignement, douleur ou tuméfaction) sont fréquentes mais ne conduisent généralement pas à l'arrêt du médicament.

Les infections sont assez fréquentes, en particulier celles des voies respiratoires supérieures. Certaines peuvent être graves, et sont redoutées : tuberculose, infections opportunistes.

Moins fréquentes : infections des voies respiratoires basses, urinaires, à virus herpès, grippe, mycoses superficielles ; parfois infection articulaire, infections des plaies, abcès, infection de la peau (cellulite et impétigo), infections pileuses (furoncles, anthrax), périonyxis, éruption pustuleuse, infection dentaire et du parodonte, otite, gastroentérite, candidose oropharyngée, infection vaginale.

Troubles sanguins et du système lymphatique : lymphopénie, anémie, et moins souvent, leucopénie, leucocytose, lymphadénopathie, neutropénie, thrombocytopénie.

Troubles du système nerveux et psychiatriques : céphalées, sensations vertigineuses, paresthésies.

Troubles visuels, conjonctivite, inflammation oculaire (y compris œdème, douleur, rougeur), œdème palpébral, glaucome, blépharite, sécheresse oculaire.

Hypertension artérielle.

Toux, douleur nasopharyngée, congestion nasale.

Troubles gastro-intestinaux :

- fréquents : nausée, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, ulcération buccale ;
- peu fréquents : vomissements, ballonnements, constipation, reflux gastro-œsophagien,

gastrite, colite, saignements hémorroïdaux, hémorroïdes, œdème buccal, douleurs dentaires, sécheresse de la bouche, gingivite, ulcération de la langue, dysphagie, stomatite (y compris stomatite aphteuse).

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :

- fréquents : rash, prurit, rash érythémateux, rash prurigineux, perte des cheveux ;
- peu fréquents : rash maculeux ou papuleux, peau sèche, eczéma, dermatite, hyperhidrose, psoriasis, lésion cutanée, urticaire, ecchymoses et contusions accrues, purpura, acné, ulcération de la peau, angio-œdème, réaction cutanée, anomalie unguéale, sueurs nocturnes, réactions de photosensibilité, exfoliation cutanée.

Troubles rénaux et urinaires peu fréquents : hématurie, dysurie, énurésie nocturne, pollakiurie, douleur rénale.

Fatigue (incluant asthénie et malaise), syndrome grippal.

Anomalies biologiques :

- fréquente : augmentation des enzymes hépatiques ;
- peu fréquents : augmentation des triglycérides, allongement du temps de céphaline activé partiel, augmentation des phosphatases alcalines, de la CPK, de la LDH ; diminution du potassium sanguin ; neutropénie ; augmentation de l'urée sanguine, de la créatinine sanguine, albumine urinaire ; anticorps ADN positif, anticorps antinucléaire positif.

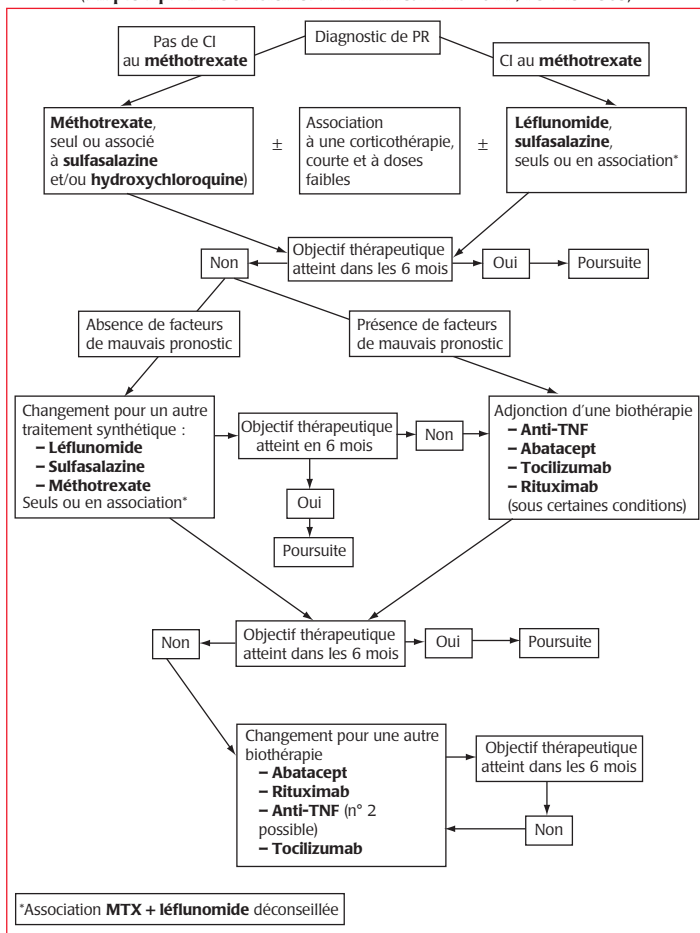
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'administration d'**HUMIRA** sans **méthotrexate** a entraîné une augmentation de la formation d'anticorps et une augmentation de la clairance de l'**adalimumab**.

L'administration simultanée d'**anti-TNF-alpha** et d'**anakinra** n'est pas recommandée (majoration du risque infectieux).

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (11)

Algorithme décisionnel pour le traitement d'une polyarthrite rhumatoïde
(adapté à partir de Smolen et al. Ann Rheum Dis 2014 ; 73 : 492-509)



ANTI-TNF-ALPHA (7)

■ Golimumab

SIMPONI					
Voie SC Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite : 50 mg x 1/mois	1 ser. prér.	934,39	I	65 %	934,39
	50 mg/0,5 mL				
	1 stylo prér.	934,39	I	65 %	934,39
	50 mg/0,5 mL				
	1 ser. prér.	934,39	I	65 %	934,39
	100 mg/1 mL				
	1 stylo prér.	934,39	I	65 %	934,39
	100 mg/1 mL				

PROPRIÉTÉS

Anticorps monoclonal humain qui forme des complexes stables à forte affinité avec les deux formes bioactives transmembranaire et soluble du TNF-alpha humain, ce qui empêche la liaison du TNF-alpha à ses récepteurs.

INDICATIONS

En association avec le **méthotrexate** dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique en cas d'échec aux autres traitements.

Traitement de la spondylarthrite ankylosante et de la rectocolite hémorragique en cas d'échec aux traitements conventionnels.

CONTRE-INDICATIONS

– Allaitement, hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

– Tuberculose active ou autres infections sévères, telles que sepsis, et infections opportunistes.

– Insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV dans la classification NYHA).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bilan immunitaire et recherche de tuberculose avant traitement.

Pendant le traitement, une surveillance cardiaque et hématologique est recommandée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Troubles du système immunitaire, risque infectieux.

Troubles cardiovasculaires : bouffées, vasomotrices, hypertension artérielle, thrombose artérielle et veineuse, ischémie.

Réaction locale au point d'injection, prurit, urticaire, dermatite, asthénie, douleur, dépression, insomnie, fièvre, troubles gastro-intestinaux, troubles respiratoires.

Anémie, leucopénie, pancytopenie, augmentation des transaminases, perturbation du bilan thyroïdien, hyperglycémie, hyperlipidémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'association de **golimumab** avec d'autres biothérapies utilisées pour traiter les mêmes affections, dont l'**anakinra** et l'**abatacept**, n'est pas recommandée.

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec le **golimumab**.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (12)

Dans les formes apparemment plus agressives (sévères)

- En premier :
 - **MTX** ;
 - **léflunomide** ou **sulfasalazine** en cas d'intolérance au **MTX** ;
 - soit d'emblée association de 2 ou 3 traitements modificateurs.
- En cas d'inefficacité, ou d'échappement rapide :

- soit **MTX** associé à une biothérapie (**anti-TNF**, **abatacept**, **tocilizumab**, voire **rituximab** dans certains cas) ;
- soit biothérapie seule (**tocilizumab**).
- En cas d'échec d'une biothérapie : un changement de biothérapie (« switch ») doit être envisagé, en passant à une molécule ayant un mode d'action identique ou différent.

Règles d'utilisation des biothérapies anti-TNF-alpha

- Indications :
 - PR certaine, diagnostiquée par un médecin spécialiste expérimenté.
 - Activité inflammatoire persistant depuis 1 mois au moins, et évolutivité structurale sur 2 radios successives.
 - PR en échec du **MTX**, pris pendant au moins 3 mois.
- Contre-indications absolues : infections actives, aiguës ou chroniques, néoplasie ou hémopathie, de moins de 5 ans, insuffisance cardiaque classe III et IV (NYHA), maladie démyélinisante. Dans les cas de force

majeure, une grossesse peut être poursuivie sous **REMICADE**.

- Bilan pré-thérapeutique indispensable (incluant la recherche et le traitement d'une tuberculose latente).
- Il n'y a pas de hiérarchie validée des molécules fondée sur l'efficacité.
- L'association au **MTX** est recommandée, sauf intolérance au produit, et ce, quelle que soit la molécule **anti-TNF-alpha**.

Pour plus de détails : Club rhumatismes et inflammations (CRI) section de la Société française de rhumatologie (<http://www.cri-net.com>).

En cas de rémission

- On estime qu'il y a rémission clinique lorsque 5 des 6 critères suivants sont remplis pendant au moins 2 mois consécutifs :
 - raideur matinale < 15 min,
 - absence de fatigue,
 - absence de douleur articulaire,
 - absence de sensibilité ou de douleur à la mobilisation articulaire,
 - absence de gonflement articulaire ou des gaines tendineuses,
 - VS < 30 mm pour la 1^{re} h chez la femme et < 20 mm chez l'homme.
- D'autres critères de rémission ont été définis conjointement par l'ACR et l'Eular en 2011 :
 - nombre d'articulations douloureuses ≤ 1 ;

- nombre d'articulations gonflées ≤ 1 ;
- et
- CRP < 1 (en mg/dL) soit ≤ 10 mg/L ;
- et
- appréciation globale de l'activité de sa PR par le patient ≤ 1 (sur une EVA allant de 0 à 10)
- Il est alors possible d'envisager une modulation du traitement (voir le site du CRI).

Association française de lutte antirhumatismale (AFLAR) : aflar.unice.fr.

Association française des polyarthritiques (AFP) : www.polyarthrite.org.

Association nationale de défense contre l'arthrite rhumatoïde (ANDAR) : www.polyarthrite-andar.com.

Association de recherche sur la polyarthrite (ARP) : www.arp-fr.org.

CONSENSUS

- [1] Recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs, *Eular*, 2013.

ANTI-TNF-ALPHA (8)

■ Certolizumab

CIMZIA					
Voie SC, 1 inj./2 sem. Posologie initiale : 400 mg à S1, S3 et S5 Posologie d'entretien : 200 mg/2 sem.		2 ser. prér. 200 mg/mL	813,22	I	65 % 406,61

■ PROPRIÉTÉS

Le TNF-alpha est une cytokine pro-inflammatoire clé qui joue un rôle central dans les processus inflammatoires. Ce médicament neutralise de manière sélective le TNF-alpha.

■ INDICATIONS

En association au **méthotrexate** : traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond est inadéquate.

Peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au **méthotrexate** ou lorsque la poursuite du traitement par le **méthotrexate** est inadaptée.

■ CONTRE-INDICATIONS

Allaitement, hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Tuberculose active ou autres infections sévères, telles que sepsis, et infections opportunistes.

Insuffisance cardiaque modérée ou sévère (classification NYHA III/IV).

■ PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bilan immunitaire et recherche de tuberculose avant traitement.

Pendant le traitement, une surveillance cardiaque et hématologique est recommandée.

■ Anti-TNF-alpha et tuberculose

Avant l'instauration du traitement par **anti-TNF-alpha**, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche d'infection tuberculeuse active ou non (latente).

En cas de diagnostic d'une tuberculose active, le traitement par **anti-TNF-alpha** ne doit pas être instauré.

En cas de diagnostic d'une tuberculose latente, une prophylaxie antituberculeuse appropriée, conforme aux recommandations locales, doit être mise en œuvre avant de commencer le traitement. Dans un tel cas, il convient de bien peser les bénéfices et les risques du traitement par **anti-TNF-alpha**.

Les patients devront être informés qu'il leur faudra consulter leur médecin en cas de survenue de signes ou symptômes (p. ex. toux persistante, cachexie/amaigrissement, fièvre), évocateurs d'une infection tuberculeuse, pendant ou après le traitement.

■ EFFETS INDÉSIRABLES

Fréquents :

- troubles de l'état général : pyrexie, douleur, asthénie, prurit, réactions au site d'injection ;
- troubles du système nerveux : céphalées, anomalies sensorielles ;
- éruption cutanée, nausées ;
- troubles du système immunitaire pouvant entraîner l'apparition d'infections (virales, bactériennes, parasitaires ou fongiques) ou entraînant la prolifération de cellules cancéreuses ;
- troubles hématologiques : leucopénie ;
- troubles cardiovasculaires : hypertension, cardiomyopathie, arythmie, palpitations.

■ INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'association avec l'**anakinra** ou l'**abatacept** n'est pas recommandée.

ANTI-IL-6

■ Tocilizumab

ROACTEMRA					
Voie IV, en perf. de 1 h	1 fl. 20 mg/mL (4 mL) IV	HOP	I		
A. 4-8 mg/kg x 1/4 sem. (sans dépasser 800 mg/adm.)					
Formes systémiques de la polyarthrite juvénile	1 fl. 20 mg/mL (10 mL) IV	HOP	I		
E. > 30 kg : 8 mg/kg x 1/2 sem.	1 fl. 20 mg/mL (20 mL) IV	HOP	I		
E. < 30 kg : 12 mg/kg x 1/2 sem.					
Forme polyarticulaire de la polyarthrite juvénile					
E. > 30 kg : 8 mg/kg x 1/4 sem.					
E. < 30 kg : 10 mg/kg x 1/4 sem.					
Voie SC : 1 inj. 162 mg x 1/sem.	4 ser. prér. 162 mg/0,9 mL SC	990,67	I	65 %	247,67

PROPRIÉTÉS

L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire pleiotrope produite par un grand nombre de types cellulaires notamment les lymphocytes T et B, les monocytes et les fibroblastes.

Le rôle de l'IL-6 a été mis en évidence dans la pathogenèse d'un certain nombre de maladies, notamment les affections inflammatoires, l'ostéoporose et les néoplasies.

Le **tocilizumab** se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6, empêchant la transmission du signal de l'inflammation.

INDICATIONS

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond. Chez ces patients, ce médicament peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au **méthotrexate (TX)**, ou lorsque la poursuite du traitement par **MTX** est inadaptée.

Traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique ou polyarticulaire active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par **AINS** et **corticoïdes** systémiques. Ce médicament peut être utilisé en monothérapie (en cas d'intolérance au **MTX** ou lorsque le traitement par **MTX** est inadapté) ou en association au **MTX**.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Infections sévères ou actives, troubles sévères du système immunitaire (neutropénie, agranulocytose).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Perf. IV dans 50 mL (enfants de moins de 30 kg) ou 100 mL de chlore de sodium 0,9 %.

Comme pour les **anti-TNF-alpha**, une recherche de tuberculose active doit être effectuée avant le traitement.

Une surveillance clinique, hématologique, neurologique, hépatique, cardiaque est recommandée pendant le traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Fréquents :

- œdèmes périphériques, réaction cutanée, céphalées, conjonctivite, prise de poids ;
- troubles du système nerveux : céphalées, sensations vertigineuses ;
- troubles du système immunitaire : infections des voies respiratoires supérieures, herpès, zona ;
- troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales, nausées, diarrhées, gastrites, ulcérations buccales ;
- hypercholestérolémie ;
- hypertension artérielle ;
- troubles respiratoires : dyspnée, toux.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune interaction médicamenteuse notable n'a été recensée.

Le **tocilizumab** peut être utilisé en association avec le **méthotrexate**, les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** ou les **corticoïdes**.

BIOTHÉRAPIE ANTI-INTERACTIONS CELLULAIRES

■ Abatacept

ORENCIA					
Polyarthrite rhumatoïde et arthrite juvénile : 1 inj. IVL en 30 min > 60 kg : 500 mg 60-100 kg : 750 mg > 100 kg : 1 000 mg 2 et 3 ^e inj. les 2 ^e et 4 ^e sem. puis 1 inj. toutes les 4 sem. ou 1 inj. 125 mg SC toutes les sem. pour la polyarthrite rhumatoïde, avec dose de charge IV ou non	1 fl. pdre 250 mg IV 4 injections 125 mg SC	HOP 948,16	I I	65 %	237,04

PROPRIÉTÉS

L'**abatacept** diminue l'activation des lymphocytes T et la production spécifique du TNF alpha, de l'IFN (interféron) gamma et de l'IL-2 (interleukine 2) par les lymphocytes T ; il diminue ainsi la réaction inflammatoire synoviale et les destructions ostéo-cartilagineuses.

INDICATIONS

En association au **méthotrexate** : polyarthrite rhumatoïde et arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, forme modérément à sévèrement active de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond incluant au moins un **anti-TNF**, est insuffisante.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis et infections opportunistes.
- **Grossesse**.
- **Allaitement** : comme les immunoglobulines humaines passent dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 14 sem. après la dernière administration d'**ORENCIA**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement par **ORENCIA** doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme pso-

riasique ou de la spondylarthrite ankylosante (sur une ordonnance de « médicament d'exception »).

- **Infections**
– dépister des infections (y compris la tuberculose) avant, pendant et après le traitement par **ORENCIA** ;
– ne pas commencer le traitement tant que les infections évolutives, y compris les infections chroniques ou localisées, ne sont pas contrôlées ;
– en cas d'apparition d'une infection grave, l'administration d'**ORENCIA** doit être interrompue jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

• Événements neurologiques

La prudence est recommandée avant de traiter avec **ORENCIA** les patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central, préexistante ou de survenue récente.

• Réactions allergiques

En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration d'**ORENCIA** doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre.

• Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Dans l'état actuel des connaissances, la possibilité d'un risque de développer des lymphomes ou autres maladies malignes chez les patients traités par **anti-TNF** ne peut être exclue. Une prudence accrue devra être observée lorsqu'on envisage un traitement des patients avec antécédents.

ANTI-IL-1

■ Anakinra

KINERET					
PR de l'adulte, en association au méthotrexate , en cas de réponse inadéquate au méthotrexate seul A. : 100 mg x 1/j, en inj. SC Alterner les sites d'injection	7 ser. 100 mg prérempl. 0,67 mL	221,12	I	15 %	31,59

PROPRIÉTÉS

Forme recombinante de l'antagoniste spécifique du récepteur de l'IL-1 humaine (IL-1 Ra), agent immunosuppresseur, il diminue la réaction inflammatoire synoviale et les destructions ostéo-cartilagineuses.

INDICATIONS

Traitement de la PR de l'adulte, en association au **méthotrexate**, en cas de réponse inadéquate au **méthotrexate** seul.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active, à l'un de ses excipients ou à des protéines provenant ou dérivant d'*E. coli*.

Insuffisance rénale sévère.

Grossesse et allaitement : déconseillé.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Écarter une infection évolutive, dont la tuberculose, avant de commencer le traitement. L'arrê-

ter en cas d'infection grave, de varicelle, de réaction allergique, de neutropénie.

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Très fréquemment, réactions au site d'injection (érythème, ecchymoses, inflammation, douleur), généralement pendant les premières semaines du traitement seulement.

Très fréquemment : céphalées.

Dans les études cliniques, le risque d'infection grave a été plus élevé chez les patients ayant un antécédent d'asthme.

Hématologie : neutropénie.

Réactions allergiques rares : éruptions maculopapuleuses ou urticariennes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

On ne dispose pas d'études particulières. Dans les essais cliniques, aucune interaction n'a été observée avec les **glucocorticoïdes**, les **salicylés**, les **AINS**, les **analgésiques** ou le **méthotrexate**.

ANTILYMPHOCYTE B CD20

■ Rituximab

MABTHERA

Polyarthrite rhumatoïde : 2 perf. IV de 1 000 mg à 2 sem. d'intervalle. Évaluation de la réponse à la 16 ^e sem. Retraitement à partir de la 24 ^e sem. chez les sujets initialement répondeurs	2 fl. 100 mg/10 mL 1 fl. 500 mg/50 mL	221,12 HOP	I I	15 %	110,56
---	--	---------------	--------	------	--------

PROPRIÉTÉS

Anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 qui, en inhibant l'antigène CD20 des lymphocytes B, diminue la réaction inflammatoire synoviale et les destructions ostéo-cartilagineuses.

INDICATIONS

En association au **méthotrexate** : traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un **anti-TNF-alpha**.

CONTRE-INDICATIONS

Hypogammaglobulinémie, infections sévères actives et insuffisance cardiaque sévère.

Grossesse et allaitement : comme les IgG passent la barrière placentaire et dans le lait, l'utilisation de **rituximab** ne devra être envisagée au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu paraît supérieur au risque potentiel ; l'allaitement est contre-indiqué.

Les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement et pendant 12 mois après son arrêt.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les patients doivent recevoir 100 mg de **méthylprednisolone** par voie IV pendant 30 min avant **MABTHERA** pour diminuer la fréquence et la sévérité des réactions lors des perfusions.

La présence d'anticorps humains antichimériques peut être associée à une aggravation des

réactions liées à la perfusion ou à des réactions allergiques suivant la seconde perfusion des traitements ultérieurs.

Toutes les vaccinations devront être terminées au moins 4 sem. avant la première administration de **MABTHERA**. Les vaccins vivants sont déconseillés en cas de déplétion en lymphocytes B.

Une réactivation virale est possible. En cas de portage chronique de l'Ag HBs, un traitement préventif de réactivation virale B devra être prescrit (**entécavir**, **ténofovir**).

EFFETS INDÉSIRABLES

- Réactions lors des perfusions dans 30 à 35 % des cas (première perfusion) : HTA ou hypotension, nausées, fièvre, rash, prurit, urticaire, rhinite.
- Certains patients ont développé des anticorps humains antichimériques.
- Légère augmentation des infections sévères, mais on n'a pas constaté sous **rituximab** d'infections opportunistes. Réactivation virale B (cf. Précautions d'emploi).
- La survenue d'une neutropénie en règle tardive a été constatée dans 8 % des cas.
- Arthralgies, douleurs ostéo-musculaires.
- Beaucoup plus rares : asthénie, troubles digestifs, neurologiques.
- Il n'y a pas à l'heure actuelle d'élément en faveur d'une augmentation possible du risque d'affection néoplasique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Peu documentées, elles n'ont pas été relevées pour l'utilisation du **méthotrexate** et autres traitements de fond « classiques », des **AINS**, de la corticothérapie.

DÉRIVÉS THIOLÉS

■ Pénicillamine

TROLOVOL					
Posologie progressive, 300 mg puis 600 mg/j Ne pas dépasser 900 mg/j	30 cp. séc. 300 mg	21,81	I	65 %	0,73

■ Tiopronine

ACADIONE					
Dose efficace : 1 g/j Ne pas dépasser 1,5 g/j	120 cp. 250 mg	56,94	I	65 %	0,47

■ PROPRIÉTÉS

Antirhumatismal d'action lente.

■ INDICATIONS

Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde.

Pénicillamine : maladie de Wilson.

■ CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : interrompre le traitement, et ne pas le prescrire chez une femme susceptible d'être enceinte.

Allaitement : interrompre l'allaitement.

Néphropathies hématurique et protéinurique.

Altérations hématologiques importantes.

Dermatoses sévères.

Maladie lupique, myasthénie.

Allergie aux **pénicillines** et **céphalosporines**.

Antécédents d'accident grave avec des dérivés thiols : aplasie, pemphigus, myasthénie.

■ PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prudence en cas d'association avec un médicament pouvant provoquer une aplasie.

Surveillance clinique et biologique régulière : hémogramme, créatininémie, recherche de protéinurie, voire d'hématurie.

Une fièvre ou un état infectieux doivent faire pratiquer un hémogramme.

En cas de dyspnée inexpliquée, cesser le traitement et faire un bilan radiographique et fonctionnel respiratoire.

Attendre 6 mois pour commencer le traitement s'il est prescrit après l'arrêt d'une chrysothérapie pour effets indésirables.

■ EFFETS INDÉSIRABLES

Troubles cutanés et muqueux : prurit, érythème ; plus rarement, mais imposant l'arrêt du traitement : toxidermie, pemphigus, stomatite, gingivite, lésion aphtoïde.

Nausées, vomissements, anorexie, perte du goût (agueusie).

Protéinurie isolée, à rechercher systématiquement tous les 15 j au moins. Certains auteurs n'interrompent la **pénicillamine** que si la protéinurie est > 1 g/24 h. D'autres préfèrent l'arrêter plus tôt car elle expose à la survenue d'un syndrome néphrotique, lentement régressif après l'arrêt du traitement.

Pneumopathie interstitielle ou bronchiolite oblitérante.

Troubles hématologiques : thrombopénie, leucopénie, voire agranulocytose.

Troubles dysimmunitaires : apparition de facteurs antinucléaires ; lupus induit, myasthénie, dermatomyosite, thyroïdite, anémie hémolytique, pemphigus, nécessitant l'arrêt du traitement.

■ INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne pas associer aux pyrazolés en raison du risque hématologique.

Les **sels de fer**, les **topiques intestinaux** doivent être pris à distance de la **pénicillamine**, dont l'absorption serait diminuée.

RHUMATISME PSORIASIQUE

Rattacher une monoarthrite, une oligoarthrite asymétrique ou une polyarthrite séro-négative à un rhumatisme psoriasique n'est pas toujours facile, faute d'évoquer systématiquement ce diagnostic et de rechercher systématiquement les lésions cutanées, en leurs sièges de prédilection : cuir chevelu et régions rétro-auriculaires, coudes et genoux, pli interfessier, ongles et région péri-unguéal.

Les atteintes cutanées et articulaires du psoriasis n'ont pas nécessairement une évolution parallèle ; le rhumatisme peut même précéder le psoriasis de plusieurs années, ce qui rend évidemment plus difficile le diagnostic. C'est dans un tel cas que la recherche d'autres cas familiaux prend toute son importance.

L'évolution est très capricieuse, et d'une façon schématique le rhumatisme psoriasique évolue :

- soit, et c'est le cas le plus fréquent, sous une forme mono- ou oligo-articulaire peu invalidante ;
- soit comme une polyarthrite d'allure rhumatoïde, cependant particulière par son atteinte asymétrique et la localisation aux articulations interphalangiennes distales (IPD) ;
- soit comme une spondyloarthrite (rhumatisme axial), avec possibles enthésites associées ;
- parfois sous une forme mixte, axiale et périphérique.

Le traitement est adapté en fonction de l'intensité des symptômes, des modalités évolutives, suivant la prédominance périphérique ou axiale des manifestations (cf. Polyarthrite rhumatoïde et Spondyloarthrite ankylosante), avec cependant quelques particularités.

Formes mineures

On prescrit un traitement AINS, à dose suffisante, associé à des **antalgiques** à base de **paracétamol**, et éventuellement un **traitement local** (infiltration de dérivés **cortisoniques**, en évitant impérativement de piquer à travers une lésion cutanée de psoriasis ; synoviorrhée isotopique, etc.).

Formes chroniques

Elles relèvent souvent d'un **traitement de fond** comme dans la polyarthrite rhumatoïde, avec certaines précautions.

Produits les plus utilisés, actifs dans les formes périphériques

Ils ont fait preuve d'efficacité et d'une tolérance acceptable :

- la **sulfasalazine**, dans les formes de moyenne gravité ; la dose d'entretien peut atteindre 3 g/j ;
- le **méthotrexate**, par voie parentérale dans les formes sévères (avec les précautions d'usage, en particulier chez le sujet jeune). Il faut rappeler que le **méthotrexate** a souvent aussi un effet extrêmement bénéfique sur le psoriasis cutané.

Autres médicaments

Ils peuvent être utilisés, mais leur efficacité semble moindre et ils imposent des **précautions** liées au psoriasis.

- Les **corticoïdes** par voie générale sont globalement déconseillés par les dermatologues, car ils risquent de déstabiliser le psoriasis cutané, avec un risque de rechute ou d'aggravation lors de la décroissance des doses ; leur emploi peut néanmoins s'avérer nécessaire, principalement dans les formes périphériques rebelles de rhumatisme psoriasique.
- Les **antimalariques** sont contre-indiqués de façon habituelle car ils peuvent aggraver le psoriasis (au moins initialement), et être responsables d'une érythrodermie.
- Les **réti-noïdes** n'ont pas d'action bénéfique démontrée dans les atteintes rhumatismales du psoriasis. Ils peuvent en outre favoriser l'apparition d'une périostose douloureuse.

Formes graves

Ce sont les formes ayant échappé aux thérapeutiques précédentes, qu'il s'agisse des formes axiales prédominantes (résistantes aux **AINS**) ou périphériques (insuffisamment contrôlées par **AINS** ± **corticoïdes** et **méthotrexate**).

Elles justifient alors la prescription de biothérapies **anti-TNF-alpha** (**ENBREL**, **REMICADE**, **HUMIRA**, **SIMPONI**, **CIMZIA**) également employées dans la polyarthrite rhumatoïde.

ANTIMALARIQUE

■ Hydroxychloroquine

PLAQUENIL				
400 à 600 mg/j	30 cp. 200 mg	4,55	65 %	0,15

PROPRIÉTÉS

Antimalarique ; antirhumatismal d'action lente.

INDICATIONS

Polyarthrite rhumatoïde. Lupus érythémateux subaigu. Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques.

CONTRE-INDICATIONS

Rétinopathie. Allergie aux dérivés de la **chloroquine**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement** : le risque étant inconnu, il est recommandé de s'abstenir. Surveillance oculaire en début de traitement puis tous les 6 à 12 mois.

Prudence en cas de psoriasis et de déficit en G6PD.

EFFETS INDÉSIRABLES

Anorexie, gastralgies, état nauséeux. Bourdonnements d'oreille, vertiges, céphalées, insomnie. Éruption cutanéomuqueuse. Troubles hématologiques portant sur les différentes lignées sanguines. Neuromyopathies, pouvant imposer l'arrêt du traitement. Exceptionnellement : rétinopathies, psychoses.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Topiques gastro-intestinaux : diminution de l'absorption de la **chloroquine**.

ARTRITES RÉACTIONNELLES

C'est un rhumatisme inflammatoire caractérisé classiquement par une triade symptomatique : **syndrome oculo-uréthro-synovial**, survenant plus particulièrement au décours d'un épisode infectieux à tropisme intestinal ou uro-génital.

Un prélèvement urétral (chez l'homme) ou génital (chez la femme), à la recherche d'agents pathogènes intracellulaires déclenchants (*Chlamydiae*, mycoplasme), peut s'avérer utile pour préciser l'étiologie, même si les conséquences thérapeutiques ne s'en trouvent pas réellement modifiées. La recherche de l'antigène HLA-B27, qui se révèle positive dans environ 2/3 des cas d'arthrite réactionnelle, reste un examen utile pour étayer le diagnostic.

Il faut connaître l'évolution possible, à long terme, vers un tableau de spondylarthrite ankylosante.

Traitement de la phase aiguë

- Le repos est souvent nécessaire.
- Les **antalgiques** à dose suffisante sont utiles, mais généralement insuffisants.
- Les **AINS** représentent le traitement essentiel :
 - soit un **oxicam** : **piroxicam**, **BREXIN** : 1 cp. x 1 ou 2/j pendant 2 j, puis 1 cp./j pendant 4 à 8 j ; ou un autre **oxicam** de la même façon : **FELDÈNE** 20 mg, **CYCLADOL**, **TILCOTIL**, **MOBIC** 15 mg ;
 - soit un **dérivé aryl-carboxylique**, par exemple : pendant les 5 à 10 premiers j, **diclofénac**, **VOLTARÈNE** 50 mg 1 cp. x 2 à 3/j, ou **kétoprofène**, **BI-PROFÉNID** 100 mg : 1 cp. x 2/j, ou générique ;
 - soit le **naproxène** (**APRANAX**, **NAPROSUNE**), à une dose comprise entre 750 et 1 100 mg/j.

Ensuite une dose inférieure sera prescrite chaque fois que possible, jusqu'à la fin de la poussée (recherche de la dose minimale active).

- Les infiltrations locales de cortisoniques sont possibles et souvent utiles, surtout dans les formes mono- ou oligo-articulaires récidivantes.
- L'antibiothérapie ne constitue pas le traitement de la poussée d'une arthrite réactionnelle, mais celui d'une éventuelle infection uro-génitale sous-jacente, en particulier à *Chlamydiae*, dont le fréquent portage chronique, volontiers asymptomatique, peut favoriser la persistance ou les rechutes rhumatismales. Dans ce cas, on prescrira une **tétracycline**, comme la **doxycycline**, pendant 3 à 6 sem., sans omettre de traiter le partenaire. En cas de récurrence d'urétrite, l'antibiothérapie précoce semble très utile car elle diminuerait la fréquence des rechutes articulaires.

Traitement de la poussée durable, installée

On peut être conduit à prescrire un traitement de fond, comme le **méthotrexate** ou la **SALAZOPYRINE**.

En cas d'évolution vers une spondylarthrite, le traitement rejoint celui de cette affection.

Mesures générales

Le malade pourra encore bénéficier :

- de mesures orthopédiques, notamment pour éviter les attitudes vicieuses ;
- d'une rééducation précoce et active ;
- de synoviorthèses isotopiques, si l'atteinte d'une articulation a tendance à évoluer vers la chronicité.

SALAZOPYRIDINE

■ Sulfasalazine

SALAZOPYRIDINE					
En rhumatologie : 2 g/j	100 cp. 500 mg	13,26	I	65 %	0,13

PROPRIÉTÉS

Action anti-inflammatoire ; action immunosuppressive probable.

INDICATIONS

En rhumatologie : polyarthrite rhumatoïde (est aussi utilisée dans certaines spondylarthropathies).

En gastro-entérologie : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux **sulfamides** et aux **sali-cylés**.

Déficit en G6PD.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement** : le traitement peut être poursuivi, en utilisant la dose minimale efficace.

Assurer une ration hydrique importante.

Dans les traitements prolongés contrôler régulièrement l'hémogramme (tous les mois le 1^{er} trimestre, puis tous les 2 à 3 mois) et la diurèse. La surveillance régulière des transaminases est plus controversée.

En cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, réduire la posologie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Troubles digestifs, qui cèdent à la diminution de la posologie.

Oligospermie lentement réversible.

Les urines peuvent être colorées en brun pendant le traitement.

Certains effets secondaires imposent l'arrêt du traitement :

- réactions cutanées d'hypersensibilité ;
- risque d'anémie hémolytique, ou immunoallergique, de neutropénie, de thrombopénie, et exceptionnellement d'aplasie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Anticoagulants oraux de type coumarinique : augmentation de l'activité anticoagulante.

Antidiabétiques oraux de type sulfonyluré : risque d'hypoglycémie.

Les **ralentisseurs du transit**, en particulier les opiacés, favoriseraient une plus grande absorption du produit.

Acide folique : diminution de l'absorption.

Digoxine : diminution de la digoxinémie.

SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE (1)

Le traitement anti-inflammatoire est habituellement réservé aux seules poussées douloureuses de la maladie. Son efficacité se juge avant tout sur la clinique : disparition des douleurs et amélioration de l'enraidissement. Appliqué précocement, il permet de raccourcir la durée des poussées inflammatoires et, par-là même, de freiner l'évolution vers l'ankylose du rachis, qui n'est pas inéluctable.

Traitement médical

En poussée évolutive

- Repos, en fonction de la poussée.
- **AINS**, qui sont la prescription de base. Leur choix est fonction des préférences personnelles, mais aussi de l'efficacité et de la tolérance propres à chaque malade :
 - soit un **oxicam** : **FELDÈNE** 20 mg, ou **BREXIN**, ou **CYCLADOL**, ou **TILCOTIL**, ou **MOBIC** 15 mg ;
 - soit un **dérivé aryl-carboxylique** : **VOLTARÈNE**, ou **PROFÉNID**, ou **CEBUTID**, ou **LODINE**, ou **NAPROSYNE**, ou **APRANAX**.

La dose doit être adaptée : d'emblée élevée et correctement répartie dans la journée (importance capitale de la prise vespérale, pour contrôler les douleurs nocturnes), poursuivie jusqu'à la résolution de la poussée, puis diminuée progressivement, à la **recherche constante de la dose minimale active**, jusqu'à la fin de la poussée.

En dehors des poussées

Le traitement est adapté à chaque cas particulier et doit être le moins agressif possible :

- malades n'ayant aucune manifestation clinique : l'abstention paraît légitime ;
- malades ayant une vie quasi normale, grâce à la prise d'**aspirine** : 1 ou 2 g/j ;
- malades stabilisés grâce à de petites doses d'un **AINS** ;
- dans tous les cas les mesures orthopédiques sont indispensables.

Indications particulières

Les arthrites des membres, lorsqu'elles s'avèrent peu sensibles au traitement général, peuvent bénéficier :

- d'infiltrations intra-articulaires de corticoïdes : avec l'asepsie de rigueur, 1 à 1,5 mL de **cortivazol (ALTIM)** ou de **triamcinolone (HEXATRIONE)**, etc. ;
- ou même, dans certaines formes évolutives sur un mode chronique, d'une synoviorrhèse isotopique.

Certaines poussées très invalidantes et rebelles d'arthrite sacro-iliaque peuvent aussi bénéficier de l'injection intra-articulaire, sous contrôle radiologique, d'un dérivé corticoïde (**HEXATRIONE**).

Complications évolutives, formes sévères

- Traitement « de fond » : synthétiques comme **SALAZOPYRINE**, **MÉTHOTREXATE** (seulement efficaces dans les formes périphériques de SPA), ou biologiques **anti-TNF-alpha** : **étanercept (ENBREL)**, **adalimumab (HUMIRA)**, **golimumab (SIMPONI)**, **infliximab (REMICADE)** [1].
- Arthroplastie en cas de coxite sévère, malgré le risque, après l'intervention, d'une tendance à l'ankylose.
- Immobilisation plâtrée ou en matériau thermoplastique, en cas de fracture sur rachis ankylosé (« colonne bambou »).

SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE (2)

Traitement orthopédique

Les mesures orthopédiques ont une place importante dès le début de l'affection, et même en dehors des poussées, permettant de prévenir ou de limiter les conséquences d'une ankylose en mauvaise position.

- Coucher sur un plan dur (interposition éventuelle d'une planche entre matelas et sommier); il faut tolérer un mince traversin.
- Des mouvements en extension luttent contre la tendance à la cyphose dorsale.

- Gymnastique posturale, dos au mur, le corps touchant le mur par les talons, les épaules iliaques postérieures, les omoplates et l'occiput. La mesure de la flèche entre le mur et le creux de la nuque étant l'élément de surveillance.

- Exercices respiratoires quotidiens visant à limiter la diminution de l'amplitude respiratoire.

- Prescription éventuelle de séances de kinésithérapie pour faciliter la compréhension et le suivi des conseils précédents.

Critères de New York modifiés pour le diagnostic de spondylarthrite ankylosante

- Critère radiologique
 - Sacro-iliite de grade ≥ 2 si sacro-iliite bilatérale ou
 - Sacro-iliite de grade ≥ 3 si sacro-iliite unilatérale
- Critères cliniques (au moins 1)
 - Lombalgies et raideur lombaire de plus de 3 mois améliorées par l'activité physique et non soulagées par le repos.
 - Limitation de la mobilité du rachis lombaire dans le plan sagittal et frontal.
 - Limitation de l'expansion thoracique par rapport aux valeurs de sujets de même âge et même sexe.

CONSENSUS

[1] Recommandations pour l'utilisation des anti-TNF-alpha dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique, *SFR et CRI*, 2007.

RHUMATISME POST-ANGINEUX, POST-STREPTOCOCCIQUE

Ce cadre, relativement **rare par rapport aux autres rhumatismes**, n'a de réel intérêt en pratique qu'en raison d'une incidence thérapeutique qui lui est propre : la nécessité d'un traitement antibiotique par la **pénicilline**.

Les circonstances de diagnostic sont variables : lorsque l'atteinte articulaire, généralement subaiguë, a été précédée d'une pharyngo-amygdalite, ou lorsque l'on découvre une ascension **significative** du titre des anticorps antistreptodornase ou antistreptokinase, plus spécifique que l'élévation des antistreptolysines O (ASLO).

Si le tableau est proche de celui du rhumatisme articulaire aigu, surtout chez l'adulte jeune ou l'adolescent, il semble préférable de le traiter comme tel, c'est-à-dire de manière nettement plus prolongée par **pénicilline**.

Traitement**Traitement anti-inflammatoire**

Il repose surtout sur l'**acide acétylsalicylique**, à la dose de 3, voire 4 g/j (qui sera réduite

progressivement après la 6^e sem. pour éviter un rebond), plus que les **AINS**.

La corticothérapie n'est employée que dans les rares formes évoluant comme un RAA, avec localisation cardiaque.

Pénicilline

Elle transforme l'évolution.

- **Pénicilline G**, 2 à 4 M UI/j par voie IM pendant 10 à 15 j environ.
- Ou, par voie orale : **amoxicilline (CLAMOXYL** ou générique) : 1 gél. à 500 mg, matin midi et soir, pendant 10 à 15 j.
- Puis, traitement d'entretien pour éviter les rechutes, pendant 3 à 6 mois : soit par **SIGMACILLINA** : 1 200 000 UI tous les 15 j, ou 2 400 000 UI toutes les 3 à 4 sem., en inj. IM profonde ; soit par **ORACILLINE** : 1 MUI, 1 cp./j.
- En cas d'allergie à la **pénicilline** on utilisera l'**érythromycine**, à la dose de 1,5 g/j.
- Lorsque le rhumatisme est guéri (au bout de 2 à 3 mois au maximum), il faut envisager sous pénicillinothérapie la cure des éventuels foyers streptococciques : amygdaliens, dentaires, sinusiens, etc.

ARTÉRITE TEMPORALE (MALADIE DE HORTON) (1)**Urgence thérapeutique**

Elle doit avoir pour objectifs l'efficacité rapide et la prévention des complications dont le malade est menacé :

- l'une rare, mais redoutable et imprévisible : la cécité, en règle définitive (cf. Oblitération de l'artère centrale de la rétine [OACR] en Ophtalmologie) ;
- l'autre plus fréquente et de nature iatrogène : les tassements vertébraux de la corticothérapie au long cours.

Comme celle-ci représente le seul traitement, le diagnostic mérite d'être étayé par un examen histologique positif.

La biopsie de l'artère temporale ne doit pas être retardée, ni négativée par quelques jours de corticothérapie. Dans les cas où, malgré un prélèvement suffisant, elle serait négative, il est certes pos-

sible de faire une biopsie contralatérale, mais si les arguments cliniques et biologiques sont très évocateurs il est légitime de ne pas attendre pour traiter.

Il est toujours légitime de s'assurer :

- de l'absence de contre-indication, ou de précautions supplémentaires rendues nécessaires par une pathologie associée ;
- que le risque oculaire n'est pas immédiatement menaçant, auquel cas la corticothérapie devrait précéder la biopsie de l'artère temporale ;
- qu'il n'existe pas de localisation sur un autre territoire artériel (écho-Doppler des vaisseaux de la base du cou, de l'aorte thoracique et abdominale). Une image de halo autour d'une artère temporale peut apporter un argument diagnostique notable.

ARTÉRITE TEMPORALE (MALADIE DE HORTON) (2)

Traitement

C'est la corticothérapie au long cours. En pratique le produit le plus utilisé est la **prednison**, **CORTANCYL** (cp. dosés à 1, 5 et 20 mg).

Il est souvent possible (en l'absence de signes fonctionnels oculaires menaçants) de commencer par une dose de 30 mg/j seulement, dont l'effet est habituellement aussi rapide en 24 à 48 h que la dose classique de 40 à 60 mg/j.

- La dose journalière peut être fractionnée, en donnant une dose un peu plus forte le matin.
- Cette dose initiale est réduite très progressivement, au début par paliers de 5 mg, toutes les 2 à 4 sem. par exemple, en surveillant parallèlement la VS, la CRP et les signes fonctionnels.
- À partir de 15 mg/j, la réduction des doses doit encore être plus lente, de l'ordre de 1 mg à chaque palier, pour parvenir à une dose d'entretien voisine de 10 mg/j. Ensuite, la baisse se fera mg par mg, à un rythme adapté à chaque cas.
- L'ajustement thérapeutique nécessite une participation éclairée du malade.
- En cas de rechute des signes cliniques ou d'augmentation significative de la VS, on reviendra à la dose précédente.
- Le traitement, finalement, a une durée moyenne de 2 à 3 ans, parfois plus.
- Sa complication majeure est le tassement vertébral ostéoporotique.

Formes nécessitant de fortes doses de corticoïdes

On peut envisager d'associer d'autres médicaments permettant de réduire la

corticothérapie : moins les **antimalariques de synthèse**, peu efficaces, ou la **dapsone**, relativement iatrogène, que le **méthotrexate** comme dans la polyarthrite rhumatoïde, mais les données publiées ne révèlent pas un haut niveau d'évidence de leur efficacité.

Précautions liées à la corticothérapie

Elles sont d'autant plus impératives qu'il s'agit de sujets âgés ; citons les plus importantes.

- Régime sans sel et surveillance tensionnelle ; apport de potassium.
- Prévention de l'aggravation prévisible de l'ostéoporose du sujet âgé : par apport de **calcium** et de **vitamine D** : **OROCAL**, ou **CALTRATE VIT. D3**, de préférence 2 cp./j, voire en y associant un **biphosphonate** (cf. Ostéoporose).
- Détection et équilibration éventuelle d'un diabète.
- Surveillance de la tolérance gastrique, en général bonne, et intestinale.
- Surveillance pulmonaire par des clichés thoraciques réguliers pour déceler la survenue ou le réveil d'une tuberculose chez le sujet âgé.

Traitement antiagrégant plaquettaire

Certains le recommandent chez les patients « à risque » :

- signes ischémiques, même fugaces ;
- hyperfibrinogénémie > 6 g/L ;
- thrombocytose > 450 000/mm³.

Par exemple : **aspirine**, 100 à 300 mg/j, sauf contre-indications.

PSEUDO-POLYARTHRITE RHIZOMÉLIQUE (PPR)

Diagnostic

Le diagnostic de PPR est clinique.

- La raideur douloureuse des ceintures chez un sujet de plus de 60 ans est d'autant plus évocatrice qu'elle est importante au réveil, qu'elle s'accompagne d'une altération de l'état général avec fébricule et amaigrissement, d'une augmentation de la VS (et de la CRP) et d'une anémie de type inflammatoire.
- L'indication d'une biopsie de l'artère temporale ne paraît pas devoir être systématique, mais réservée aux cas où il existe quelques céphalées. S'il y a des signes histologiques d'artérite giganto-cellulaire, le patient sera traité comme pour une maladie de Horton.
- Le diagnostic avec une polyarthrite rhumatoïde est parfois difficile : soit que la PPR s'accompagne de manifestations articulaires périphériques en plus de l'atteinte des ceintures, soit qu'elle s'accompagne d'une sérologie rhumatoïde positive (assez souvent positive chez des sujets âgés, en dehors de la maladie rhumatoïde) : l'évolution tranchera en règle.

Traitement

La corticothérapie au long cours résume le traitement, comme dans l'artérite temporale, mais la posologie initiale nécessaire est moindre.

Traitement initial

On commence par 15 mg/j (dose habituellement suffisante, et efficace en 24 à 48 h) de **prednisone**, **CORTANCYL**, et l'on diminue ensuite mg par mg, par paliers de 4 sem. environ jusqu'à 10 mg.

Il est exceptionnel de prescrire des doses plus élevées.

L'efficacité se juge sur la clinique et sur la normalisation de la VS et de la CRP, habituellement retardée par rapport à l'amélioration clinique.

Traitement d'entretien

Il sera poursuivi à la **dose minimale active**, diminuée mg par mg jusqu'à extinction de la maladie, ce qui peut nécessiter plusieurs années.

L'ajustement thérapeutique bénéficie d'une participation éclairée du malade.

En cas de rechute des signes cliniques ou d'augmentation significative des paramètres inflammatoires biologiques, on reviendra à la posologie précédente.

Précautions liées à la corticothérapie

Ce sont les mêmes que pour l'artérite temporale, mais les tassements vertébraux ostéoporotiques sont heureusement beaucoup moins fréquents aux doses utilisées dans la PPR.

LUPUS ÉRYTHÉMATÉUX SYSTÉMIQUE (1)

L'atteinte pluriviscérale de la maladie lupique explique que le traitement symptomatique tienne une place considérable, parallèlement au traitement « de fond ».

Diagnostic du lupus érythémateux systémique (LES)

Le problème essentiel est d'évoquer le diagnostic, que le lupus se présente :

- sous une forme aiguë : maladie évolutive avec signes généraux graves et localisations multiples ;
- ou sous une forme subaiguë ou monosymptomatique (pleurésie, polyarthrite, éruption cutanée, syndrome néphrotique, etc.).

Critères diagnostiques du lupus

- Éruption du visage en aile de papillon.
- Lupus discoïde.
- Photosensibilité.
- Ulcérations buccales ou nasopharyngées.
- Polyarthrite non érosive.
- Pleurésie ou péricardite.
- Atteinte rénale : protéinurie > 0,50 g/j ou cylindres urinaires.
- Atteinte neurologique : convulsions ou psychose.
- Atteinte hématologique : anémie hémolytique avec hyperérythrocytose, ou leucopénie < 4 000/mm³ ou lymphopénie < 1 500/mm³, ou thrombocytopénie < 100 000/mm³.
- Désordres immunologiques : présence de cellules LE ou d'anticorps anti-ADN natif, ou d'anticorps anti-Sm ou d'une fausse sérologie syphilitique.
- Présence d'un titre anormal d'anticorps antinucléaires en l'absence de médicaments pouvant en susciter.

La présence de 4 critères sur les 11 permet de retenir le diagnostic de LES avec une très grande sensibilité et spécificité.

Les médicaments susceptibles d'induire un syndrome proche du LES sont très nombreux, dont : **RIMIFON**, **TROLOVOL**, **LARGAC-**

TIL, **DI-HYDAN**, **TÉGRÉTOL**, **ZARONTIN**, **SEC-TRAL**, **TRANDATE**, **VISKEN**, **ALDOMET**, etc.

Contraception et LES

On sait actuellement que les œstroprogestatifs peuvent être bien tolérés, non délétères chez les femmes lupiques, mais, si une autre contraception n'est pas souhaitée, les critères de sélection doivent être stricts :

- lupus en rémission ;
- absence d'antécédent thrombotique ou thromboembolique ;
- absence d'anticorps antiphospholipides.

Grossesse et LES

La grossesse reste contre-indiquée pendant une poussée.

Elle peut être envisagée après 6 à 12 mois de rémission, et en l'absence d'atteinte cardiaque ou rénale.

En cas de présence d'anticoagulant circulant ou d'anticorps antiphospholipides, il y a un risque accru de fausse couche spontanée.

La présence chez la mère d'anticorps anti-SSA fait courir au fœtus un risque de bloc auriculo-ventriculaire cardiaque à expression néonatale, pouvant justifier la pose d'un stimulateur.

Une grossesse en contexte lupique doit être considérée comme à « haut risque ».

Si la patiente est déjà sous corticothérapie avant d'être enceinte, la dose sera volontiers augmentée en fin de grossesse ; sinon, elle sera mise en place au cours du dernier trimestre. En l'absence de toxicité fœtale des **antimalariques de synthèse**, il est recommandé de poursuivre l'**hydroxychloroquine** pendant la grossesse, pour diminuer l'activité de la maladie et s'opposer au risque de poussée durant le post-partum.

ANTICORPS MONOCLONAL (LUPUS)

■ Béliumab

BENLYSTA					
Perf. IV de 1 h 10 mg/kg à J0, J14 et J28, puis toutes les 4 sem.	1 fl. pdre 120 mg	HOP	I		
	1 fl. pdre 400 mg	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Anticorps monoclonal humain dirigé contre la protéine BlyS, une protéine soluble humaine activant les lymphocytes B. Le médicament bloque ainsi la liaison de la protéine à ses récepteurs. Il inhibe la survie des lymphocytes B, notamment les lymphocytes B auto-réactifs, et diminue la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'immunoglobulines.

INDICATIONS

Traitement des patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'autoanticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et un complément bas) malgré un traitement standard. Utilisé en association au traitement habituel.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Vaccins vivants à éviter pendant le traitement et dans les 30 j précédant l'administration. Déconseillé par manque de données en cas de :
– lupus systémique avec atteinte neurologique centrale ou néphropathie sévères et actives ;

- infection par le VIH ;
- infection ou antécédent d'infection par le VHB ou VHC ;
- hypogammaglobulinémie (IgG < 400 mg/dL) ou déficit en IgA (IgA < 10 mg/dL) ;
- antécédent de greffe d'un organe majeur, de greffe de cellules souches hématopoïétiques/moelle osseuse ou de greffe rénale ;
- grossesse et/ou allaitement.

Femmes en âge de procréer : contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à au moins 4 mois après l'arrêt du traitement.

Prudence chez le sujet âgé et le patient < 18 ans ou en cas d'insuffisance rénale sévère.

Conserver entre +2 et +8 °C.

EFFETS INDÉSIRABLES

Très fréquent : infection.

Fréquents : leucopénie, réaction d'hypersensibilité à la perfusion, dépression, migraine, fièvre, diarrhée, nausée, rash, douleur aux extrémités, etc.

Peu fréquent : choc anaphylactique.

Risque augmenté : cancer, syndrome lymphoprolifératif.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Non compatible avec le glucose 5 %.

Aucune étude.

Prudence en cas d'administration concomitante avec un traitement ciblant les lymphocytes B ou avec le **cyclophosphamide**.

LUPUS ÉRYTHÉMATÉUX SYSTÉMIQUE (2)

Un certain nombre de mesures générales doivent être appliquées.

- Se reposer pendant les poussées.
- Éviter l'exposition solaire en cas de photosensibilité.
- Éviter les produits allergisants.
- Les vaccinations sont toutefois possibles.

Le traitement médicamenteux est difficile à codifier.

- Il est bien différent dans les formes mineures (formes articulaires et/ou cutanées), dans les formes « moyennes », et enfin dans les formes graves, qui mettent en jeu le pronostic vital.
- Il n'est pas possible de fixer une durée au traitement symptomatique ; il ne doit pas être arrêté brusquement mais progressivement, en fonction de l'évolution clinique et biologique.
- Il doit être constamment ajusté au cours de l'évolution, de façon à n'utiliser que la dose minimale nécessaire pour être efficace et pour limiter les effets secondaires.
- Les infections constituent la principale cause de morbidité et de mortalité des patients.

Formes mineures

Pour une polyarthrite modérément invalidante, une pleurésie ou péricardite discrètes, les **AINS** peuvent suffire pour atténuer les symptômes.

Lorsqu'une polyarthrite tend à devenir chronique, il est possible, si elle est modérément invalidante, de prescrire comme **traitement de fond** un **antimalarique de synthèse**.

On prescrit le plus souvent : **hydroxychloroquine (PLAQUENIL)** : 1 cp. à 200 mg x 3/j pendant 2 à 3 mois, puis diminuer à 2 cp./j ensuite.

À ces doses, le traitement au long cours par **PLAQUENIL** comporte un risque potentiel de **toxicité oculaire** et nécessite une surveillance régulière, d'abord avant traitement, puis tous les 6 mois par un ophtalmologiste.

Des effets indésirables sont possibles.

Rappelons que la **D-pénicillamine** et les **sels d'or** sont contre-indiqués dans le LES.

Dans les formes cutanées, les **antimalariques de synthèse** sont aussi une bonne indication, avec en plus dans le **lupus discoïde** une pommade à base de **corticoïde**.

Formes plus sévères, ou échappant aux mesures précédentes

La corticothérapie est indispensable : habituellement **prednisone**, **CORTANCYL** (cp. à 1, 5 et 20 mg) mais d'autres produits sont possibles, à des doses variables selon la localisation et sa gravité :

- Polyarthrites invalidantes : 10 à 25 mg/j. L'adjonction du **méthotrexate** (10 à 20 mg/sem.) peut faciliter la nécessaire épargne cortisonique.
- Anémie hémolytique, purpura thrombopénique : 1 mg/kg/j.
- Péricardite avec volumineux épanchement, myocardite : 0,50 à 1 mg/kg/j.
- Encéphalopathie lupique : 1 à 1,5 mg/kg/j.
- Glomérulonéphrite proliférative : 1,5 mg/kg/j en association systématique avec un agent **immunosuppresseur (CELL-CEPT, ENDOXAN)**. La glomérulonéphrite focale peut bénéficier d'une corticothérapie seule. La glomérulonéphrite extramembraneuse, rarement corticosensible, n'a pas de traitement clairement codifié. Le **bélimumab (BENLYSTA)** peut être utilisé dans certaines formes rebelles ou cortico-dépendantes, à l'exception des atteintes rénales actives ou neurologiques centrales.
- Vascularites lupiques : 1 mg/kg/j.

La posologie initiale est poursuivie jusqu'au contrôle des symptômes, puis réduite progressivement, cas par cas, p. ex. de 10 %/sem. jusqu'à 20 mg/j, puis de façon plus lente.

La prescription associée de **PLAQUENIL**, en traitement de fond, peut aider à atteindre la dose minimale efficace.

Il faut toujours tenir compte des effets secondaires de la corticothérapie au long cours.

LUPUS ÉRYTHÉMATÉUX SYSTÉMIQUE (3)

Formes graves

Dans les formes qui mettent en jeu le pronostic vital immédiat, ou celles qui échappent aux traitements précédents, mais aussi systématiquement pour certaines atteintes, des **traitements plus agressifs** sont envisagés. Il est certain que **leur emploi nécessite une réflexion particulière pour chaque malade**, une mise en route et une surveillance en milieu hospitalier et spécialisé. Il s'agit :

- des **immunosuppresseurs** : azathioprine (**IMUREL**) : 2 à 3 mg/kg/j, ou cyclophosphamide (**ENDOXAN**) : 2,5 à 5 mg/kg/j, nécessitant une surveillance hématologique et hépatique, une contraception efficace, et une posologie constamment ajustée ; ils peuvent être associés à la corticothérapie ou la relayer ;
- des **plasmaphérèses**, dans les vasculites graves et certaines glomérulonéphrites prolifératives diffuses ;
- des **assauts cortisoniques** (bolus), p. ex. et à titre simplement indicatif : **méthylpred-**

nisolone (SOLUMÉDROL) 7,5 à 15 mg/kg/j, pendant 1 à 3 j, en perfusion, avec une surveillance attentive en raison de risques parfois vitaux ;

– des biothérapies pouvant être proposées dans des cas particuliers de LES, avec atteinte rénale ou du système nerveux central, réfractaires aux **immunosuppresseurs synthétiques** : biothérapies **anti-lymphocyte B (MABTHERA)** (cf. Polyarthrite rhumatoïde).

Cas particuliers

Les phlébites et accidents emboliques relèvent des anticoagulants (à vie en cas de syndrome des antiphospholipides).

L'hypertension artérielle, l'épilepsie justifient un traitement propre ; il n'y a pas de contre-indication à utiliser si nécessaire des médicaments susceptibles de favoriser un lupus induit.

Une insuffisance rénale avancée peut nécessiter une hémodialyse ou une transplantation.

PÉRIARTÉRITE NOUEUSE

Le traitement de la périartérite noueuse (PAN) reste un traitement symptomatique, adapté à l'expression clinique de la maladie, très diverse, à ses modalités évolutives et surtout à sa gravité.

La fréquence des multinévrites parmi les circonstances révélatrices est connue. L'association d'un amaigrissement rapide, d'une fièvre, de myalgies, d'arthralgies et de multinévrite est très évocatrice de PAN. Parmi les autres signes de la maladie (purpura, asthme), certains ont en outre une valeur pronostique : hypertension artérielle et surtout insuffisance rénale.

Affirmer la PAN repose sur l'examen histologique : par biopsie nerveuse et musculaire, par biopsie d'un élément cutané, ou par biopsie rénale.

La corticothérapie représente le traitement principal qui a permis une augmentation nette des survies à 5 ans, encore faut-il tenir compte de l'évolution spontanée parfois lente et bien tolérée de certaines périartérites noueuses.

Formes de gravité moyenne

La corticothérapie orale peut suffire. Le traitement corticoïde d'attaque, adapté à chaque malade et chaque forme de la maladie, comporte jusqu'à 0,5 à 1 mg/kg/j de prednisone, **CORTANCYL** (cp. à 5 et à 20 mg), pour une période de quelques semaines.

Le traitement d'entretien est adapté en fonction du résultat obtenu, en diminuant la corticothérapie par paliers de 5 mg, sur plusieurs mois en général ; l'association au cyclophosphamide (**ENDOXAN**) peut permettre de diminuer la dose nécessaire. Rappelons que la corticothérapie prolongée expose à de nombreux effets secondaires ; les risques de tassements vertébraux ostéoporotiques et de tuberculose,

qui sont les plus à craindre, doivent être prévenus.

Formes cliniquement sévères

- Formes avec altération de l'état général, pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- Multinévrites sévères.
- Insuffisance rénale rapidement progressive.

Assauts cortisoniques (bolus IV)

À titre simplement indicatif : méthylprednisolone (**SOLUMÉDROL**) 7,5 à 15 mg/kg/j, pendant 1 à 3 j, en perfusion et avec une surveillance très attentive, puis relais par corticothérapie orale. La prescription de cyclophosphamide (**ENDOXAN**), en perfusions séquentielles, lui est souvent associée.

Immunosuppresseurs

Ils représentent la base habituelle du traitement, en association avec la corticothérapie ; on utilise, soit l'azathioprine (**IMUREL**) : 2 à 3 mg/kg/j, soit surtout le cyclophosphamide (**ENDOXAN**), par perfusion (moins toxique que la forme orale continue), selon un rythme à discuter en fonction de chaque cas.

Plasmaphérèses, immunoglobulines humaines

Les plasmaphérèses, les immunoglobulines humaines normales (**TÉGÉLINE**), en milieu spécialisé, peuvent donner de bons résultats, seules ou associées aux autres traitements.

PAN secondaire à l'infection par le virus de l'hépatite B

La prise en charge, en milieu spécialisé, associe un traitement antiviral au traitement d'attaque de la forme classique de la PAN, parfois complété par des plasmaphérèses initiales.

POLYMYOSITE – DERMATOMYOSITE

La cause de ce groupe d'affections demeure inconnue, même si un phénomène d'auto-immunité est le plus souvent impliqué. Il n'y a donc pas de traitement étiologique, en dehors des formes paraneoplasiques, où l'éradication du cancer, lorsqu'elle est possible, peut aboutir à un état de guérison apparente. Certaines polymyosites s'inscrivent dans la cadre de connectivites auto-immunes définies (comme le lupus érythémateux systémique ou le syndrome de Gougerot-Sjögren) ; d'autres formes sont reliées à une infection virale chronique (par le VIH en particulier).

Les options thérapeutiques sont dominées par la corticothérapie en 1^{re} intention, au traitement symptomatique des diverses manifestations et complications, auxquels s'ajoutent diverses tentatives de traitement immunomodulateur complémentaire, variant suivant les formes cliniques évolutives de la maladie.

Corticothérapie

Elle représente la base principale du traitement.

Elle est instituée, par voie orale, à forte dose durant les premières poussées : 1 à 1,5 mg/kg/j de **prednisone** (**CORTANCYL**) (cp. à 1, 5 et 20 mg), pendant plusieurs sem., avant d'envisager une diminution pro-

gressive, en cas d'efficacité initiale, par paliers de 5 mg en moins toutes les 2 à 4 sem., ceci sur plusieurs mois, le traitement pouvant être prolongé pendant plusieurs années.

Dans les formes sévères, la corticothérapie parentérale à très fortes doses, administrée sous forme de bolus IV pendant une courte période semble justifiée, en particulier en cas d'atteinte respiratoire.

Traitements complémentaires

Ils peuvent être institués après échec, ou insuffisance, de la corticothérapie, mais parfois d'emblée, lorsque la gravité de l'atteinte musculaire ou l'association à d'autres manifestations systémiques le justifient.

On utilise avant tout le **méthotrexate**, à une dose comprise entre 10 et 25 mg/sem., par voie orale (**METHOTREXATE**) ou en inj. IM (**METOJECT**) (sous une surveillance du même type que pour la polyarthrite rhumatoïde), plus rarement l'**azathioprine**, le **cyclophosphamide**, la **ciclosporine**, etc.

Dans certains cas on peut utiliser des injections intraveineuses mensuelles d'**immunoglobulines polyvalentes** (**TÉGÉLINE**), ou des échanges plasmatiques, dont l'indication se décide en milieu spécialisé.

Des essais thérapeutiques ont eu lieu avec certaines biothérapies, comme le **rituximab** (**MABTHERA**).

SCLÉRODERMIE

La cause de la maladie est toujours inconnue et il n'y a pas de traitement étiologique.

Les possibilités thérapeutiques sont donc limitées au traitement symptomatique des diverses manifestations et aux tentatives de traitement de fond, que nous ne ferons que citer.

Elle atteint surtout l'adulte et plus souvent la femme. On peut schématiquement opposer 2 formes de pronostic différent :

- une forme cutanée limitée ;
- une forme cutanée diffuse, plus grave car souvent rapidement compliquée.

Traitements immunomodulateurs « de fond »

Leur efficacité étant très discutée, leur indication justifie une décision en milieu spécialisé.

L'atteinte pulmonaire interstitielle peut parfois se stabiliser sous **cyclophosphamide (ENDOXAN)**.

Traitements symptomatiques

Ils sont très utiles et doivent être adaptés aux manifestations cliniques ; nous ne

ferons que citer les principales d'entre elles :

- le phénomène de Raynaud nécessite généralement, en dehors des mesures logiques de protection vis-à-vis du froid, un traitement par inhibiteur des canaux calciques : **nifédipine (ADALATE)** ou **diltiazem (BI-TILDIEM** ou **MONO-TILDIEM LP)**, voire – dans les cas les plus graves avec risque de gangrène distale – des perfusions quotidiennes d'un analogue de la prostacycline, l'**iloprost (ILOMÉDINE)** pendant 6 à 10 j consécutifs ;
- l'atteinte œsophagienne justifie habituellement un traitement du reflux et de l'œsophagite ;
- l'atteinte rénale et l'hypertension artérielle relèvent au début des **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** ;
- l'hypertension artérielle pulmonaire, grevant le pronostic vital, peut bénéficier de la prescription d'un **inhibiteur de l'endothéline** comme le **bosentan (TRACLEER)**, ou d'**inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5** comme le **sildénafil** ou le **tadalafil** (prescrits et surveillés en milieu spécialisé).

TENDINITES ET TENDINOPATHIES (1)

Définitions

Tendinopathies d'insertion

Les tendinopathies d'insertion sont d'origine avant tout dégénérative, microtraumatique reconnue ou non, mais parfois le fait de concrétions calcaires (hydroxyapatite), voire de certains rhumatismes inflammatoires (enthésopathies au cours des spondylarthrites plus que de la polyarthrite rhumatoïde).

Ces tendinopathies d'insertion peuvent être associées à des bursites de voisinage (ténobursites), à une réaction périostée (ténopériostite).

Ténosynovites

La tendinite est associée à une réaction inflammatoire de la gaine du tendon, qui

peut elle aussi être d'origine microtraumatique, ou parfois infectieuse.

Elles s'intègrent volontiers dans un tableau de rhumatisme inflammatoire en général évident.

Mesures générales

Le traitement des formes douloureuses de tendinopathies est assez univoque.

- Mise au repos du tendon affecté.
- Traitement anti-inflammatoire allant de l'application d'un gel **AINS**, dans les formes superficielles, à la prescription d'un **AINS** par voie orale ou à la réalisation d'une série de 1 à 4 injections locales d'un **corticoïde**, en fonction : de l'intensité des symptômes, de leur durée préalable, de contre-indications éventuelles, de préférences personnelles du patient ou du médecin.

TENDINITES ET TENDINOPATHIES (2)

Modalités thérapeutiques

Repos

Il doit être relatif, adapté à l'activité préalable du sujet, mais il concerne plus particulièrement la suspension des mouvements itératifs qui ont favorisé et entretiennent la réaction inflammatoire. Dans certaines formes une immobilisation par attelle ou orthèse est utile.

Médications antalgiques

Elles peuvent constituer un appoint, en particulier dans les formes réellement hyperalgiques (rares), mais aussi lorsque le traitement AINS est contre-indiqué.

On s'adresse habituellement au **paracétamol**, à la posologie de 1,5 à 3 g/j, seul ou éventuellement associé, par exemple au **tramadol (IXPRIM)** : 1 à 2 cp./4-6 h.

Gels anti-inflammatoires locaux

Ils peuvent être utiles **dans les formes très superficielles** de tendinopathie, en général d'intensité symptomatique modérée, à condition d'être appliqués régulièrement 2 à 3 fois/j et pendant une durée prolongée, plusieurs semaines habituellement.

On prescrira : **diclofénac (VOLTARÈNE ÉMUL-GEL ou FLECTOR)** ; ou **piroxicam (GELDÈNE)** ; ou **kétoprofène (KÉTUM gel)**, etc.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Ils représentent, avec les injections locales de **corticoïdes**, l'un des 2 traitements habituellement efficaces des tendinopathies.

Il est important de respecter leurs contre-indications et précautions d'emploi, d'autant que la prescription doit souvent être prolongée quelques semaines pour éviter un rebond à leur arrêt.

Selon les habitudes personnelles :

- soit un **oxicam**, à la dose de 1/j (et si possible 1/2 seulement, après amélioration) : **piroxicam (FELDÈNE 20 mg)** (gél. ou cp. dispersible), ou **BREXIN**, ou **CYCLADOL**, ou **ténoxicam (TILCOTIL)**, ou générique ;
- soit un dérivé aryl-carboxylique, à posologie adaptée, p. ex. **diclofénac, (VOLTARÈNE)** (100 à 150 mg/j), ou **kétoprofène (PROFENID)** (200 mg/j), etc., ou génériques.

Injections locales de corticoïdes

(cf. Corticothérapie locale)

Elles représentent l'autre traitement habituellement efficace des tendinopathies, à condition de **respecter quelques règles** :

- ne pas répéter le geste s'il n'a pas fait preuve d'efficacité après la 2^e inj. ;
- effet bénéfique ayant duré au moins une quinzaine de j ;
- espacer d'au moins 10 à 20 j les 2 premières inj., et en général plus pour les suivantes ;
- ne pas dépasser 4 inj. pour une série, et d'une façon générale 6 inj. pour une période de 12 mois consécutifs (arbitraire) ;
- asepsie rigoureuse et technique bien maîtrisée (pas d'injection intra-tendineuse).

Il faut prévoir pour les sportifs de compétition de remplir un formulaire AUT (autorisation d'usage à des fins thérapeutiques), car les corticoïdes font partie de la liste des produits « dopants ».

TENDINITES ET TENDINOPATHIES (3) – TENDINITES DU MEMBRE SUPÉRIEUR

Périarthrite scapulo-humérale (en général une tendinite du supra-épineux)

Formes habituelles

Le traitement habituel (**AINS** ou injections locales de **corticoïdes**) est efficace, à condition d'être suffisamment poursuivi. Certaines formes d'emblée hyperalgiques, avec grande impotence, correspondent à une poussée de calcification tendineuse ou dans la bourse adjacente. Elles réagissent très bien et très vite à la prescription d'un **AINS** à la dose maximale autorisée ; une brève corticothérapie par voie orale peut lui être substituée en cas de contre-indication aux **AINS**.

Dans les formes d'emblée hyperalgiques, les infiltrations sont à éviter, au moins les premiers jours, car elles risquent d'accroître la douleur.

Formes chroniques et invalidantes

Il faut éviter la répétition des infiltrations en particulier si leur action n'est pas durable, éviter les **AINS** lorsque la douleur est modérée.

Quand il est manifeste que l'accrochage tendineux est responsable de la gêne fonctionnelle, on peut envisager un geste chirurgical après bilan radiologique complémentaire (arthroscanner, IRM). Lorsque la gêne est liée à une calcification, on peut envisager l'aspiration de la calcification sous contrôle radiologique et anesthésie locale.

D'une façon générale la rééducation n'est pas utile en phase douloureuse. Sa meilleure indication concerne les formes chroniques. Elle consiste à apprendre au patient comment mobiliser l'épaule pour éviter l'accrochage du tendon : 15 séances de rééducation avec exercices de décoaptation.

Épicondylite

Formes mineures

Contre la douleur intermittente, avec gêne modérée, on peut essayer pendant quelques semaines le repos relatif (éviter les mouvements de pronosupination, le port de charges coude fléchi), l'application

locale 2 à 3 fois/j d'un gel **AINS** (attention aux réactions cutanées).

Formes habituelles, invalidantes

Le traitement comporte :

- en plus du repos (arrêt de l'activité sportive déclenchante, modification du matériel ou du geste : cf. ci-après, Tennis elbow) et de l'application éventuelle d'un gel **AINS** ;
- soit un traitement **AINS** par voie générale, souvent pendant plusieurs semaines, s'il s'avère efficace ce qui n'est pas constant ;
- soit, et plus volontiers, un traitement local par infiltration de **corticoïdes**, à condition d'obtenir un résultat favorable.

Formes chroniques et invalidantes

Un traitement chirurgical peut être envisagé, après analyse attentive du cas, appréciation de la gêne réelle et imagerie complémentaire (IRM). Le geste consiste en général en la désinsertion des muscles épicondyléens.

En pratique, l'intervention chirurgicale est exceptionnellement indiquée dans une pathologie qui finit habituellement par guérir en 6 mois à 2 ans.

Tennis elbow

Il existe des facteurs favorisants :

- le changement trop rapide de modèle de raquette ;
- certaines raquettes lourdes en tête, trop tendues (> 25 kg), avec un tamis trop petit,
- un manche trop fin ;
- certains mouvements : lift de revers, arrêt trop brusque du geste lors de la frappe ;
- une frappe de balle décentrée, en particulier vers le haut ;
- les balles trop dures.

Il en résulte un excès de vibrations nocives, ce qui déclenche un réflexe de serrage et de préhension violente du manche, d'autant plus fort et plus durable que le grip est petit, et entraîne de ce fait une contracture des muscles épicondyléens et épitrochléens.

Le port d'une coudière, d'un bracelet voire d'une orthèse « anti-épicondylite » semble utile à certains patients.

TENDINITES ET TENDINOPATHIES (4) – TENDINITES DU MEMBRE INFÉRIEUR

Périarthrite de hanche (ou ténobursite trochantérienne, ou tendinite du moyen fessier)

Formes habituelles

Le traitement comportera en plus du ménagement physique :

- soit un traitement AINS par voie générale, souvent pendant plusieurs semaines ;
- soit un traitement local par infiltration de **corticoïdes**, dont le résultat est souvent plus rapide et plus brillant.

Le produit sera injecté aux points les plus douloureux, en général au contact des versants supérieur et postérieur du grand trochanter, seul ou mélangé à 2 ou 3 mL de **lidocaïne (XYLOCAïne à 1 %)**, s'il n'y a pas de contre-indication.

Formes traînantes, avec bursite

L'injection pourra être guidée sous échographie.

Tendinite patellaire

Fréquente chez le sportif, cette ténopériostite de la pointe de la rotule est justiciable de la mise au repos, d'un traitement médicamenteux, d'une physiothérapie. Il est préférable d'éviter, ou de retarder, l'indication d'une infiltration au contact de la pointe de la rotule (risque de rupture) ; dans ce cas, le repos est indispensable.

Tendinite de la patte d'oie

Lorsque le traitement local est choisi, l'injection se fera avec une aiguille fine, au contact du point le plus douloureux de la patte d'oie, ou dans la bourse péri-tendineuse en cas de bursite associée.

Tendinites achilléennes

Tendinites achilléennes d'insertion

Elles se traduisent par une douleur et un empiètement du tendon à sa terminaison. Elles surviennent surtout chez les sportifs, parfois chez un goutteux ou après traitement antibiotique par une **fluoroquinolone**, qui doit être arrêtée.

Le traitement associe le repos (le port de bottillons, d'une petite talonnette, peut être utile), les **antalgiques** et **AINS** selon les modalités habituelles. Les récidives ne sont pas exceptionnelles.

Il est préférable d'éviter les infiltrations de **corticoïdes** au contact du tendon, qui peuvent avoir un effet favorable, mais qui ont été accusées par certains auteurs de favoriser les ruptures tendineuses.

Chez le sportif, diverses méthodes complémentaires sont proposées : ration hydrique importante (2 L au minimum), réduction de l'apport protidique ; semelle thermoformée ; ultrasons ; strapping puis rééducation avec massage transverse profond, étirements du tendon, stretching et réentraînement, etc.

Dans les formes rebelles à un traitement bien conduit et longtemps prolongé, un « peignage chirurgical » du tendon peut parfois être envisagé, qui provoque un épaissement cicatriciel indolore du tendon.

Tendinites achilléennes nodulaires

Variété particulière où existe, au-dessus et à plus de 2 cm de l'insertion, un nodule palpable, douloureux, qui constitue le foyer cicatriciel d'une rupture partielle limitée.

Les infiltrations sont formellement contre-indiquées. Le traitement reste classique par ailleurs.

Dans les formes rebelles et invalidantes, il est possible d'immobiliser le tendon dans une botte de marche en résine, pendant 6 sem.

Ténobursites pré-achilléennes

Elles surviennent plus souvent dans les rhumatismes inflammatoires et peuvent être révélatrices (spondylarthropathies plus que polyarthrite rhumatoïde). Le traitement est celui du rhumatisme en cause, mais un traitement local peut être utilement associé.

Ténobursites superficielles rétro-achilléennes

Elles sont dues au frottement du contrefort des chaussures et justifient un repos, le port de chaussures bien adaptées, un gel **AINS** localement, et plus rarement un bref traitement AINS ou 1 à 2 infiltrations de **corticoïdes** au contact.

Parfois, il existe en plus une déformation de la tubérosité postérieure du calcaneum (maladie de Haglund) qui peut nécessiter une résection chirurgicale.

TALALGIE (ÉPINE CALCANÉENNE) – MYOAPONÉVROSITE PLANTAIRE

La myoaponévrosite plantaire ou talalgie plantaire (ou épine calcanéenne, talon-nade) est caractérisée cliniquement par une douleur plantaire sous-calcanéenne, survenant lors de la mise en charge.

Elle est le plus souvent d'origine micro-traumatique par sollicitation excessive, mais parfois en relation avec une spondyl-arthropathie.

Traitement

- Repos relatif.
- Port d'une talonnette amortissante (*VISCOGIB* ou *VISCOHEEL*, non remboursées), ou d'une simple talonnette mousse évidée au contact du point le plus douloureux.
- Traitement AINS classique.
- Ou série de 1 à 3 infiltrations locales d'un **corticoïde** au contact. On repère le point le plus douloureux par pression de la face plantaire et de la face interne ; l'aiguille est enfoncée au point douloureux interne, perpendiculairement à la peau, en direction du point douloureux plantaire.

Le produit est utilisé seul ou associé à 2 ou 3 mL de **lidocaïne** (**XYLOCAÏNE** à 1 %). Certains préfèrent faire auparavant une anesthésie du nerf tibial postérieur dans la gouttière rétromalléolaire interne.

En cas d'échec d'une 1^{re} infiltration, il est légitime d'en envisager une 2^e sous contrôle échographique.

Évolution

- Il n'est pas rare que les symptômes soient rebelles au traitement ; dans ce cas il faut éviter de multiplier les infiltrations, prescrire les médicaments à la dose minimale active, insister sur le port d'une talonnette, et patienter.
- Lorsqu'il existe une « épine calcanéenne » sur les radiographies, il faut expliquer au patient qu'elle n'est nullement la cause des douleurs, mais la conséquence des sollicitations myotendineuses et de la réaction inflammatoire. De ce fait, l'exérèse chirurgicale de l'épine est bien entendu à proscrire.

TÉNOSYNOVITES

Ténosynovites simples (exsudatives ou crépitanes)

Ce sont des atteintes inflammatoires des tendons et de leurs gaines synoviales. Il faut toujours écarter les ténosynovites infectieuses par porte d'entrée locale, infection génitale, voire tuberculeuse.

Elles atteignent :

- les extenseurs des doigts à la face dorsale du carpe ;
- les radiaux : « aï crépitan » au tiers inférieur de la face dorsale de l'avant-bras ;
- les fléchisseurs des doigts, avec ou sans syndrome du canal carpien (cf. Syndrome du canal carpien) ;
- les fibulaires latéraux, le jambier antérieur, les extenseurs des orteils.

Les ténosynovites réagissent habituellement à la mise au repos, à un traitement AINS par voie générale.

Dans les cas rebelles, ou en cas de contre-indication des **AINS**, une série de 1 à 3 infiltrations de **corticoïdes** est justifiée et efficace.

Ténosynovite sténosante de De Quervain

Elle intéresse les tendons jumelés du long abducteur et du court extenseur du pouce : à la face externe du poignet le long de la styloïde radiale où l'on palpe une zone douloureuse et parfois une tuméfaction dure qui paraît collée à l'os.

Son traitement est d'abord médical :

- soit injection locale d'un **dérivé corticoïde** le long ou si possible dans la gaine (1 à 3 inj. à 10-15 j d'intervalle pour une série) ;

- soit **AINS** par voie générale et locale en gel ;

– l'immobilisation du pouce, par un simple bandage immobilisant le pouce, voire par une orthèse du commerce, ou en matériau thermoplastique, laissant libre l'interphalangienne du pouce.

Dans les formes rebelles, on peut avoir recours à la chirurgie : résection de la gaine des tendons.

Ténosynovite nodulaire

Elle est également dénommée « **doigt à ressaut** » ou « à ressort ».

Sur le tendon du fléchisseur profond d'un doigt, au niveau de la métacarpophalangienne surtout, peut se développer un nodule. Celui-ci, pendant son passage dans la coulisse ostéofibreuse, entraîne lors de l'extension du doigt un ressaut douloureux ou un blocage en position de flexion ; le patient doit alors s'aider de l'autre main pour étendre son doigt.

Volontiers d'origine microtraumatique, on la rencontre aussi au cours des rhumatismes inflammatoires.

L'utilisation d'un gel **AINS** est rarement suffisante, en dehors des formes mineures et récentes.

1 à 2 injections locales d'une petite dose d'un **dérivé corticoïde** (de 0,5 à 1 mL) donnent habituellement un bon résultat.

En cas d'échec et de gêne fonctionnelle importante, ce qui est rare, ou de récurrences trop fréquentes, le traitement chirurgical est simple et efficace : section de la gaine fibreuse.

SYNDROME DU CANAL CARPIEN

Les manifestations cliniques sont liées à la souffrance du nerf médian dans son trajet au niveau du poignet.

- Accès de paresthésies et d'engourdissement des doigts (respectant en général le 5^e doigt), accompagnés de douleurs très vives pouvant irradier à l'avant-bras, voire au bras.
- Manifestations souvent bilatérales avec *recrudescence nocturne*, fréquemment génératrice d'insomnie, et au réveil, avec impression de gonflement des doigts, et lors de la répétition de certains travaux (couture, tricot, repassage, tenue d'un livre, etc.).

Il est important pour le traitement de s'assurer de l'absence de déficit moteur du court abducteur et de l'opposant du pouce. Dans les formes prolongées, on peut constater une atrophie des muscles de la partie supéro-externe de l'éminence thénar, rarement réversible.

Le diagnostic est essentiellement clinique ; il est exceptionnellement nécessaire en pratique courante de demander un EMG.

Étiologies

Les étiologies de ce syndrome sont nombreuses et utiles à définir pour certaines formes pouvant bénéficier d'un traitement plus spécifique.

- Très souvent il survient pendant ou après la ménopause sans que l'on ne décelé d'autre facteur favorisant.
- Chez la femme jeune il peut être dû à une polyarthrite rhumatoïde, une ténosynovite non spécifique des fléchisseurs des doigts.
- Il se voit aussi au cours ou au décours de la grossesse, dans l'hypothyroïdie, dans l'amylose (primitive, ou du myélome, ou de l'insuffisance rénale chronique en hémodialyse) ou après des traumatismes du poignet ayant modifié l'anatomie osseuse du canal carpien.
- Il peut être d'origine professionnelle, microtraumatique (surmenage des fléchisseurs, justifiant leur mise au repos).

L'évolution est souvent longue, un an ou beaucoup plus, mais se fait par ondes évolutives, et les symptômes sont intermittents et d'intensité très variable.

Traitement symptomatique

Il n'y a pas de traitement médicamenteux efficace par voie générale, sauf parfois les AINS en particulier en cas de ténosynovite.

Dans les formes mineures ou simplement paresthésiantes, l'abstention est possible.

Dans les formes douloureuses habituelles : le traitement le plus efficace consiste en une série de 1 à 3 infiltrations de **corticoïdes** dans le canal carpien, à 2 sem. ou plus d'intervalle, au moment d'une poussée douloureuse : 1/2 à 1 ampoule-seringue, soit de **cortivazol (ALTIM)**, soit de **bétaméthasone (DIPROSTÈNE)**, etc.

L'injection doit se faire sans résistance.

Dans la forme bilatérale : on injectera le produit, soit du côté le plus douloureux en appréciant le résultat sur les 2 côtés à la consultation suivante, soit des 2 côtés, en fractionnant la dose en 2.

Ce traitement peut être renouvelé 1 ou 2 fois dans l'année, en se fixant une limite, arbitraire : pas plus de 6 doses pour 12 mois consécutifs. Au-delà il est préférable de choisir une solution chirurgicale.

Traitement étiologique

Il est rarement suffisant : mise au repos dans les formes microtraumatiques, correction d'une hypothyroïdie, etc.

Traitement chirurgical

Il n'est qu'exceptionnellement indiqué (5 % des cas environ), sauf cas particuliers : en cas d'échec des infiltrations ou de récurrences trop fréquentes, en cas de déficit sensitif durable ou moteur décelé cliniquement, et de préférence avant l'apparition d'une amyotrophie.

Dans ces cas, une confirmation électrique (EMG) est souvent demandée par le chirurgien, dans un but médico-légal, ainsi qu'une radiographie en incidence « canal carpien » pour mettre en évidence une éventuelle anomalie osseuse. Le geste chirurgical consiste en une section du ligament annulaire du carpe, qui libère le nerf médian. C'est un geste simple, qui peut se faire par abord chirurgical classique ou par voie endoscopique, par un chirurgien entraîné à ces techniques pour ne pas léser le rameau thénarien du médian.

Il peut se faire en ambulatoire sous anesthésie loco-régionale ; les suites sont excellentes et la douleur post-opératoire est généralement très favorable.

SYNDROME DU TUNNEL MÉTATARSIE (MALADIE DE MORTON)

Les symptômes traduisent la compression du nerf digital, dans le tunnel métatarsien, entre la tête des métatarsiens des 2^e ou 3^e espaces : douleur aiguë, en coup de poignard, ou douleurs lancinantes, de siège plantaire antérieur, survenant à la marche et à l'appui antérieur ; paresthésies, et parfois, à l'examen, hypoesthésie en feuillets de livre ; réveil de la douleur par la pression dorsale de l'espace inter-métatarsien, ou la flexion dorsale d'un orteil.

Les étiologies sont essentiellement micro-traumatiques, favorisées par le port de chaussures trop serrées ou de talons trop hauts, conditions qu'il faudra corriger pour éviter les récives.

Traitement orthopédique

- Il est toujours utile et parfois suffisant.
- Correction de l'appui défectueux ou traumatisant.

- Port d'une *semelle de décharge avec appui rétrocapital mousse*.

Traitement symptomatique

- Essentiellement infiltration de **corticoïde** dans l'espace intercapito-métatarsien douloureux, par voie dorsale, comme pour les autres syndromes canauxiers.
- On peut ajouter 1 mL de **lidocaïne** (**XYLOCAÏNE** 1 %) dans l'ampoule-seringue de **corticoïde**, pour une plus grande diffusion locale du produit.

Traitement chirurgical

Neurolyse, en cas d'échec des méthodes précédentes, de préférence après confirmation du diagnostic par une imagerie : échographie par un opérateur entraîné, voire IRM qui peut montrer un névrome ou une bursite.

BURSITES ET HYGROMAS

On appelle **bursite** l'inflammation d'une bourse séreuse, généralement située autour d'une articulation. L'**hygroma** est une variété de bursite caractérisée par son enkystement.

L'inflammation peut être d'origine traumatique ou microtraumatique locale, d'origine rhumatismale (goutte, dépôts calcaires, etc.), mais **parfois d'origine infectieuse** et cette hypothèse doit toujours être évoquée.

Les **localisations les plus fréquentes** sont le coude (bursite rétro-olécrânienne); le genou (hygroma prérotulien); puis le talon (bursite rétroachilléenne par frottement, et bursite préachilléenne au cours des rhumatismes inflammatoires; la hanche (bursite du psoas, ténobursite trochantérienne); l'épaule (bursite sous acromio-deltôïdienne).

Le traitement est avant tout médical et local.

- **Ponction** des bursites superficielles avec analyse du liquide, s'il n'est pas clair, pour écarter une origine infectieuse (culture).
- **Injection locale** d'un dérivé **corticoïde** comme pour une infiltration articulaire : 1 ampoule de **bétaméthasone (DIPROSTÈNE)**, ou de **cortivazol (ALTIM)**, etc. qui pourra être renouvelée 10 à 20 j après.
- Ou cure courte d'un **AINS**.

Lorsqu'on a un doute sur une éventuelle infection, il faut s'abstenir d'injecter un **corticoïde** et, en attendant le résultat de la culture du liquide, prescrire un **AINS**.

- En cas d'infection, antibiothérapie adaptée au germe, parfois suivie d'exérèse chirurgicale.

L'exérèse chirurgicale d'un hygroma peut être nécessaire en cas d'échec du traitement médical, de récidence fréquente ou de gêne fonctionnelle après guérison de l'inflammation locale.

KYSTES SYNOVIAUX

Les kystes synoviaux sont le plus souvent l'expression d'une pathologie articulaire sous-jacente (dégénérative ou inflammatoire) dont le traitement ne doit pas être négligé.

Ils siègent le plus souvent au genou (kyste poplité surtout, et plus rarement kyste méniscal), au poignet, au dos du pied, à l'épaule ou à la hanche.

Kyste poplité

Le kyste poplité siège à la face postérieure du genou, et il peut être palpé lorsqu'il est volumineux. Il est habituellement secondaire à une gonarthrose, à une arthrite en particulier rhumatoïde, ou à une autre pathologie articulaire, dont le traitement parallèle est important.

Cliniquement, en plus de la gêne douloureuse postérieure qu'il peut entraîner, il faut connaître les tableaux aigus, simulant une thrombophlébite par compression veineuse ou par rupture du kyste.

Son diagnostic est facilité par une échographie de qualité, avec Doppler qui écarte une lésion vasculaire.

Lorsque le kyste communique manifestement avec la cavité articulaire, gonflée par l'épanchement provoqué par une gonarthrose ou une arthrite, l'injection d'un **corticoïde** dans la cavité articulaire après ponction évacuatrice peut suffire à guérir la poussée douloureuse due au kyste.

Dans les formes peu invalidantes le repos, la prescription d'une cure courte d'un **AINS**, comme dans la gonarthrose, peut suffire.

Dans les formes plus invalidantes l'évacuation du kyste, par un opérateur entraîné, se justifie, avec une aiguille de calibre 18 G si l'on pense que son contenu est gélatineux, ou une aiguille plus fine (21 G) si l'on pense que le contenu est fluide.

Ce geste est suivi de l'injection d'un dérivé cortisonique dans le kyste : 1 ampoule-

seringue de **cortivazol (ALTIM)**, ou de **béta-méthasone (DIPROSTÈNE)**, etc.

Ce geste pourra être renouvelé 1 à 2 fois après un intervalle de 2 à 4 sem., si le résultat est insuffisant ou en cas de récurrence plus tardive.

Dans les formes récidivantes, le traitement de la pathologie articulaire sous-jacente est nécessaire. Une synoviorthèse (avec un produit radioactif) peut être discutée et faite en milieu spécialisé.

Le traitement chirurgical est exceptionnellement indiqué car les traitements précédents sont habituellement suffisants.

Kyste synovial du poignet

Le kyste siège habituellement à la face dorsale du poignet ; son volume est très variable. Certains peuvent régresser spontanément, mais lorsqu'ils entraînent une gêne fonctionnelle ou esthétique ils relèvent des traitements suivants.

Ponction-aspiration

Elle représente le geste thérapeutique le plus simple :

- ponction avec une aiguille de calibre 18 G, et aspiration de la gelée translucide qui le remplit ;
- suivie d'une compression forte pendant quelques minutes, et d'un pansement compressif pendant quelques jours.

En cas de récurrence on peut renouveler le geste, et y associer l'injection d'une petite quantité d'un dérivé **corticoïde** : **cortivazol (ALTIM)**, ou **prednisolone (HYDROCORTANCYL)**, etc.

Exérèse chirurgicale

En cas de récurrence trop fréquente et de gêne réelle, il est préférable de recourir alors à l'exérèse chirurgicale qui se fait sous anesthésie loco-régionale. Elle nécessite l'excision complète du kyste et de sa base d'implantation et d'une partie de la capsule articulaire, ce qui peut laisser une cicatrice importante, dont il faut tenir compte dans la décision.

RÉTRACTION CAPSULAIRE – CAPSULITE RÉTRACTILE DE L'ÉPAULE

Étiologie

La rétraction capsulaire de l'épaule, qui ne fait que très rarement partie d'un syndrome épaule-main, est le plus souvent idiopathique, parfois post-traumatique ou iatrogène (**barbituriques**, **isoniazide**, **antirétroviraux**, etc.), mais peut quelquefois être associée à une affection cardiovasculaire (insuffisance coronaire), neurologique (hémiplégie), ou pulmonaire.

Évolution

Le traitement doit absolument tenir compte du stade évolutif.

En effet deux phases se succèdent :

– *d'abord une phase douloureuse*, pseudo-inflammatoire, avec une douleur qui peut avoir une recrudescence nocturne, en particulier dans le décubitus homolatéral, qui dure 4 à 6 mois ; l'affection ayant un début progressif, elle est souvent confondue au début avec une « périarthrite » ; c'est la constatation d'une raideur trop importante et touchant tous les mouvements de l'épaule qui fait redresser le diagnostic ;

– *puis une phase de raideur*. Pendant cette phase la raideur prédomine sur la douleur, qui n'apparaît le plus souvent qu'aux mouvements extrêmes et brusques.

L'évolution se fait pratiquement toujours vers la guérison complète, même spontanément, mais en 12 à 18 mois en moyenne.

Traitement

Pendant la phase douloureuse initiale

Le traitement comporte :

- les **antalgiques** à posologie suffisante ;
- les **AINS**, en particulier au début, avec les précautions d'usage ;
- ou les infiltrations locales de **corticoïdes**, qui donnent de bons résultats mais seulement sur la douleur, en particulier celle du décubitus homolatéral. 1 à 4 injections de **cortivazol (ALTIM)** ou de **bétaméthasone (DIPROSTÈNE)**, à 2 ou 4 sem. d'intervalle, aident à atteindre la seconde phase évolutive.

La masso-kinésithérapie, systématique et prudente pour certains, semble ne pas être utile à ce stade. Elle ne raccourcit pas l'évolution et est trop souvent source de douleurs.

Certains pratiquent une distension synoviale de l'épaule après arthrographie, injection locale d'**anesthésique** et de **corticoïde**, suivie d'une rééducation intensive, et estiment raccourcir l'évolution. Ce choix, à la phase intermédiaire de l'évolution, dépend de l'importance de la gêne fonctionnelle.

À la phase de raideur par rétraction capsulaire

Le traitement médicamenteux peut être allégé : **antalgiques** à dose suffisante.

La rééducation, douce et progressive, peut être entreprise, mais le sujet peut la réaliser lui-même activement.

FIBROMYALGIE – SYNDROME POLYALGIQUE IDIOPATHIQUE DIFFUS

La fibromyalgie, ou fibrosite, ou syndrome polyalgique idiopathique diffus (**SPID**), correspond à un syndrome, exclusivement clinique, fait de douleurs chroniques retrouvées à la pression de nombreuses insertions musculo-tendineuses (bilatérales et symétriques), et d'une fatigue musculaire, habituellement chez des femmes jeunes.

Étiologie

Son étiologie n'est pas connue, et sa pathogénie, encore incertaine et ceci quels que soient les médiateurs biochimiques mis en évidence, fait essentiellement référence à une perturbation psychologique car on retrouve souvent un état anxiodépresseur et des conditions de stress psychologique.

Traitement

Son objectif est l'amélioration de la qualité de vie.

Les recommandations de l'Eular (publiées en 2008 [1]) mettent en 1^{er} choix thérapeutique les approches non médicamenteuses avec un accent sur l'activité physique aérobie, les thérapies cognitives et comportementales et les approches associant plusieurs composantes (physiques et psychologiques). Elles insistent sur les **molécules à ne pas utiliser** telles que : les **AINS**, la corticothérapie, les **benzodiazépines**, et les **opioïdes forts**.

Psychothérapie

Elle commence par une écoute attentive et patiente de la plainte et de ses facteurs de survenue et d'entretien. Elle est très importante dans la prise en charge des patientes, qu'il faut rassurer sur la « bénignité » de leur cas ; le « catastrophisme » ne ferait qu'aggraver la situation. Des exercices de relaxation sont souvent bénéfiques.

Activité physique

Elle n'est nullement contre-indiquée, mais doit être fractionnée pour ne pas aggraver les douleurs. Les techniques de réadaptation musculaire progressive à l'effort, de renforcement musculaire, pratiquées par la patiente, peuvent être utiles, et seront poursuivies en cas de réel bénéfice.

Approche médicamenteuse

Elle apporte parfois 20 à 30 % d'efficacité, et fait appel surtout aux :

- **antidépresseurs tricycliques** dont certains ont fait preuve d'efficacité, et agissent en général après 2 à 4 sem. de prescription : **amitriptyline (LAROXYL)**, solution buvable, en flacon compte-gouttes de 20 mL (1 gte = 1 mg), ou cp. à 25 mg. On peut la prescrire à dose progressivement croissante, à partir de 10 mg/j, pour aboutir à une dose efficace proche de 25 mg/j, voire 50 mg/j. Il est possible de fractionner la dose, en donnant la dose la plus élevée le soir. La prescription doit être poursuivie plusieurs mois, à la dose minimale efficace, avant d'envisager une diminution ;
- **antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)** : **paroxétine (DEROXAT)** : 1 cp. séc. dosé à 20 mg/j. L'utilisation à long terme doit être régulièrement évaluée ;
- **anticonvulsivants** : **gabapentine (NEURONTIN)** et **prégabaline (LYRICA)** ;
- **antalgiques usuels**. Ils sont toujours utiles : **paracétamol** ou **aspirine**, à dose suffisante, alors que les **AINS** sont inefficaces et source d'effets secondaires.

Il faut toujours tenir compte des effets secondaires des médicaments, fréquents au cours de la fibromyalgie, qui semblent correspondre à une exacerbation des symptômes eux-mêmes (effet nocebo).

CONSENSUS

- [1] Recommandations pour la prise en charge de la fibromyalgie, *Eular*, 2008.

COCCYGODYNIE

Définition

On désigne habituellement sous ce terme des douleurs localisées de la région coccygienne survenant presque exclusivement en position assise et au relèvement d'un siège, ayant comme caractéristique leur évolution souvent prolongée et rebelle. Les mécanismes les plus fréquemment évoqués sont, schématiquement, une luxation postérieure (sujet obèse), une hypermobilité (sujet maigre).

Une chute est fréquemment retrouvée, mais le coccyx se fracture rarement (contrairement au sacrum).

Il n'en demeure pas moins qu'il faut écarter par un examen rigoureux des causes exceptionnelles : radiculaires par kyste intrasacré, voire lésion de la queue de cheval ; tumeur rectale ou sacrococcygienne, qui relèvent d'un traitement spécifique. Des clichés de bonne qualité sont nécessaires initialement, qui ne seront répétés ou complétés par une exploration plus poussée (IRM, etc.) qu'en cas de forte suspicion d'organicité.

Traitement

Les méthodes médicales sont le plus souvent utilisées et peuvent se compléter.

Dans tous les cas :

- les **antalgiques** à dose suffisante ;

- l'utilisation d'un coussin avec zone centrale évidée, pour diminuer l'appui sur la zone douloureuse ;

- il semble préférable d'éviter les **AINS**, dans cette pathologie volontiers chronique.

Dans beaucoup de cas : un traitement anxiolytique, voire une psychothérapie ou un traitement antidépresseur, sont utiles.

Dans certains cas, des traitements locaux :

- les infiltrations, de préférence sous contrôle radio, dans le tissu précoccygien voire le disque sacro-coccygien, d'anesthésique, ou de **corticoïdes** ou des 2 à la fois. Si la 1^{re} inj. apporte un soulagement net, elle peut être renouvelée après quelques sem. ; il est préférable de s'en abstenir en cas d'inefficacité ;
- les techniques manuelles, par un médecin en ayant la pratique.

Très rarement, en cas d'échec de ces moyens thérapeutiques, certains ont proposé une intervention chirurgicale :

- soit résection coccygienne et du disque sacrococcygien ;
- soit résection du nerf coccygien et des cinquièmes racines sacrées.

C'est une solution extrême qui ne semble pas justifiée car le terrain névrosé expose souvent à un échec thérapeutique.

INFECTIONS OSTÉOARTICULAIRES (1)

Règles générales de l'antibiothérapie

Principes

La gravité potentielle des infections ostéoarticulaires, tant dans le domaine fonctionnel que parfois vital, fait que l'antibiothérapie doit obéir impérativement à plusieurs principes :

- être adaptée au germe en cause, ce qui suppose sa mise en évidence et la prise en compte de l'antibiogramme, ou à défaut être orientée par le contexte clinique ;
- avoir une bonne pénétration tissulaire, en particulier osseuse ;
- assurer une concentration tissulaire bactéricide.

Voie d'administration

Il convient en général de commencer le traitement par voie parentérale le plus souvent (sauf pour la tuberculose et certains antibiotiques), pendant environ 15 j, avant de prendre le relais par la voie orale, qui sera poursuivie plusieurs semaines.

En outre, il est indispensable de prendre en considération les problèmes de la voie d'abord veineuse, les risques propres à l'immobilisation prolongée, le confort du malade.

Associations

Il faut utiliser des associations synergiques d'antibiotiques et donner des doses initialement élevées, en fonction du poids du malade et de ses fonctions rénale et hépatique.

Il est de bonne règle de rechercher des facteurs favorisants, locaux ou généraux, témoins d'une diminution des défenses de l'organisme.

Choix de l'antibiotique

Quand le germe a été isolé

À titre très schématique, et d'après la conférence de consensus sur l'antibiothérapie des infections ostéoarticulaires, le traitement initial est résumé dans le Tableau.

Lorsque le germe n'a pas été mis en évidence

Le contexte peut orienter :

- infection cutanée, infiltration de corticoïdes, prothèse articulaire : staphylocoque doré ;
- infection urinaire ou digestive : bacilles Gram négatif ;
- infection dentaire ou ORL : streptocoque ;
- infection génitale, sujet jeune (+ ténosynovite) : gonocoque ;
- pneumopathie : pneumocoque ;
- toxicomanie : staphylocoque doré, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Candida* ;
- sujets immuno-déprimés, hémopathies : pneumocoque, mycoses.

En l'absence d'orientation

Une fois la tuberculose exclue, on prescrit une antibiothérapie à large spectre couvrant à la fois les staphylocoques et les bacilles Gram négatifs, par exemple : **fluoroquinolone (ofloxacin)** + **aminoside (gentamicine)**. Cette association sera éventuellement modifiée si elle s'avérait inefficace, ou si un germe était ultérieurement mis en évidence, ou en fonction d'un antibiogramme.

Modalités particulières

Certaines sont propres à une étiologie, ou à une localisation :

- arthrites septiques à germe banal ;
- arthrite à gonocoque ;
- spondylodiscites infectieuses ;
- tuberculoses ostéoarticulaires.

INFECTIONS OSTÉOARTICULAIRES (2)

Staphylocoque doré ou à coagulase négative, méthi-sensible	<ul style="list-style-type: none"> • Pénicilline + aminoglycoside, p. ex. BRISTOPEN + GENTAMICINE • Ou céfazoline + aminoglycoside, p. ex. CÉFACIDAL + GENTAMICINE • Ou pénicilline M + rifampicine, p. ex. BRISTOPEN + RIFADINE • Ou fluoroquinolone + rifampicine
Staphylocoque doré ou à coagulase négative, méthi-résistant	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomycine + acide fusidique (FUCIDINE) • Ou céfotaxime + fosfomycine, p. ex. CEFOTAXIME + MONURIL
Entérocoque	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline + aminoglycoside, p. ex. CLAMOXYL + GENTAMICINE
Cocci Gram négatif	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline (CLAMOXYL ou générique)
Bacille Gram négatif (sauf <i>Pseudomonas</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Céphalosporine de 3^e génération + aminoglycoside, p. ex. ROCÉPHINE + GENTAMICINE • Ou céphalosporine de 3^e génération + fluoroquinolone
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ceftazidime (FORTUM) + tobramycine (NEBCINE, TOBREX) • Ou ticarcilline (TICARPEN) + tobramycine
Gonocoque	<ul style="list-style-type: none"> • Pénicilline G en IV, ou amoxicilline
<i>Borrelia burgdorferi</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Soit doxycycline (VIBRAMYCINE N) (200 mg/j), ou amoxicilline (CLAMOXYL) (2 g/j), pendant 4 sem. • Soit pénicilline G par voie veineuse (20 MUI/j), ou ceftriaxone (ROCÉPHINE) (2 g/j), pendant 2 sem.
Brucellose	<ul style="list-style-type: none"> • Cycline de 2^e génération + rifampicine, p. ex. doxycycline + RIFADINE
Tuberculose	<ul style="list-style-type: none"> • Les 2 premiers mois triple (ou quadruple) association de pyrazinamide (PIRILÈNE) + isoniazide (RIMIFON) + rifampicine (RIFADINE) + éthambutol (MYAMBUTOL ou DEXAMBUTOL) • Puis bithérapie (en général isoniazide + rifampicine), pendant 9 mois au total, parfois jusqu'à 12 mois, en fonction de l'antibiogramme éventuel et de l'évolution
<i>Candida</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Amphotéricine B (FUNGIZONE) et/ou 5-fluorcytosine (ANCOTIL) • Fluconazole (TRIFLUCAN)

ARTHrites SEPTIQUES À GERMES BANALS

Le pronostic d'une arthrite infectieuse est directement influencé par la précocité du diagnostic et la rapidité de mise en œuvre d'une antibiothérapie efficace.

Identification

Le diagnostic ne pose guère de problème dans un contexte de septicémie évidente. En revanche, il est plus difficile lorsque la symptomatologie survient au décours d'une infiltration intra-articulaire de **corticoïdes** ; ou en l'absence de porte d'entrée identifiée, ou encore devant une arthrite particulièrement inflammatoire et rebelle survenant au cours d'un rhumatisme déjà connu (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, etc.).

Ponction articulaire

Dans tous les cas, la ponction articulaire à visée diagnostique s'impose en urgence, permettant de soutirer un liquide le plus souvent purulent, très riche en polynucléaires neutrophiles altérés, devant faire l'objet d'une étude microbiologique, en vue de l'identification précise du germe causal et de la réalisation d'un antibiogramme.

Autres méthodes

La recherche du germe responsable par d'autres méthodes est également recommandée : hémocultures, urocultures, prélèvements génitaux, prélèvements locaux, etc.

Une fois effectuée la ponction articulaire, ainsi que les autres prélèvements à visée bactériologique, le traitement antibiotique ne doit pas être retardé si les arguments cliniques et biologiques sont suffisamment évocateurs, en sachant que la mise en évidence du germe causal est parfois impossible.

Antibiothérapie adaptée

Elle est commencée dès que la ponction articulaire a été faite.

Choix de l'antibiothérapie

Voir antibiothérapie des infections ostéo-articulaires.

Posologie, durée

- Des doses élevées sont nécessaires pour assurer une concentration tissulaire bactéricide.
- L'antibiothérapie sera prolongée par voie IV pendant au moins 15 j, avec relais possible par voie orale en cas d'efficacité démontrée et si la biodisponibilité est bonne.
- La durée de l'antibiothérapie est difficile à fixer, en général 6 à 8 sem., l'arrêt pouvant être envisagé 1 mois après l'obtention d'une apyrexie stable et d'une normalisation de la VS et de la CRP.
- Dans l'arthrite gonococcique, si le traitement est rapidement efficace, le traitement pourra être raccourci (10 j), du fait de la grande sensibilité habituelle du germe aux antibiotiques.

Traitements complémentaires

Immobilisation de l'articulation

En position de fonction, par une gouttière ou un plâtre bivalve pour le genou (voire par traction pour la hanche), elle est également utile dans les premiers temps de la maladie, mais pas de façon prolongée, pour éviter une source de raideur supplémentaire.

Évacuation et lavage articulaire

Elle permet de réduire l'inoculum bactérien, de débarrasser l'articulation des substances pro-inflammatoires qu'elle contient et permet aussi de vérifier l'efficacité du traitement en analysant le liquide qui se stérilise et devient de plus en plus clair.

Elle est réalisée :

- par ponction simple ou ponction-lavage articulaire régulièrement répétées ;
- voire par arthros copie ou même arthrotomie, en cas d'échec des ponctions ou de persistance du germe, ou parfois d'emblée quand les signes inflammatoires locaux sont particulièrement intenses.

Synovectomie chirurgicale

Très rarement utilisée actuellement, elle est réservée aux formes traînantes malgré le traitement médical. Dans certains cas, elle peut être remplacée par une **synoviorrhèse isotopique**.

SPONDYLODISCITES INFECTIEUSES

Comme pour une arthrite bactérienne, le pronostic est influencé par la précocité du diagnostic et la rapidité de mise en œuvre d'une antibiothérapie efficace.

Identification

Il est assez fréquent que l'agent responsable de la spondylodiscite ne puisse pas être identifié, quels que soient les moyens mis en œuvre :

- hémocultures, urocultures, prélèvements génitaux, prélèvements locaux ;
- sérodiagnostics de brucellose, de salmonellose ;
- tests tuberculiniques, recherche d'autres localisations tuberculeuses ;
- ponction-biopsie disco-vertébrale radioguidée en milieu spécialisé, à l'aiguille ou au trocart, avec cultures et examen histologique ;
- voire intervention chirurgicale, à visée diagnostique.

On conçoit ainsi les difficultés thérapeutiques qui peuvent surgir, suivant les cas de figure :

- tantôt un diagnostic est affirmé : tuberculose, brucellose, salmonellose, ou isolement d'un pyogène : staphylocoque, entérocoque ; le traitement adapté peut être entrepris sans retard ;
- ailleurs, les étiologies précédentes, en particulier la tuberculose, n'ont pas été prouvées, aucun germe n'a été isolé (parfois du fait d'une antibiothérapie préalable à doses insuffisantes). Il faudra alors déterminer un diagnostic probabiliste et recourir à une association d'antibiotiques au pouvoir bactéricide puissant.

Antibiothérapie adaptée

Choix de l'antibiothérapie

Cf. Infections ostéoarticulaires.

Posologie, durée

- Doses élevées, pour assurer une concentration tissulaire bactéricide.

- L'antibiothérapie sera prolongée par voie IV pendant au moins 15 j, avec relais possible par voie orale en cas d'efficacité démontrée et si la biodisponibilité est bonne.

- La durée de l'antibiothérapie est difficile à fixer, en général 3 à 4 mois (9 à 12 mois en cas de tuberculose), l'arrêt pouvant être envisagé après disparition des douleurs, 1 mois après l'obtention d'une apyrexie stable et d'une normalisation de la VS et de la CRP.

Traitements complémentaires

Immobilisation

Le repos au lit est indispensable au début. Le port d'une minerve, ou au minimum d'un collier cervical, est le plus souvent justifié pour le rachis cervical.

Pour le rachis dorsal ou lombaire, on utilise habituellement un système de contention confectionné sur mesure, en matériau thermo-moulable. Une telle immobilisation n'est cependant pas toujours nécessaire. Une fois décidée, sa durée est jugée au cas par cas, surtout fonction de l'importance des lésions vertébrales et de leur instabilité.

Indications chirurgicales

Elles sont assez rares dans l'ensemble, limitées aux cas s'accompagnant d'abcès volumineux et compressifs, non ponctionnables et non contrôlés par une antibiothérapie efficace, ou en cas d'échec du traitement médical.

Surveillance

Elle doit être attentive :

- recherche d'abcès ;
- recherche de complications neurologiques ;
- tolérance du traitement.

OSTÉOMYÉLITE AIGÜE

Définition

C'est une infection aiguë de l'os par un agent bactérien, principalement représenté par le staphylocoque doré.

Elle survient habituellement chez le jeune enfant ou l'adolescent ; elle débute à la métaphyse d'un os long, le plus souvent près du genou.

Le diagnostic évoqué cliniquement sera confirmé en **urgence** par l'imagerie, radiographie standard et surtout IRM, très sensible.

Tout doit être mis en œuvre pour isoler le germe en cause (hémocultures, recherche des portes d'entrée possibles, ponction d'un abcès sous-périosté, voire ponction métaphysaire). Le plus souvent, mais pas systématiquement, il s'agit d'un staphylocoque doré.

Il est de règle de rechercher des facteurs favorisants (drépanocytose pour les infections à salmonelles, immunodéficience, diabète, etc.).

Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique, qui doit permettre d'éviter l'extension aux articulations de voisinage, grave, et l'évolution vers l'ostéite chronique, marquée par la succession de périodes de réactivation bactérienne.

Traitement

Antibiothérapie adaptée

Comme pour les infections ostéoarticulaires :

- association de 2 antibiotiques à forte pénétration osseuse ;
- à visée antistaphylococcique initialement ;
- à forte dose et par voie parentérale les 8 à 10 premiers j ;
- avec relais par voie orale en cas d'efficacité démontrée et si la biodisponibilité est bonne, pendant 6 à 8 sem. ;
- l'arrêt du traitement antibiotique pouvant être envisagé après guérison clinique et normalisation durable de la VS et de la CRP.

Immobilisation stricte

Immobilisation du membre et des articulations sus et sous-jacentes, dans un plâtre fenêtré ou en bivalve, de durée aussi courte que possible, en fonction de l'amélioration clinique.

Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical n'a qu'une place restreinte :

- évacuation par ponction d'une collection sous-périostée ;
- et en tout cas, sur un os en pleine croissance, le geste doit toujours être limité.

ALGODYSTROPHIE RÉFLEXE

Le syndrome douloureux régional complexe (SDRC), dénomination actuelle de l'algodystrophie réflexe (ADR) est une affection douloureuse neuropathique chronique. Sa physiopathogénie étant encore mal connue, son traitement reste difficile ; il est surtout fonction du stade évolutif de la maladie et de son intensité, parfois de l'étiologie qui a pu être mise en évidence. La prise en charge doit intégrer pleinement le patient.

Les symptômes ont habituellement une évolution cyclique s'étendant sur plusieurs mois. La main et l'épaule, le pied et le genou, sont fréquemment touchés.

À la phase « chaude », il existe des signes vasomoteurs d'allure inflammatoire avec une impotence douloureuse importante.

À la phase « froide », ce sont les troubles trophiques qui dominent, avec raideur articulaire.

Le pronostic est généralement favorable en l'espace de quelques mois (jusqu'à 12 ou 18 mois) et le malade doit être averti de ce délai. Des séquelles sous forme de raideur et de douleurs sont possibles.

Étiologies connues

- Traumatisme ou agression d'un membre.
- Affection neurologique (hémiplégie, cardiaque (coronarienne, infarctus du myocarde), pleuropulmonaire, etc.
- Au cours d'un traitement médicamenteux (**isoniazide**, **phénobarbital**).
- Parfois pendant la grossesse, à la hanche.
- Dans 1/4 des cas aucune cause n'est retrouvée, hormis un terrain fait de « dystonie neurovégétative ».

Traitement

Formes habituelles et mineures

La mise au repos relatif, sans appareil plâtré, est nécessaire au début, pendant la période douloureuse. Toutefois il faut encourager l'utilisation « normale » du membre et la *kinésithérapie*, à laquelle on peut associer les moyens de la médecine dite physique (*bains écossais* en phase chaude ; ultrasons, ionisations calciques, diathermie, etc.), et qui ne doit pas être traumatisante.

La *masso-kinésithérapie* représente l'essentiel de la thérapeutique à la 2^e phase (stade de rétractions tendineuses et capsulaires).

Les **antalgiques**, à dose suffisante, représentent un complément utile : **aspirine**, ou **paracétamol** : 1,5 à 3 g/j, ou **associations antalgiques**.

Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** sont rarement indiqués, malgré l'allure pseudo-inflammatoire des manifestations. Les **corticoïdes** par voie orale sont parfois utilisés à la phase œdémateuse. Par voie locale, l'infiltration de **corticoïdes** peut aider à passer un cap douloureux ; cela ne constitue qu'un traitement d'appoint dans les syndromes canalaux associés.

La *psychothérapie élémentaire* est très importante chez les malades anxieux et qui souffrent réellement. Il faut les rassurer, les encourager.

En cas de syndrome algodystrophique iatrogène :

- la poursuite du traitement par **GARDÉNAL**, lorsque son remplacement n'est pas possible, n'empêche pas l'évolution favorable ;
- il en est de même pour l'**isoniazide** ; cependant l'**éthionamide** associé à l'**isoniazide** doit être supprimé.

Formes rebelles ou sévères

On peut s'adresser, et de préférence en milieu spécialisé :

- soit à la prescription de **biphosphonates** en perfusion, qui ont fait la preuve de leur efficacité sur la douleur ; mais le dosage optimal, la fréquence et la durée ne sont pas établis ;
- soit à la pratique de « blocs anesthésiques », sympathiques veineux ou ganglionnaires (ganglion stellaire) ;
- à la phase séquellaire « froide », dans les grandes raideurs articulaires, certains utilisent la mobilisation sous anesthésie locale qui peut être utile (main).

Prévention

Certaines études ont attiré l'attention sur l'intérêt préventif, à l'occasion d'une fracture du poignet, de la prescription de vitamine C.

MALADIE DE PAGET (1)

En raison de la très grande fréquence des formes asymptomatiques de cette dystrophie osseuse bénigne, le médecin doit se poser les 3 questions suivantes : quelles sont les formes qui justifient un traitement ? Comment en apprécier l'efficacité ? Quel produit employer ?

Quelles formes est-il utile de traiter médicalement ?

Certaines formes constituent une indication formelle :

- manifestations neurologiques : céphalées, surdité, compression médullaire lente ;
- douleurs osseuses indiscutablement liées à une poussée évolutive, avec douleur exquise, augmentation de la chaleur locale et léger gonflement, sur le tibia, ou le fémur ;
- fissures pagétiques au sommet de l'incurvation d'un os long.

D'autres ne justifient pas de traitement freinateur :

- formes asymptomatiques de découverte fortuite ;
- formes pauci-segmentaires ;
- formes biologiquement peu actives.

Entre ces 2 catégories : il existe des formes où le traitement est utile ou possible, en raison des risques que font encourir certaines conditions. Ces risques et le bénéfice escompté doivent être appréciés cas par cas. Il s'agit :

- d'une localisation osseuse particulière : atteinte du rocher (surdité), impression basilaire, rachis dorsal (compression neurologique), incurvations diaphysaires ;
- d'une grande extension squelettique, appréciée par scintigraphie osseuse, et/ou

une forte évolutivité biologique : des chiffres de phosphatases alcalines supérieurs à 4 fois la normale, en constituent des indices suffisants pour justifier un traitement freinateur ;

- des manifestations cardiovasculaires formellement rattachées à la maladie, ce qui est rare ;
- d'une immobilisation prolongée, qui expose à une hypercalcémie ;
- d'une intervention chirurgicale sur un os pagétique, ce qui contribue à diminuer le saignement opératoire.

Comment en apprécier l'efficacité ?

Par l'analyse clinique : diminution des douleurs authentiquement pagétiques, à bien différencier des douleurs arthrosiques associées ; régression de signes neurologiques parfois.

Par la radiographie : surveillance des lésions **ostéolytiques** qui se recalcifient. Mais les clichés ne doivent pas être répétés avant plusieurs mois, et la scintigraphie ne constitue pas un élément de surveillance.

Par la biologie : dosage des phosphatases alcalines, essentiellement, réalisé par le même laboratoire.

Quel produit employer ?

La relativement bonne tolérance des **biphosphonates** en fait le traitement de choix ; ils inhibent d'une part l'activité ostéoclastique et d'autre part la minéralisation osseuse. La **calcitonine**, dont le taux de remboursement est réduit à 15 %, n'est plus qu'exceptionnellement utilisée dans certaines contre-indications des **biphosphonates**.

BIPHOSPHONATES (MALADIE DE PAGET) (1)■ **Acide tiludronique**

SKELID					
Maladie de Paget : 400 mg/j pendant 12 sem., pour la 1 ^{re} cure	28 cp. 200 mg	121,64	I	65 %	4,34

■ **Acide pamidronique**

OSTEPAM					
Maladie de Paget : 120-180 mg/j pendant 2 à 3 j consécutifs	4 fl. 1 mL 15 mg/mL	161,04	I	65 %	40,26
Possibilité de 2 ^e cure 6 mois après la 1 ^{re}	1 fl. 2 mL 15 mg/mL	82,40	I	65 %	82,40
	1 fl. 4 mL 15 mg/mL	161,04	I	65 %	161,04
	1 fl. 6 mL 15 mg/mL	234,87	I	65 %	234,87

■ **Acide zolédronique**

ACLASTA					
1 inj. IV en 15 min Apport de calcium préalable	1 fl. 5 mg	355,72	I	65 %	355,72

■ **Acide risédronique**

ACTONEL					
Maladie de Paget : 1 cp./j pdt 2 mois 2 ^e cure si nécessaire au moins 2 mois après l'arrêt de la 1 ^{re}	28 cp. 30 mg	196,16	I	65 %	7,01

D'autres biphosphonates sont en regard des maladies : Ostéoporose et Hypercalcémie.

MALADIE DE PAGET (2)

Biphosphonates

La voie IV semble plus simple à utiliser que la voie orale.

- L'**acide tiludronique (SKELID)**, cp. dosés à 200 mg, s'utilise *per os*, à la posologie de 400 mg soit 2 cp./j, en une seule prise, pendant une durée de 12 sem. au maximum pour la 1^{re} cure.
- L'**acide risédronique (ACTONEL 30 mg)**, cp. à 30 mg, s'utilise *per os* à la posologie de 30 mg/j pendant une durée de 2 mois pour la 1^{re} cure.
- L'**acide zolédronique (ACLASTA)** est administré en perf. IV de 5 mg pendant au moins 15 min, pour une 1^{re} cure.
- L'**acide pamidronique (OSTEPAM)**, s'utilise à la posologie de 120 à 180 mg en perfusion IV, dose répartie sur 2 à 3 j consécutifs, pour une 1^{re} cure.

Suivi du traitement

- La réponse biologique est variable, et peut être longue à se manifester. Habituellement elle persiste plusieurs mois (3 à 6 mois, voire plus) après l'arrêt du traitement.
- Une 2^e cure peut être envisagée, en général au moment de la réascension des phosphatases alcalines (25 % de la valeur atteinte après la fin de la 1^{re} cure), mais toujours après un intervalle libre de **2 mois** pour le **risédronate**, **6 mois** pour le **tiludronate** et le **pamidronate**, voire beaucoup plus pour le **zolédronate**, en raison de l'effet rémanent des **biphosphonates**.
- Les précautions d'emploi, les effets indésirables sont envisagés dans le chapitre consacré à l'ostéoporose.

Médications complémentaires

Les **antalgiques usuels** (**paracétamol**, 1,5 à 3 g/j, **aspirine** 1,5 à 2 g/j) ou les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** en cure courte peuvent apporter un soulagement suffisant et rapide dans certaines formes douloureuses.

Calcium, **vitamine D**, sont utiles en cas de carence manifeste.

Tableaux particuliers

- La coxopathie pagétique et l'arthrose du genou sur os pagétique doivent être traitées comme une arthrose banale, par traitement antalgique et/ou anti-inflammatoire. Pour la plupart des auteurs, une localisation pagétique autour de l'articulation coxofémorale constitue une indication au traitement antiostéoclastique.
- Les fractures des os des membres consolident facilement et parfois même rapidement. Le matériel d'ostéosynthèse n'est pas contre-indiqué. Les **biphosphonates** doivent être suspendus.
- Les fissures ou fractures incomplètes, sont justiciables du repos et éventuellement d'une cure de **calcitonine** (les **biphosphonates** sont contre-indiqués).
- Les déformations diaphysaires, lorsqu'elles retentissent sur les articulations sus- ou sous-jacentes peuvent bénéficier d'une ostéotomie correctrice.
- En cas de dégénérescence sarcomateuse : radiothérapie, amputation, chimiothérapie, restent d'efficacité très modeste.

BIPHOSPHONATES (MALADIE DE PAGET) (2) – PHARMACOLOGIE**PROPRIÉTÉS**

Inhibiteur de la résorption osseuse ostéoclastique. Effet antalgique sur la douleur pagétique.

INDICATIONS

Traitement de la maladie osseuse de Paget de l'adulte.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients.

Hypocalcémie.

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

Fractures traumatiques, fissures pagétiques, ostéotomies.

Maladie de Paget juvénile.

Grossesse et allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les patients doivent bénéficier d'un apport suffisant en **calcium** et en **vitamine D**. Les troubles du métabolisme calcique (hypocalcémie, déficit en vitamine D) doivent être contrôlés avant de commencer le traitement.

Il est également conseillé d'administrer des suppléments de calcium (500 mg x 2/j) pendant au moins 10 j suivant l'administration d'**ACLASTA**.

Le mode d'administration des **biphosphonates** est important : les comprimés doivent être avalés entiers, sans être croqués, à distance d'aliments, en position assise ou debout, avec un grand verre d'eau plate faiblement minéralisée en calcium et en magnésium. Les patients ne doivent pas s'allonger au cours des 30 min qui suivent la prise d'un comprimé. Selon les produits, la prise peut avoir lieu :

- soit au moins 30 min avant la 1^{re} prise alimentaire ou la 1^{re} boisson (autre que de l'eau) de la journée ;

- soit à tout autre moment de la journée, à au moins 2 h de distance de toute prise d'aliments ou de boissons, et au moins 30 min avant d'aller se coucher.

Les **biphosphonates** par voie IV ne doivent pas être dilués dans des solutions contenant du **calcium**.

Les patients doivent être correctement hydratés avant l'administration d'**ACLASTA** ; en particulier ceux recevant un traitement diurétique.

ACLASTA n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

En cas de fracture il est recommandé d'interrompre le traitement, jusqu'à complète consolidation.

EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont principalement de nature gastro-intestinale : douleurs abdominales ou gastriques, nausées, diarrhées, parfois constipation ; ces effets sont d'intensité légère à modérée et leur incidence est liée à la dose. Ils sont moins fréquents avec la voie IV.

Des douleurs articulaires, osseuses et des crampes sont possibles.

Des cas rares d'asthénie, de sensations vertigineuses, de céphalées, de réactions cutanées, voire d'asthme chez des sujets prédisposés, ont été rapportés.

Avec la voie IV, un syndrome pseudogrippal accompagné de fièvre, malaise, rigidité, asthénie et réactions vasomotrices, peut survenir pendant ou après une perfusion ; il peut être prévenu et disparaît en moins de 4 j.

Troubles métaboliques (cf. Précautions d'emploi) : hypocalcémies (souvent asymptomatiques), hypophosphatémie, hypomagnésémie.

De très rares cas d'ostéonécrose (principalement de la mâchoire) ont été rapportés chez les patients traités par des biphosphonates.

Biphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire

Un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés devra être pris en considération avant l'instauration d'un traitement par **biphosphonates** chez des patients présentant des facteurs de risque associés (par exemple : cancer, chimiothérapie, **corticoïdes** ou mauvaise hygiène buccale).

Au cours du traitement, ces patients devront éviter dans la mesure du possible toute intervention dentaire invasive.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les **biphosphonates** doivent être absorbés à distance (plus de 2 h) des **sels de calcium**, du **magnésium**, du **fer** ou de l'**aluminium**, ou de **topiques gastrointestinaux**, **antiacides**, qui en diminuent l'absorption digestive.

L'association des **biphosphonates** avec des produits susceptibles d'entraîner des troubles de la minéralisation doit être évitée.

CALCITONINE

■ Calcitonine

CADENS					
Au coucher Prévention de perte osseuse (SC ou IM) : 100 UI/j ou 50 UI x 2/j jusqu'à remobilisation. Max 4 sem. Maladie de Paget (SC ou IM) : entre 50 UI x 3/sem. et 100 UI/j suivant la réponse clinique et biochimique. Max 3 mois Hypercalcémie maligne (SC, IM ou IV) : 100 UI/6 à 8 h, augmentée à 400 UI/6- 8 h si pas d'amélioration au bout de 1 ou 2 j. Max 10 UI/kg en IV si urgence toutes les 6 h	5 amp. 100 UI/1 mL	21,65	II	15 %	4,33
CALSYN					
Idem CADENS	1 amp. 50 UI/0,5 mL 1 amp. 100 UI/1 mL	2,40 4,26	II II	15 % 15 %	2,40 4,26
MIACALCIC					
Idem CADENS	5 amp. 50 UI/1 mL	10,07	II	15 %	2,01

PROPRIÉTÉS

Hormone synthétique de saumon, inhibant la résorption osseuse, la libération de calcium de l'os et sa réabsorption rénale.

INDICATIONS

Prévention de la perte osseuse liée à l'immobilisation (fracture ostéoporotique).
Maladie de Paget.
Hypercalcémie d'origine maligne.

CONTRE-INDICATIONS

Hypocalcémie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Réhydratation nécessaire avant administration IV.

Tests cutanés avant traitement si sensibilité suspectée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Nausées avec ou sans vomissements (10 % des patients) en particulier en début de traitement : administration le soir, association à un **antiémétique**, réduction de dose.
Bouffées vasomotrices 10 à 20 min après administration (mécanisme non allergique).
Cancer fréquent si utilisation au long cours.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Hypocalcémiants : **digitaliques**, **inhibiteurs calciques**.

OSTÉOPOROSE (1)

Mécanismes

L'ostéoporose se caractérise par une rupture de l'équilibre dynamique physiologique entre la résorption et la formation osseuse du fait d'une insuffisance d'édification de la trame organique ou d'un excès de résorption. À cette diminution quantitative est associée une diminution qualitative de l'architecture osseuse. Les traitements vont tenter d'y remédier.

L'ostéoporose peut prédominer sur la corticale osseuse ou sur le tissu spongieux, trabéculaire.

La fragilité osseuse qui en résulte expose à un risque important de fractures (tassements vertébraux, fractures du poignet et du col fémoral), mais celui-ci n'est pas inéluctable ; le principal facteur de risque de fracture est la chute.

Certaines fractures survenant après un traumatisme minime, ou sans traumatisme, sont considérées comme des « **fractures sévères** », car elles sont associées à une augmentation de la mortalité et de la morbidité (nouvelle fracture) dans les 5 ans qui les suivent : extrémité supérieure du fémur, vertèbres, bassin, extrémité supérieure de l'humérus, fémur distal, tibia proximal, 3 côtes simultanées. La fracture du poignet, souvent révélatrice d'une ostéoporose, n'est pas associée à une surmortalité mais est néanmoins considérée comme un signe d'alerte.

La survenue d'une fracture « sévère », en l'absence de traumatisme, chez la femme ménopausée, justifie de commencer un traitement anti-ostéoporotique.

Étiologies

Chez le sujet normal, le capital osseux se constitue jusqu'à l'âge de 30 ans, puis commence une diminution progressive ;

cette perte s'accroît chez la femme après la ménopause du fait du déficit physiologique en oestrogènes. La femme perd jusqu'à 40 % de son capital osseux entre 20 et 80 ans. Toutefois cette perte osseuse est cliniquement très souvent latente. Sur les mesures de densitométrie osseuse, les sujets se situent dans la zone correspondant à la moyenne des sujets de même âge.

Ostéoporoses dites primitives

L'ostéoporose post-ménopausique est la plus fréquente. On en rapproche l'ostéoporose précoce après castration thérapeutique.

L'ostéoporose primitive de l'homme n'est pas rare. L'ostéoporose idiopathique de l'homme jeune, entre 40 et 45 ans, est une forme rare.

Ostéoporoses dites secondaires

Selon la présentation clinique, un bilan étiologique (biologique) adapté peut se justifier, qui ne saurait être systématique. Les causes peuvent être d'origine endocrinienne, au cours de l'hypercorticisme surrénalien (maladie de Cushing et **surtout corticothérapie au long cours**), l'hyperthyroïdie, l'acromégalie, l'hypogonadisme ; l'ostéoporose peut être induite par les traitements anticancéreux.

Elles peuvent aussi s'observer au cours d'affections diverses : hémochromatose, rhumatismes inflammatoires chroniques, alcoolisme et cirrhose hépatique, mastocytose, intoxication par métaux lourds (bismuth), traitements prolongés par l'héparine.

Elles peuvent être d'origine neurotrophique : hémiplégie, maladie de Parkinson, etc. ; ostéoporose d'immobilisation (sujets plâtrés, paralysés ; astronautes).

Elles peuvent être enfin d'origine génétique : ostéogénèse imparfaite (maladie de Lobstein).

CALCIUM (1)■ **Calcium**

CACIT					
Calcithérapie à forte dose : 500 à 1 200 mg/j (calcium-élément)	60 cp. efferv. 500 mg	6,18		65 %	0,10
	30 cp. efferv. 1 g	6,18		65 %	0,21
CALCIUM SANDOZ					
Idem CACIT	20 cp. efferv. 500 mg	2,12		65 %	0,11
	30 sach. sol. buv. 500 mg	3,13		65 %	0,10
CALCIFORTE					
Idem CACIT	30 amp. buv. 500 mg	4,37		65 %	0,15
CALCIDOSE					
Idem CACIT	60 sach. pdre 500 mg	6,18		65 %	0,10
CALCIPRAT					
Idem CACIT	60 cp. 500 mg	6,18		65 %	0,10
	60 cp. 750 mg	9,61		65 %	0,16
	30 cp. 1 000 g	6,18		65 %	0,21
CALPEROS					
Idem CACIT	60 cp. séc. à sucer 500 mg	6,18		65 %	0,10
CALTRATE					
Idem CACIT	60 cp. séc. 600 mg	6,18		65 %	0,10
DENSICAL					
Idem CACIT	60 cp. 600 mg	6,18		65 %	0,10
OROCAL					
Idem CACIT	60 cp. 500 mg	6,18		65 %	0,10
CALCIDIA					
2 à 3 sach./j	20 sach. glé. 1,54 g	4,86		65 %	0,24

OSTÉOPOROSE (2)

Comment apprécier l'ostéoporose

La densitométrie osseuse (DMO) par absorption biphotonique à rayons X est la technique actuellement la plus utilisée. Elle mesure essentiellement une quantité (mais pas la « qualité »), exprimée sur les zones les plus exposées à des fractures (col fémoral, rachis lombaire, poignet moins souvent), et selon plusieurs paramètres :

- par un chiffrage en g/cm^2 ;
- par le T-score qui se réfère aux valeurs théoriques de la densité osseuse présumée maximale enregistrée chez l'adulte jeune entre 20 et 25 ans ;
- par le Z-score, qui se réfère à la valeur moyenne des sujets de même sexe et de même âge ; il diminue normalement avec l'âge.

L'OMS a proposé pour le seuil diagnostique de l'ostéoporose une valeur du T-score $\leq 2,5$ écarts-types (ou DS, déviation standard).

Ceci permet d'insister sur le fait que toutes ces valeurs « statistiques » doivent être interprétées en fonction de la clinique, au moins pour ne pas alarmer inutilement nombre de patients. Elles ont rarement, prises seules, une valeur décisionnelle thérapeutique. La recherche de fractures vertébrales méconnues cliniquement (en dehors des cas où une importante diminution, récente et chiffrée, de la taille orienterait) peut se faire par un cliché simple du rachis de profil, ou par la technique peu irradiante du VFA (*Vertebral Fracture Assessment*) quand on en dispose. Enfin, il faut rappeler qu'au rachis lombaire, les valeurs du T-score ne sont plus utilisées après 70 ans, et qu'une arthrose surajoutée vient fréquemment surestimer les valeurs retrouvées.

Elles ont un intérêt certain dans le suivi évolutif, en rappelant que les mesures ne doivent pas être trop rapprochées et

qu'elles doivent être faites avec le même appareillage (en raison des variations possibles d'étalement).

Le terme d'**ostéopénie**, qui se définissait par un T-score compris entre -2,5 et -1,5 DS ne devrait plus être utilisé, car ces valeurs ne correspondent pas à un risque statistique plus important de fracture.

Le **seuil fracturaire** est une valeur théorique, calculée dans une population souffrant d'une ostéoporose compliquée de fracture, au-dessous de laquelle le risque de fracture est considéré comme plus important. Il ne signifie pas que la survenue d'une fracture est inéluctable. Ce terme inquiète inutilement les patients, même si leurs valeurs sont situées « au-dessus ».

Objectifs du traitement

Ils sont importants à considérer, faute de traitement idéal actuellement.

Chez le sujet jeune et à la ménopause

Le traitement vise à améliorer la qualité du tissu osseux et à augmenter la masse osseuse ou au moins à freiner sa diminution physiologique, ou excessive. Il s'agit d'une **prévention**.

Au stade d'ostéoporose constituée

L'objectif principal est de diminuer le risque de fractures par les médicaments susceptibles d'améliorer la qualité du tissu osseux et d'augmenter la masse osseuse (cet objectif est nécessairement modeste à l'heure actuelle), mais aussi par toutes les méthodes permettant de limiter les chutes, source principale de fracture.

Au moment des complications

L'objectif du traitement est en fait symptomatique :

- atténuation des douleurs en relation directe avec l'ostéoporose, c'est-à-dire essentiellement les douleurs qui accompagnent un tassement vertébral ;
- c'est aussi le traitement des fractures.

CALCIUM (2) – PHARMACOLOGIE**PROPRIÉTÉS**

Apport calcique.

INDICATIONS

Carences calciques en période de croissance, de grossesse et d'allaitement.

Traitement d'appoint des ostéoporoses.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.

Hypercalcémie, hypercalciurie avec lithiase calcique, calcifications tissulaires (néphrocalcinoses).

Immobilisations prolongées s'accompagnant d'hypercalcémie et/ou d'hypercalciurie : le traitement calcique ne doit être utilisé qu'à la reprise de la mobilisation.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En cas d'insuffisance rénale contrôler régulièrement la calcémie et la calciurie et éviter l'administration de fortes doses.

En cas de traitement de longue durée et/ou d'insuffisance rénale, il est nécessaire de contrôler la calciurie et de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h), chez l'adulte.

En cas de traitement associé à base de **digitaliques, tétracyclines, vitamine D, fluorure de sodium** (cf. Interactions médicamenteuses).

En raison de la présence d'aspartam dans cer-

tains produits, l'administration devra alors être évitée en cas de phénylcétonurie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Constipation, flatulence, éructations, nausées ; une sensation de bouche sèche a été signalée au moment de la prise des comprimés.

Hypercalciurie, hypercalcémie en cas de traitement prolongé à fortes doses, ou d'association à la **vitamine D**.

Risque d'hypophosphatémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Digitaliques : l'administration orale de **calcium**, surtout si elle est associée à la **vitamine D**, risquant d'augmenter la toxicité des **digitaliques**, nécessite une stricte surveillance clinique et électrocardiographique.

Tétracyclines par voie orale : il est recommandé de décaler d'au moins 3 h la prise de **calcium** (interférence possible de l'absorption des **tétracyclines**).

Vitamine D à fortes doses : un contrôle hebdomadaire de la calciurie et de la calcémie est indispensable en raison du risque d'hypercalcémie.

En cas de traitement à base de **fluorure de sodium** ou par **biphosphonates**, il est conseillé de prendre le **calcium** à distance de ces produits (respecter un délai minimal de 2 h avant de prendre du **calcium**).

Diurétiques thiazidiques : risque d'hypercalcémie par suite de la réduction de l'élimination urinaire du calcium.

OSTÉOPOROSE (3)

Prévention de l'ostéoporose

Chez le sujet jeune

La prévention vise à assurer un capital osseux initial satisfaisant. Elle est réalisée par des apports protidiques, calciques et vitaminiques D réguliers et suffisants, par une activité physique en charge, mais qui ne doit pas être excessive (ostéoporose des sportives de compétition, aménorrhéiques).

**Teneur moyenne en calcium
des laitages et boissons
(riches en calcium) ***

Aliments, boissons	Teneur moyenne (mg)
1 verre de lait (180 mL)	200
1 yaourt (100 g)	140
2 petits suisses	135
Fromage blanc (100 g)	120
Fromages (camembert, comté, gruyère, cantal) : portion de 30 g	150 à 300
Eau minérale <i>Contrex</i> (1 L) Eau minérale <i>Hépar</i> (1 L) Eau minérale <i>Courmayeur</i> (1 L)	≈ 500

À la ménopause

La prévention s'adresse aux femmes ayant plusieurs facteurs de risque d'ostéoporose associés : ménopause précoce, patiente maigre, tabagisme, antécédents familiaux de fractures ostéoporotiques, valeurs densitométriques déjà abaissées. Elle s'adresse quand c'est possible au traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM), traitement qui a fait preuve de son efficacité sur l'amélioration de la masse osseuse.

Il peut également être encore choisi en cas de mauvaise tolérance aux autres traitements de l'ostéoporose.

L'institution d'un THM pour prévenir l'ostéoporose conduit à faire quelques remarques :

- il faut toujours garder à l'esprit que l'objectif final est de diminuer le risque de fractures, et que ce risque n'est pas inéluctable ;
- il ne doit pas y avoir de contre-indication, le traitement doit être bien « accepté » et toléré, et la patiente doit se soumettre à une surveillance gynécologique régulière ;
- la durée de l'hormonothérapie substitutive ne fait pas l'unanimité. On pense qu'elle doit durer au moins 7 ans, voire plus, si elle reste bien tolérée.

Après la ménopause

Un traitement par le **raloxifène (EVISTA, OPTRUMA)** peut être envisagé en « prévention des fractures vertébrales non traumatiques chez les femmes ménopausées à risque accru d'ostéoporose » (AMM), en particulier quand le traitement par **biphosphonate** n'est pas choisi ou est contre-indiqué.

Le **raloxifène, modulateur sélectif de l'activation des récepteurs œstrogènes (SERM)**, a un effet agoniste sur l'os et partiellement sur le cholestérol, mais n'a pas d'effet sur l'hypothalamus, l'utérus ou le sein. Il peut être envisagé chez les femmes ayant un risque de cancer du sein, ou abandonnant le traitement hormonal substitutif. **EVISTA, OPTRUMA** : 1 cp./j dosé à 60 mg (boîte de 28 cp.). La durée préconisée pour ce traitement est de 3 ans.

La surveillance gynécologique est celle de toute femme après la ménopause. Des bouffées de chaleur sont possibles au cours des 6 premiers mois.

Le traitement est contre-indiqué en cas d'antécédent thromboembolique, d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, de saignement génital inexpliqué, et chez les femmes ayant un cancer de l'endomètre ou du sein.

* Les laitages écrémés contiennent autant de calcium que les non écrémés.

MODULATEUR SÉLECTIF DE L'ACTIVATION DES RÉCEPTEURS AUX ŒSTROGÈNES (SERM)

■ Raloxifène

EVISTA					
Prévention des fractures vertébrales non traumatiques chez les femmes ménopausées à risque accru d'ostéoporose	28 cp. pell. 60 mg	19,56	I	65 %	0,70
	84 cp. pell. 60 mg	55,20	I	65 %	0,66
OPTRUMA					
Idem EVISTA	28 cp. pell. 60 mg	19,56	I	65 %	0,70
	84 cp. pell. 60 mg	55,20	I	65 %	0,66

PROPRIÉTÉS

Modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux œstrogènes.

INDICATIONS

Strictement réservé à la prévention des fractures vertébrales non traumatiques chez les femmes ménopausées à risque accru d'ostéoporose.

Il n'y a pas de données sur les fractures extra-vertébrales.

Lors de la décision du choix par rapport aux œstrogènes (traitement hormonal substitutif : THM) pour une femme ménopausée, il conviendra de prendre en compte les symptômes de la ménopause (le **raloxifène** n'a pas d'effet sur les bouffées de chaleur et les autres symptômes de la ménopause liés au déficit en œstrogènes), les effets sur le sein, et les risques et bénéfices cardiovasculaires.

Les études cliniques ont montré que le **raloxifène** à 60 mg/j réduit significativement le cholestérol total et le LDL-cholestérol. Les concentrations de HDL-cholestérol et de triglycérides ne sont pas modifiées. Par rapport aux œstrogènes aucune donnée n'est encore disponible pour démontrer un bénéfice du **raloxifène** sur la maladie cardiovasculaire athéromateuse.

Dans les essais cliniques le **raloxifène** n'a pas stimulé l'endomètre postménopausique, ni le tissu mammaire. À 3 ans, il n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre, et le risque relatif de cancer du sein nouvellement diagnostiqué était significativement plus faible chez les femmes ménopausées traitées par **raloxifène** que chez les femmes ménopausées sous placebo.

CONTRE-INDICATIONS

Femme en âge de procréer : le **raloxifène** ne doit être utilisé que chez les femmes ménopausées.

Épisode actuel ou antécédent d'accidents thromboemboliques veineux, incluant la

thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse rétinienne. Hypersensibilité au **raloxifène** ou aux autres constituants du comprimé.

Insuffisance hépatique, y compris la cholestase. Insuffisance rénale sévère.

Saignement génital inexpliqué.

Patiente ayant un cancer de l'endomètre ou du sein, la sécurité d'emploi dans ce groupe de patientes n'ayant pas été prouvée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le **raloxifène** est associé à un risque accru d'accident thromboembolique veineux qui semble identique à celui rapporté avec le THM.

Il doit être interrompu dès que possible en cas de maladie ou de situation entraînant une immobilisation prolongée, et 3 j avant une immobilisation programmée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Accidents thromboemboliques veineux : thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et thrombose veineuse rétinienne.

Thrombophlébite superficielle.

Bouffées de chaleur.

Crampes des jambes.

Gedème périphérique.

Faible diminution du nombre de plaquettes.

Rares cas d'augmentation modérée des transaminases.

L'incidence des symptômes mammaires et des saignements d'origine utérine s'est avérée moins forte chez les patientes sous **raloxifène** par rapport aux patientes sous traitement hormonal substitutif.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Dans l'éventualité d'une administration simultanée du **raloxifène** avec de la **warfarine** ou d'autres dérivés de la **coumarine**, le taux de prothrombine devra être surveillé.

Le **raloxifène** ne doit pas être administré en association avec la **colestyramine**, qui réduit l'absorption et le cycle entérohépatique du **raloxifène**.

OSTÉOPOROSE (4)

En cas de corticothérapie au long cours

La prévention commence par la prescription de la dose de **corticoïdes** la plus faible possible.

Un traitement médicamenteux peut être nécessaire : calcithérapie, **vitamine D**, **biphosphonates** éventuellement.

Pour les **biphosphonates**, on peut s'adresser soit à une forme orale, ex : **risédronate (ACTONEL 35 mg)**, soit à la voie parentérale : **acide zolédronique (ACLASTA)** (*cf. infra*), qui ont obtenu une AMM dans l'indication : *maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées prenant des corticoïdes par voie systémique au*

long cours (plus de 3 mois) à des doses $\geq 7,5$ mg/j de prednisone ou d'équivalent prednisone.

Prévention des chutes

C'est un élément tout aussi important, si ce n'est plus, chez les sujets âgés :

- éviter les somnifères et **benzodiazépines à effet prolongé** ;
- améliorer les troubles de la vue et de l'équilibre ;
- améliorer la force musculaire des membres inférieurs et la marche ;
- aménager l'environnement : tapis qui glissent, meubles mal placés, etc.

CALCIUM + VITAMINE D3 (1)**■ Calcium + colécalciférol**

CACIT VITAMINE D3					
Ostéoporose : 1 sach./j	30 sach.	6,18		65 %	0,21
Ca-élément 1 000 mg + vit. D3 880 UI	90 sach.	17,48		65 %	0,19
Ostéoporose : 2 cp./j	60 cp. à croquer et à sucer	6,18		65 %	0,10
Ca-élément 500 mg + vit. D3 440 UI					
CALCIDOSE VITAMINE D3					
Ostéoporose : 2 sach./j	60 sach.	6,18		65 %	0,10
Ca-élément 500 mg + vit. D3 400 UI					
CALPEROS D3					
Ostéoporose : 2 cp./j	60 cp. à sucer	6,18		65 %	0,10
Ca-élément 500 mg + vit. D3 400 UI					
CALTRATE VITAMINE D3					
Ostéoporose : 2 cp./j ou 2 sach./j	60 cp. pell.	6,18		65 %	0,10
Ca-élément 600 mg + vit. D3 400 UI	180 cp. pell.	17,48		65 %	0,10
DENSICAL VITAMINE D3					
Ostéoporose : 2 cp./j	60 cp. à croquer et à sucer	6,18		65 %	0,10
Ca-élément 500 mg + vit. D3 400 UI					
EPTAVIT					
Ostéoporose : 1 cp./j	30 cp efferv.	6,18		65 %	0,21
Ca-élément 1 g + vit. D3 880 UI	90 cp efferv.	17,48		65 %	0,19
FIXICAL VITAMINE D3					
Ostéoporose : 1 cp./j	30 cp. à sucer	6,18		65 %	0,21
Ca-élément 1 g + vit. D3 800 UI	90 cp.	17,48		65 %	0,19
Ostéoporose : 1 cp. matin et soir	60 cp. à croquer et à sucer	6,18		65 %	0,10
Ca-élément 500 mg + vit. D3 400 UI	180 cp. à croquer et à sucer	17,48		65 %	0,10

OSTÉOPOROSE (5)

Traitement des douleurs d'un tassement vertébral ostéoporotique récent

Rappel clinique

Les douleurs sont d'intensité variable mais généralement assez forte pendant 2 à 3 sem. ; puis elles s'estompent progressivement, la crise douloureuse liée à un tassement pouvant durer 4 à 8 sem.

Des douleurs persistant après ce délai doivent faire penser à la survenue éventuelle d'un nouveau tassement, au réveil d'une arthrose rachidienne associée, voire faire discuter l'origine ostéoporotique du tassement.

Elles siègent dans la région de la vertèbre atteinte, rachis dorsal ou rachis lombaire (mais **jamais le rachis cervical**), et ne s'accompagnent qu'exceptionnellement d'irradiations en ceinture et de signes neurologiques.

Il est essentiel de rappeler que beaucoup de tassements vertébraux se font sans douleurs et sont de découverte radiologique fortuite.

L'immobilisation au lit éventuellement, puis rapidement au fauteuil, est indispensable quand le tassement est récent et quand la douleur est forte ; il s'agit d'une fracture et ce sont les mouvements qui sont douloureux. **Dans les formes récentes, la discussion d'une vertébroplastie, en milieu spécialisé, peut être utile.**

Il faut souligner que le risque de nouvelle fracture augmente dans l'année qui suit une 1^{re} fracture ostéoporotique.

Traitement médicamenteux

Les **antalgiques usuels** sont toujours utiles.

- **Paracétamol** seul ou associé, à dose suffisante et régulièrement répartie, pendant 4 à 8 sem. (délai moyen de cicatrisation du tassement).

- Ils peuvent représenter le seul traitement dans les formes moyennement douloureuses.

Les **biphosphonates** en perfusion sont actuellement souvent utilisés, en milieu hospitalier, dans un but à la fois antalgique immédiat et thérapeutique (**acide zolédronique, ZOMETA** ou **ACLASTA**).

La prévention des phlébites et des escarres est indispensable chez ces sujets âgés.

Fracture ostéoporotique du sacrum

Dans le cadre de l'ostéoporose cette fracture n'est pas exceptionnelle, et peut survenir quasi spontanément, ou à la suite d'une chute.

La douleur pouvant n'apparaître que quelques jours après, il en résulte souvent un retard au diagnostic, d'autant plus que les radiographies sont rarement « parlantes ». Le recours à un scanner ou une IRM, voire à une scintigraphie osseuse (fixation en « H » caractéristique), est utile dans les cas difficiles.

Le traitement comprend la mise en décharge relative : fauteuil, cannes-béquilles, ce qui peut raccourcir l'évolution spontanée marquée par l'impotence douloureuse qui peut durer 2 à 3 mois ; la prescription d'**antalgiques usuels**, voire d'un **biphosphonate** en perfusion unique, comme pour un tassement vertébral.

CALCIUM + VITAMINE D3 (2) – PHARMACOLOGIE**INDICATIONS**

Correction des carences vitamino-calciques chez les sujets âgés. Apport vitamino-calcique associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose, chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino D-calcique.

CONTRE-INDICATIONS

Celles de la calcithérapie et celles liées à la **vitamine D**.

Tenir compte de la dose de **vitamine D** par unité de prise et d'une éventuelle autre prescription de **vitamine D**.

Le produit doit être prescrit avec précaution chez les patients atteints de sarcoïdose en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la **vitamine D** en sa forme active. Chez ces patients, il faut surveiller la calcémie et la calciurie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Cf. Contre-indications.

EFFETS INDÉSIRABLES

Ceux de la calcithérapie, plus les risques de surdosage en **vitamine D** : hypercalcémie et hypercalciurie, avec nausées, vomissements, polydipsie, polyurie, constipation, etc.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Celles de la calcithérapie, plus :

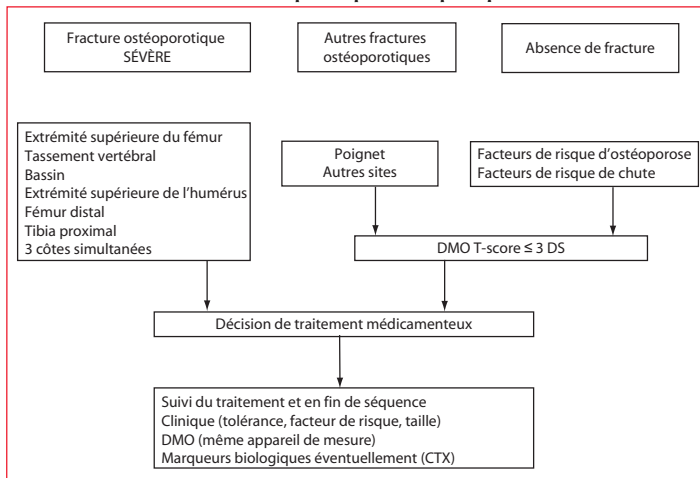
- **phénytoïne, barbituriques** : diminution possible de l'effet de la **vitamine D3** par inhibition de son métabolisme ;
- **glucocorticoïdes** : diminution possible de l'effet de la **vitamine D3**.

Interaction possible avec des aliments contenant : acide oxalique, phosphates, acide phytique.

OSTÉOPOROSE (6)

Traitements médicamenteux

Schéma de prise de décision d'un traitement médicamenteux dans l'ostéoporose post-ménopausique



Parmi les différents traitements la calcithérapie au long cours, la vitaminothérapie D est l'élément de base. Les autres traitements médicamenteux éventuellement associés comprennent : **biphosphonates, ranélate de strontium, hormone parathyroïdienne** ou, plus récemment, **dénosumab**.

Une véritable stratégie thérapeutique peut se dessiner, par le choix successif de médicaments actifs. Le choix de la durée repose avant tout sur l'effet antifracturaire attendu.

Certaines options peuvent être guidées par les modalités de remboursement (souvent variables et remises à jour), ou par les **notions d'observance thérapeutique à long terme**, qu'il est indispensable de prendre en compte, de rémanence médicamenteuse et d'effets indésirables à long terme.

PHOSPHORE

■ Phosphore

PHOSPHONEUROS					
150 à 200 gttes/j (soit 1,2 à 1,6 mg de phosphore-élément) en fractionnant les prises	2800 gttes (fl. 120 mL) 10 gttes = 78,8 mg	4,32	II	65 %	0,00
PHOCYTAN					
Apport IV de phosphore principalement au cours des alimentations parentérales	1 fl. 100 mL 0,33 mmol/mL	HOP			
	10 amp. 10 mL 0,66 mmol/mL	36,84		65 %	3,68
	50 amp. 10 mL 0,66 mmol/mL	HOP			

■ PROPRIÉTÉS

Le phosphore par voie orale a pour objectif de faire diminuer la calciurie en formant dans l'intestin un complexe de phosphate tricalcique peu assimilable. Il est absorbé par le tube digestif et éliminé par le rein. La diminution de la résorption calcique entraîne une diminution parallèle de la calciurie et de la magnésurie.

L'action osseuse du phosphore est indirecte : la diminution de l'absorption calcique provoque une hyperparathyroïdie réactionnelle et une stimulation de l'activité ostéoblastique.

L'action hypocalcémiante n'est plus utilisée du fait du risque majeur de calcifications diffuses métastatiques.

■ INDICATIONS

Hypercalciurie idiopathique avec ou sans lithiase.

Diabète phosphaté et tubulopathies avec pertes de phosphore.

Traitement associé au cours des ostéoporoses ou de la corticothérapie au long cours, soit avec une calcithérapie (traitement alterné : **calcium** pendant 3 semaines puis **phosphore** pendant 10 j), soit administré en continu avec la **calcitonine**.

Apport phosphoré en nutrition parentérale (formes injectables).

■ CONTRE-INDICATIONS

Hyperkaliémie.

Hypocalcémie.

Insuffisance rénale chronique.

■ PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'administration de **phosphore** est rarement isolée. Elle implique une surveillance régulière du bilan phospho-calcique : calcémie, calciurie, phosphorémie, créatininémie.

■ EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents sont digestifs : intolérance digestive avec douleurs épigastriques, nausées, vomissements, diarrhée.

Précipitations calciques tissulaires (reins, muscles) en cas d'hypercalcémie et de doses dépassant 2 g/j.

■ INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médications susceptibles de ralentir ou bloquer l'absorption du produit : **sucrelphate**, **hydroxydes d'aluminium et de magnésium**, gels de phosphate d'alumine.

OSTÉOPOROSE (7)

Calcithérapie au long cours

Elle reste la médication de base, seule parfois, ou en association avec les médications envisagées ultérieurement.

Les apports alimentaires doivent être privilégiés ; ils peuvent être calculés (il existe des aides au calcul) et éventuellement corrigés, mais habituellement chez le sujet âgé et même chez le sujet jeune, ils atteignent rarement les valeurs conseillées de 1,2 g/j chez l'adulte. Rappelons que les laitages écrémés contiennent autant de calcium que les laitages non écrémés, et qu'il existe des eaux minérales plus riches en calcium (*Contrex, Hépar, Courmayeur*) dont l'aide peut être précieuse.

C'est pourquoi une **supplémentation médicamenteuse** est utile, ou indispensable avec d'autres médications ; elle se situe entre 500 mg et 1,2 g/j de calcium-élément.

► Contre-indications

Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique, néphrocalcinose.

► Précautions d'emploi

- Contrôle régulier de la calcémie, de la calciurie, en cas d'immobilisation prolongée, de traitement associé à base de **digitaux**, de **diurétiques thiazidiques**, de **vitamine D** à trop fortes doses, de **tétracyclines**.

- Prises décalées en cas d'association aux **biphosphonates**.

► Effets indésirables

- Le plus sérieux et le plus rare est l'hypercalcémie.
- Le plus fréquent et souvent le plus gênant est la constipation.
- Citons aussi la flatulence, les éructations et les nausées.

► Produits disponibles

Ils sont très nombreux et se présentent soit en comprimés à avaler ou à sucer, soit en poudre ou en sachets, soit en ampoules buvables, ce qui permet de **personnaliser la prescription**.

Beaucoup d'entre eux sont aussi commercialisés sous forme d'association calcium-

élément (500 à 600 mg) + **vitamine D3** (en général à la dose de 400 UI par unité ; attention, il existe aussi des formes avec seulement 200 UI), ce qui peut aussi faciliter les prises et améliorer l'observance thérapeutique.

On prescrit en général 1 cp. ou 1 sach. x 2/j, de l'un des produits.

Vitaminothérapie D

C'est un traitement complémentaire utile chez le sujet âgé, habituellement carencé. Deux modalités se présentent :

- soit une prescription quotidienne à la dose 800 UI/j de **vitamine D2** ou **D3**, ex : **STÉROGYL** 2 gtt/j, soit 800 UI/j, **DÉDROGYL** (sol. buv. de 25-OH vit. D3) : 4 gtt/j soit 800 UI. Il peut être plus simple lorsque l'on décide d'ajouter une vitaminothérapie D, d'utiliser une spécialité associant **calcium + vitamine D** (attention à la posologie de la vitamine D) ;

- soit, chez les sujets dont la carence a été objectivée par un dosage de la vitamine D (le taux recommandé est d'au moins 30 ng/mL ou 75 nmol/L), une **prescription séquentielle** jusqu'à normalisation (1 amp. toutes les 2 à 4 sem., selon la carence), qui nécessite une surveillance attentive pour éviter une hypercalcémie (rare), ex : **UVÉDOSE** 100 000 UI (**vitamine D3** ou **colécalciférol**) (amp. buv. 2 mL), **STÉROGYL 15A** (**vitamine D2** ou **ergocalciférol**) : sol. buv. à 600 000 UI/1,5 mL. Pour éviter des surdosages accidentels, liés à des coprescriptions de calcium associé à de la vitamine D3, il semble préférable d'éviter actuellement **STÉROGYL 15H**, 1 amp. inj. en IM x 1 à 2/an (cette médication restant pourtant toujours valable et moins coûteuse).

Biphosphonates

Les **biphosphonates** (ou **bisphosphonates**) représentent actuellement le traitement médicamenteux non hormonal qui semble le plus efficace et le mieux toléré, et qui est toujours prescrit en parallèle avec du **calcium** ; il a un effet antirésorptif osseux. Il est important de tenir compte de la rémanence osseuse prolongée du produit utilisé.

BIPHOSPHONATES (OSTÉOPOROSE) (1)**■ Alendronate monosodique**

FOSAMAX					
Traitement de l'ostéoporose postménopausique avérée : 10 mg/j	28 cp. 10 mg	30,86	I	65 %	1,10
Traitement de l'ostéoporose masculine 70 mg : traitement de l'ostéoporose postménopausique : 70 mg/j, 1 j/sem.	4 cp. 70 mg	16,91	I	65 %	4,23
	12 cp. 70 mg	47,74	I	65 %	3,98
FOSAVANCE					
Traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D : 1 cp./sem.	4 cp. 70 mg alendronate/70 µg vit. D3 colécalciférol (2 800 UI)	16,59	I	65 %	4,15
	4 cp. 70 mg alendronate/140 µg vit. D3 colécalciférol (5 600 UI)	16,59	I	65 %	4,15
	12 cp. 70 mg alendronate/70 µg vit. D3 colécalciférol (2 800 UI)	44,90	I	65 %	3,74
	12 cp. 70 mg alendronate/140 µg vit. D3 colécalciférol (5 600 UI)	44,90	I	65 %	3,74
ADROVANCE					
Idem FOSAVANCE	4 cp. 70 mg alendronate/70 µg vit. D3 colécalciférol (2 800 UI)	16,59	I	65 %	4,15
	4 cp. 70 mg alendronate/140 µg vit. D3 colécalciférol (5 600 UI)	16,59	I	65 %	4,15
	12 cp. 70 mg alendronate/70 µg vit. D3 colécalciférol (2 800 UI)	44,90	I	65 %	3,74
	12 cp. 70 mg alendronate/140 µg vit. D3 colécalciférol (5 600 UI)	44,90	I	65 %	3,74

D'autres biphosphonates sont en regard des maladies : Maladie de Paget et Hypercalcémie.

OSTÉOPOROSE (8)

Des précautions sont à prendre pour le traitement par **biphosphonates** :

- pour la voie orale, prise à jeun avec un grand verre d'eau (plate), en position assise, 1/2 h avant le petit déjeuner, et sans s'allonger dans cet intervalle pour éviter un reflux, ou à au moins de 2 h de toute prise d'aliments ou de boisson et au moins 30 min avant de se coucher. En cas de dysphagie, de douleur rétrosternale, le produit doit être arrêté ;

- il est contre-indiqué en cas de pathologie œsophagienne, d'hypocalcémie et d'insuffisance rénale sévère ;

- en cas d'association avec **calcium** ou **calcium + vitamine D** la prise doit se faire à distance du **biphosphonate** ;

- bien qu'une ostéonécrose de la mâchoire ait été rapportée chez des patients ostéoporotiques traités par **biphosphonates** par voie orale, cette complication grave reste exceptionnelle. Un examen dentaire ainsi que des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés, en particulier chez les patientes présentant des facteurs de risque associés (ex : cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, mauvaise hygiène buccale) ;

- la survenue de douleurs musculo-squelettiques en relation avec le traitement peut éventuellement conduire à son interruption. Aux cuisses, il est important de s'assurer de l'absence de fissure sous-trochantérienne, au besoin par une IRM ou une scintigraphie osseuse, avant la survenue éventuelle d'une fracture sous-trochantérienne dite atypique ; cette éventualité, rare, semble se produire plus souvent après 5 à 7 ans de traitement. On dispose dans le commerce de :

- **risédronate monosodique** : **ACTONEL** cp. dosés à 5, 35 et 75 mg ;

- **alendronate monosodique** : **FOSAMAX** cp. dosés à 10 et 70 mg ; **FOSAVANCE** 70/2 800 ou 5 600, **ADROVANCE** 70/2 800 ou 5 600 quand ils sont associés à de la vitamine D.

La durée de la prescription n'est pas encore clairement établie, et reste assujettie aux résultats d'essais contrôlés. Une durée d'au moins 4 ans peut être actuellement proposée ; au-delà, la décision de poursuivre reste une décision individuelle

prenant en compte l'évaluation du risque fracturaire et la durée de l'effet rémanent de chaque produit.

La prescription d'**ACTONEL** 5 mg et de **FOSAMAX** 10 mg est quotidienne : 1 cp./j ; la contrainte qu'elle représente, avec son risque de mauvaise observance à long terme, peut conduire à utiliser les autres dosages.

La prescription d'**ACTONEL** 35 mg et de **FOSAMAX** 70 mg est hebdomadaire : 1 cp./j x 1/sem.

La prescription d'**ACTONEL** 75 mg est mensuelle : la dose recommandée est de 1 cp. à 75 mg par voie orale, 2 j consécutifs/mois. L'**acide ibandronique (BONVIVA, cp. pell. à 150 mg : 1 cp./mois)**, dont l'intérêt réside dans la prise unique, mensuelle, n'est plus remboursé (l'efficacité sur les fractures du col du fémur n'a pas été établie).

Dans certains cas, on peut utiliser les **biphosphonates** par voie IV, à un rythme de prescription beaucoup plus espacé. On dispose de l'**acide zolédronique, ACLASTA** 5 mg ou **ZOMETA** 4 mg, sol. pour perfusion. Cette prescription a l'avantage d'être moins contraignante pour les patients (en favorisant une meilleure observance ; avec une administration à domicile). La prescription initiale est souvent faite à l'occasion d'une éventuelle hospitalisation pour fracture, en raison de leur effet antalgique immédiat. Il est recommandé d'attendre 15 j après une fracture de hanche opérée avant de la commencer.

Il existe un risque de survenue d'accidents aigus d'hypersensibilité, qui peuvent être prévenus par la prise de **paracétamol** pendant 72 h, et un risque de fibrillation atriale dont il faut tenir compte.

Pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, de l'ostéoporose masculine, et de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale, la dose recommandée est une perf. IV de 5 mg d'**ACLASTA** x 1/an.

La décision de poursuivre ce traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des bénéfices et des risques potentiels d'**ACLASTA**, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

BIPHOSPHONATES (OSTÉOPOROSE) (2)

■ Risédronate monosodique

ACTONEL					
5 mg : traitement de l'ostéoporose postménopausique, prévention de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes à risque élevé Prévention de la perte osseuse en cas de corticothérapie prolongée (> 3 mois) avec équivalent prednisone > 7,5 mg/j : 5 mg/j 35 mg : traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales, ou de l'ostéoporose avérée pour diminuer le risque de fracture de la hanche : 35 mg/j, 1 j/sem. 75 mg : 1 cp./j pdt 2 j consécutifs par mois à débiter toujours le même jour du mois	28 cp. pell. 5 mg	20,64	I	65 %	0,74
	4 cp. pell. 35 mg	24,24	I	65 %	6,06
	12 cp. pell. 35 mg	68,41	I	65 %	5,70
	2 cp. pell. 75 mg	25,99	I	65 %	12,99
	6 cp. pell. 75 mg	73,34	I	65 %	12,22
ACTONELCOMBI					
Traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D : 1 cp./sem. puis 1 sach./j les 6 j suivants Risédronate monosodique 35 mg (cp.) + calcium 1 000 mg + cholécalfcérol 880 UI (sach.)	4 cp./sach.	24,02	I	65 %	6,01
	12 cp./sach.	70,73	I	65 %	5,89

■ Ibandronate monosodique

BONVIVA					
Traitement de l'ostéoporose postménopausique chez la femme à risque augmenté de fractures : 1 cp. x 1/mois 1 inj. IV en 30 s tous les 3 mois	1 cp. 150 mg		I	NR	
	3 cp. 150 mg		I	NR	
	1 ser. prér. 3 mg/3 mL		I	NR	

OSTÉOPOROSE (9)**Ranélate de strontium**

Schématiquement, le **ranélate de strontium (PROTELOS)** augmente la formation osseuse et diminue la résorption osseuse et rééquilibre ainsi le métabolisme osseux en faveur de la formation. Indiqué chez les patient(e)s à risque élevé de fracture (AMM et remboursement variables), **PROTELOS** réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. Une évaluation individuelle de l'ensemble des risques pour chaque patient(e) est nécessaire. La durée optimale du traitement n'a pas été établie.

► Modalités d'administration

La dose quotidienne recommandée est de 1 sach. de 2 g de granulés en une seule prise par voie orale, et doit être administrée à distance des repas du fait de la diminution de l'absorption du **ranélate de strontium** par les aliments, le lait et ses produits dérivés. Étant donné sa lente absorption, **PROTELOS** doit être pris au moment du coucher et de préférence au moins 2 h après le dîner.

Les patientes doivent recevoir, en plus, du **calcium** et de la **vitamine D** si leurs apports alimentaires sont insuffisants.

► Précautions d'emploi et contre-indications

PROTELOS est contre-indiqué :

- chez les patient(e)s ayant des antécédents d'événements veineux thromboemboliques (EVT) et doit être utilisé avec précaution chez les patient(e)s à risque d'EVT ;
- les patient(e)s présentant des facteurs de risques cardiovasculaires non contrôlés (hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) ;
- en cas d'immobilisation temporaire ou permanente due par exemple à une convalescence post-chirurgicale ou à un alitement prolongé.

Des réactions cutanées mettant en jeu le pronostic vital, telles que des syndromes de Stevens-Johnson, des nécrolyses épidermiques toxiques (syndromes de Lyell) et des DRESS syndromes ont été rapportées sous **PROTELOS**.

BIPHOSPHONATES (OSTÉOPOROSE) (3) – PHARMACOLOGIE**PROPRIÉTÉS**

Inhibiteur de la résorption osseuse ostéoclastique.

INDICATIONS

Traitement de l'ostéoporose postménopausique.

Avec des libellés d'AMM un peu différents selon les produits, et susceptibles de variation.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients.

Hypocalcémie.

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

Maladies de l'œsophage qui ralentissent le transit œsophagien : sténose, achalasie.

Grossesse et allaitement : sans objet chez la femme ménopausée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les patients doivent bénéficier d'un apport suffisant en **calcium** et en **vitamine D**. Les troubles du métabolisme calcique (hypocalcémie, déficit en vitamine D) doivent être contrôlés avant de commencer le traitement.

Le mode d'administration des **biphosphonates** est important : les comprimés doivent être avalés entiers, sans être croqués, à distance d'aliments, en position assise ou debout, avec un grand verre d'eau plate faiblement minéralisée en calcium et en magnésium. Les patients ne doivent pas s'allonger au cours des 30 min qui suivent la prise d'un comprimé. Selon les produits, la prise peut avoir lieu :

- soit au moins 30 min avant la première prise alimentaire ou la première boisson (autre que de l'eau) de la journée ;

- soit à tout autre moment de la journée, à au moins 2 h de distance de toute prise d'aliments ou de boissons, et au moins 30 min avant d'aller se coucher.

Prévenir les patientes d'arrêter le **biphosphonate** et de consulter en cas de dysphagie, de déglutition douloureuse ou de douleur rétro-sternale.

Prudence chez les patientes ayant une affection gastro-intestinale haute évolutive, telle que : dysphagie, pathologie œsophagienne symptomatique, gastrite, duodénite ou ulcère, ainsi

que chez les malades prenant des **AINS** ou de l'**aspirine**.

En cas de fracture il est recommandé d'interrompre le traitement, jusqu'à complète consolidation.

EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont principalement de nature gastro-intestinale : douleurs abdominales ou gastriques, nausées, diarrhées, parfois constipation ; ces effets sont d'intensité légère à modérée, et leur incidence est liée à la dose. La survenue d'œsophagite, d'ulcérations œsophagiennes favorisée par la prise couchée et/ou avec une faible quantité d'eau est possible.

Des douleurs articulaires, osseuses et des crampes sont possibles. Des cas rares d'asthénie, de sensations vertigineuses, de céphalées, de réactions cutanées, voire d'asthme chez des sujets prédisposés, ont été rapportés.

Une hypocalcémie, en général asymptomatique, a parfois été observée.

Le risque de survenue d'une ostéonécrose de la mâchoire est beaucoup plus faible que lors de l'emploi des **biphosphonates** dans les ostéolyses malignes.

Biphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire

Un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés devra être pris en considération avant l'instauration d'un traitement par **biphosphonates** chez des patients présentant des facteurs de risque associés (par exemple : cancer, chimiothérapie, corticoïdes ou mauvaise hygiène buccale).

Au cours du traitement, ces patients devront éviter dans la mesure du possible toute intervention dentaire invasive.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les **biphosphonates** doivent être avalés à distance des **sels de calcium**, du **magnésium**, du **fer** ou de l'**aluminium**, ou de **topiques gastro-intestinaux, antiacides**, qui en diminuent l'absorption digestive.

L'association des **biphosphonates** avec des produits susceptibles d'entraîner des troubles de la minéralisation doit être évitée.

Les patientes doivent attendre au moins 1/2 h après la prise, avant de prendre tout autre médicament.

OSTÉOPOROSE (10)

Hormone parathyroïdienne

Le **tériparatide (FORSTEO)** est un « médicament d'exception », inhibiteur de la résorption osseuse. Son remboursement est assuré à 65 % dans l'ostéoporose avec au moins 2 fractures vertébrales chez la femme ménopausée, chez l'homme et dans l'ostéoporose cortisonique sur une durée maximale de 18 mois.

La posologie recommandée est de 20 µg x 1/j par injection SC dans la cuisse ou l'abdomen. Le produit se présente sous forme de cartouche de 2,4 mL (28 doses de 20 µg/80 µL) en stylo prérempli jetable, en boîte unitaire.

Les patientes doivent être formées pour appliquer les techniques d'injection appropriées ; elles doivent être supplémentées en **calcium** et **vitamine D** si leurs apports alimentaires sont insuffisants.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés chez les patients traités par **FORSTEO** sont : nausées, douleurs dans les membres, céphalées et sensations vertigineuses ; le risque d'hypercalcémie est très faible.

Les données disponibles permettent de recommander une durée maximale de traitement de 18 mois pour **FORSTEO**. Après interruption du traitement, les patientes peuvent être traitées par un **biphosphonate** pour continuer d'augmenter la densité minérale.

Dénosumab

Le **dénosumab (PROLIA)** est un anticorps monoclonal humain s'opposant à l'activation des ostéoclastes, présenté en seringue préremplie. La posologie recom-

mandée est de 60 mg en dose unique x 1/6 mois, par inj. SC dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras.

Il réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche. Il est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures (*en relais des biphosphonates pris au moins 3 mois consécutifs dans l'année précédant son instauration*), dans le traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures.

La vérification de la calcémie, et sa correction, est nécessaire avant l'instauration du traitement.

Parmi les effets indésirables citons : eczéma, flatulence et des cas peu fréquents de cellulite, de rares cas d'hypocalcémie, d'hypersensibilité et d'ostéonécrose de la mâchoire, et de rares cas de fracture fémorale atypique.

Suivi du traitement médicamenteux

Il est assuré par :

- la clinique (appréciation de la tolérance, évaluation des facteurs de risque de fracture) ;
- une DMO faite 2 à 3 ans après le début ou en fin de séquence, avec le même appareillage ;
- et, pour les traitements *per os* inhibant la résorption osseuse (**biphosphonates**, **raloxifène**, THM), lorsque c'est possible, le dosage d'un marqueur biologique de la résorption, le CTX sérique. Une valeur inférieure à celle de la femme ménopausée incite à revoir avec la patiente les conditions de prise du traitement.

STRONTIUM RANÉLATE (OSTÉOPOROSE)

■ Strontium ranélate

PROTELOS					
1 sach./j en une seule prise par voie orale au moment du coucher et de préférence au moins 2 h après le dîner	28 sach. 2 g		I	NR	

PROPRIÉTÉS

Augmente la formation osseuse, la réplication des précurseurs ostéoblastiques, la synthèse de collagène et diminue la résorption osseuse.

INDICATIONS

Traitement de l'ostéoporose à risque élevé de fracture chez la femme ménopausée et chez l'homme adulte, en absence d'autre alternative (contre-indication, intolérance).

Chez la femme ménopausée, le risque de fractures vertébrales et de la hanche est réduit.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité.

Événement veineux thromboembolique ou antécédent.

Immobilisation (convalescence post-chirurgicale, allitement prolongé).

Pathologie cardiaque ischémique, artériopathie, pathologie vasculaire cérébrale ou antécédent.

Hypertension artérielle non contrôlée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Suivi régulier des facteurs de risques cardiovasculaires (tous les 6 à 12 mois).

Déconseillé en cas d'insuffisance rénale sévère. Interférences avec les méthodes colorimé-

triques de dosage du calcium sanguin et urinaire.

EFFETS INDÉSIRABLES

Hypercholestérolémie.

Insomnie, céphalées, vertiges, troubles de la conscience, perte de mémoire, étourdissement, paresthésie, œdème.

Infarctus du myocarde, événement veineux thromboembolique.

Nausée, diarrhées, douleur abdominale, vomissement, constipation, hépatite.

Hypersensibilité cutanée incluant exceptionnellement les syndromes de Lyell ou Stevens-Johnson, eczéma.

Douleurs musculosquelettiques, augmentation de la créatine-kinase (CPK).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aliments, lait et produits dérivés, médicaments contenant du calcium : réduction de la biodisponibilité du **ranélate de strontium** d'environ 60 à 70 %. Intervalle à respecter avec le calcium : 2 h.

Tétracyclines, **quinolones** orales : complexation. Traitement par **ranélate de strontium** à suspendre.

Antiacides : diminution de l'absorption. Intervalle de 2 h à respecter si possible.

HORMONE PARATHYROÏDIENNE (OSTÉOPOROSE)

■ Tériparatide

FORSTEO					
20 µg/j en inj. SC Durée : 18 mois Supplémentation vitamino-calcique associée si apports insuffisants	1 stylo 3 mL 20 µg/80 µL	338,78	I	65 %	338,78

PROPRIÉTÉS

Parathormone de synthèse, favorise la formation osseuse en augmentant l'activité ostéoblastique au profit de l'activité ostéoclastique.

INDICATIONS

Traitement de l'ostéoporose postménopausique avérée des femmes présentant au moins 2 fractures vertébrales et selon la procédure des médicaments d'exception.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au tériparatide.
Hypercalcémie.
Maladie métabolique osseuse en dehors de l'ostéoporose primitive.
Hyperparathyroïdie, maladie de Paget.
Élévation inexpliquée des phosphatases alcalines.
Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).
Grossesse et allaitement : sans objet chez la femme ménopausée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Augmentation possible, transitoire, de la calcémie en début de traitement sans nécessité de surveillance.
Hypercalciurie avec risque de lithiase urinaire chez les patientes prédisposées (antécédent de lithiase urinaire).
Hypotension orthostatique parfois observée.
Association avec prudence des **digitaliques**.

EFFETS INDÉSIRABLES

Douleurs des membres musculo-squelettiques.
Affections hématologiques : anémie.
Hypercalcémie.
Asthénie, dépression.
Céphalées, vertiges, sciatique.
Palpitations, hypotension, dyspnée.
Nausées, vomissements, hernie hiatale, RGO.
Réaction au point d'injection.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'hypercalcémie peut prédisposer au surdosage en **digitaliques** imposant la surveillance de la calcémie chez les patients sous **digitaliques**.

ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-RANKL (OSTÉOPOROSE)

■ Dénosumab

PROLIA					
Voie SC 1 inj. tous les 6 mois	1 ser. prér. 60 mg/mL	188,58	I	65 %	188,58

PROPRIÉTÉS

Anticorps monoclonal (IgG2) humain qui cible le RANKL, ligand du récepteur RANK. Le **dénosumab** se lie de façon spécifique au RANKL avec une forte affinité, empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Le blocage de l'interaction RANK/RANKL inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes et diminue ainsi la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire.

INDICATIONS

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures. Ce médicament réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche.

CONTRE-INDICATIONS

Patientes de moins de 18 ans, grossesse, allaitement, hypersensibilité au produit. Hypocalcémie.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bilan bucco-dentaire avant le traitement
Supplémentation en **calcium et vitamine D**. Il est important pour toutes les patientes d'avoir un apport adéquat de calcium et de vitamine D.

EFFETS INDÉSIRABLES

Fréquents :
– troubles du système nerveux : sciatique ;
– troubles musculo-squelettiques : douleurs des membres ;
– diarrhées ;
– extraction dentaire ;
– dyspnée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune interaction médicamenteuse notable n'a été recensée.

D'après les études, il n'influera pas sur les médicaments métabolisés par le CYP3A4 et peut être administré de manière concomitante avec des **œstrogénothérapie substitutive orale** ou des **biphosphonates**.

OSTÉOMALACIE

L'ostéomalacie, maladie de l'adulte, se définit histologiquement par un défaut de la minéralisation du tissu ostéoïde. Chez l'enfant il y a en plus une anomalie de la maturation des cartilages de conjugaison et on parle de rachitisme.

Étiologie

Les ostéomalacies résultent :

- le plus souvent d'une carence d'absorption en **vitamine D** (malabsorption intestinale par maladie cœliaque de l'adulte surtout, par résection du grêle, par gastrectomie, etc.), ou d'une carence d'apport,
- parfois d'une carence en phosphore (nutrition parentérale, pertes tubulaires rénales),
- d'un déficit de la synthèse de la 1-25 (OH)₂ vit. D (au cours de certains traitements par **barbituriques** et **hydantoïnes**),
- ou d'une résistance à l'action de la 1-25 (OH)₂ vit. D3 (rachitisme décelé à l'âge adulte, très rare),
- ou d'un trouble local de la minéralisation (hypophosphatasie, intoxication par l'aluminium ou par le fluor, traitement par les **biphosphonates**),
- citons aussi l'ostéomalacie « tumorale » au cours de certaines tumeurs du tissu conjonctif, et de très rares cas de cancer de la prostate métastasé.

Le traitement n'est donc pas nécessairement univoque : il faut non seulement compenser la carence, mais aussi chaque fois que c'est possible agir sur sa cause.

Traitement

Vitaminothérapie D2 ou D3

La correction de la carence repose essentiellement sur la **vitamine D2 (ergocalciférol)** ou la **vitamine D3 (colécalciférol)**, jusqu'à disparition des douleurs et correction de l'hypocalcémie et de l'hypophosphorémie, et normalisation des phosphatases alcalines ; en réduisant la posologie en cas d'élévation de la calciurie, et en s'assurant de l'absence d'hypercalcémie.

On prescrira en début de traitement, le plus souvent des ampoules buvables contenant une dose importante de **vitamine D**, à un rythme adapté à chaque cas jusqu'à normalisation du taux sérique de la vitamine D :

- soit **ergocalciférol** : **STÉROGYL** 15 mg (600 000 UI/amp.), sous forme de **STÉROGYL 15A** (amp. buv.) ou, plus rarement actuellement, de **STÉROGYL 15H** (amp. buv. et injectable en IM) ;
- soit **colécalciférol (UVÉDOSE)**, en amp. buv. de 100 000 UI.

Après guérison, on prescrira :

- soit une forme en gouttes (moins dosée, donc quotidienne) par exemple 800 à 2 000 UI environ (2 à 5 gttes/j de **STÉROGYL**), ou plus selon l'importance de la carence, pour éviter les récives ;
- soit la forme en ampoules.

Autres formes de vitamine D

- **Calcifédiol, DÉDROGYL** (sol. buv. de 25-OH vit. D3) (1 gtte = 400 UI), lorsque l'ostéomalacie est secondaire à une affection hépatique ou à un traitement barbiturique ou anticonvulsivant : 4 à 10 gttes/j.
- **Calcitriol, ROCALTROL** (calcitriol ou 1,25 (OH)₂ vit. D3) (capsules dosées à 0,25 µg) en cas d'ostéomalacie vitamino-résistante : 2 à 4 caps./j.

Dans tous les cas avec la même surveillance qu'avec la vitaminothérapie D2 ou D3.

Cas particuliers

- Une calcithérapie est parfois nécessaire en cas de grande hypocalcémie, sous stricte surveillance biologique également.
- Un apport de phosphore est parfois nécessaire en cas d'hypophosphorémie (diabète phosphoré), par voie orale et en fractionnant les prises pour diminuer les troubles digestifs possibles.
- En cas de maladie cœliaque, un régime sans gluten est nécessaire.
- Dans les ostéomalacies tumorales, l'exérèse de la tumeur peut faire régresser l'ostéomalacie.

VITAMINE D (1)**■ Ergocalciférol (ou vitamine D2)**

STÉROGYL					
Ostéoporose : 2 gttes/j Ostéomalacie : 10 à 50 gttes/j au début du traitement, puis 2 à 5 gttes/j	1 fl. 20 mL (gtte = 0,01 mg ou 400 UI)	1,90		65 %	1,90
STÉROGYL 15A					
Ostéoporose : 1/2 à 1 amp./an Ostéomalacie : 1 amp./sem. ou 2 sem., jusqu'à guérison	1 amp. buv. (600 000 UI = 15 mg)	1,36	II	65 %	1,36
STÉROGYL 15H					
Ostéoporose : 1/2 à 1 amp./an Ostéomalacie : 1 amp./sem. ou 2 sem., jusqu'à guérison	1 amp. buv. ou inj. en IM (600 000 UI = 15 mg)	1,46	II	65 %	1,46

■ Colécalciférol (ou vitamine D3)

VITAMINE D3 BON					
Ostéoporose : 1/2 à 1 amp./an Ostéomalacie : 1 amp./sem. ou 2 sem., jusqu'à guérison	1 amp. buv. ou inj. en IM (200 000 UI = 5 mg)	1,39	II	65 %	1,39
ZYMAD					
Ostéoporose : 2 à 3 gttes/j Max 600 000 UI/an	1 fl. sol. buv. 10 mL (10 000 UI)	2,10	II	65 %	2,10
	1 amp. buv. 2 mL (80 000 UI)	1,27	II	65 %	1,27
	1 amp. buv. 2 mL (200 000 UI)	1,27	II	65 %	1,27
ADRIGYL					
Carence en vit. D Préventif : 2 à 6 gttes/j Curatif : 6 à 60 gttes/j Max 600 000 UI/an	1 fl. sol. buv. 10 mL	1,71	II	65 %	1,71
UVÉDOSE					
Carence en vit. D Préventif : 1 amp./3 mois Curatif : 1 à 2 amp./mois	1 amp. buv. 2 mL (100 000 UI)	1,26	II	65 %	1,26

VITAMINE D (2) – PHARMACOLOGIE

PROPRIÉTÉS

La **vitamine D** augmente l'absorption intestinale du **calcium** et des phosphates et favorise la minéralisation osseuse.

INDICATIONS

Traitement et/ou prophylaxie des états de carence en vitamine D (rachitisme, ostéomalacie).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants. Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse et **allaitement** : ne pas utiliser le **STÉROGYL 15A**.

Le **STÉROGYL 15** mg contient une dose très élevée en **vitamine D**. Pour éviter tout surdosage, ne pas administrer plus d'une fois/an et

éviter l'association à d'autres traitements contenant cette vitamine.

Surveiller la calciurie et la calcémie et arrêter les apports de **vitamine D** si la calcémie dépasse 105 mg/mL (2,62 mmol/L) ou si la calciurie dépasse 4 mg/kg/j chez l'adulte.

STÉROGYL 15A : tenir compte de la présence d'alcool dans ce médicament.

EFFETS INDÉSIRABLES

Liés au surdosage en **vitamine D** : hypercalcémie et hypercalciurie, avec nausées, vomissements, polydipsie, polyurie, constipation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Diurétiques thiazidiques : en raison du risque d'hypercalcémie, utiliser la posologie la plus faible recommandée et renforcer la surveillance de la calcémie.

Tenir compte de la présence d'alcool dans le **STÉROGYL 15A**.

VITAMINE D (3) – MÉTABOLITES (1)

■ Calcifédiol (ou 25-OH vitamine D3)

DÉDROGYL					
Ostéomalacie : 4 à 10 gttes/j	1 fl. 10 mL (1 gtte = 400 UI)	7,32	II	30 %	7,32

PROPRIÉTÉS

Métabolite de la vitamine D déjà hydroxylé en 25 et court-circuitant ainsi la phase hépatique de métabolisation de la vitamine D.

INDICATIONS

Ostéomalacie.

Traitement de la carence en vitamine D.

Prévention des troubles calciques de la corticothérapie et des **anticonvulsivants**.

Prévention de la carence en vitamine D dans l'insuffisance rénale (voir aussi Hypoparathyroïdie).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.

Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Grossesse : possible, ne pas dépasser 2 à 3 gttes/j.

Allaitement : possible ; tenir compte du passage dans le lait.

Surveiller la calciurie et la calcémie et arrêter les apports de **vitamine D** si la calcémie dépasse 105 mg/mL (2,62 mmol/L) ou si la calciurie dépasse 4 mg/kg/j chez l'adulte.

EFFETS INDÉSIRABLES

Liés au surdosage en **vitamine D** : hypercalcémie et hypercalciurie, avec nausées, vomissements, polydipsie, polyurie, constipation, etc.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Diurétiques thiazidiques : en raison du risque d'hypercalcémie, utiliser la posologie la plus faible recommandée et renforcer la surveillance de la calcémie.

VITAMINE D (4) – MÉTABOLITES (2)

■ **Alfacalcidol**

UN-ALFA					
Ostéomalacie, hypoparathyroïde :	30 caps. 0,25 µg	6,12	I	65 %	0,20
1 à 6 mg/kg/j	30 caps. 0,5 µg	10,12	I	65 %	0,34
Ostéomalacie rénale : 1 à 2 mg/j	30 caps. 1 µg	14,15	I	65 %	0,47
E. : 0,05 mg/g/j	10 fl. sol. inj. IV	HOP	I		
	1 µg/0,5 mL				
	1 fl. sol. buv. 2 µg/1 mL	8,38	I	65 %	8,38
	(10 mL)				
	10 fl. sol. inj. IV 2 µg/mL	HOP	I		

PROPRIÉTÉS

Précurseur de synthèse du métabolite actif de la vitamine D déjà hydroxylé en 1- α et court-circuitant ainsi la phase rénale de métabolisation de la vitamine D. Ses propriétés sont celles du 1-25(OH)₂ colécalciférol (**calcitriol**). Sa conversion est complète en 12 h et sa demi-vie d'élimination plasmatique de 24 h.

INDICATIONS

Ostéomalacie.

Traitement de la carence en vitamine D.

Prévention des troubles calciques de la corticothérapie et des **anticonvulsivants**.

Prévention de la carence en vitamine D dans

l'insuffisance rénale (voir aussi Hypoparathyroïdie).

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : possible, ne pas dépasser 2 à 3 gtt/j.

Allaitement : possible ; tenir compte du passage dans le lait.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Cf. **DÉDROGYL**.

EFFETS INDÉSIRABLES

Cf. **DÉDROGYL**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Cf. **DÉDROGYL**.

■ **Calcitriol (ou 1,25 (OH)₂ vitamine D3)**

ROCAITROL					
Ostéomalacie vitamino-résistante : 2 à 4 caps./j	30 caps. 0,25 µg	8,45	I	65 %	0,28

PROPRIÉTÉS

Métabolite actif naturel de la vitamine D. Au niveau de l'intestin, augmente l'absorption du calcium et du phosphore.

Au niveau de l'os, augmente la résorption ostéoclastique, conjointement à la parathormone, permettant la minéralisation du tissu osseux.

Au niveau du rein, augmente la réabsorption tubulaire du phosphore, et peut-être du calcium.

INDICATIONS

Ostéomalacies vitamino-résistantes (et rachitismes).

Ostéodystrophie rénale.

Hypoparathyroïdie.

Pseudo-hypoparathyroïdie.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et allaitement.

Lithase calcique avec hypercalciurie.

Hyperparathyroïdie primaire.

États connus d'hypersensibilité à la **vitamine D**. Hypercalcémies.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance régulière de la calcémie et de la phosphorémie, hebdomadaire en début de traitement ; et de la calciurie en l'absence d'insuffisance rénale.

Dosage mensuel de la créatinine, du magnésium, des phosphatases alcalines sériques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Risque d'hypercalcémie, d'hyperphosphorémie entraînant des précipitations calciques dans les tissus mous.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Cf. **DÉDROGYL**, plus :

- **magnésium**, risque d'hypermagnésémie ;
- **digoxine**, risque d'arythmie ;
- **colestyramine**, risque de diminution de l'absorption intestinale du **calcitriol**.

ÉPIPHYSITES – APOPHYSITES DE CROISSANCE

Maladie de Scheuermann

Cette affection, très fréquente à l'adolescence, touche surtout le garçon et s'installe habituellement sans douleur, et cesse d'évoluer, la croissance terminée.

On l'appelle aussi : ostéochondrose vertébrale de croissance, cyphose douloureuse de l'adolescent. Son diagnostic est radiologique : aspect feuilleté des plateaux vertébraux, hernies intraspongieuses ou rétro-marginales antérieures.

Certaines images doivent être connues pour ne pas orienter à tort vers d'autres diagnostics, source d'anxiété :

- aspect cunéiforme des vertèbres responsable de la cyphose dorsale, à distinguer d'un tassement vertébral traumatique ;
- image d'épiphyse libre (aux coins antérieurs de la vertèbre) à ne pas confondre avec une fracture ;
- pincement discal en regard d'une hernie intraspongieuse à distinguer d'une spondylodiscite.

À l'adolescence

Le traitement concerne les rares formes avec manifestations douloureuses, mais aussi les formes avec tendance à l'aggravation de la cyphose dorsale, et comporte des conseils d'hygiène du rachis :

- dormir sur un lit dur, la tête à plat, sans oreiller ;
- limiter le port de charges (cartables trop lourds) ;
- éviter les efforts physiques et les sports comportant une réception brutale sur le sol ;
- conseiller la natation, ainsi que le basket et le volley-ball (sports d'extension) ;
- prescrire parfois un repos en décubitus dorsal au milieu de la journée.

La *kinésithérapie* cherche à corriger les anomalies posturales : 1 seule série de 10 à 15 séances de rééducation avec correction de la tendance à la cyphose dorsale et renforcement de la musculature lombo-abdominale. Toutes ces prescriptions avec parfois quelques **antalgiques banals** ne seront guère prolongées plus de 6 à 9 mois, c'est-à-dire pendant la phase douloureuse.

Par la suite il conviendra cependant de ménager la colonne vertébrale.

Le port d'un corset ne se conçoit qu'en cas, rare, de cyphose pathologique s'aggravant avant la fin de la maturation osseuse.

À l'âge adulte

- Des lombalgies ou des dorsalgies peuvent se manifester lorsque des lésions d'arthrose secondaire se sont développées, mais les manifestations douloureuses surviennent en général chez des sujets anxieux, neurotoniques.
- Il est fondamental de s'assurer de la responsabilité réelle de ces lésions radiologiques, banales en elles-mêmes, dans le tableau clinique.

La *prescription* comporte, pendant la poussée douloureuse : le repos relatif, la prescription d'**antalgiques banals** à dose suffisante, **aspirine** : 2 g/j, **paracétamol** : 1,5 à 3 g/j, 10 à 15 séances de rééducation vertébrale avec renforcement de la musculature, correction de la tendance à la cyphose, associée à des massages, rarement un **anxiolytique**.

Maladie d'Osgood-Schlatter

Il s'agit d'une dystrophie de croissance de l'adolescent, un garçon en général, qui touche l'apophyse tibiale antérieure. Une affection voisine touche la pointe de la patella (maladie de Sinding-Larsen-Johansson).

Les formes douloureuses sont justiciables :
 – du repos relatif, réduisant la marche et les escaliers, supprimant la pratique des sauts ;
 – de l'application d'un **gel anti-inflammatoire** : **piroxicam (FELDÈNE)**, ou **diclofénac (FLECTOR)**, ou autre : 1 appl. matin et soir pendant plusieurs semaines, ou d'une cryothérapie ;
 – d'une éventuelle contention élastique adhésive ;
 – parfois d'un traitement médicamenteux classique : **antalgique** à dose suffisante, voire **AINS** en cure très brève, mais il faut proscrire les infiltrations de **corticoïdes** ;
 – chez les sportifs une rééducation spécialisée peut être utile.

TUMEURS OSSEUSES BÉNIGNES

Le traitement des tumeurs osseuses bénignes dépend de leurs modalités évolutives. Toute biopsie, tout traitement devraient être « planifiés », en milieu spécialisé pour les cas difficiles.

Diagnostic radiologique

On constate une zone radiotransparente, homogène, bien limitée, assez souvent bordée d'une zone de condensation.

- Lorsque la tumeur est très volumineuse, elle paraît dilater l'os intéressé qui reste en tout cas entouré dans une coque osseuse. Les tumeurs bénignes de ce type sont représentées par le kyste anévrysmal de l'os ou encore le kyste essentiel.
- Certaines tumeurs bénignes donnent un aspect radiologique différent : fortement radio-opaque. Elles sont constituées partiellement (comme l'ostéochondrome) ou entièrement de tissu osseux, comme l'ostéome ostéoïde.

Tumeurs asymptomatiques

Elles sont de découverte fortuite, à l'âge adulte, sur une radiographie demandée pour une autre raison :

- enchondromes des doigts ;
- lacune corticale métaphysaire bénigne (ou fibrome non ossifiant, ou cortical defect), qui peut régresser spontanément ;
- kyste solitaire vieilli ;
- exostose ostéogénique ossifiée.

Dans ces cas l'abstention est la règle si le diagnostic radio-clinique est certain.

Tumeurs symptomatiques

► Ostéome ostéoïde

Il est responsable d'une douleur nocturne ou de décubitus prolongé, calmée par l'aspirine, et qui a sur les radiographies un aspect en cocarde : condensé en périphérie, autour d'une zone claire dans laquelle on voit parfois le « nidus » qui caractérise la tumeur.

Son traitement consiste en l'exérèse de la lésion, soit chirurgicale, soit par abord au trocart dans certaines formes accessibles.

► Tumeurs « actives »

Elles ont tendance sur les clichés successifs à augmenter de taille ; bien qu'elles

puissent souffler la corticale osseuse, elles restent bien limitées. De trop gros volume, elles peuvent fragiliser l'os et devenir alors symptomatiques.

• Certaines sont de diagnostic facile par l'imagerie, du fait de leur localisation et de leur aspect, d'autres le sont moins et demandent une discussion en milieu spécialisé, avant d'envisager une biopsie ou un traitement.

• Parmi ces tumeurs qui peuvent devenir actives, citons : certains enchondromes, le fibrome chondromyxœïde, le kyste solitaire jeune, le kyste anévrysmal et la tumeur à cellules géantes.

► Tumeurs « agressives »

Elles ont un aspect ostéolytique et un contour mal délimité, elles augmentent rapidement de volume et vont franchir les barrières naturelles osseuses. Elles auront tendance à récidiver si le traitement n'en est pas radical.

Parmi ces tumeurs agressives ; certains kystes anévrysmaux, certaines tumeurs à cellules géantes, certains chondroblastomes et certains granulomes éosinophiles.

Traitement chirurgical

Il doit viser à éviter une récurrence, mais ne pas fragiliser l'os ou menacer une structure anatomique adjacente noble, en particulier chez l'enfant.

Tumeurs non « agressives »

Il peut s'agir de la résection d'une tumeur périphérique ou du curetage suivi de comblement pour les lésions centrales. Certains kystes solitaires jeunes ont pu bénéficier de l'injection intrakystique de corticoïdes.

Tumeurs « agressives »

Dans ces cas le curetage doit être complet, avec traitement des parois, suivi de comblement ; parfois une résection suivie de reconstruction osseuse s'avère nécessaire.

PATHOLOGIE MUSCULAIRE DU SPORTIF

Élongation musculaire

Elle se caractérise par une douleur soudaine au cours de l'effort, mais elle est modérée et permet habituellement la poursuite de l'activité à un rythme ralenti ; le muscle est contracturé, douloureux à la palpation, mais il n'y a pas d'ecchymose.

Traitement

- Refroidissement immédiat avec une vessie de glace ou une poche réfrigérée type **PHYSIOPACK** ou **COLDHOT**, si possible, puis discontinu.
- Repos strict pendant 3 j, puis relatif pendant 5 à 10 j, pour éviter un risque de rupture secondaire.
- Soins locaux avec application de chaleur locale et massages à partir du 3^e j.
- Parfois, au début, **antalgique** et/ou **AINS**. La reprise du sport ne se fera qu'au 15^e j environ, précédée de séances d'échauffement progressif et en évitant les accélérations brutales.

Déchirure musculaire

Elle s'accompagne d'une douleur plus violente, parfois syncopale, qui persiste au repos. L'impotence est majeure d'emblée. À la contracture et à la douleur élective à la pression s'associent une ecchymose, parfois une encoche palpable ou une tuméfaction nodulaire ; l'hématome a tendance à être déclive et peut s'extérioriser à distance.

Le traitement comporte :

- le repos complet,
 - le refroidissement immédiat comme pour l'élongation,
 - **antalgiques** et **AINS** et éventuellement **myorelaxants** pendant 2 sem. environ,
 - l'évacuation éventuelle d'un volumineux hématome (> 30 mL) par ponction sous échographie.
- Les massages et les injections locales de **corticoïdes** sont contre-indiqués au début, mais sont parfois envisagés secondairement pour faciliter la fonte d'un noyau fibreux cicatriciel.
- La reprise du sport sera très progressive, après 1 à 2 mois au moins d'interruption, et avec les mêmes précautions que pour l'élongation.

Rupture musculaire

Elle se traduit par une douleur violente et une impotence majeure ; la palpation d'une encoche si le sujet est vu très tôt et la rétraction du corps musculaire. L'échographie est très utile pour le bilan des lésions.

Les indications thérapeutiques dépendent du stade évolutif et du niveau sportif.

- Vue tôt, chez un sportif de haut niveau, la rupture doit être confiée au chirurgien, pour suture (bout à bout ou sur une aponeurose) après évacuation de l'hématome. Après 5 sem. d'immobilisation une rééducation sera entreprise ; l'interruption de l'activité sportive se chiffre en mois (4 à 8 mois).
- Vue tardivement, au stade de rétraction et de fibrose le résultat de la chirurgie est incertain. La rééducation, les **antalgiques** apportent une certaine aide.

Ostéome musculaire

Il s'agit de la complication tardive d'une fracture, ou chez le sportif (football) d'un arrachement de l'insertion ou d'une lésion du droit antérieur, ou bien d'une lésion musculaire négligée ou traitée par des massages intempestifs, qui relève d'un traitement **AINS** pour le « refroidir » et limiter le risque d'ossification.

L'exérèse ne se conçoit qu'en cas de gêne fonctionnelle importante et effectivement en rapport avec l'ostéome, dont la surveillance aura montré l'absence d'évolutivité.

Syndrome de loge

Il s'agit d'un syndrome ischémique, dû à l'augmentation de la pression à l'intérieur d'un compartiment inextensible comme la loge antéro-externe de la jambe.

Le traitement commence par une limitation de l'activité sportive et son adaptation aux besoins, mais peut être chirurgical : aponévrotomie de décompression, après confirmation du diagnostic par imagerie.

PUBALGIES, TENDINOPATHIE DES ADDUCTEURS

Symptomatologie

Le symptôme pubalgie concerne les douleurs de la région pubienne et celles des régions ilio- et ischio-pubiennes, survenant chez les sportifs.

D'origines très diverses, les pubalgies ne sont pas l'apanage exclusif des sportifs, en outre certaines affections préalables peuvent être révélées ou aggravées par le sport. Il faut donc :

- écarter ces affections :
 - coxopathie, dysplasie de hanche,
 - pathologie pariétale ou viscérale, abdominale, crurale ou inguino-scrotale,
 - affections rhumatismales : symphysite ou enthésopathie au cours d'une spondyloarthrite,
 - voire infection de la symphyse pubienne ;
- reconnaître et préciser le mécanisme de la pubalgie :
 - tendinopathie des adducteurs,
 - ostéo-arthropathie pubienne, micro-traumatique,
 - pathologie pariétale abdominale.

Traitement

Le traitement initial comporte :

- le repos, qui doit avoir une durée suffisante : 1 à 3 mois au moins ;

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (**AINS**) à dose efficace et prolongée, en l'absence de contre-indication ;
- éventuellement un traitement local, en fonction de chaque cas : physiothérapie, gel **AINS** en appl. x 2 à 3/j, infiltrations de **corticoïdes**.

Infiltrations locales de corticoïdes

Elles sont utiles quand il s'agit d'une tendinite d'insertion, et que le diagnostic ne fait pas de doute.

Elles sont contre-indiquées dans les ostéoarthropathies pubiennes et les formes nodulaires des tendinites.

Kinésithérapie

Elle est souvent utile :

- étirement progressif et assouplissement de la jonction ostéo-tendino-musculaire des adducteurs ;
- rééducation musculaire prolongée dans les formes pariéto-abdominales.

Chirurgie

C'est un geste exceptionnel, réservé aux lésions majeures pariétales ou à certaines tendinites chroniques, chez des sujets jeunes pratiquant le sport à un haut niveau.

HYPERCALCÉMIE

Évaluation de la gravité et du mécanisme

L'hypercalcémie est un symptôme biologique qui peut avoir des conséquences vitales et dont les causes sont multiples. Il faut donc parallèlement :

- apprécier la gravité de l'hypercalcémie : soit sur l'existence de signes cliniques « menaçants » (troubles de la conscience voire coma, soif, polyurie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, quelle que soit la valeur de la calcémie), soit devant une calcémie élevée : $> 3,25$ mmol/L ou > 130 mg/L, ou augmentant progressivement et rapidement, *a fortiori* avec insuffisance rénale. Dans ces formes menaçantes, le traitement symptomatique doit être appliqué d'extrême urgence, en milieu spécialisé. Ailleurs, et en particulier pour des calcémies $< 2,75$ mmol/L, il n'y a pas d'urgence thérapeutique. Certaines hypercalcémies bien tolérées (hyperparathyroïdie) peuvent se passer de traitement symptomatique en attendant le traitement étiologique ;
- rechercher le mécanisme et la cause de l'hypercalcémie : le plus fréquemment ostéolyse, surtout par métastase osseuse d'un cancer ostéolytique : sein (parfois lors de l'institution d'une hormonothérapie), poumon, rein, thyroïde, etc., ou myélome multiple ; assez souvent par hyperparathyroïdie primitive ; plus rarement, hyperthyroïdie, immobilisation prolongée, etc. Il n'est pas rare qu'une hypercalcémie modérée soit induite par une hyperparathyroïdie elle-même secondaire à une carence en vitamine D, dont la correction est alors nécessaire.

Certaines hypercalcémies sont liées à une augmentation de l'absorption intestinale du calcium : sarcoïdose et autres granulomatoses, intoxication par vitamine D.

Traitement

Hypercalcémie grave, menaçante

Dans ces formes, avec insuffisance rénale, le traitement urgent doit être appliqué de préférence en unité de soins intensifs. Il comporte, schématiquement :

- Réhydratation et équilibration électrolytique.
- Perfusion de furosémide (**LASILIX**).
- Voire une épuration extrarénale par hémodialyse ou dialyse péritonéale.
- Traitement anti-ostéoclastique, par **biphosphonates** par voie IV, avec surveillance quotidienne de la calcémie :
 - **biphosphonates**, avec prudence en cas d'insuffisance rénale, d'action retardée (1 à 3 j) mais prolongée (3 à 5 sem.). On dispose du **clodronate (CLASTOBAN)** : 300 mg/j, en perfusion de 2 h, pendant 2 à 5 j, du **pamidronate (OSTEPAM)** : 30 à 90 mg/j, en perfusion de 4 à 6 h pendant 1 à 3 j, ou de l'**acide zolédronique (ZOMETA)** surtout ;
 - en cas d'efficacité le relais par un **biphosphonate** par voie orale est à envisager.

Hypercalcémie élevée, sans signe clinique de gravité

- Le traitement doit commencer par une réhydratation avec correction des anomalies électrolytiques, ce qui peut déjà abaisser la calcémie. Puis on s'adresse aux médicaments hypocalcémiantes (**biphosphonates**) selon l'état de la fonction rénale, la tolérance des produits, le degré de tolérance de l'hypercalcémie et les possibilités de traitement étiologique.
- La corticothérapie, *per os* ou parentérale, peut être utilisée comme traitement adjuvant dans les hypercalcémies malignes du myélome, des lymphomes, ou dans le traitement des hypercalcémies liées à une augmentation de l'absorption intestinale du calcium : sarcoïdose, intoxication par la vitamine D.

BIPHOSPHONATES (HYPERCALCÉMIE) (1)**■ Pamidronate de sodium**

OSTEPAM					
Perf. IV unique (ou plusieurs perf. réparties sur 3-4 j) ; posologie à adapter à la calcémie < 3 mmol/L : 15-30 mg/cure 3-3,5 mmol/L : 30-60 mg/cure 3, 5-4 mmol/L : 60-90 mg/cure > 4 mmol/L : 90 mg/cure À répéter en l'absence d'amorce de réduction de la calcémie dans les 48 h suivant le début du traitement	4 fl. 1 mL 15 mg/mL	161,04	I	65 %	40,26
	1 fl. 2 mL 15 mg/mL	82,40	I	65 %	82,40
	1 fl. 4 mL 15 mg/mL	161,04	I	65 %	161,04
	1 fl. 6 mL 15 mg/mL	234,87	I	65 %	234,87

■ Clodronate disodique

CLASTOBAN					
300 mg/j en 1 perf. de 500 mL d'au moins 2 h jusqu'à normalisation de la calcémie sans dépasser 7 j de traitement Ostéolyse sans hypercalcémie : 1 600 mg/j (1 cp. x 2/j) Ostéolyse maligne avec hypercalcémie : 2 400 à 3 200 mg/j en plusieurs prises en relais de la forme IV	5 amp. 300 mg/5 mL	HOP	I		
	60 cp. 800 mg	222,73	I	65 %	3,71

■ Ibandronate de sodium

BONDRONAT					
Perf. IV unique de 4 mg dans 500 mL de NaCl 9 ‰ si calcémie > 3 mmol/L	1 fl. 2 mg/2 mL	HOP	I		
	1 fl. 6 mg/6 mL	286,40	I	65 %	286,40

■ Acide zolédronique

ZOMETA					
Perf. IV unique de 4 mg administrée en 15 min	1 inj. 4 mg/100 mL	224,70	I	65 %	224,70

D'autres biphosphonates sont en regard des maladies : Ostéoporose et Maladie de Paget.

MÉTASTASES OSSEUSES DES CANCERS (1)

Recherche du cancer primitif

Elle est indispensable car elle peut orienter le choix du traitement. Elle ne doit pas faire retarder le traitement des métastases lorsque le cancer n'est pas connu ou qu'il n'est pas découvert d'emblée par la palpation des seins (métastases ostéolytiques ou condensantes ou mixtes), par le toucher rectal (métastases condensantes plus souvent qu'ostéolytiques des cancers de la prostate) ou par la radiographie des poumons (métastases ostéolytiques). L'exploration rénale et thyroïdienne se fera ensuite.

Découverte des métastases osseuses

Elle ne doit pas faire écarter systématiquement la cure du cancer primitif lorsqu'elle est possible, tout particulièrement si la

métastase est unique et elle-même accessible à un traitement local.

Le bilan d'extension du cancer, et du retentissement des métastases osseuses doit être fait rapidement :

- scintigraphie osseuse à la recherche de localisations multiples ;
- complétée par des radiographies, un scanner ou une IRM en cas de localisations menaçantes par leur siège ;
- bilan biologique avec marqueurs tumoraux chaque fois que possible.

Trois cancers seront particulièrement recherchés en raison de leur fréquente hormono-dépendance : sein, prostate, thyroïde. Nous renvoyons le lecteur aux chapitres de cancérologie les concernant.

Mais dans tous les cas certaines mesures communes peuvent s'imposer, que nous envisagerons ci-après.

BIPHOSPHONATES (HYPERCALCÉMIE) (2) – PHARMACOLOGIE**PROPRIÉTÉS**

Les **biphosphonates** sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse ostéoclastique. En inhibant l'activité des ostéoclastes, ils semblent retarder ou prévenir les complications cliniques du myélome et des métastases osseuses (fractures, tassements vertébraux, etc.) et normalisent une hypercalcémie maligne.

INDICATIONS

Forme IV : hypercalcémie maligne.

Forme orale : relais de la forme IV ; traitement palliatif des ostéolyses malignes sans ou avec hypercalcémie.

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse et allaitement : passage placentaire et dans le lait ; à éviter sauf mise en jeu du pronostic vital.

Ne pas administrer chez l'enfant.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Nécessité d'une bonne hydratation avant de débiter le traitement.
- Voie orale : fractionner la dose en plusieurs prises ; administrer en dehors des repas.
- Réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale.
- De très rares cas d'ostéonécrose (principalement de la mâchoire) ont été rapportés chez les patients traités par des **biphosphonates**.

Biphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire

Un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés devra être pris en considération avant l'instauration d'un traitement par **biphosphonates** chez des patients présentant des facteurs de risque associés (par exemple : cancer, chimiothérapie, corticoïdes ou mauvaise hygiène buccale).

Au cours du traitement, ces patients devront éviter dans la mesure du possible toute intervention dentaire invasive.

EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont généralement modérés et transitoires :

- généraux : fièvre transitoire ; syndrome pseudo-grippal, céphalées ;
- réaction au point d'injection : prurit, érythème, phlébite, induration ;
- douleurs osseuses transitoires, myalgies, arthralgies, douleurs diffuses, crampes musculaires ; hypocalcémie symptomatique ou non, hypophosphatémie ;
- nausées, vomissements, anorexie, diarrhée, constipation, douleurs abdominales ;
- conjonctivite, etc. Un antécédent d'uvéite peut constituer une contre-indication ;
- anémie, leucopénie, thrombopénie transitoires ;
- troubles tensionnels, insuffisance cardiaque congestive par surcharge hydrique ;
- dyskaliémie, perturbation transitoire de la fonction hépatique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Administrer les **antiacides** à distance des **biphosphonates** (2 h).

Diminution de l'absorption des **biphosphonates** en cas de prise concomitante de **sels de fer**, d'aluminium (ou de calcium !).

MÉTASTASES OSSEUSES DES CANCERS (2)

Traitements complémentaires

Quelle que soit l'origine des métastases, le traitement à visée spécifique peut être complété par les traitements suivants :

- La radiothérapie locale osseuse :
 - soit conventionnelle, sur une métastase osseuse unique, non accessible à une exérèse chirurgicale ;
 - soit « flash antalgique » souvent très utile et bien toléré.
- La chirurgie :
 - à titre palliatif antalgique, voire curateur en cas de métastase unique accessible ;
 - enclouage d'une métastase diaphysaire douloureuse et exposée à une fracture pathologique ;
 - mise en place d'une prothèse : métastase cervico-céphalique du fémur ;
 - injection radioguidée de ciment dans une vertèbre douloureuse ;
 - laminectomie en cas de menace ou d'installation d'une paraplégie.
- Un traitement médicamenteux antalgique :
 - faisant appel à des **antalgiques** puissants éventuellement morphiniques ;
 - et prescrits de façon continue pour couvrir le nycthémère, dans les cas graves.
- Une médication antiostéoclastique : les **biphosphonates**, grâce à leur action directe sur les ostéoclastes et à l'inhibition de certains facteurs de croissance, diminuent le risque d'atteinte osseuse et ont un effet antalgique notable.

Il en est ainsi pour les métastases osseuses du cancer du sein avec le **clodronate** pour la voie orale, et le **pamidronate** ou le **zoledronate** pour la voie IV.

Dans le cancer de la prostate, le **zoledronate** a montré une efficacité significative. Leur prescription prolongée, sous surveillance de la calcémie et de la fonction rénale, doit aussi tenir compte du risque, plus important sur ce terrain, de survenue d'une ostéonécrose de la mâchoire (cf. Biphosphonates [hypercalcémie] – pharmacologie).

On peut utiliser :

- **acide pamidronique (OSTEPAM)**, en perf. IV ;
- **acide zoledronique (ZOMETA)**, en perf. IV.
- La corticothérapie : **prednisone (CORTANCYL)** : à forte dose, 20 à 60 mg/j, soit 1 à 3 cp. à 20 mg/j, peut avoir un effet antalgique pendant un certain temps.
- Le **dénosumab (XGEVA 120 mg sol. inj. 1 fl. 1,7 mL)** fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Si l'ensemble de ces méthodes n'aboutit qu'exceptionnellement à la guérison, les rémissions sont néanmoins fréquentes, quelquefois durables, et souvent de qualité satisfaisante pour permettre un confort de vie suffisant, qui doit être l'un des objectifs essentiels du médecin.

CANCER DE LA PROSTATE (1)

Dépistage [1]

L'étude ERSPC (*European Randomized Study of screening for Prostate Cancer*) confirme la réduction de mortalité de 21 % en cas de dépistage systématique du cancer de la prostate par le PSA par rapport l'absence de dépistage, chez des hommes européens âgés de 55 à 69 ans, suivis pendant au moins 11 années. Cette baisse de mortalité atteint 29 % pour les hommes ayant effectivement réalisé le dépistage. Dans cette étude, après ce suivi de 11 ans, pour éviter un décès par cancer de la prostate, 1 055 hommes doivent être dépistés et 37 doivent être traités. Cette analyse après 2 années de suivi supplémentaires confirme que le dépistage par PSA diminue de façon importante la mortalité par cancer de la prostate.

Les résultats de cette étude sont très favorables au dépistage, même si certaines limites méthodologiques ne permettent pas encore aujourd'hui de se prononcer définitivement en faveur du dépistage systématique ou dépistage de masse : le dépistage par décision individuelle reste donc recommandé par l'AFU (Association française d'urologie) et, en pratique, utilisé

par plus de 2 hommes sur 3 en France. Ce dépistage implique une information claire du patient portant sur le cancer de la prostate, ses risques d'évolution, son dépistage et sa prise en charge, d'où l'importance de campagnes d'information largement diffusées vers le grand public et les professionnels de santé.

L'AFU rappelle l'importance de la discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire, de chaque cas de cancer de prostate diagnostiqué, qui doit prendre en compte l'âge, l'agressivité (grade), le nombre et la longueur de biopsies envahies, la vélocité du PSA, etc. La surveillance active doit être systématiquement évaluée comme les autres modalités de traitement. La stratégie thérapeutique doit ensuite être discutée avec le patient.

À l'issue de l'analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009 et au vu des travaux récents parus en France, l'HAS a considéré qu'aucun élément scientifique nouveau n'est de nature à justifier la réévaluation de l'opportunité de la mise en place d'un programme de dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage du PSA.

ANTIANDROGÈNES (1)**■ Nilutamide**

ANANDRON					
300 mg/j pendant 4 sem. puis 150 mg/j	90 cp. 50 mg	135,07	I	100 %	1,50
	30 cp. 150 mg	126,11	I	100 %	4,20

■ Flutamide

FLUTAMIDE					
1 cp. x 3/j	30 cp. 250 mg	27,45	I	100 %	0,92

■ Bicalutamide

CASODEX					
1 cp./j en continu	30 cp. 50 mg	54,20	I	100 %	1,81
ORMANDYL					
Idem CASODEX	30 cp. 50 mg	54,20	I	100 %	1,81

■ Cyprotérone

ANDROCUR					
4 à 6 cp. /j	20 cp. 50 mg	11,28	I	65 %	0,56
2 à 3 cp. /j	60 cp. 100 mg	81,15	I	100 %	1,35

■ Enzalutamide

XTANDI					
160 mg (4 caps.) en 1 prise/j	112 caps. 40 mg	2 960,38	I	100 %	26,43

CANCER DE LA PROSTATE (2)

Cancer localisé [2]

Score de Gleason

Le score de Gleason correspond au grade de la tumeur.

L'anatomopathologie évalue la différenciation des glandes tumorales selon un score allant de 1 (très différencié) à 5 (très indifférencié).

Sur les biopsies de prostate, le score de Gleason correspond à la somme du contingent le plus représenté suivi du contingent au grade le plus élevé (addition des 2 grades). En revanche, sur une pièce de prostatectomie, le score de Gleason correspond à la somme des deux contingents les plus représentés par ordre décroissant, éventuellement accompagnés d'une indication particulière s'il existe un contingent de tumeurs de haut grade représentant plus de 5 % de la glande.

Ainsi, il varie de 2 à 10 et est exprimé de la façon suivante (le 1^{er} chiffre correspondant au score du contingent le plus représenté) : 7 (4+3), 7 (3+4), 8 (4+4), etc.

Cependant, l'ISUP (*International Society of Urological Pathology*) avait redéfini le score de Gleason en 2005 en le cotant de 3 à 5, mais en maintenant la notion de l'existence de plusieurs contingents tumoraux. Aussi, le score de Gleason 6 (3+3) doit désormais être noté 6 (3-3).

Confiné à la prostate (stades T1 ou T2, N0, M0). Souvent décelé sur des copeaux de résection d'adénome de prostate, ou après biopsies prostatiques effectuées pour PSA élevé.

On distingue 3 groupes à risque :

- risque élevé (ou haut risque) : PSA > 20 ng/mL ou score de Gleason > 7 (8, 9 ou 10) ou stade clinique T2c ;
- risque intermédiaire : PSA entre 10 et 20 ng/mL, ou score de Gleason 7, ou stade clinique T2b ;

- risque faible : PSA < 10 ng/mL, score de Gleason < 7 et stade clinique T1 ou T2a.

Surveillance – abstention

Raisonné et licite si l'espérance de vie est inférieure à 10 ans, pour des cancers à bas risque. Un traitement médical le plus souvent général (hormonothérapie) pourra être secondairement proposé en cas de signes d'évolutivité clinique

Surveillance active

Lorsque l'espérance de vie est supérieure à 10 ans mais que le cancer est de faible risque, il est légitime de proposer une surveillance active permettant de différer un éventuel traitement curatif (et donc de différer la survenue d'effets secondaires) mais surtout de se donner le temps de l'évaluation de la progression afin de distinguer les cancers à risque évolutif des cancers strictement indolents. À ce jour, la surveillance active est possible pour les patients de risque très faible (PSA < 10 ng/mL, 1 ou 2 biopsies positives avec un total maximum de 3 mm de cancer de grade 3 uniquement).

Traitement curatif

Prostatectomie totale ou radiothérapie à dose curative justifiées si l'espérance de vie est > 10 ans. Les 2 traitements ont *a priori* une efficacité comparable avec un avantage pour la chirurgie en survie sans progression après 12 ans.

La curiethérapie est une option valable pour les petits cancers (moins de 20 mm sur les biopsies) à bas risque uniquement au sein de prostates d'un volume total inférieur à 50 mL et sans contingent de grade > 3.

ANTIANDROGÈNES (2) – PHARMACOLOGIE**PROPRIÉTÉS**

Antiandrogène non stéroïdien bloquant les récepteurs des androgènes ou la liaison androgène-récepteur, sans autre activité hormonale.

INDICATIONS

Cancer de la prostate, en prescription simultanée avec une castration chirurgicale ou médicale par **agonistes de la LH-RH** ou en continu pour un blocage androgénique total. Au premier mois de la castration chimique la prescription est destinée à éviter le *flare up* et doit être débutée quelques jours avant.

L'**enzalutamide** est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ayant progressé après au moins une chimiothérapie préalable contenant du **docétaxel** et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique disponible appropriée.

CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance hépatique.

Nilutamide : insuffisance respiratoire (risque de pneumopathie interstitielle).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveiller les transaminases, l'état respiratoire, la vision. Interrompre le traitement en cas d'élévation des transaminases, de dyspnée, de troubles de l'accommodation et de la vision des couleurs.

Pour l'**enzalutamide**, une surveillance cardiovasculaire et neurologique est recommandée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Troubles de l'érection.

Bouffées de chaleur.

Troubles de l'accommodation à l'obscurité et de la vision des couleurs.

Effet antabuse et hépatite.

Troubles digestifs, nausées, vomissements, diarrhée.

Aplasie médullaire.

Pour le **flutamide** il faut noter la possibilité de méthémoglobinémies et de photosensibilisation.

Pour l'**enzalutamide**, il faut également noter des troubles neurologiques (céphalées, troubles de mémoire ou cognitifs) et un risque d'hypertension artérielle.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le **nilutamide** peut perturber le métabolisme des **antivitamines K**, **phénytoïne**, **propranolol**, **chlordiazépoxyle**, **diazépam** et **théophylline**.

En cas de traitement anticoagulant : contrôler l'INR et réduire si nécessaire la posologie des **AVK**.

L'**enzalutamide** est métabolisé par le CYP 2C8 : il convient donc d'éviter une association avec un inducteur (**rifampicine**) ou un inhibiteur (**gemfibrozil**) de ce CYP. C'est par ailleurs un inducteur puissant du CYP3A4, d'où une interaction importante avec certaines molécules : **praziquantel**, **télaprévir**, **voriconazole**, **inhibiteurs de protéases** boostés par **ritonavir** sont contre-indiqués.

CANCER DE LA PROSTATE (3)**► Prostatectomie totale (ou « radicale »)****Technique**

La lymphadénectomie étendue (ilio-obturatrice, et iliaque) bilatérale doit être réalisée pour les cancers à haut risque. Elle peut être discutée pour les cancers à risque intermédiaire, et bien sûr si le bilan d'imagerie (TDM, IRM ou PET-scan à la choline) montre des adénopathies suspectes.

La chirurgie, réalisée par voie ouverte ou laparoscopique, avec ou sans assistance robotisée, consiste en une ablation de la prostate, des vésicules séminales et des ampoules déférentielles. La préservation des bandelettes neurovasculaires où cheminent les nerfs érecteurs est possible si la tumeur est petite et intracapsulaire.

Complications

- Les troubles de l'érection sont fréquents (80 % des cas) mais les résultats sont significativement améliorés après conservation bilatérale des nerfs érecteurs (40 % de dysfonction érectile).
- L'incontinence permanente est rare (< 5 %) mais l'incontinence d'effort est fréquente (20 %, augmente avec l'âge). Elle reste rare chez le sujet jeune avec une maladie strictement intracapsulaire
- La sténose de l'anastomose uréthro-vésicale est rare.

Après prostatectomie totale, le taux de PSA à 6 sem. doit être indétectable.

► Radiothérapie externe

- Environ 76 Gy délivrés en fractionné (5 séances/sem. pendant 8 sem.). Les techniques en escalade de dose avec modulation d'intensité (IMRT) sont de plus en plus utilisées permettant de monter la dose totale à 80 Gy voire plus et en limitant les effets abscopaux. Une stratégie hypofractionnée peut également être proposée.

- Les complications sont l'asthénie (marquée et fréquente), les troubles de l'érection (50 %), l'incontinence (1 à 5 %), les cystites, rectites ou iléites radiques, et les sténoses urétrales, plus rarement urétérales.

La chute des PSA est très progressive, s'étalant parfois sur 1 à 2 ans. Le PSA n'est qu'exceptionnellement indétectable. La guérison est définie par un PSA stable à son niveau le plus bas.

Pour les cancers de prostate à haut risque ou localement avancés, la radiothérapie doit être associée à un traitement hormonal pendant une durée de 1 à 3 ans.

Pour les cancers à risque intermédiaire, on propose d'associer à la radiothérapie un traitement hormonal pendant 6 mois. Le bénéfice en survie spécifique doit être mis en balance avec le risque cardiovasculaire mais aussi avec l'impact du traitement hormonal sur la qualité de vie et la sexualité du patient.

Une méta-analyse récente tend à montrer, après un suivi de 15 ans, une survie inférieure chez les patients irradiés versus opérés ; la chirurgie bénéficie d'autant plus aux patients jeunes, avec des cancers à risque intermédiaire ou élevé.

► Curiethérapie

- Implantation percutanée sous contrôle échographique et endoscopique de grains d'iode 125.
- Nécessite une hospitalisation de 24 h.
- Les complications sont comparables à la radiothérapie externe mais les troubles de l'érection et les troubles de la continence sont plus rares. En revanche, la pollakiurie et la dysurie sont des complications fréquentes ; la curiethérapie n'est donc pas proposée en cas d'adénome prostatique associé ou en cas de troubles urinaires du bas appareil.

AGONISTES DE LA LH-RH (1)**■ Triptoréline**

DÉCAPEPTYL					
0,1 mg pendant 7 j puis relais par la forme LP	7 amp. inj. SC 1 mL = 0,1 mg + 7 fl. pdre	39,89	I	100 %	5,70
DÉCAPEPTYL LP					
1 IM/4 sem.	1 inj. 3 mg	123,23	I	65 %	123,23
1 IM/3 mois	1 inj. 11,25 mg	347,71	I	65 %	347,71
1 IM/6 mois	1 inj. 22,5 mg	665,40	I	100 %	665,40
GONAPEPTYL					
1 IM ou SC/4 sem.	1 inj. 3,75 mg	119,38	I	65 %	119,38
SALVACYL LP					
1 IM/12 sem.	1 inj. 11,25 mg	384,61	I	100 %	384,61

■ Leuproréline

ELIGARD					
1 SC/mois	1 ser. pdre + ser. solv. 7,5 mg	121,81	I	100 %	121,81
1 SC/3 mois	1 ser. pdre + ser. solv. 22,5 mg	336,74	I	100 %	336,74
1 SC/6 mois	1 ser. pdre + ser. solv. 45 mg	645,17	I	100 %	645,17
ENANTONE LP					
1 IM/4 sem.	1 fl. pdre + solv. + ser. + aig. 3,75 mg	125,73	I	65 %	125,73
1 IM/12 sem.	1 fl. pdre + solv. + ser. + aig. 11,25 mg	347,71	I	65 %	347,71
1 SC/26 sem. (6 mois)	1 fl. pdre + solv. + ser. 30 mg	665,40	I	100 %	665,40

■ Buséreléline

SUPREFACT					
Forme nasale pour traitement d'entretien : 2 pulv. x 3/j (600 µg/j) En moyenne, traitement d'induction de 7 j à raison de 500 µg en SC, x 3/j puis x 2/j pulvérisations nasales	1 fl. sol. nasale : 100 µg/pulv. (1 mg/mL) 2 fl. 6 mL (mg/mL)	 38,34	I I	NR 100 %	 19,17
BIGONIST					
1 implant à placer dans la paroi abdominale toutes les 8 sem.	1 implant SC 6,3 mg + ser.	282,46	I	100 %	282,46

CANCER DE LA PROSTATE (4)

Cancer métastatique [2]

Grâce à l'hormonodépendance du cancer prostatique (80 %) un traitement palliatif par castration est très efficace. Il peut être mis en œuvre dès le diagnostic porté ou dès l'apparition des symptômes cliniques. Le traitement du cancer de prostate métastatique repose sur le traitement hormonal seul ou en association avec la chimiothérapie.

Traitement hormonal de 1^{re} intention (stade hormonosensible)

► Castration chirurgicale

Pulpectomie ou orchidectomie bilatérale : c'est le traitement le plus simple et le moins coûteux.

► Castration chimique ou médicamenteuse par analogues de la LH-RH

En cas de refus du patient ou de contre-indications à la chirurgie, on propose un traitement par analogues de la LH-RH, c'est-à-dire par des **agonistes** ou **antagonistes** permettant l'inhibition de l'axe LH. Pour les **analogues de la LH-RH** (**ENANTONE LP**, **ZOLADEX**, **DÉCAPEPTYL LP**, **ELIGARD**), la posologie est, selon les formes, d'une seule injection trimestrielle ou semestrielle. Le traitement est poursuivi à vie avec éventuellement des périodes d'interruption selon la tolérance clinique (on parle alors de traitement séquentiel). Durant le 1^{er} mois l'association d'un **antiandrogène** périphérique est nécessaire pour éviter une poussée évolutive du cancer liée à l'élévation de testostérone due à l'augmentation temporaire de l'activité hypophysaire (effet *flare up*). Il n'est indiqué qu'en cas de métastases osseuses rachidiennes ou de risque fracturaire métastatique.

Cette association est inutile si le traitement choisi est un **antagoniste de la LH-RH**

(dégarélix, **FIRMAGON**) puisqu'il n'existe alors pas d'effet *flare-up*. Le schéma thérapeutique est dans ce cas mensuel.

Le blocage complet par un **agoniste de la LH-RH** et un **antiandrogène** périphérique, le plus souvent non stéroïdien, n'est plus très utilisé, en l'absence de bénéfice sur le traitement par **agoniste** seul. En revanche, en cas de progression (cancer hormonorésistant), l'adjonction de l'**antiandrogène** périphérique ou d'**œstrogènes** peut retarder la progression biologique.

► Antiandrogènes stéroïdiens (en association avec les analogues de la LH-RH)

L'**acétate de cyprotérone** (**ANDROCUR**) : 4 à 6 cp./j a une double action :

- essentiellement périphérique en empêchant l'action des androgènes sur les organes cibles, dont la prostate ;
- antagonadotrope.

► Antiandrogènes non stéroïdiens

Ces médicaments : **ANANDRON**, **flutamide**, **CASODEX** sont moins efficaces en monothérapie et prescrits en complément des **agonistes**.

► Œstrogènes

On utilisait **DISTILBÈNE**. Son emploi est maintenant peu courant, du fait de ses nombreux effets indésirables surtout cardiovasculaires.

► Surveillance

Elle repose principalement sur le toucher rectal, le taux de PSA, la testostéronémie (dosée à 3 mois : pour vérifier la compliance au traitement), la surveillance de la progression radiologique des métastases et celle des complications médicales de la castration (ostéopénie et toxicité cardiovasculaire).

En cas d'ostéopénie (ostéodensitométrie), un traitement spécifique par **dénosumab** est proposé associé à une supplémentation calcique.

AGONISTES DE LA LH-RH (2)

■ Goséreléline

ZOLADEX					
1 implant toutes les 4 sem.	1 ser. 3,6 mg	121,77	I	100 %	121,77
1 implant toutes les 12 sem.	1 ser. 10,8 mg	336,62	I	100 %	336,62

PROPRIÉTÉS

Les **agonistes de la LH-RH** sont des décapeptides de synthèse qui provoquent l'arrêt de la sécrétion de LH hypophysaire. Ils se fixent en effet sur les récepteurs de la LH-RH et empêchent l'action de cette hormone. Ils suppriment ainsi la fonction testiculaire et entraînent une réduction des taux de la testostérone sérique équivalents à ceux d'une castration.

Lors de l'instauration du traitement, il existe une stimulation initiale du taux de LH (effet *flare up*) qui provoque une élévation transitoire de la testostérone et un risque de poussée évolutive d'un cancer. Il convient à ce stade d'associer un **antiandrogène** périphérique, pendant 1 mois environ.

INDICATIONS

Cancer de prostate métastaté.

Cancer de prostate extracapsulaire et cancer localisé évolutif non justiciable d'un traitement curatif.

Cancer de prostate localisé à risque intermédiaire ou élevé, en association avec la radiothérapie.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux composants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Vérification de l'effet biologique et du PSA tous les 6 mois (et de la testostéronémie en cas de doute sur l'observance).

EFFETS INDÉSIRABLES

Poussée évolutive lors du début du traitement évitée par l'adjonction systématique d'**antiandrogènes** périphériques.

Manifestations de la castration : bouffées de chaleur, troubles de l'érection, gynécomastie.

Rarement : fièvre, nausées, vomissements, constipation ou diarrhée, arthralgies.

Manifestations cardiovasculaires : hypertension artérielle, tachycardie, palpitations.

Troubles neurologiques et psychiatriques (troubles de la vue, syndrome dépressif, somnolence), chute des cheveux qui doivent faire changer de produit ou interrompre le traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune dans cette indication.

CANCER DE LA PROSTATE (5)**Traitement hormonal au stade de cancer résistant à la castration**

L'existence de clones cellulaires encore hormonosensibles justifie de laisser le traitement hormonal par **analogues de la LH-RH**.

De plus, les voies de signalisation de la cellule tumorale peuvent continuer à activer le récepteur cytoplasmique aux androgènes et le facteur de transcription ARE.

Aussi, des nouvelles hormonothérapies ont démontré un bénéfice en survie spécifique et survie sans progression au stade de résistance à la castration. Il s'agit de l'**acétate d'abiratéronne (ZYTIGA)** et de l'**enzalutamide (Xtandi)**.

Ces thérapeutiques peuvent être proposées en addition au traitement par **analogues de la LH-RH**, chez les patients naïfs de chimiothérapie ou après un traitement par **docétaxel**.

Chimiothérapie cytotoxique

Les **taxanes** sont le traitement de référence : **docétaxel (TAXOTÈRE)** avec un traitement de 6 à 9 cures et plus récemment la **cabazitaxel**.

La chimiothérapie par **docétaxel** est indiquée :

- au stade de résistance à la castration en 1^{re} ligne ou après traitement par **acétate d'abiratéronne** ou **enzalutamide** ;
- au stade hormonosensible en association avec l'hormonothérapie pour les patients d'emblée métastatiques, naïfs de traitements, et à haut volume métastatique, c'est-à-dire avec des métastases viscérales ou plus de 4 localisations osseuses. Il s'agit pour l'instant d'une prescription hors AMM mais l'indication est soutenue par la publication de larges essais cliniques.

Complications des stades métastatiques

- Douleurs osseuses : **antalgiques**, **corticoïdes**, **bisphosphonates (ZOMETA)**, **anticorps monoclonal (XGEVA)** et à plus long terme hormonothérapie sont efficaces. La radiothérapie est prescrite en cas de douleurs rebelles ou de compression neurologique associée.
- Complications cardiovasculaires des traitements hormonaux.
- Syndrome métabolique.
- Complications liées à l'évolution locale : dysurie, rétention vésicale chronique, hématurie, insuffisance rénale avec urétéro-hydronephrose par envahissement du trigone vésical et des bas-uretères (nécessitant un drainage permanent par sondes urétérales).

CONSENSUS

[1] Dépistage du cancer de la prostate – Analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO, *HAS*, 2010.

[2] Cancer de la prostate, *AFU*, 2010.

ŒSTROGÈNES ANTIANDROGÉNIQUES

■ Diéthylstilbestrol

DISTILBÈNE					
1 à 3 mg/j	26 cp. 1 mg	13,16	II	100 %	0,51

PROPRIÉTÉS

Les œstrogènes à forte dose (œstradiol retard) et les œstrogènes de synthèse ont une action directe sur le tissu prostatique cancéreux et une action indirecte d'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire induisant la diminution de la sécrétion d'androgènes.

INDICATIONS

Cancer de la prostate hormono-dépendant.

CONTRE-INDICATIONS

Maladies thromboemboliques, cardiovasculaires et hépatiques.
Diabète, obésité, insuffisance rénale.
Intoxication tabagique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance du poids, de la PA, dépistage clinique des symptômes faisant craindre une

complication : céphalées, troubles oculaires, épilepsie, asthme, dépression et troubles métaboliques (hyperglycémie, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie).

EFFETS INDÉSIRABLES

Outre les effets de la castration (gynécomastie, troubles de l'érection, bouffées de chaleur), hypertension artérielle, œdème des membres inférieurs, accidents vasculaires et thromboemboliques, ictère et adénome hépatique, hyperlipidémie, épilepsie.
Douleurs et démangeaisons anogénitales.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Inhibition de l'efficacité de médicaments à métabolisme hépatique : **rifampicine, barbituriques, hydantoïnes**.

■ Estramustine

ESTRACYT					
2 gél. midi et soir à la fin des repas	40 gél. 140 mg	88,90	I	100 %	2,22
Augmentation des doses possible jusqu'à 6 gél./j	100 gél. 140 mg	215,82	I	100 %	2,16

PROPRIÉTÉS

Double action œstrogénique et chimiothérapeutique.

INDICATIONS

Cancer prostatique métastatique en échappement hormonal.

CONTRE-INDICATIONS

Celle des **œstrogènes** : ne doit pas être utilisée en première intention du cancer prostatique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance de l'hémogramme et des tests hépatiques.
En cas de risque thromboembolique un traitement anticoagulant est justifié.

EFFETS INDÉSIRABLES

Nausées, vomissements (associer un traitement antiémétique), accidents thromboemboliques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Éviter les produits lactés et les médicaments contenant du **calcium**.
Adapter le traitement des diabétiques (effet hyperglycémiant).

ANTAGONISTE DE LA LH-RH

■ Dégarélix

FIRMAGON					
Initiation : 240 mg en 2 inj. SC Entretien mensuel : 80 mg en 1 inj. SC	1 fl. pdre et solv. pour sol. inj.	146,53	I	100 %	146,53
	2 fl. pdre et solv. pour sol. inj.	261,84	I	100 %	130,92

PROPRIÉTÉS

Antagoniste sélectif des récepteurs de la LH-RH. Il implique une diminution de la sécrétion de la LH, de la FSH et donc de la testostérone. Les taux de DHT circulante sont corrélés à la diminution de sécrétion de testostérone qui est maintenue sous le seuil de castration médicale. Temps de demi-vie : 28 j pour la dose d'entretien, expliqué par la libération très lente du composé à partir du dépôt formé au site d'injection.

INDICATIONS

Traitement du cancer hormonodépendant avancé de la prostate.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au **dégarélix**.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

FIRMAGON doit être exclusivement administré par voie SC et pas par voie IV.

La diminution prolongée des taux d'androgènes peut conduire à un allongement de l'intervalle QT, il faut également s'attendre à un effet sur la densité osseuse.

Diminution de la tolérance au glucose et aggravation d'un diabète préexistant possibles.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions au site d'injection sont fréquentes à l'initiation du traitement mais sont transitoires et de sévérité faible. Elles se caractérisent par une douleur, un érythème local et parfois un gonflement qui peut être induré.

Les effets observés sont pour la plupart directement liés à la suppression de la sécrétion de testostérone : bouffées de chaleur, prise de poids, anémie, hyperhidrose, gynécomastie, atrophie testiculaire, dysfonction érectile et fatigue.

D'autres effets indésirables sont observés : insomnies, céphalées, nausées, vomissements ainsi qu'augmentation des transaminases hépatiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été menée. Le **dégarélix** n'est ni inducteur, ni inhibiteur ni pris en charge par les principaux CYP450 humains.

Un allongement de l'intervalle QT est attendu en raison de la suppression androgénique, il convient d'évaluer avec précaution toute utilisation concomitante avec les médicaments connus pour allonger l'intervalle QT : les **antiarythmiques de classe IA (quinidine, etc.) et III (amiodarone, etc.)**, les **antipsychotiques**, certains **antidépresseurs**, les **fluoroquinolones**, les **macrolides**, les **imidazolés et triazolés**.

INHIBITEUR DE LA BIOSYNTÈSE DES ANDROGÈNES

■ Acétate d'abiratéronne

ZYTIGA					
2 à 4 cp en une prise quotidienne Ne doit pas être pris avec de la nourriture	120 cp. 250 mg	3 162,54	I	100 %	26,35

PROPRIÉTÉS

L'**acétate d'abiratéronne** est une prodrogue transformée *in vivo* en abiratéronne qui est le métabolite actif. L'abiratéronne est un inhibiteur de la synthèse des androgènes par inhibition sélective du CYP17.

INDICATIONS

Cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, progressant durant/après une chimiothérapie comportant du **docétaxel**. En association avec la **prednisone/prednisolone**.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'abiratéronne et ses prodrogues. Chez la femme en âge de procréer (à avoir en tête bien que la population cible soit masculine).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'inhibition du CYP17 conduit à une hausse du taux de minéralocorticoïdes pouvant causer une HTA, une hypokaliémie et une rétention hydrique. Cela justifie la co-administration de **corticoïdes** qui agissent par rétrocontrôle négatif sur la production d'ACTH. Ainsi, la pression artérielle, la kaliémie et la rétention hydrique doivent être surveillées avant et tout au long du traitement.

On peut observer une accentuation de la diminution de la densité osseuse souvent préexistante dans ce type de pathologie.

Une surveillance des transaminases est nécessaire :

- si ALAT > 5N : arrêt du traitement puis réintroduction à 500 mg/j lors du retour aux valeurs normales ;
- si ALAT > 20N : arrêt définitif du traitement ;
- si des valeurs anormales sont réobservées après réintroduction du traitement à 500 mg/j, le traitement doit être arrêté définitivement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les plus fréquents sont : HTA, hypokaliémie, œdèmes périphériques, infections urinaires. Fréquemment : élévation des ALAT, insuffisance cardiaque, angine de poitrine, fibrillation auriculaire, tachycardie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La prise alimentaire lors de l'administration augmente l'absorption de l'**acétate d'abiratéronne** (cf. Posologie).

Les inhibiteurs/inducteurs puissants du CYP3A4 doivent être évités car l'abiratéronne en est un substrat. Les substrats du CYP2D6 à marge thérapeutique étroite doivent être associés avec précaution (certains **β-bloquants**, **antidépresseurs tricycliques**, **antipsychotiques** tels que l'**halopéridol** ou la **rispéridone** ainsi que des **dérivés de la codéine/morphine**).

CANCER DU REIN (1)

Le seul traitement curatif est chirurgical. Il faut donc s'efforcer d'enlever une tumeur, même si elle a une extension extrarénale, en préservant au mieux la fonction rénale, c'est-à-dire en favorisant dès que possible la chirurgie conservatrice de l'unité rénale (néphrectomie partielle). La néphrectomie cytoréductive, en situation métastatique, fait l'objet d'études de phase III pour mieux en définir les indications.

Cancer du rein localisé ou localement avancé [1]

Néphrectomie élargie

Elle enlève le rein, la graisse périrénale, la surrenale, éventuellement un thrombus cave ou un organe contigu envahi.

Le curage ganglionnaire n'a qu'un intérêt de stadification car le pronostic n'est pas amélioré si les ganglions sont envahis.

La surrenale doit être préservée en l'absence d'extension extra-rénale lorsque l'imagerie préopératoire atteste de sa normalité (absence de métastase ou d'extension par contiguïté).

Traitement « conservateur » : exérèse (néphrectomie partielle, tumorectomie) et ablation (radiofréquence, cryothérapie)

- Le traitement conservateur doit être systématiquement envisagé dans les indications dites « impératives », c'est-à-dire dans les situations où une néphrectomie totale imposerait une mise en dialyse : cancer bilatéral, cancer sur rein unique, néphropathie associée avec insuffisance rénale chronique.

- Le traitement conservateur est la règle dans les formes familiales de cancer du rein en raison du risque majeur de tumeur synchrone ou métachrone controlatérale (maladie de Von Hippel Lindau, Birt Hogg Dubé, forme héréditaire de cancer du rein papillaire, etc.). On privilégie alors le traitement par ablation (radiofréquence ou cryothérapie).

- Dans les indications dites électives (pas d'insuffisance rénale, rein controlatéral sain) le traitement conservateur par néphrectomie partielle ou tumorectomie est le traitement de référence des tumeurs de moins de 4 cm (T1a). Il peut être également proposé pour les tumeurs de plus de 4 cm (T1b, T2) limitées au rein.
- Le traitement par ablation est réservé aux formes familiales, aux contre-indications chirurgicales et aux patients âgés.

Cancer du rein métastatique [1]

Plus de 10 % des patients asymptomatiques ont une maladie métastatique peu évolutive autorisant expectative et surveillance rapprochée. Le nombre de métastases, la cinétique lente ou rapide d'évolution de la maladie et l'état général (évalué par l'ECOG ou le *Performance Status*) sont des éléments capitaux pour décider de la stratégie thérapeutique.

Immunothérapie par INF et IL-2

Peu efficace et souvent mal tolérée, l'immunothérapie est usuellement entreprise en cas de symptômes cliniques, ou de maladie tumorale évolutive sur les données scannographiques successives. Elle a été presque totalement abandonnée depuis l'avènement des thérapies ciblées (agents antiangiogéniques). Néanmoins, l'**interféron alpha** garde une indication éventuelle dans le traitement de première ligne en situation métastatique en association avec le **bévacizumab** lorsque le **sunitinib** est contre-indiqué.

- Interféron alpha** : 6 MU x 3/sem. 12 % de réponses (partielles ou totales), le plus souvent transitoires (moins de 2 ans).
- IL-2 à haute dose : 600 000 UI/kg/dose, avec une dose toutes les 8 h pendant 5 j, puis 9 j off, puis à nouveau 5 j de traitement.

CANCER DU REIN (2)

Immunothérapie par inhibition du co-signal (anti-PD1, anti-PDL1, anti-CTLA4)

À l'image des résultats impressionnants de ces molécules dans le traitement du mélanome ou du cancer bronchique à petites cellules, un essai randomisé a confirmé le bénéfice du **nivolumab (anti-PDL1)** dans le traitement du cancer du rein métastatique en progression après une 1^{re} ligne de traitement systémique par rapport au traitement de référence par **inhibiteur de mTOR (évérolimus)**.

Des essais en cours permettront peut-être dans un futur proche de proposer le **nivolumab**, en association ou non avec du **sunitinib** ou de l'**ipilimumab (anti-CTLA-4)** comme traitement de 1^{re} ligne du cancer du rein métastatique.

Agents antiangiogéniques ou thérapies ciblées

Ces agents appartiennent à différentes familles :

– **inhibiteurs des tyrosine-kinases** ciblant la voie VEGF/HIF : **sunitinib (SUTENT)**, **axitinib (INLYTA)**, **sorafénib (NEXAVAR)**, **pazopanib (VOTRIENT)** ;

– **inhibiteurs de mTOR** (ciblant le cycle cellulaire) : **évérolimus (AFINITOR)** ou **temsirolimus (TORISEL)**.

Ces agents améliorent le taux de réponses objectives (exceptionnellement complètes), la survie sans progression et la survie globale des patients avec un excellent profil de tolérance. Ces produits sont utilisés habituellement en première ligne en fonction du score de MSKCC (critères de Motzer) qui permet de définir des groupes à risque de progression selon le tableau suivant.

D'après un essai récent (**cabozantinib** vs **évérolimus** en 2^e ligne), le **cabozantinib** pourrait trouver une place en 2^e voire en 3^e ligne après **sunitinib** et **nivolumab**.

Lignes de traitement	Risque faible ou intermédiaire	Haut risque
Première ligne	Sunitinib Pazopanib Bévacizumab + IFN IL-2 haute dose (option)	Temsirolimus
Deuxième ligne	Axitinib Évérolimus Sorafénib Pazopanib	

Place de la chirurgie en situation métastatique

À l'ère de l'immunothérapie, la néphrectomie avait montré un faible avantage en termes de survie sans progression et était donc systématiquement proposé.

À l'ère des thérapies ciblées, la nécessité de la néphrectomie n'est pas prouvée ; un essai prospectif randomisé (essai CARMENA) actuellement en cours (néphrectomie + **sunitinib** vs **sunitinib** seul) répondra à cette ques-

tion dans quelques années (presque 400 patients inclus en décembre 2015).

En attendant, la néphrectomie est indiquée dans deux situations :

– lorsque la tumeur est symptomatique (douleurs, déglobulisation, etc.) ;
– lorsque les métastases sont limitées à un seul site et sont extirpables ; dans ce cas, la chirurgie de la tumeur primitive (par néphrectomie totale ou partielle si elle est réalisable) doit être associée à la résection de toutes les métastases.

CONSENSUS

[1] Cancer du rein, AFU, 2010.

CANCER DU TESTICULE (1)

Premier cancer de l'homme jeune (25-35 ans). Toute tumeur du testicule est cancéreuse jusqu'à preuve du contraire. La survie globale est de 95 % à 5 ans.

Traitement initial : orchidectomie [1]

En préopératoire : dosage sanguin des marqueurs tumoraux hCG total (sous-unités alpha et bêta), alphafoetoprotéine et LDH. Examen du testicule controlatéral (clinique + échographie).

Intervention : voie d'abord inguinale, ligature haute et première du cordon, extériorisation rétrograde, puis orchidectomie.

En postopératoire : examen anatomopathologique de la pièce opératoire. Le dosage des marqueurs sur le sang du cordon n'est plus réalisé en pratique clinique.

Traitement ultérieur

Il dépend du bilan d'extension et de l'histologie.

Bilan d'extension

- Résultats des marqueurs postopératoires dosés à 1 mois.
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien à la recherche d'adénopathies lombo-aortiques ou médiastinales, de métastases pulmonaires (ou plus rarement hépatiques).

Histologie

- Séminomes purs (marqueurs tumoraux négatifs).
- Tumeurs non séminomateuses (carcinome embryonnaire, chorio-carcinome, tumeur villeuse, tératomes).
- Tumeurs mixtes (la présence d'un contingent non séminomateux fait considérer la tumeur comme non séminomateuse).
- Tumeurs rares.
- Tumeurs de Leydig, sarcomes.

Stades tumoraux

- **Stade I** : tumeur localisée au testicule, marqueurs normaux.
- **Stades II A, B, C** : envahissement ganglionnaire. Selon le diamètre : A < 2 cm ; B 2 à 5 cm ; C > 5 cm.
- **Stade III** : métastases.

Séminomes purs [1]

- **Stade I** : surveillance, ou 1 cycle de **carboplatine**. Le choix doit être discuté avec le patient en mettant en balance le risque de récidence (et donc de chimiothérapie plus conséquente) plus élevé en cas de surveillance mais l'absence de bénéfice sur la survie d'une chimiothérapie à ce stade en 1^{re} intention (et le risque potentiel de toxicité sur le long terme, qui reste minime avec un seul cycle de **carboplatine**). Plus rarement proposée, voire exceptionnelle, la radiothérapie sous-diaphragmatique lombo-aortique et iliaque ipsilatérale.
- **Stades IIA et IIB** : radiothérapie lombo-aortique ou chimiothérapie par 3 cycles de **BEP** (cf. *infra*).
- **Stades > IIB** : chimiothérapie.

Après chimiothérapie : curage (lymphadénectomie) des masses résiduelles si > 3 cm ou si activité sur le PET-scan.

CANCER DU TESTICULE (2)**Tumeurs non séminomateuses [1]****Stade I**

Faible risque de dissémination (pas d'invasion lymphovasculaire, moins de 50 % de carcinome embryonnaire) et patient compliant :

- Surveillance (marqueurs et scanner abdomino-thoracique tous les 2 à 3 mois la 1^{re} année + testicule controlatéral).
- Ou chimiothérapie (2 cycles de **BEP**).
- Ou lymphadénectomie rétropéritonéale (et **BEP** uniquement si N+).
- En cas de haut risque de dissémination (emboles vasculaires), on propose volontiers 2 cycles de **BEP** ou plus rarement un curage ganglionnaire lombo-aortique avec la prise en charge suivante :
 - curage négatif : surveillance (cf. ci-dessus) ;

- curage positif : chimiothérapie (**BEP**) en 2 cycles : **bléomycine** : 30 mg IV toutes les sem. ; **étoposide** : 100 mg/m² /j de J1 à J5 ; **cisplatine** : 20 mg/m² /j de J1 à J5 (cf. aussi Cancers du testicule en Hématologie – Oncologie).

Stades II et III

Chimiothérapie (3 à 4 cycles de **BEP**).

Puis bilan d'extension :

- marqueurs normaux ; pas de masse résiduelle : surveillance ;
- marqueurs normaux + masses résiduelles : curage lombo-aortique. Surveillance simple en cas de négativité ou chimiothérapie si positif (4 cycles de **VEIP** : **vinblastine**, **étoposide**, **ifosfamide**, **cisplatine**) ;
- marqueurs élevés + masses résiduelles : chimiothérapie (4 cycles de **VIP** ± curage) ;
- maladie réfractaire : chimiothérapie intensive avec auto-greffe de moelle.

CONSENSUS

[1] Tumeurs germinales du testicule, *AFU*, 2010.

COLIQUE NÉPHRÉTIQUE (1)

La colique néphrétique est l'expression clinique de la distension aiguë de l'appareil urinaire. Le diagnostic clinique est facile, et le premier geste à accomplir est de traiter la douleur. La majorité des coliques néphrétiques sont traitables en ambulatoire et sont dues à une obstruction [1].

Traitement au domicile

En cas de colique néphrétique simple typique, l'hospitalisation n'est habituellement pas nécessaire. La douleur peut être traitée à domicile ; les examens complémentaires prescrits peuvent être effectués en ambulatoire de façon légèrement différée (24-48 h).

Faire céder la douleur rapidement

► AINS parentéral

Le **kétoprofène (PROFÉNID)** 100 mg IM ou IV est le meilleur traitement antalgique en urgence.

► Si les AINS sont contre-indiqués ou insuffisants

Morphinique, p. ex. : **chlorhydrate de morphine** : 1 amp. (10 mg) en SC.

Une fois la douleur initiale calmée

- Restriction hydrique (1 L/j) initialement : après disparition complète des douleurs, hyperdiurèse pour aider la migration lithiasique.
- Tamiser l'urine (à travers un tamis disponible en pharmacie) et conserver tout fragment émis pour analyse.
- **AINS per os** ou en supp. Ex : **BI-PROFÉNID LP** 100 mg 1 cp. matin et soir pendant 5 j, associé à du **lansoprazole** 15 mg x 1/j.
- **Antalgiques** simples.
- **Antispasmodiques** : **SPASFON per os**, 6 cp. ou lyocs/j. L'efficacité n'est pas démontrée.
- **Alphabloquants** : **tamsulosine (JOSIR LP)** par action sur les récepteurs alpha-1

adrénergiques induisent une relaxation de la musculature lisse urétérale et facilitent ainsi le passage des calculs au niveau de la jonction urétérovésicale. Leur utilisation a pour but de favoriser l'élimination naturelle de calculs inférieurs à 10 mm. À ce jour, les différentes études divergent sur leur efficacité et leur indication.

Auto-surveillance à domicile et nouvelle consultation en urgence dans les cas suivants

- Absence de mictions.
- Aspect hématique ou purulent de l'urine.
- Fièvre ou frissons.
- Douleurs récurrentes résistantes aux antalgiques.

Examens complémentaires à effectuer rapidement

- Créatininémie, NFS : les examens biologiques ne sont pas à réaliser à chaque épisode chez les patients lithiasiques connus.
- Bandelette urinaire, ECBU (infection urinaire ?).
- Imagerie de l'appareil urinaire : le scanner abdomino-pelvien sans injection est l'examen de référence pour le diagnostic de lithiase et de dilatation des cavités. L'injection n'est pas nécessaire en urgence en l'absence de signes de gravité ou d'hospitalisation. Il est proposé de faire à distance un uroscanner en l'absence d'insuffisance rénale ou d'allergie à l'iode ; cet examen a totalement remplacé l'urographie intraveineuse dans cette indication.
- En urgence, et en l'absence de scanner sans injection : faire un ASP et une échographie rénale afin de rechercher une dilatation des cavités et de voir un calcul radio-opaque. Ces examens ont une sensibilité inférieure au scanner mais une spécificité acceptable.
- Conserver tout fragment émis pour analyse ultérieure (spectrophotométrie infrarouge).

COLIQUE NÉPHRÉTIQUE (2)

Hospitalisation

Elle est nécessaire dans les cas suivants.

Sujet âgé et/ou fragile

Dans ces cas, le traitement ambulatoire est peu réaliste.

Doute diagnostique

Si l'ASP et l'échographie n'ont pas confirmé le diagnostic, le scanner sans injection, qui est l'examen de référence, est indispensable. En l'absence de calcul sur le scanner, l'étude de la voie excrétrice après injection permet de faire le diagnostic d'une éventuelle colique néphrétique non lithiasique (jonction, compression extrinsèque, nécrose papillaire, etc.).

Colique néphrétique résistante

Définie par la résistance des douleurs aux AINS. Il y a souvent dans ces cas :

- une obstruction complète avec distension échographique des cavités ;
- une lithiase volumineuse > 7 mm dont les chances de migration spontanées sont minimes.
- Drainage des urines par sonde urétérale ou néphrostomie percutanée en urgence : soulage immédiatement la douleur et met à l'abri des autres complications obstructives (sepsis, destruction du rein).
- À distance, lithotritie extracorporelle ou extraction lithiasique par urétéroscopie. La

chirurgie ouverte est exceptionnelle en dehors des maladies lithiasiques héréditaires.

Fièvre : « pyélonéphrite aiguë lithiasique » ou colique néphrétique fébrile

- Voie veineuse. Urgence médicochirurgicale, pronostic vital mis en jeu.
- Remplissage : on redoute le choc septique qui peut être gravissime même chez le sujet jeune.
- Antibiothérapie parentérale : **céphalosporines de 3^e génération + aminosides** si fonction rénale normale.
- Bilan préopératoire, patient à jeun.
- Drainage de l'urine : sonde urétérale montée par les voies naturelles (sonde urétérale droite ou sonde double J) ou néphrostomie percutanée échoguidée.
- Prélèvements bactériologiques peropératoires de l'urine en amont de l'obstacle pour antibiogramme.
- Traitement de la lithiase à distance (3 sem.) du sepsis initial, l'antibiothérapie étant poursuivie *per os* jusqu'à cette date.

Absence d'urine : « anurie calculeuse » par lithiase obstructive sur rein unique ou obstruction bilatérale

- Antibiothérapie parentérale.
- Drainage des urines retenues en amont de l'obstacle : sonde urétérale ou néphrostomie percutanée.

CONSENSUS

- [1] Prise en charge des coliques néphrétiques de l'adulte dans les services d'accueil et d'urgences, AFU, 2008.

CYSTITES AIGÜES INFECTIEUSES (1)

Définition

Il s'agit d'une infection limitée à l'urine et à l'urothélium, survenant quasi exclusivement chez la femme.

Critères de diagnostic [1]

Cliniques

- Syndrome de cystite aiguë : pollakiurie, impériosités et brûlures mictionnelles, douleurs sus-pubiennes, parfois dysurie, hématurie totale ou terminale.
- Pyurie (urines troubles).
- Pas d'atteinte parenchymateuse : absence de fièvre et de lombalgies.

Paracliniques

- *Bandelette urinaire*
 - Négative (pas de leucocytes, pas de nitrites), elle écarte le diagnostic avec une bonne sécurité (98 %).
- *ECBU (cf. Cystites aiguës infectieuses, tableau ECBU : interprétation)*
Prélevé avant le début du traitement, il n'est indispensable qu'en cas de gros-

sesse, cystite compliquée, cystite récidivante, cystite avec bandelette urinaire négative.

Si un ECBU est prélevé, une antibiothérapie probabiliste (adaptée à l'épidémiologie bactérienne) sera débutée sans attendre les résultats.

En cas de cystite simple, un ECBU de contrôle en fin de traitement n'est pas nécessaire.

Bactériologie

E. coli domine : environ 80 %.

S. saprophiticus : 5 à 15 %.

Plus rares : *P. mirabilis*, *Klebsiella* et entérocoques.

La résistance de *Escherichia coli* aux **aminopénicillines** (ampicilline et amoxicilline) dépasse largement 40 % des souches et peut atteindre 35 % pour l'association **amoxicilline-acide clavulanique**. La résistance aux anciennes **quinolones** peut atteindre 10 % et se situe autour de 7 % pour les **fluoroquinolones**. 15 à 35 % des souches sont résistantes au **cotrimoxazole**...

ANTIBACTÉRIENS URINAIRES (1) – NITROFURANE**■ Nitrofurantoïne**

FURADANTINE					
1 (préventif) à 3 (curatif) gél. x 3/j	21 gél. 50 mg 100 gél. 50 mg	2,55 HOP	I I	65 %	0,12

PROPRIÉTÉS

Antibiotique bactériostatique à forte élimination urinaire, actif sur de nombreuses souches d'*E. coli* et autres entérobactéries, ainsi que certains streptocoques.

INDICATIONS

Cystites simples (curatif, préventif).

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : au 9^e mois (hémolyse possible si déficit en G6PD).

Allaitement : déconseillé.

Insuffisance rénale sévère.

Déficit en G6PD.

Allergie aux furanes.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prendre pendant les repas (améliore la tolérance digestive).

Éviter la prise associée d'alcool (effet antabuse).

Efficacité modeste à pH urinaire alcalin (pour certains, acidification urinaire associée).

EFFETS INDÉSIRABLES

Nausées et vomissements fréquents.

Effet antabuse avec l'alcool.

Réactions immuno-allergiques générales, cutanées, pulmonaires.

Neuropathies optiques et périphériques.

Hypertension intracrânienne.

Hémolyse aiguë (si déficit en G6PD).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Résorption limitée par les **antiacides**.

Antagonisme avec les **quinolones**.

CYSTITES AIGÜES INFECTIEUSES (2)

Traitement « minute » ou monodose [1]

Ce traitement empirique (pas de documentation bactériologique) est efficace (sauf en cas de staphylocoques) et économique. L'observance est assurée, il y a peu d'effets latéraux et pas de sélection de souches résistantes.

Conditions d'application strictes

- Femme de moins de 65 ans.
- Pas d'immunodépression.
- Pas de diabète.
- Pas de grossesse.
- Pas de fièvre.
- Pas de lombalgies.
- Pas d'uropathie connue.
- Pas d'intervention urologique récente (y compris endoscopie).
- Premiers symptômes récents (moins de 3 j).

Antibiotiques validés (éviter les β -lactamines)

• Fosfomycine-trométamol (**MONURIL, URIDAZ**) : 3 g. C'est le traitement recommandé en 1^{re} intention pour épargner les **fluoroquinolones**.

• En 2^e intention, **pivmécillina**m pendant 5 j.

• En 3^e intention (allergie à la fosfomycine ou échec), il est actuellement discuté de proposer un traitement minute. Un traitement par 5 j de **FURADANTINE** est aujourd'hui recommandé mais les traitements suivants sont efficaces et ont l'avantage d'être des traitements minutes. Aucune *Evidence Based Medicine* ne compare les différents traitements.

- **BACTRIM FORTE** : 3 cp. ;
- ofloxacin (**OFLOXET**) : 400 mg ;
- ciprofloxacine (**CIFLOX, UNIFLOX**) : 500 mg.

Actuellement, l'utilisation des **quinolones** doit être évitée lors des infections urinaires basses non compliquées afin de préserver l'émergence de résistances. Ces molécules sont toutefois très efficaces et ne doivent pas être abandonnées à l'échelle individuelle. La seule certitude est d'éviter absolument la prescription de **quinolones** pour le traitement de la cystite simple si la patiente a pris des **quinolones** dans les 6 derniers mois.

Mesures associées : hyperdiurèse \pm **antalgiques**.

Traitement court (3 j) ou conventionnel (7 à 10 j) (en dehors de la grossesse)

Traitement court et conventionnel sont le plus souvent équivalents ; ce dernier sera toutefois préféré en cas de récurrence ou rechute, symptômes \geq 7 j, diabète, âge > 65 ans, ou port d'un diaphragme. Un ECBU doit systématiquement être réalisé.

Les **antibiotiques** (selon l'antibiogramme) préconisés actuellement sont :

- amoxicilline, 7 j ;
- pivmécillina, 7 j ;
- nitrofurantoïne, 7 j ;
- triméthoprime, 5 j ;
- puis par ordre alphabétique : amoxicilline-acide clavulanique ou céfixime pendant 7 j, ou fluoroquinolone (ciprofloxacine ou ofloxacin), ou triméthoprime-sulfaméthoxazole pendant 5 j.

En cas de nécessité de traitement immédiat, sans attendre les résultats de l'antibiogramme, les traitements de référence sont :

- en 1^{re} intention : nitrofurantoïne, 7 j ;
- en 2^e intention : céfixime, 7 j ou fluoroquinolone, 5 j.

ANTIBACTÉRIENS URINAIRES (2) – AMINOSIDE

■ Spectinomycine

TROBICINE					
Traitement « minute » par 1 inj. IM profonde exclusivement d'une amp. Possibilité d'augmenter la posologie à 4 g (2 sites d'injection distincts)	1 pdre + solv. pour sol. inj. 2 g	4,85	I	65 %	4,85

PROPRIÉTÉS

La **spectinomycine** possède une structure chimique proche de la famille des **aminosides** mais se distingue de cette famille puisqu'elle présente une stéréochimie particulière et ne possède pas de sucre aminé ce qui caractérise les **aminosides**. Néanmoins, les analogies importantes entre la **spectinomycine** et les **aminosides** expliquent leurs profils pharmacocinétiques et leurs potentiels toxiques comparables.

INDICATIONS

Traitement des blennorragies gonococciques aiguës et donc des urétrites gonococciques chez l'homme.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la **spectinomycine**. Chez l'enfant de moins de 3 ans.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'association avec des composés à potentiel néphrotoxique doit être réalisée avec précaution en raison des similarités entre la **spectinomycine** et les **aminosides**.

Attention : **TROBICINE** n'est pas actif sur d'autres agents responsables d'IST.

EFFETS INDÉSIRABLES

On peut noter des douleurs au site d'injection, un syndrome pseudogrippal, des rougeurs et de rares cas de réactions de type anaphylactique et anaphylactoïde.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il convient de surveiller étroitement l'INR des patients sous anticoagulants comme souvent lors d'antibiothérapies et plus généralement dans un contexte infectieux.

CYSTITES AIGÜES INFECTIEUSES (3)**Cystites récidivantes [1]**

- Après une première cystite, environ 20 % des femmes ont une rechute précoce (même germe) ou surtout une récurrence tardive (germes différents). On parle de cystites récidivantes à partir de 4 à 6 épisodes de cystite (correctement traitées) par an.

- Cystographie, cystoscopie et imagerie du haut appareil sont peu utiles ici : les anomalies fonctionnelles ou anatomiques de l'appareil urinaire sont exceptionnellement retrouvées. Néanmoins, ces examens peuvent être proposés en cas de résidu post-mictionnel. La cystoscopie permet aussi de rechercher une sténose de l'urètre et de faciliter l'examen du méat (reliquats hyménéaux).

- Toujours rechercher le BK (culture dans les urines) et les germes des IST (*Chlamydiae*, *Mycoplasma*).

Chez la femme jeune en période d'activité génitale

Les principaux facteurs de risque de cystite récidivante sont la vie sexuelle, l'absence de miction post-coïtale, le port d'un diaphragme ou l'utilisation de spermicides.

Recommandations

- Éviter diaphragmes et spermicides
- Toilette périnéale d'avant en arrière
- Traitement des mycoses vaginales
- Traitement de la constipation
- Boissons abondantes, pour obtenir des urines claires
- Mictions régulières, notamment avant le coucher et après un coït

Trois stratégies d'utilisation des antibiotiques sont possibles.

► Moins de 1 cystite/mois

Autotraitement après réalisation d'une bandelette urinaire (traitement minute ou traitement court de 3 j).

► Plus de 1 cystite/mois

Antibioprophylaxie continue, utilisant de faibles doses de :

- **triméthoprime** 100 mg : 1 cp./j ;
- ou en 2^e intention : **fosfomycine + trométamol**, 3 g tous les 7 j.

La **nitrofurantoïne**, très efficace, n'est désormais plus utilisée depuis la mise en garde de l'Afssaps concernant le risque faible mais dramatique de fibrose pulmonaire. L'antibioprophylaxie doit être réévaluée au moins 2 fois/an.

► Cystites liées au coït

- **Triméthoprime** 100 mg, 1 cp. dans les 2 h précédant ou suivant le rapport sexuel (x 1/j max).

- Alternative : **fosfomycine-trométamol**, 3 g en prise unique dans les 2 h précédant ou suivant le rapport sexuel (tous les 7 j au maximum, en raison de l'effet prolongé de la prise unique).

Si le traitement médical est insuffisant, l'excision des reliquats hyménéaux péri-méatiques avec électrocoagulation des glandes para-urétrales peut être efficace.

Chez la femme ménopausée

Deux facteurs favorisant des cystites doivent être recherchés : une vidange vésicale incomplète (souvent par prolapsus génital ou vésical) et surtout une sécheresse vaginale excessive, liée à un manque d'œstrogènes. La correction d'une carence hormonale locale prévient efficacement les récurrences de cystites.

CYSTITES AIGÜES INFECTIEUSES (4)

Cystites chez l'homme

Selon certains, *E. coli* uropathogènes pourraient être la cause d'authentiques cystites aiguës chez l'homme jeune, avec uréthrite, mais sans prostatite ni pyélonéphrite aiguë associée. Les facteurs de risque seraient les rapports ano-génitaux, la contamination vaginale de la partenaire par des *E. coli* uropathogènes, l'absence

de circoncision, et l'infection par le VIH. L'ECBU est impératif ; un traitement par **BACTRIM** ou **fluoroquinolone** (7 j) est le plus souvent suffisant, et la recherche d'une uropathie sous-jacente (systématique pour certains) le plus souvent négative.

Fréquemment une cystite chez l'homme est fébrile et il s'agit d'une prostatite.

ECBU : interprétation

	LEUCOCYTES/mL	BACTÉRIES/mL	CULTURE
Urine normale	≤ 10 000	≤ 10 000	Stérile
Infection	> 10 000	> 100 000 *	Positive
Leucocyturie aseptique	> 10 000	≤ 10 000	Stérile
Souillure (digestive)	≤ 10 000	> 10 000	Positive
À contrôler	> 10 000	≤ 100 000	Positive

CONSENSUS

[1] Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, *SPILF*, 2015.

* $10^3 = 1\ 000/\text{mL}$ pour les cystites aiguës à *E. coli* et autres entérobactéries, notamment *Proteus spp* et *Klebsiella spp*, et pour *S. saprophyticus*.

PYÉLONÉPHRITE AIGÜE (1)

Pyélonéphrite aiguë communautaire simple

Évaluation initiale

- Examen clinique.
- Bandelette urinaire.
- Bactériologie : ECBU, 2 hémocultures.
- Fonction rénale : créatininémie.
- Imagerie : au minimum cliché d'ASP (sauf risque de grossesse) et échographie rénale. Un scanner abdomino-pelvien sans injection est systématique en cas de doute sur un obstacle (douleurs de colique néphrétique, lombalgies précédant l'épisode fébrile, antécédents lithiasiques).

Traitement ambulatoire

► Conditions

Toutes les conditions suivantes doivent être réunies :

- femme jeune, état général conservé ;
- pas de signes de gravité biologiques ;
- pas de vomissements ;
- pas de lombalgies vives ;
- imagerie : ni obstacle ni abcès rénal ;
- pas d'uropathie connue ;
- pas d'immunosuppression ;
- pas de diabète ;
- pas de grossesse ;
- surveillance à domicile possible.

► Antibiothérapie [1]

- En urgence, dès les prélèvements effectués, sans en attendre les résultats, active et bactéricide sur *E. Coli*, *Proteus*, *Klebsiella* (90 % des cas).
- **C3G** parentérale : céfotaxime ou ceftriaxone.

– OU **fluoroquinolones** par voie orale d'emblée à chaque fois que possible : ciprofloxacine 500 mg x 2/j, lévofloxacine (**TAVANIC**, 1 cp./j), ofloxacine 200 mg x 2/j.

– La **péfloxacin**e n'est plus utilisée. De manière générale, les **fluoroquinolones** ne doivent pas être utilisées en cas de prise antérieure de **quinolones** dans les 6 mois (risque d'émergence d'*E. coli* BLSE).

– Si l'examen direct montre un Gram+ (cocci ou bacille) : traiter par amoxicilline 3 g/j (**CLAMOXYL**).

– Après réception de l'antibiogramme et 48 h d'apyrexie, le relais *per os* est effectué avec au choix : amoxicilline, cefixime, **fluoroquinolones** et triméthoprim-sulfaméthoxazole.

La durée totale de traitement de 7 j en cas de traitement par bêtalactamines ou **fluoroquinolones** et en l'absence d'antécédent particulier (uropathie malformative), d'obstacle ou de germe multirésistant. Dans les autres situations, la durée du traitement est de 10 à 14 j.

► Mesures associées

Hyperdiurèse orale, **antalgiques** périphériques.

► Surveillance

- Sensibilité du germe à l'antibiotique (antibiogramme sur l'ECBU initial).
- À la 72^e h : obtention de l'apyrexie. En cas de fièvre persistante, l'hospitalisation est nécessaire et un uroscanner sera souvent programmé.
- En cas d'infections récurrentes : un uroscanner est utile ainsi que des mesures prophylactiques (cf. Cystites récidivantes).

PYÉLONÉPHRITE AIGÜE (2)

Traitement hospitalier

- L'ensemble des critères nécessaires au traitement ambulatoire n'est pas réuni : une hospitalisation est nécessaire. Le plus souvent il s'agit d'un état général altéré, d'un syndrome septicémique, de vomissements.
- Évaluation initiale : la même qu'en ambulatoire, volontiers complétée par un uroscanner (en l'absence de grossesse), la hantise étant la présence d'un obstacle à l'écoulement de l'urine (le plus souvent une lithiasse).
- L'antibiothérapie initiale est intraveineuse une **céphalosporine de 3^e génération** (céfotaxime 1 g x 3/j ou céftriaxone 2 g/j) le plus souvent associée à un **aminoside** pendant 2 à 4 j si la fonction rénale est normale en l'absence d'antécédent d'ototoxicité. Si l'examen direct montre un Gram+ (cocci ou bacille), il faut traiter par une pénicilline (**amoxicilline** 3 g/j).

- Le relais oral est possible après 48 h d'apyrexie chez une patiente en bon état général ; le choix de la molécule est dicté par l'antibiogramme et l'efficacité du traitement initial. Les molécules recommandées sont les mêmes qu'en cas de traitement ambulatoire. La durée totale de traitement est de 10 à 14 j.

Pyélonéphrite obstructive

- Drainage en urgence des urines retenues en amont, par néphrostomie percutanée ou montée de sonde urétérale. Il s'agit alors d'une urgence médicochirurgicale mettant en jeu le pronostic vital. Le traitement détaillé se trouve dans la fiche « Colique néphrétique ».
- Abscès : drainage parfois indiqué, percutané ou chirurgical.
- Phlegmon périnéphrétique : drainage de la loge rénale.
- La destruction du rein (pyonéphrose) peut requérir une néphrectomie.

CONSENSUS

- [1] Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, *SPILF*, 2015.

URÉTRITE (1)

Urétrite aiguë non compliquée

Pour les urétrites compliquées (orché-épididymite, prostatite), consulter les fiches correspondantes.

L'urétrite est une inflammation de l'urètre et des glandes périurétrales, le plus souvent d'origine infectieuse et sexuellement transmissible. Elle nécessite une information au patient et un traitement rapide en raison de la contagiosité et du risque de complications.

Les symptômes se manifestent dans 50 % des cas par un écoulement urétral purulent ou séreux, voire hémorragique, avec brûlures mictionnelles. Ils sont habituellement plus marqués dans les urétrites gonococciques (= communément appelées « chaude pisse » et caractérisées par un écoulement purulent urétral matinal). En l'absence d'écoulement, les symptômes sont : un prurit canalaire, des brûlures mictionnelles, une dysurie, une pollakiurie. Des localisations pharyngées ou anorectales peuvent être associées.

Écologie bactérienne

Chlamydia trachomatis est la première cause d'infection sexuellement transmissible bactérienne dans les pays industrialisés.

Les autres pathogènes incluent *N. gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium* et *Tricho-*

monas vaginalis. *Ureaplasma urealyticum*, dont la pathogénicité est discutée, est une cause plus rare d'urétrite [1]. *C. trachomatis* et *N. gonorrhoeae* peuvent se compliquer d'une épididymite chez l'homme, une endocervicite, endométrite ou salpingite chez la femme.

Examens complémentaires

Toute suspicion d'urétrite doit être confirmée biologiquement : un prélèvement bactériologique avant traitement est indispensable. Le prélèvement urétral n'est plus réalisé à la curette mais à l'aide d'un écouvillon non traumatique. Les examens biologiques suivants seront donc réalisés en 1^{re} intention sur le prélèvement urétral et sur le premier jet urinaire. En cas de négativité, une spermoculture peut aussi être proposée (plus souvent positive en cas de symptômes prostatiques) :

- examen direct avec coloration de Gram (recherche de pyogènes, de gonococoque et de *T. vaginalis*) ;
 - mise en culture traditionnelle ;
 - mise en culture sur milieu spécifique pour *U. urealyticum* ;
 - PCR à la recherche de *C. trachomatis* et PCR à la recherche de *Mycoplasma genitalium*.
- Les sérologies ne sont plus recommandées.

URÉTRITE (2)

Traitement étiologique [1]

Les traitements probabilistes des urétrites non compliquées sont monodoses, permettant d'interrompre rapidement la contagiosité, de favoriser l'observance thérapeutique et de limiter la pression antibiotique, facteur de résistance.

Urétrite gonococcique

- Une injection unique par voie IM de 500 mg de **ceftriaxone** (aucune souche résistante en France à ce jour, bonne diffusion pharyngée).
- Ou une prise orale unique de 400 mg de **céfixime**, en cas de refus ou d'impossibilité d'administrer un traitement par voie parentérale ; son niveau de bactéricidie est moins élevé et sa biodisponibilité variable.

En cas d'allergie aux bêta-lactamines :

- une injection unique de 2 g de spectinomycine ; sa mauvaise diffusion pharyngée n'en fait pas un traitement de première intention ;
- ou une prise orale 500 mg de **ciprofloxacine**. Du fait de l'augmentation des résistances aux **fluoroquinolones** (40 % en 2007), ce traitement ne sera proposé que sous contrôle de l'antibiogramme. Un traitement anti-*Chlamydia* sera systématiquement associé.

Urétrite à *C. trachomatis*

- **Azithromycine** : 1 g en monodose PO.
- Ou **doxycycline** : 200 mg/j en 2 prises PO pendant 7 j.

Une étude prospective récente américaine sur 567 patients n'a pas réussi à établir la non-infériorité du traitement monodose d'**azithromycine** (97 % d'efficacité) sur le traitement long par 7 j de **doxycycline** (100 % d'efficacité) privilégiant ainsi ce second traitement.

Urétrite à *M. genitalium*

Le traitement actuellement recommandé est l'**azithromycine** 250 à 500 mg/j pendant 5 j ou en cas d'échec la **moxifloxacine** 400 mg/j pendant 10 j.

Urétrite à *U. urealyticum* (pathogénie discutée)

Erythromycine : 500 mg \times 4/j pendant 7 à 14 j ou **doxycycline** (10 % de souches résistantes) 200 mg/j pendant la même durée.

Urétrite à *T. vaginalis*

Une prise orale de 2 g de **nitro-imidazolé**, éventuellement répétée 10 à 30 j plus tard.

Mesures associées

Dépister et traiter le(s) partenaire(s) ++.
Proposer un dépistage pour rechercher d'autres infections sexuellement transmissibles : sérologies VIH 1/2, VHB, VHC (transmission sexuelle possible si rapport traumatique), syphilis (TPHA/VDRL), en tenant compte des délais de séroconversion. Rechercher de condylomes. Les mesures de prévention incluent les rapports protégés pendant 7 j en cas de dose unique, ou jusqu'à la fin du traitement en plusieurs prises, et jusqu'à la disparition des symptômes.

CONSENSUS

[1] Recommandations de bonnes pratiques cliniques : diagnostic et traitement des urétrites aiguës non compliquées de l'homme, AFU, 2010.

ÉPIDIDYMITE ET ORCHI-ÉPIDIDYMITE

Épididymite aiguë

L'épididymite aiguë est :

- soit vénérienne chez un sujet jeune avec urétrite précessive ;
- soit due à un germe banal chez un sujet plus âgé, favorisée par un obstacle cervico-prostatique ou une manœuvre endo-urétrale récente (sondage, endoscopie).

Le diagnostic est clinique : fièvre élevée et douleurs scrotales, l'examen révélant une douleur épидидymaire, voire testiculaire ou prostatique (TR) en cas d'orchite ou prostatite associée(s).

Chez un sujet jeune une torsion du cordon spermatique doit être évoquée de principe (exploration chirurgicale en cas de doute).

Suspicion d'épididymite vénérienne (sujet jeune, urétrite précessive)

- ECBU, prélèvement urétral, sérologie *Chlamydia*, syphilitique ± VIH.
- Traitement antibiotique ambulatoire initialement présomptif, débuté en urgence, actif sur les *Chlamydiae* et les mycoplasmes : **OFLOCE** 200 mg x 2/j (actif aussi sur les bacilles Gram-) ou **VIBRAMYCINE N** 100 mg x 2/j pendant 3 sem.
- Traitement systématique du ou des partenaires.
- Rapports sexuels protégés ou abstinence pendant le traitement.
- Déclaration obligatoire d'une éventuelle gonococcie.

Suspicion d'épididymite à germes banals (sujet âgé, troubles mictionnels, manœuvre urétrale récente)

- ECBU, hémocultures.
- Traitement antibiotique ambulatoire initialement présomptif, débuté en urgence, actif et bactéricide sur les bacilles Gram-, à bonne diffusion tissulaire et une élimination urinaire prédominante, prolongé 4 sem.
- Ambulatoire (état général conservé, pas de vomissement) : monothérapie orale

par fluoroquinolone ou association de triméthoprime et de sulfamides : **BACTRIM**.

- Hospitalier par voie parentérale plus rarement (sepsis sévère, état général altéré).

Soit une fluoroquinolone : ofloxacine (**OFLOCE** : 200 mg x 2/j) ou péfloxacin (**PÉFLACINE** : 400 mg x 2/j) ou ciprofloxacine (**CIFLOX** : 500 mg x 2/j), soit une céphalosporine de 3^e génération (céfotaxime : 1 g x 3/j ou ceftriaxone : 2 g/j, soit du **BACTRIM** 4 amp./j).

L'un de ces produits est volontiers associé à un aminoside pendant 2 à 4 j ; le relais oral est possible après 48 h d'apyrexie chez un patient en bon état général : fluoroquinolone ou **BACTRIM FORTE** (2 cp./j) pour une durée totale de traitement de 4 sem.

- En cas d'abcédation : épидидymectomie chirurgicale.
- ECBU de contrôle 15 j après la fin du traitement.
- Traitement d'une cause favorisante à distance (adénome prostatique).

Mesures associées

- Repos au lit (arrêt de travail ou hospitalisation).
- Port d'un suspensoir pendant 1 sem.
- Traitement antalgique et antipyrétique (paracétamol).
- Pour certains AINS à la phase aiguë.

Épididymite chronique

L'inflammation épидидymaire chronique se voit dans deux circonstances :

- évolution d'une épидидymite aiguë tardivement ou insuffisamment traitée : un traitement antibiotique prolongé peut être proposé ;
- une tuberculose urogénitale : BK urinaires et UIV (recherchant d'autres signes de tuberculose) sont systématiques. Une bilharziose urogénitale est plus rare dans ce contexte.

PROSTATITE AIGÜE

Prostatite aiguë simple [1]

Antibiothérapie

Initialement empirique (en urgence, dès les prélèvements bactériologiques effectués, sans en attendre les résultats, visant les bacilles Gram-) puis secondairement adaptée aux résultats bactériologiques (identification du germe, antibiogramme).

- Bactéricide.
- À bonne diffusion prostatique.
- Prolongée au moins 4 sem. Les recommandations récentes tendent à proposer des durées moindres mais le risque de récurrence est méconnu. La recommandation actuelle de l'Association française d'urologie est un traitement de 3 à 6 sem. [2]
- Monothérapie orale par **fluoroquinolones** : **ofloxacin (OFLOCET)** 200 mg x 2/j ou **lévofloxacin** ou **BACTRIM FORTE** (1 cp. matin et soir).
- Pour certains, association d'un **amino-side** pendant 2 à 4 j (ex : **GENTAMICINE** 3 mg/kg en une IM/j).
- Comme pour toute pathologie infectieuse, le choix de l'antibiothérapie probabiliste peut aussi être adapté au profil de portage du patient, en particulier pour les patients porteurs de germes BLSE.

Mesures associées

- Arrêt de travail.
- Repos au lit.

- Boissons abondantes pour maintenir une diurèse supérieure à 2 L.
- **Antalgiques** et **antipyrétiques**
- En cas de dysurie importante : **α -bloquants**.
- En cas de constipation : **laxatif**.
- Pas d'éjaculation.

Prostatite aiguë compliquée

- Rétention aiguë d'urines.
- Hospitalisation.
- Traitement antibiotique par une **céphalosporine de 3^e génération** (céfotaxime ou ceftriaxone) + **aminoside**.
- Recherche d'un abcès prostatique (TR, échographie sus-pubienne, scanner pelvien), inconstant.
- Drainage des urines par cathéter sus-pubien (sondage urétral contre-indiqué) ; évacuation lente et fractionnée de l'urine (100 cm³ toutes les 5 min) afin d'éviter l'hémorragie vésicale *a vacuo* ; dépistage d'un syndrome de levée d'obstacle. Retrait du cathéter après épreuve de clampage satisfaisante (mictions possibles, résidu post-mictionnel minime).

Abcès prostatique

- Hospitalisation.
- Antibiothérapie parentérale.
- Drainage chirurgical de l'abcès par voie transurétrale (résection endoscopique), ou trans-rectale, ou trans-périnéale, s'il ne s'est pas évacué spontanément.

CONSENSUS

[1] Diagnostic et traitement des infections bactériennes urinaires de l'adulte : prostatites aiguës, AFU, 2008.

[2] Prostatite aiguë bactérienne chez l'homme adulte, AFU, 2010.

HYPERTROPHIE PROSTATIQUE BÉNIGNE – ADÉNOME PROSTATIQUE (1)

Règles hygiéno-diététiques [1]

Activité physique régulière.
Activité sexuelle habituelle.
Miction dès perception du besoin.
Éviter la congestion pelvienne : vins blancs, bière, repas abondants et épicés, station assise prolongée, constipation.

Hypertrophie prostatique bénigne asymptomatique [1]

Pas de traitement.

Traitement médical [1]

Adénome symptomatique non compliqué.

- **Alphabloquants** : plusieurs molécules peuvent être essayées (**alfusozine**, **tamsulosine**, **silodosine**) ; leurs degrés différents de sélectivité des récepteurs alpha 1A pourraient être associés à une efficacité et une tolérance (hypotension orthostatique, troubles de l'orgasme et éjaculation rétrograde) variables. Les formes à libération prolongée sont privilégiées comme **OMEXEL**, **OMIX** ou **JOSIR LP**, ou encore **XATRAL LP**. L'utilisation d'**UROREC** ou du **SILODYX** (silodosine) dosés à 8 mg n'est recommandée qu'après un traitement pré-

labale dosé à 4 mg ou un traitement préalable par un autre alphabloquant.

- **Inhibiteurs de la 5-alpha réductase** (finastéride : **CHIBRO-PROSCAR**, dutastéride : **AVODART**).
- Parfois, association avec des **anticholinergiques** si symptômes irritatifs sans symptômes obstructifs (risque de rétention) : **CERIS** ou **DITROPAN**.
- **Extraits de plantes** (**PERMIXON**, **TADENAN**) : utilisés en première intention lorsque les troubles sont mineurs. Ces molécules permettent une amélioration modérée mais significative contre placebo avec un excellent profil de tolérance.
- Enfin, lorsque les troubles urinaires du bas appareil sont associés à une insuffisance érectile, l'utilisation d'inhibiteur de phosphodiesterases en prise quotidienne et à petite dose est indiquée comme le **tadalafil** 5 mg en veillant au risque d'hypotension artérielle en cas de prise de dérivés nitrés et en tenant compte de l'absence de remboursement.

Médicaments dangereux (risque de rétention)

α -stimulants (**sympathomimétiques**).

INHIBITEURS DE LA 5- α RÉDUCTASE■ **Finastéride**

CHIBRO-PROSCAR					
1 cp./j	28 cp. 5 mg	16,59	I	30 %	0,59

■ **Dutastéride**

AVODART					
1 cp./j	30 caps. 0,5 mg	23,74	I	30 %	0,79

PROPRIÉTÉS

Inhibiteurs spécifiques de la 5 α -réductase (enzyme convertissant la testostérone en dihydrotestostérone).

Diminue progressivement le volume de la prostate (- 20 %) et améliore les symptômes liés à un adénome dans un certain nombre de cas après 6 mois de traitement.

Résorption digestive (80 %), fixation protéique (93 %), métabolisation en dérivés inactifs, élimination mixte (fécale et urinaire) rapide, non modifiée par l'insuffisance rénale.

INDICATIONS

Proposés dans l'hypertrophie bénigne de prostate : provoquant des manifestations fonctionnelles gênantes avec des symptômes congestifs et irritatifs prédominants.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance urologique indispensable, afin de dépister :

- une indication au traitement chirurgical ;
- un cancer de prostate associé.

Le **finastéride** réduit le taux des PSA (jusqu'à 50 %), ce qui rend son interprétation délicate. Prudence en cas d'insuffisance hépatocellulaire : pharmacocinétique non étudiée, posologie inconnue.

EFFETS INDÉSIRABLES

Possibles : troubles de l'érection, diminution de la libido, diminution du volume de l'éjaculat. Exceptionnellement : gynécomastie, hypersensibilité (gonflement des lèvres, éruption cutanée).

HYPERTROPHIE PROSTATIQUE BÉNIGNE – ADÉNOME PROSTATIQUE (2)

Traitement chirurgical [1]

En cas d'échec du traitement médical (bithérapie) ou de retentissement vésical ou sur le haut appareil (dilatation urétéro-pyélocalicelle, insuffisance rénale obstructive).

Techniques

► *Adénomectomie voie haute*
(pour les adénomes de plus de 80 g)

► *Résection trans-urétrale (à l'anse électrique monopolaire, bipolaire, au laser KTP argon ou au laser holmium)*

Si l'indication relative dépend du volume de l'adénome, une séquelle est quasi constante : l'éjaculation rétrograde dont il faut prévenir le patient (conservation de sperme préalable possible).

En revanche libido et érections sont conservées.

Le choix entre la voie haute ou la voie endoscopique dépend de la taille de l'adénome mais aussi du patient (obésité, comorbidités, ATCD urologiques peuvent influencer sur le choix).

- La cryothérapie, l'hyperthermie, les micro-ondes, les ultrasons ne sont pas validés ni pris en charge par l'assurance-maladie.

Indications de la chirurgie

- Troubles fonctionnels altérant la qualité de vie et résistant au traitement médical bien mené.
- Symptômes obstructifs prédominants, avec retentissement vésical : résidu important (> 100 mL), échec de sevrage de sonde urinaire après un épisode de rétention aiguë d'urines, diverticules, lithiase, rétention chronique avec mictions par regorgement.
- Retentissement sur le haut appareil urinaire : dilatation de la voie excrétrice avec ou sans insuffisance rénale.
- Infections fréquentes, hématuries.

Traitement palliatif

Endoprothèse urétrale ou sonde à demeure chez les patients en rétention inopérables.

CONSENSUS

[1] Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertrophie bénigne de la prostate, *Anaes*, 2003.

PRODUITS EXTRAITS DE PLANTES

■ Produits extraits de plantes

PERMIXON					
1 gél. x 2/j au cours des repas durant 3 mois	60 gél. 160 mg 180 gél. 160 mg	22,70 63,65	I I	30 % 30 %	0,38 0,35
TADENAN					
1 caps. x 2/j avant les repas durant 3 mois	30 caps. 50 mg 60 caps. 50 mg	11,95 24,08	I I	30 % 30 %	0,40 0,40

PROPRIÉTÉS

PERMIXON 160 mg : extrait de *Serenoa repens* ou Palmier de Floride

TADENAN 50 mg : extrait de *Pygeum africanum* ou *Prunus africanus*). Mécanisme d'action précis inconnu mais efficacité récemment démontrée.

INDICATIONS

Proposé dans l'hypertrophie bénigne de prostate : provoquant des manifestations fonctionnelles gênantes avec des symptômes congestifs et irritatifs prédominants.

CONTRE-INDICATIONS

Aucune.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance urologique indispensable, afin de dépister :

- une indication au traitement chirurgical ;
- un cancer de prostate associé.

EFFETS INDÉSIRABLES

Rarement : nausées, constipation ou diarrhée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune connue à ce jour.

ALPHABLOQUANTS (PROSTATE) (1)

■ Alfuzosine

XATRAL					
2,5 mg x 2 à 3/j (débuter par 5 mg le soir sans dépasser 10 mg/j)	30 cp. 2,5 mg	9,00	I	30 %	0,30
	90 cp. 2,5 mg	HOP	I		
XATRAL LP					
5 mg x 1 à 2/j Débuter par une dose faible le soir	30 cp. 10 mg	15,67	I	30 %	0,52
URION					
2,5 mg x 2 à 3/j Débuter le soir au coucher	30 cp. 2,5 mg	9,00	I	30 %	0,30

■ Tamsulosine

JOSIR LP					
0,4 mg x 1/j à la fin du petit-déjeuner	30 gél. LP 0,4 mg	8,25	I	30 %	0,28
OMIX LP					
Idem JOSIR LP	30 gél. LP 0,4 mg	8,25	I	30 %	0,28
MECIR LP					
Idem JOSIR LP	30 cp. LP 0,4 mg	8,25	I	30 %	0,28
OMEXEL LP					
1 cp./j	30 cp. 0,4 mg	8,25	I	30 %	0,28

■ Térazosine

DYSALFA					
Posologie progressive 1 mg/j, puis 2 mg/j à J2, puis 5 mg/j à J9 le soir	15 cp. 1 mg	7,21	I	30 %	0,48
	28 cp. 5 mg	7,21	I	30 %	0,26

■ Prazosine

MINIPRESS					
Posologie progressive : 0,5 mg x 2/j puis 1 mg x 2/j jusqu'à 2 mg x 2/j max	30 cp. séc. 1 mg		I	NR	
	30 cp. séc. 5 mg		I	NR	

■ Doxazosine

ZOXAN LP					
4 mg/j et en fonction de la réponse	28 cp. LP 4 mg	6,32	I	30 %	0,23
8 mg/j en une prise	28 cp. LP 8 mg	6,32	I	30 %	0,23

■ Silodosine

UROREC					
8 mg/j en 1 prise	30 gél. 4 mg	13,96	I	30 %	0,47
Posologie initiale de 4 mg/j recommandée en cas d'insuffisance rénale modérée	30 gél. 8 mg	13,96	I	30 %	0,47
SILODYX					
Idem UROREC	30 gél. 4 mg	13,96	I	30 %	
	30 gél. 8 mg	13,96	I	30 %	

ALPHABLOQUANTS (PROSTATE) (2) – PHARMACOLOGIE**PROPRIÉTÉS**

Alphabloquant des récepteurs α_1 -postsynaptiques, ayant un tropisme particulier pour les récepteurs urinaires (trigone vésical, urètre et prostate), améliorant les symptômes liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate dans plus de 50 % des cas. Ces produits ont aussi un effet systémique vasculaire : vasodilatation artérielle et veineuse, pouvant induire une baisse de la pression artérielle (en particulier en orthostatisme), et parfois une tachycardie réflexe.

Après résorption digestive (65 %), liaison aux protéines plasmatiques (90 %), la demi-vie de ces produits est de 6 h (sauf la **silodosine** : 11 h) : métabolisation en dérivés inactifs, puis élimination digestive (biliaire et fécale).

INDICATIONS

Traitement symptomatique de l'hypertrophie bénigne de prostate : manifestations fonctionnelles gênantes, notamment avec des signes obstructifs, en dehors des indications chirurgicales.

CONTRE-INDICATIONS

Hypotension orthostatique.

Hypersensibilité connue aux quinazolines (**alfuzosine**, **prazosine**).

Association aux autres α_1 -bloquants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance urologique indispensable, afin de dépister :

- une indication au traitement chirurgical ;
- un cancer de prostate associé.

Rechercher une hypotension orthostatique (clinique et/ou manométrique) ; préconiser un passage progressif en orthostatisme, et une mise en décubitus en cas de symptômes lipotymiques (vertiges, sueurs, fatigue).

Débuter à dose faible, le soir, progressive et avec prudence chez les sujets âgés, les conducteurs et utilisateurs de machines (risque d'hypotension orthostatique), et les coronariens (effet tachycardisant possible avec risque d'angor fonctionnel, efficacement prévenu par un traitement β -bloquant).

La **silodosine** n'a pas fait l'objet d'études cliniques chez les insuffisants hépatiques et insuffisants rénaux sévères.

EFFETS INDÉSIRABLES

Hypotension orthostatique dose-dépendante, parfois syncopale (à traiter par mise en décubitus, puis réduction des doses ou interruption du traitement).

Troubles digestifs : nausées, gastralgies, diarrhée.

Rarement : palpitations, tachycardie, angor fonctionnel (à prévenir par un traitement β -bloquant), asthénie, somnolence, céphalées, bouche sèche, prurit, éruptions cutanées, flush, œdèmes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées : autres α_1 -bloquants (**alfuzosine**, **moxisylyte**, **prazosine**, **urapidil**).

Associations déconseillées : certains **anti-hypertenseurs vasodilatateurs** (**dihydralazine**, **minoxidil**).

Associations à manier avec précaution :

- **anticalciques** ;
- **antidépresseurs** ;
- **antipsychotiques** ;
- **anesthésiques généraux**.

La **prazosine** (α_1 -bloquant commercialisé en tant qu'antihypertenseur) peut également être utilisée en urologie, à la dose de 1 à 2 mg/j en 2 prises.

DYSFONCTION ÉRECTILE (1)

Étiologie

Le meilleur traitement est étiologique [1]. Les causes des troubles de l'érection sont multiples et souvent associées.

Les examens à demander dépendent évidemment de l'orientation clinique :

- examen neurophysiologique ;
- bilan métabolique : cholestérolémie, triglycéridémie, glycémie ;
- bilan hormonal : FSH/LH, testostéronémie, prolactinémie, TSH ;

– bilan radiologique : écho-Doppler pulsé pénien ;

– parfois rigidimétrie nocturne.

La consultation pour une dysfonction érectile impose un dépistage de la maladie athéromateuse adaptée à l'âge du patient et aux autres facteurs de risque. Ainsi, une dysfonction érectile chez un homme tabagique de plus de 50 ans impose un Doppler des axes iliaques, des axes carotidiens et une consultation cardiolgique.

Causes des dysfonctions érectiles

MÉCANISME	ÉTIOLOGIES	
Hormonal	Hypogonadismes (hypergonadotrope par insuffisance testiculaire ou hypogonadotrope par insuffisance hypothalamo-hypophysaire) Hypothyroïdies	
Iatrogène	Cardiologie	Anti hypertenseurs centraux β-bloquants Diurétiques thiazidiques Digitaliques
	Endocrinologie	Antiandrogènes (centraux et périphériques) Corticoïdes, fibrates
	Gastro-entérologie	Anti-H2
	Neurologie et psychiatrie	Antipsychotiques, antidépresseurs Anxiolytiques, lithium
Vasculaire	HTA, artérite, fuite veineuse, intoxication tabagique	
Métabolique	Diabète sucré (atteinte vasculaire et neurologique) Hyperlipidémie majeure	
Neurologique	Alcoolisme chronique Alzheimer Carences vitaminiques Sclérose en plaques, syringomyélie Toxicomanies Traumatismes du bassin Tumeurs du système nerveux central	
Psychiatriques	Tous les troubles psychologiques peuvent entraîner des troubles de l'érection	
Radiothérapiques	Toutes les irradiations pelviennes	
Urologiques	Tissulaires	Maladie de La Peyronie Traumatisme pénien Séquelles de priapisme Injections intracaverneuses
	Séquelles de chirurgie	Chirurgie aorto-iliaque Exérèse colorectale Prostatectomie totale Prostato-cystectomie Shunt caverno-spongieux

S'il existe une cause précise, le traitement suffit en général à guérir les troubles de l'érection.

Une sexothérapie est utile en cas de cause psychogène.

Souvent on se contente du traitement symptomatique car les causes sont intriquées.

INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTÉRASES (1)

■ Sildénafil

VIAGRA					
1 cp. 30 min à 1 h avant l'activité sexuelle	4 cp. 25 mg		I	NR	
	8 cp. 25 mg		I	NR	
	4 cp. 50 mg		I	NR	
	8 cp. 50 mg		I	NR	
	12 cp. 50 mg		I	NR	
	4 cp. 100 mg		I	NR	
	8 cp. 100 mg		I	NR	
	12 cp. 100 mg		I	NR	

■ Tadalafil

CIALIS					
Dysfonction érectile : idem VIAGRA Hypertrophie bénigne de la prostate : 5 mg/j	28 cp. 2,5 mg		I	NR	
	28 cp. 5 mg		I	NR	
	84 cp. 5 mg		I	NR	
	4 cp. 10 mg		I	NR	
	4 cp. 20 mg		I	NR	
	8 cp. 20 mg		I	NR	

■ Vardénafil

LEVITRA					
Idem VIAGRA	4 cp. 5 mg		I	NR	
	4 cp. 10 mg		I	NR	
	8 cp. 10 mg		I	NR	
	4 cp. 20 mg		I	NR	
	8 cp. 20 mg		I	NR	
	12 cp. 20 mg		I	NR	
	20 cp. 20 mg		I	NR	

■ Avanafil

SPEDRA					
1 cp. 15 à 30 min avant l'activité sexuelle	4 cp. 50 mg		I	NR	
	8 cp. 50 mg		I	NR	
	2 cp. 100 mg		I	NR	
	4 cp. 100 mg		I	NR	
	8 cp. 100 mg		I	NR	
	12 cp. 100 mg		I	NR	
	4 cp. 200 mg		I	NR	
	8 cp. 200 mg		I	NR	
	12 cp. 200 mg		I	NR	

DYSFONCTION ÉRECTILE (2)

Traitement médicamenteux

Ils sont utilisés en première intention.

Alphabloquants

La **moxisilyte (CARLYTÈNE)**, antagoniste sélectif des récepteurs alpha-2-adrénérgiques, avec une action à la fois centrale et périphérique, n'a pas fait la preuve de son efficacité par manque d'études de haut niveau de preuve, en dehors d'une dysfonction érectile légère d'origine psychologique prédominante. Il n'est donc pas recommandé de proposer au patient ce traitement en dehors d'un choix éclairé de celui-ci (p. ex. à cause du coût des **inhibiteurs de la PDE5** ou d'une peur irraisonnée de ces molécules) d'autant que les effets secondaires, tels que : anxiété, troubles gastro-intestinaux, vertiges, tachycardie, céphalées, rash cutanés, insomnie ou agitation peuvent survenir dans 3 à 30 % des cas (grade A).

Inhibiteurs des phosphodiesterases

Les **inhibiteurs des phosphodiesterases**, ex : **sildénafil (VIAGRA)**, **tadalafil (CIALIS)**, **vardénafil (LEVITRA)**, **avanafil (SPEDRA)**, provoquent une augmentation du taux de GMP cyclique responsable de la myorelaxation des fibres musculaires lisses du tissu érectile. Le remplissage vasculaire des corps caverneux est rendu ainsi possible et provoque la rigidité de la verge.

Le délai pour parvenir à la concentration plasmatique maximale (Tmax) est d'environ 1 h pour le **VIAGRA** et le **LEVITRA** qui ont une demi-vie d'élimination de 4 à 5 h. La durée d'action du **VIAGRA** est de 4 à 5 h. Celle du **LEVITRA** n'est pas précisée. Le Tmax du **CIALIS** est d'environ 2 h, sa demi-vie d'élimination est de 17,5 h et sa durée d'action est de 36 h ; pour ce dernier, un délai de 2 j est à respecter entre 2 prises. Le Tmax de **SPEDRA** est très rapide, entre 30 et 45 min, pour une demi-vie d'environ 6 à 17 h.

Traitement androgénique

Il est surtout utile en cas d'hypoandrogénie avec baisse de la libido. Après vérification d'absence de cancer de la prostate (toucher rectal, dosage des PSA), de cancer mammaire (palpation) et de syndrome métabolique (poids, bilan lipidique, numération formule sanguine) prescription d'**androgènes** (cf. Hypogonadismes) :

- **PANTESTONE** per os : 3 caps. à 40 mg/j, 3 j/sem. puis 1 à 3/j suivant les résultats ;
- **ANDROTARDYL** : 1 amp. à 250 mg : 1 inj. toutes les 3 sem. ou tous les mois.

Une hormonothérapie substitutive par les androgènes ne doit être entreprise qu'en cas d'indication claire, c'est-à-dire devant des signes cliniques évocateurs de déficit androgénique lié à l'âge confirmés biologiquement par deux dosages de testostérémie inférieurs à la normale.

Il s'agit d'un traitement au long cours, nécessitant une surveillance clinique et biologique régulière. Cette surveillance est une responsabilité partagée : le médecin doit insister auprès du patient sur la nécessité de bilans périodiques de ce traitement, instauré *a priori* à vie.

Injections intracaveuses (IIC)

On peut utiliser l'**alprostadil (CAVERJECT, EDEX)**.

La PGE1 est un agent inducteur de l'érection, par l'intermédiaire de récepteurs intracaveaux, dont la stimulation provoque une relaxation du muscle lisse par augmentation de la concentration de l'AMPc.

Indications

- Contre-indication ou intolérance au traitement oral.
- Échec du traitement oral.
- Chirurgie carcinologique prostatique (prostatectomie radicale sans préservation des bandelettes vasculonerveuses) ou vésicale (cysto-prostatectomie totale).
- Préférence du patient (problèmes du non-remboursement des traitements oraux, efficacité supérieure à celle des traitements oraux).

INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTÉRASES (2) – PHARMACOLOGIE**PROPRIÉTÉS**

L'afflux sanguin dans les corps caverneux est dû à un relâchement des muscles lisses qui à l'état normal sont contractés autour des artérioles des corps caverneux. Ce relâchement est lié à l'action de la guanosine-monophosphate cyclique (GMPc) dont la concentration augmente sous l'effet d'une enzyme (la guanylate-cyclase) activée par le monoxyde d'azote libéré par la stimulation sexuelle.

Les **inhibiteurs des phosphodiesterases** empêchent la dégradation de la GMPc en inhibant sélectivement l'enzyme responsable, la phosphodiesterase de type 5 (PDE5). L'érection est ainsi amplifiée et maintenue plus longtemps s'il y a stimulation sexuelle.

INDICATIONS

Traitement des troubles de l'érection (incapacité à obtenir ou maintenir une érection suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante).

CIALIS 5 mg : symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

CONTRE-INDICATIONS

Patients chez qui l'activité sexuelle accroît le risque cardiaque : antécédent récent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral, angor instable, insuffisance cardiaque grave, hypotension ou hypertension non contrôlées. Neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle (NOIAN). Insuffisance hépatique ou rénale sévère.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les **inhibiteurs des phosphodiesterases** ne doivent être prescrits qu'après avoir recherché une cause sous-jacente aux troubles de l'érection (neurologique, hormonale, diabète). Prudence chez les patients présentant des pathologies comportant un risque de priapisme.

La prise concomitante d'aliments peut retarder l'activité du médicament.

EFFETS INDÉSIRABLES

Céphalées, sensations vertigineuses, bouffées vasomotrices, rougeur, congestion nasale, nausée, dyspepsie, hypotension artérielle.

Prévenir le patient qu'il doit demander immédiatement une aide médicale en cas d'érection de 4 h ou plus (priapisme), trouble de la vision ou de l'audition.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Dérivés nitrés et poppers (contre-indiqués).

Inhibiteurs du CYP3A4 (augmentation des effets indésirables) : **antifongiques azolés** (kétoconazole, **voriconazole**, **itraconazole**), **inhibiteurs de protéase** (ritonavir, atazanavir, saquinavir), **macrolides** (érythromycine, tétracycline, clarithromycine), jus de pamplemousse, etc.

Inducteurs du CYP3A4 (diminution de l'activité) : **carbamazépine**, **éfavirenz**, **phénobarbital**, **phénytoïne**, **rifampicine**, etc.

Antihypertenseurs dont **alphanbloquants**.

Alcool (hypotension).

DYSFONCTION ÉRECTILE (3)

Remboursement

Les **IIC** de PGE1 sont remboursées dans certaines indications (avec un formulaire de médicaments d'exception) :

- neuropathie diabétique avérée ;
- para ou tétraplégie ;
- séquelles de la chirurgie (prostatectomie radicale, cystectomie totale et exérèse colorectale) ou de la radiothérapie abdomino-pelvienne ;
- sclérose en plaques ;
- séquelles de priapisme ;
- séquelles de la chirurgie vasculaire (anévrisme de l'aorte) ;
- traumatismes du bassin compliqués de troubles urinaires.

Principaux effets secondaires

- Douleurs, pouvant toucher jusqu'à 29 % des patients, essentiellement au début du traitement, et qui s'amendent en général progressivement au fil des injections.
- Hématome au point de ponction, sans caractère de gravité.
- Érections pharmacologiquement prolongées, voire priapisme, rapportés dans 1 à 2 % des cas.
- Fibrose localisée des corps caverneux (0,8 à 23,3 % des cas),

Le respect strict des contre-indications est nécessaire avant instauration de ce traitement. Une contraception devra être utilisée si la partenaire est susceptible d'être enceinte ; sinon les **IIC** ne devront pas être instaurées.

Prostaglandines intra-urétrales

C'est le même mécanisme d'action que les **IIC**. La voie intra-urétrale évite l'injection. Ce traitement est disponible en France

sous 2 formes. **MUSE** est administré en intra-urétral à l'aide d'un bâton. Il est disponible en 250, 500 et 1 000 µg. Il n'est pas remboursé, quelle que soit la pathologie à l'origine de la dysfonction érectile. **VITAROS** se présente sous forme de crème en récipient monodose contenant 300 µg d'**alprostadil**, à appliquer sur le gland au niveau du méat urétral. Son délai d'action est de 5 à 30 min pour une durée d'action de 1 à 2 h. Le principal effet secondaire est une réaction locale à type de brûlure, au niveau du pénis ou du vagin chez la partenaire. Il est remboursé en cas de dysfonction érectile d'origine organique à un taux de 15 % (et à 100% si la prescription entre dans le cadre d'une ALD). La prescription doit se faire sur une ordonnance de médicament d'exception.

La diffusion de la PGE1 par cette voie entraîne une efficacité moindre que par **IIC** (environ 50 %).

Un préservatif est nécessaire chez les femmes susceptibles d'être enceintes. Un test médicalisé est nécessaire avant prescription (risque d'hypotension par passage sanguin de la PGE1, apprentissage de la technique et détermination de la dose à prescrire).

Moyens mécaniques

Le **VACUUM** est une pompe à dépression qui provoque un afflux de sang lorsqu'elle est appliquée sur la verge. Un garrot léger empêche la fuite veineuse.

L'appareil ne peut être utilisé en cas de prise d'**anticoagulants**. Ses inconvénients sont les difficultés de la manipulation, une sensation de verge froide, un blocage possible de l'éjaculation, un manque de rigidité.

ALPHABLOQUANTS (DYSFONCTION ÉRECTILE)■ **Yohimbine**

YOCORAL					
3 à 4 cp./j en 3 prises Max 4/j	50 cp. 5 mg 100 cp. 5 mg		I	NR	
			I	NR	

PROPRIÉTÉS

Sympathicolytique α -bloquant.

INDICATIONS

Dysfonction érectile.

CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance hépatique et rénale. Spasmes vasculaires cérébraux ou rétinien. Traitement par

médicaments α -mimétiques (**CATAPRESSAN** et analogues).

EFFETS INDÉSIRABLES

Nervosité, insomnie, tremblements, vertiges, migraines.

Nausées, vomissements, diarrhée.

Hypotension orthostatique, tachycardie.

Priapisme.

■ **Moxislyte**

CARLYTÈNE					
1 cp. x 3/j	32 cp. 30 mg		II	NR	

PROPRIÉTÉS

Alphabloquant entraînant une vasodilatation artérielle dans certains territoires.

INDICATIONS

Dysfonction érectile.

EFFETS INDÉSIRABLES

Nausées.

Hépatite cytolytique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveiller les transaminases.

DYSFONCTION ÉRECTILE (4)

Interventions chirurgicales

- Les opérations de revascularisation artérielle sont quasiment abandonnées, de même que les ligatures de la veine dorsale de la verge pour fuite veineuse, ainsi que l'artérialisation de la veine profonde.

- La mise en place d'implants péniers est justifiée après échec des autres traitements :

- implants souples ;
- prothèses semi-rigides ;
- prothèses gonflables.

Il s'agit de la mise en place chirurgicale de deux implants, un dans chaque corps caverneux, entraînant une érection mécanique. Il existe différents types d'implants : semi-rigides, gonflables en 2 ou 3 parties. Les implants péniers ne sont proposés qu'après échec ou refus des autres traitements, car ils se substituent de façon défi-

nitive au tissu érectile : il s'agit donc d'un traitement de « 3^e ligne ».

Efficacité

Chez les patients présentant une prothèse fonctionnelle, chez des couples sélectionnés, et parfaitement informés, le taux de satisfaction est très élevé allant de 79 à 98 %.

Complications

Les risques principaux des implants péniers sont :

- l'infection prothétique qui survient dans 1 à 5 % des cas et nécessite l'ablation du matériel prothétique ;
- les problèmes mécaniques avec la prothèse ou les tubulures ; ceux-ci augmentent avec le temps (5 % après 1 an, 20 % à 5 ans et 50 % à 10 ans) et nécessitent une ré-intervention pour remplacement.

CONSENSUS

[1] Prise en charge de la dysfonction érectile, *AIHUS*, 2010.

TRAITEMENT LOCAL DE LA DYSFONCTION ÉRECTILE**■ Alprostadil**

VITAROS					
1 unidose/application 5 à 30 min. avant l'activité sexuelle Max 1 appl./24 h et 3 appl./sem.	4 récipients unidose 300 µg	40,18	I	15 %	10,05
MUSE					
Bâton pour usage urétral Posologie initiale : 500 µg/dose Posologie max : 2 doses/j, 7 doses/sem.	1 bâton 250 µg 1 bâton 500 µg 1 bâton 1 000 µg		I I I	NR NR NR	

PROPRIÉTÉS

Prostaglandine entraînant une relaxation des corps caverneux.

Autres propriétés : vasodilatation, inhibition de l'agrégation plaquettaire, stimulation des muscles lisses de l'intestin.

CONTRE-INDICATIONS

Partenaire enceinte ou susceptible de l'être.
Hypersensibilité.

Prédisposition au priapisme (drépanocytose, leucémie, myélome multiple).

Risque cardiovasculaire à l'effort : angor instable, insuffisance cardiaque grave, antécédent récent d'infarctus du myocarde.

Inflammation ou infection du gland.

Prédisposition aux thromboses veineuses.

MUSE : anomalie anatomique du pénis.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Première application pratiquée au cabinet du médecin.

Prévenir le patient que la durée de l'érection ne doit en aucun cas dépasser 4 h.

Produit à conserver au réfrigérateur. Les sachets non entamés peuvent supporter 3 j (**VITAROS**) ou 14 j (**MUSE**) à température ambiante avant utilisation.

Utiliser un préservatif pour éviter tout effet indésirable chez la partenaire.

EFFETS INDÉSIRABLES

Localement : éruption cutanée, douleur, picotement, sensation de brûlure.

Démangeaison ou brûlure vaginale de la partenaire si préservatif non utilisé.

Sensations vertigineuses, hypotension.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Anticoagulants, vasodilatateurs, antihypertenseurs.

INJECTIONS INTRACAVEUSES

■ Alprostadil

CAVERJECT					
Inj. intracaveuseuse	1 fl. 10 µg/mL	10,79	I	30 %	10,79
La posologie strictement individuelle doit être déterminée par le médecin, puis auto-injections à domicile en respectant les doses	1 fl. 20 µg/mL	10,79	I	30 %	10,79
EDEX					
Inj. intracaveuseuse	2 fl. 10 µg/mL	21,78	I	30 %	10,89
	2 fl. 20 µg/mL	21,78	I	30 %	10,89

PROPRIÉTÉS

Vasodilatateurs entraînant une rigidité du tissu érectile.

INDICATIONS

Troubles de l'érection.

CONTRE-INDICATIONS

Hypotension artérielle.
 Accident cardiovasculaire récent.
 Hypersensibilité aux prostaglandines.
 Risque de priapisme : drépanocytose, myélome, leucémies.
 Partenaire enceinte.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Traitement anticoagulant.
 Maladie de La Peyronie avec coudure.

EFFETS INDÉSIRABLES

Douleur au point d'injection.
 Hématome.
 Priapisme.
 Érythème et douleur testiculaire ou périanale, hypotension, arythmie, vertiges, céphalées, choc vagal et collapsus.
 Fibrose des corps caverneux.
 Dépôts d'hémosidérine dans le pénis.

INHIBITEUR SÉLECTIF DE RECAPTURE DE LA SÉROTONINE

■ Dapoxétine

PRILIGY					
Posologie initiale : 30 mg/prise	3 cp. 30 mg		I	NR	
Posologie d'entretien : 30 à 60 mg/prise	6 cp. 30 mg		I	NR	
selon la réponse clinique et la survenue	3 cp. 60 mg		I	NR	
éventuelle d'effets indésirables	6 cp. 60 mg		I	NR	
À prendre 1 à 3 h avant l'activité sexuelle,					
à la demande, max x 1/j					
Arrêt progressif du traitement (syndrome					
de sevrage)					

PROPRIÉTÉS

Puissant inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), potentialisant l'action du neurotransmetteur au niveau du système nerveux sympathique.

INDICATIONS

Traitement de l'éjaculation précoce (EP) chez les hommes adultes âgés de 18 à 64 ans présentant **tous** les critères suivants :

- temps de latence d'éjaculation intravaginale (IELT) < 2 min ;
- ET éjaculation survenant, de façon permanente ou récurrente, avec une stimulation sexuelle minimale, avant, pendant ou peu de temps après la pénétration et avant que le patient ne le souhaite ;
- ET souffrance personnelle importante ou difficultés interpersonnelles consécutives à l'EP ;
- ET mauvais contrôle de l'éjaculation ;
- ET antécédents d'EP dans la majorité des rapports sexuels au cours des 6 derniers mois.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité.

Pathologie cardiaque : insuffisance cardiaque (NYHA II-IV), trouble de la conduction, cardiopathie ischémique, valvulopathie, antécédent de syncope.

Antécédent de manie ou de dépression sévère.

Insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Épilepsie non contrôlée.

Cf. Interactions médicamenteuses.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Prudence dans ces situations :

- insuffisance rénale chronique (si sévère, traitement déconseillé) ;
- antécédent d'hypotension orthostatique (test orthostatique avant traitement) ;
- hypertension oculaire, glaucome à angle fermé ;
- facteurs de risque cardiovasculaires (bilan cardiovasculaire avant traitement) ;
- syndrome hémorragique ;
- épilepsie contrôlée.

Le patient doit être averti des symptômes précursseurs des syncopes et éviter en consé-

quence les situations dangereuses (utilisation de machines, conduite).

Contient du lactose.

EFFETS INDÉSIRABLES

Très fréquents : hypotension orthostatique, sensations vertigineuses, céphalées, nausées.

Fréquents : anxiété, insomnie, somnolence, diarrhée, fatigue, trouble de la vision.

Peu fréquents : syncope, dépression, tachycardie ou bradycardie, mydriase.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Contre-indications absolues :

- alcool (augmentation des effets indésirables) ;
- **inhibiteurs de la monoamine-oxydase**, autres **ISRS**, **inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline**, **antidépresseurs tricycliques** (augmentation de l'activité sérotoninergique) ;
- thioridazine (inhibition de son métabolisme par la **dapoxétine**) ;
- L-tryptophane, **triptans**, **tramadol**, **linéolide**, **lithium**, millepertuis (augmentation de l'activité sérotoninergique) ;

La dapoxétine peut être instaurée 14 j après arrêt du traitement par les médicaments ci-dessus. Le traitement peut reprendre 7 j après arrêt de prise de dapoxétine.

- inhibiteurs puissants du CYP3A4 : **kétoconazole**, **itraconazole**, **ritonavir**, **saquinavir**, **atazanavir**, **télithromycine**, etc. (inhibition du métabolisme de la **dapoxétine**) ;
- inhibiteurs de phosphodiesterase 5 (PDE5) : **sildénafil**, **tađanafil**, **vardénafil** ;
- kétamine, LSD, MDMA (augmentation de l'activité sérotoninergique).

Prudence avec les médicaments actifs sur le SNC, aux propriétés vasodilatatrices, métabolisés par les CYP3A4, 2D6, 2C9 ou 2C19, inhibiteurs modérés du CYP3A4, inhibiteurs puissants du CYP2D6, **anticoagulants**, **antiagrégants plaquettaires**, **AINS**, **tamsulosine**.

INCONTINENCE URINAIRE CHEZ LA FEMME (1)

Il existe deux types grands mécanismes ou types d'incontinence urinaire :

- l'incontinence urinaire d'effort (IUE) ;
- l'incontinence par impériosités mictionnelles.

- L'IUE est due à la ptose du col vésical à laquelle peut s'associer une insuffisance sphinctérienne, toutes deux conséquences des accouchements et favorisées par l'atrophie muqueuse après la ménopause.

- L'incontinence par impériosité peut être due à une lésion vésicale (tumeur, calcul, infection) à dépister, à un prolapsus génital, à une maladie neurologique ou métabolique (diabète).

- Les incontinenances mixtes mêlant incontinence par impériosités et à l'effort sont fréquentes.

Bilan préthérapeutique

Outre l'évaluation clinique (avec catalogue mictionnel) :

- ECBU ;
- frottis cervico-vaginal ;
- échographie pelvienne ;
- étude urodynamique : défaut de transmission \pm insuffisance sphinctérienne dans l'IUE et contractions vésicales non

inhibées dans l'incontinence par impériosité ;

- cystoscopie.

Incontinence urinaire d'effort

IUE modérée

- Rééducation périnéo-mictionnelle avec stimulation électrique et biofeedback pour rééduquer les releveurs et apprendre à la patiente le verrouillage périnéal.

Cette rééducation après accouchement fait la prévention des IUE ultérieures.

- Après la ménopause.

Traitement œstrogénique local (**COLPO-TROPHINE, TROPHIGIL**).

IUE invalidante ou persistante

Intervention chirurgicale : soulèvement urétral par une bandelette prothétique : *Tension-Free Vaginal Tape* (TVT) ou *Trans-Obturator Tape* (TOT et TVTO).

Lorsque l'incontinence urinaire est associée à une cystocèle, il faut traiter le prolapsus dans le même temps :

- promontofixation coelioscopique avec bandelette(s) antérieure et(/ou) postérieure ;

- cure de cystocèle voie basse : spino-fixation de richter et plicature du fascia de Halban.

ANTISPASMODIQUES URINAIRES (1) – ANTICHOLINERGQUES

■ Oxybutynine

DITROPAN					
1/2 à 1 cp. x 3/j	60 cp. 5 mg	3,12	II	30 %	0,05
DRIPTANE					
Idem DITROPAN	60 cp. 5 mg	4,13	I	30 %	0,07

■ Flavoxate

URIPAS					
1 cp. x 3/j	42 cp. 200 mg	5,49	II	30 %	0,13

■ Toltérodine

DÉTRUSITOL					
2 mg x 2/j	28 cp. 1 mg		II	NR	
Insuffisance hépatique ou rénale grave :	28 cp. 2 mg		II	NR	
1 mg x 2/j					

■ Solifénacine

VESICARE					
5 mg en 1 prise/j, 10 mg/j max si nécessaire	30 cp. 5 mg	29,73	II	30 %	0,99
	30 cp. 10 mg	29,73	II	30 %	0,99

■ Trospium

CERIS					
1 cp. x 2/j soit 40 mg/j	30 cp. 20 mg	6,26	I	30 %	0,21
1 cp./j si insuffisance rénale					

■ Fésotérodine

TOVIAZ					
Posologie usuelle : 4 mg x 1/j	30 cp. 4 mg LP	28,63	II	30 %	0,95
Effet optimal après 2 à 8 sem.	30 cp. 8 mg LP	28,63	II	30 %	0,95

PROPRIÉTÉS

Anticholinergiques antispasmodiques. Diminuent la contractilité du détrusor.

INDICATIONS

Incontinence urinaire, impériosité et pollakiurie chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité.
Rétention urinaire.
Rétention gastrique, occlusion intestinale.
Glaucome à angle fermé.
Myasthénie grave.
Rectocolite hémorragique grave, colite ulcéreuse, mégacolon toxique.

VESICARE et **TOVIAZ** : insuffisance hépatique sévère.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets atropiniques : agitation, insomnie, sensations vertigineuses, céphalées, sécheresse des muqueuses, dysurie, douleur abdominale, dyspepsie, constipation, vision floue.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments à activité anticholinergique : **amantadine**, **antidépresseurs tricycliques**, certains **antipsychotiques**.

CERIS : augmentation de l'effet tachycardisant des bêtasymphomimétiques.

TOVIAZ et **VESICARE** : inhibiteurs du CYP3A4, contre-indiqués si insuffisance rénale ou hépatique modérée à sévère (**antifongiques azolés**, **inhibiteurs de protéases**, certains **macrolides**, etc.), inducteurs du CYP3A4 (**carbamazépine**, **rifampicine**, **phénitoïne**, **phénobarbital**, **éfavirenz**, etc.).

TOVIAZ : inhibiteurs puissants du CYP2D6 (**fluoxétine**).

INCONTINENCE URINAIRE CHEZ LA FEMME (2)

Incontinence par impériosités

Traitement anticholinergique

Un certain nombre de produits sont utilisés :

- oxybutinine (**DITROPAN**, **DRIPTANE**) ;
- trospium (**CERIS**) ;
- solifénacine (**VESICARE**) ;
- fésotérodine fumarate (**TOVIAZ**).

Les contre-indications absolues sont le glaucome à angle fermé et la myasthénie. Les effets secondaires les plus fréquents sont la constipation, la sécheresse muqueuse (en particulier buccale et oculaire) et les troubles visuels. **DITROPAN** est responsable de sécheresse buccale dans 65 % des cas. **VESICARE** est l'**anticholinergique** le mieux toléré. Il est conseillé de choisir des doses progressives afin d'améliorer la tolérance. L'efficacité maximale est atteinte au bout de 6 à 8 sem. La prise à la demande est également possible (p. ex. avant une sortie).

DITROPAN passe la barrière hémato-encéphalique et peut être responsable d'un syndrome atropinique avec confusion, délire et syndrome parkinsonien. **CERIS** est l'**anticholinergique** qui passe le moins la barrière hémato-encéphalique (à privilégier chez le sujet âgé ou dément).

Traitement β 3-agoniste

Mirabégon (**BETMIGA**).

Traitement α -stimulant

La duloxétine (**CYMBALTA**) augmente le tonus du sphincter urétral. Son effet est potentialisé par les œstrogènes. Du fait d'un risque suicidaire majeur si le traite-

ment est arrêté brutalement, la duloxétine n'a pas l'AMM dans le traitement de l'incontinence urinaire.

Traitement œstrogénique local

Après la ménopause on emploie: **COLPO-TROPHINE**, **TROPHIGIL**.

Toxine botulique

La **toxine botulique** (**BOTOX**) est produite par le *clostridium botulinum*. Il s'agit du neurotoxique naturel le plus puissant.

Elle est indiquée en cas d'échec, de contre-indication, d'effets secondaires intolérables ou de perte d'efficacité des **anticholinergiques**, ou du désir du patient.

Elle n'a pas l'AMM pour l'hyperactivité vésicale idiopathique (plus de 8 mictions/j, plus de 3 fuites urinaires/j, sans dysurie ni résidu post-mictionnel). La posologie pour un meilleur compromis efficacité/tolérance est de 100 UI avec une durée d'efficacité de 6 mois.

Neuromodulation sacrée

Elle consiste à stimuler le tronc commun de S3 par introduction d'une électrode au niveau d'un trou sacré. Elle a l'AMM pour la pollakiurie avec rétention chronique (idiopathique) pour les patients rebelles aux traitements conventionnels.

Son résultat est subjectif et repose sur les symptômes de la patiente : une neuromodulation sacrée est considérée comme efficace si les symptômes sont améliorés de plus de 50 %.

Traitement étiologique

Traitement anti-infectieux, traitement chirurgical d'une lésion urétrale, d'un prolapsus.

ANTISPASMODIQUES URINAIRES (2) – AGONISTE BÊTA-3-ADRENERGIQUE

■ Mirabégron

BETMIGA

50 mg x 1/j Insuffisances rénale ou hépatique : cf. Précautions d'emploi	30 cp. 25 mg 30 cp. 50 mg		I I	NR NR	
--	------------------------------	--	--------	----------	--

PROPRIÉTÉS

Il agit en se fixant aux récepteurs bêta-3, dans les cellules musculaires de la vessie, ce qui provoque le relâchement des muscles de la vessie. Non anticholinergique donc sans effet atropinique.

INDICATIONS

Traitement du syndrome d'hyperactivité vésicale présent dans les troubles suivants : impé-

riosité, pollakiurie, incontinence urinaire par impériosité.

CONTRE-INDICATIONS

Hypertension sévère non contrôlée.

Allaitement.

Non recommandé pendant la grossesse.

Non recommandé si insuffisance rénale terminale ou hépatique sévère.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Posologies journalières recommandées en cas d'insuffisance rénale ou hépatique

Type d'insuffisance	Stade	Inhibiteur puissant du CYP3A4	
		Sans inhibiteur	Avec inhibiteur
Insuffisance rénale	Légère	50 mg	25 mg
	Modérée	50 mg	25 mg
	Sévère	25 mg	Non recommandé
Insuffisance hépatique	Légère	50 mg	25 mg
	Modérée	25 mg	Non recommandé

Cas du flacon : utilisable 6 mois après ouverture.

EFFETS INDÉSIRABLES

Tachycardie, trouble du rythme.

Infections urinaires, vaginales.

Nausées.

Éruption cutanée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : cf. Précautions d'emploi.

Prudence : **dabigatran, digoxine, antiarythmiques de classe 1C, antidépresseurs tricycliques.**

LITHIASÉ URINAIRE (1)

Traitement médical [1]

Le traitement médical ne peut dissoudre les calculs rénaux déjà formés (à l'exception des lithiases uriques et éventuellement cystiniques), mais permet de prévenir le développement de nouveaux calculs.

Une enquête étiologique est systématique chez les sujets jeunes, et en cas de calculs récidivants, bilatéraux, ou radiotransparents.

Bilan étiologique [2]

- Sang : calcémie, uricémie, créatininémie, glycémie à jeûn.
- Urines des 24 h : volume total, créatinine, calcium, acide urique, urée, sodium urinaires.
- Urines du matin (à jeûn) : cristallurie, pH urinaire, densité, BU/ECBU.
- Analyse par spectrophotométrie infrarouge des calculs émis.

Lithiasé oxalocalcique

Hypercalcémie

La grande majorité des patients atteints de lithiasé hypercalcémique ont une *hyperparathyroïdie primitive*, dont la solution est chirurgicale ; plus rarement il s'agit d'une sarcoïdose, d'une hypercalcémie familiale

hypocalciurique, d'une néoplasie, d'une prise médicamenteuse hypercalcémiante (**vitamine D, thiazidiques, lithium**).

Hypercalciurie

Plus de 50 % des patients atteints de lithiasé oxalocalcique ont une calcémie normale mais une calciurie $> 0,1$ mmol/kg/j. Ceci peut être dû à un régime déséquilibré, très riche en protides, sel, glucides, calcium, et pauvre en fibres végétales (« hypercalciurie alimentaire ») ou bien à une métabolisation particulière du calcium, volontiers héréditaire, appelée « hypercalciurie idiopathique » : hyperabsorption intestinale et/ou défaut de réabsorption rénale.

► Mesures thérapeutiques

Cure de diurèse > 2 L/j.

Correction des erreurs diététiques :

- régime normocalcique (5 à 6 mmol/j) ;
- apports sodés : 100 mmol (6 g)/j ;
- apports protidiques : 1,2 g/kg/j.

► En cas d'hypercalciurie persistante

après 8 sem. de régime effectif

Prescrire un **diurétique thiazidique (ESIDREX 25 mg/j)** qui réduit l'excrétion urinaire du calcium (à vérifier 2 mois plus tard).

ALCALINISANTS URINAIRES

■ Bicarbonate de sodium

<i>EAUX DE VICHY</i>					
Célestin 1 L = 3 g de HCO ₃ Na	1 bouteille 1 L			NR	
St-Yorre 1 L = 4 g de HCO ₃ Na	1 bouteille 1 L			NR	

■ Sels de citrate

<i>CITRATE DE POTASSIUM OFFICIAL</i>					
2 à 8 g/j (diluer dans 1 L d'eau)	pdre			NR	
<i>FONCITRIL</i>					
Contient citrate de sodium. de potassium et acide citrique ; 2 à 4 sach./j	30 sach.			NR	

■ Trométamol (ou THAM) + citrates de sodium et de potassium

<i>ALCAPHOR</i>					
2 à 4 càs/j	1 fl. 250 mL (2,3 g ou 10 mmol de THAM/càs)		I	NR	

PROPRIÉTÉS

L'alcalinisation favorise la solubilisation des cristaux d'acide urique et de cystine.

INDICATIONS

Lithiase urique (prévention, traitement).

Lithiase cystinique.

Acidoses tubulaires distales.

CONTRE-INDICATIONS

Alcalose.

pH urinaire 7 (et lithiase infectieuse).

Surcharge hydrosodée (sauf pour le **trométamol** qui ne contient pas de sel).

Hyperkaliémie (pour le **citrate de potassium**).

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque d'alcalose métabolique en cas de fortes doses et d'insuffisance rénale avancée.

Prudence chez l'insuffisant cardiaque (sauf **trométamol**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Diarrhée, gastralgies.

Surcharge hydrosodée (sauf **trométamol**).

Hyperkaliémie (**citrate de potassium**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Quinidine.

LITHIASÉ URINAIRE (2)

Hyperoxalurie

L'acide oxalique excrété par les reins provient de l'alimentation à 10 % (absorption colique passive d'oxalate libre, l'oxalate de calcium étant éliminé dans les selles), et du métabolisme endogène à 90 % (à partir du glyoxylate). Une hyperoxalurie modérée (500 à 700 $\mu\text{mol/L}$) est idiopathique ou alimentaire tandis qu'une franche hyperoxalurie ($> 1\,000\ \mu\text{mol/L}$) est entérique ou héréditaire (oxalose).

► Hyperoxalurie diététique

Corriger une alimentation trop riche en oxalates (thé, chocolat, cacao, épinards, rhubarbe, betteraves, oseille, vitamine C) ou trop pauvre en calcium.

► Hyperoxalurie entérique

Une maladie entérique (réssection du grêle, court-circuit jéuno-iléal, Crohn, maladie coéliquale, pancréatite chronique, obstruction biliaire, pullulation microbienne) favorise une perte fécale de graisses qui se complexent avec le calcium (« savons calciques ») et laissent dans la lumière colique de grandes quantités d'oxalate libre.

- Cure de diurèse $> 2\ \text{L/j}$.
- Apports calciques (**carbonate de calcium**, 1 g par repas).
- Limiter les apports en oxalates et en acides gras saturés.
- Chélation des acides gras, biliaires et de l'oxalate par **colestyramine (QUESTRAN)**, 1 sach. par repas).

► Hyperoxalurie primitive : « oxalose »

Le déficit (autosomique récessif) en AGT (alanine glyoxylate-aminotransférase) hépatique définit le type I ; rare et grave, cette lithiasé bilatérale, évolutive, avec néphrocalcinose se révèle volontiers dans

l'enfance ; les dépôts oxalocalciques tubulo-interstitiels favorisent le développement d'une insuffisance rénale ; d'autres dépôts (cœur, vaisseaux, os et articles, rétine, nerfs) sont possibles.

- Cure de diurèse $> 3\ \text{L/j}$.
- La **vitamine B6 (PYRIDOXINE)**, 300 à 1 000 mg/j) réduit l'oxalurie chez 30 % des patients et peut stopper l'évolution de la maladie.
- Réduction des apports d'oxalate, prescription de **magnésium, phosphates, citrate, diurétiques thiazidiques** sont parfois associés.
- En cas d'insuffisance rénale avancée, on peut discuter : épuration extrarénale précoce et intensive, transplantation hépatique (corrige le déficit enzymatique) ou hépato-rénale, transplantation rénale seule.

Hyperuricurie

La correction d'une hyperuricurie permet de réduire la formation de lithiasés oxalocalciques. Un régime pauvre en purines (abats, sardines, anchois, protéines animales) et en alcool suffit le plus souvent ; en cas d'échec, l'**allopurinol (ZYLORIC)** peut être prescrit à la dose de 100 à 300 mg/j.

Hypocitraturie

L'acide citrique est le principal acide organique urinaire. Il est antilithogène : le **citrate de calcium**, très soluble, diminue la sursaturation oxalocalcique de l'urine. L'**hypocitraturie idiopathique** ($< 1,4\ \text{mmol/L}$) est logiquement combattue par le **citrate de potassium** (3 à 6 g/j).

Il faut traiter la cause des **hypocitraturies secondaires** (infection urinaire, acidose tubulaire, hypokaliémie, diarrhée chronique, iléopathies, prise d'**acétazolamide**).

LITHIASSE URINAIRE (3)

Lithiase phosphocalcique

Une acidose tubulaire rénale distale (type I) congénitale (syndrome d'Albright) ou acquise (auto-immune, syndrome de Sjögren) favorise souvent cette variété de lithiase.

La difficulté à acidifier l'urine favorise la cristallisation phosphocalcique ; une acidose métabolique associée induit de plus une profonde hypocitraturie et une hypercalciurie qui accroissent la lithogénèse.

- Diurèse > 2 L/j.
- Si acidose métabolique : **bicarbonate de sodium, citrate de potassium**.
- En l'absence d'acidose métabolique : corriger l'hypocitraturie (**citrate de potassium**).
- En cas d'hypercalciurie persistante, un **diurétique thiazidique** peut être prescrit.

Lithiase urique (10 % des lithiases)

La formation de cette lithiase est favorisée par :

- une acidité permanente de l'urine (pH urinaire < 6) ;
- une hyperuricémie (> 400 $\mu\text{mol/L}$) primitive ou secondaire, avec hyperuricurie ;
- une hyperuricurie isolée (> 4 700 $\mu\text{mol/j}$), secondaire à une alimentation riche en purines ou à la prise d'un médicament uricosurique (à interrompre).

Afin d'éviter la sursaturation de l'urine en urate, très insoluble, on peut recommander :

- cure de diurèse > 2 L/j ;
- alcalinisation de l'urine : obtenir un pH urinaire entre 6,5 et 7,5 sur tout le nyctémère grâce au μ (poudre ou gélules, eaux de Vichy, 500 à 1 000 mL/j) ou au **citrate de sodium (FONCITRIL 400)** et de **potassium (ALCAPHOR)** : la majorité de l'acide urique est alors éliminée sous forme d'urate de sodium, très soluble.

En cas d'uricurie élevée : régime pauvre en purines, et **inhibiteur de la synthèse de**

l'acide urique type **allopurinol (ZYLORIC)**, 100 à 300 mg/j) en cas d'échec.

Ces mesures sont préventives mais aussi curatives, permettant de dissoudre rapidement une lithiase urique déjà formée.

Lithiase cystinique (1 % des lithiases)

Peu radio-opaque, parfois coralliforme, souvent bilatérale et récidivante, cette lithiase se révèle chez l'enfant ou le sujet jeune (parfois plus tard). Il s'agit d'une affection héréditaire (autosomique récessive) avec défaut de réabsorption tubulaire des 4 acides aminés dibasiques ; seule la cystine (disulfure de cystéine) est peu soluble et cristallise au-delà de 250 mg/L à pH 6. Pour solubiliser la cystine libre produite par ces patients (parfois > 1 000 mg/j), on peut proposer plusieurs mesures. L'objectif est d'obtenir une cystinurie libre < 250 mg/L :

- cure de diurèse > 3 à 4 L/j ;
- alcalinisation de l'urine : la cystine est 2 fois plus soluble lorsque le pH urinaire est entre 7 et 8 ; on utilise le **citrate de potassium**, ou parfois le **bicarbonate de sodium** ;
- régime modérément sodé (augmentation modérée de la cystinurie en cas de régime hypersalé) ;
- dérivés thiolés.

Les **dérivés thiolés** seront prescrits en cas de concentration urinaire de cystine libre élevée malgré les mesures précédentes : la **tiopronine (ACADIONE)**, la **D-pénicillamine (TROLOVOL)** et à un degré moindre le **captopril (LOPRIL)** peuvent former avec la cystéine des sels très solubles, et donc réduire par compétition la formation de cystine. Les nombreux effets indésirables de ces traitements limitent souvent leur usage. Ces mesures préventives permettent en outre de solubiliser en partie des lithiases déjà formées.

LITHIASÉ URINAIRE (4)

Lithiasé d'infection (5 à 10 % des lithiasés)

Ces calculs sont volontiers observés chez la femme ; coralliformes, faiblement radio-opaques, leur croissance est rapide et souvent silencieuse. Ils peuvent compromettre irrémédiablement la fonction rénale. Leur formation (phosphates ammoniac-magnésiens et phosphate de calcium) s'opère à pH urinaire alcalin (≥ 8), du fait d'infection chronique de l'appareil urinaire à germes producteurs d'uréases (*Proteus*, parfois *Klebsiella*, entérocoques). *L'infection est secondaire à une uropathie malformative sous-jacente, ou à une lithiasé d'autre nature secondairement infectée.*

Seules l'ablation complète de la lithiasé, la stérilisation de l'urine, et la correction d'une uropathie causale garantissent l'absence de récurrence.

- Les boissons abondantes et non alcalines sont recommandées.
- L'acidification urinaire est difficile à obtenir.
- L'inhibition de l'uréase (acide acétohydroxyamique) est peu efficace en pratique.

Lithiasé xanthique

- Cure de diurèse > 2 L/j.
- Alcalinisation.
- Pas d'allopurinol.

Surexcrétion de 2,8-dihydroxyadénine (2,8-DHA)

Elle est liée à un déficit en adénine phosphoribosyltransférase (APRT).

- Cure de diurèse > 2 L/j.
- Allopurinol (ZYLORIC) : 300 mg/j.

Traitement chirurgical [1]

Indications

► Abstention

Elle est logique en cas de lithiasé radio-opaque de petite taille (< 3 mm) sans infection associée. Il faut demander au patient de boire abondamment et de se mobiliser, afin de favoriser la migration spontanée de la lithiasé (à recueillir par tamisage des urines). Des épisodes de colique néphrétique sont possibles et seront traités médicalement. Des clichés d'abdomen sans préparation seront effectués à intervalles réguliers.

► Intervention

En urgence

Colique néphrétique hyperalgique, anurique (bilatérale ou sur rein unique anatomique ou fonctionnel), pyélonéphrite aiguë obstructive. Il faut drainer les urines en montant une sonde urétérale par les voies naturelles (voire par néphrostomie percutanée en cas d'échec).

Programmée

Elle s'adresse principalement aux lithiasés totalement obstructives, celles dont la taille rend la migration spontanée impossible (> 6 mm).

Le lithotritie extra-corporelle est proposée pour les lithiasés radio-opaques de plus de 3 mm.

Les progrès technologiques (urétéroscopie souple, laser) tendent à développer les indications pour des lithiasés de petite taille, même calicelle inférieure.

LITHIASÉ URINAIRE (5)**Techniques chirurgicales [3]****► Lithotripsie extracorporelle (LEC)**

Fragmente les calculs par des ondes de choc, pour favoriser leur migration spontanée.

Respect des contre-indications

- Rein non fonctionnel.
- Obstruction urinaire en aval du calcul.
- Infection urinaire.
- Troubles de l'hémostase.
- Anévrisme aortique.
- Cancer du rein.
- Grossesse.
- Patient non coopérant.
- Lithiasé urique pure (non-indication).

Technique

- Uroscanner préalable + ASP.
- ECBU.
- Contrôle de l'hémostase.
- Sonde double J en cas de lithiasé volumineuse, ou urétérale dans certains cas.

Complications

- Lombalgies voire colique néphrétique.
- Hématurie.
- Infection urinaire.
- Obstruction par empierrement du bas urètre.

La surveillance paraclinique comporte : un ASP, un contrôle de la créatininémie.

Résultats

Le succès dépend de la composition des calculs (cystiniques et calciques monohydratés difficiles à fragmenter), de leur taille (idéalement < 20 mm), et de leur siège (urétéral et caliciel inférieur moins favorables).

Les fragments résiduels persistants plus de 6 semaines peuvent bénéficier d'une nouvelle séance de LEC.

► Traitement endo-urologique (urétéroscopie rigide ou souple)

Le développement de l'urétéroscopie souple et du laser holmium permet désormais d'introduire des instruments flexibles dans tous les calices rénaux, et de transmettre l'énergie de fragmentation (fibre laser) même en angulation.

L'urétéroscopie s'est donc imposée comme le traitement de référence des lithiasés inférieurs à 2 cm, en alternative à la LEC ou lorsque les fragments ne peuvent s'éliminer spontanément (calculs caliciels inférieurs, obstacles sous-jacents).

Dans certains cas, le recours à l'urétéroscopie plutôt qu'à la LEC est discutable (balance bénéfice/risque) et doit être expliqué au patient : risque chirurgical vs risque colique néphrétique post-LEC, etc.

► Néphrolithotomie percutanée

Les cavités rénales sont ponctionnées sous anesthésie ; après dilatation du trajet, un endoscope est introduit et permet d'extraire le(s) calcul(s), parfois après fragmentation (néphrolithotomie). Cette technique est désormais uniquement proposée pour les calculs coralliformes ou supérieurs à 2 ou 3 cm.

► Chirurgie classique par voie ouverte ou laparoscopique

La néphrotomie, la pyélotomie, l'urétérotomie pour lithiasé sont réservées :

- aux échecs ou contre-indications des techniques précédentes ;
- aux cas où une laparotomie associée est nécessaire.
- dans les maladies lithasiques complexes, récidivantes et lorsque les patients ne peuvent subir des traitements itératifs.

CONSENSUS

[1] Prise en charge urologique des calculs rénaux et urétéraux de l'adulte, Comité lithiasé de l'AFU, 2004.

[2] Bilan métabolique et prise en charge médicale de la lithiasé, AFU, 2014.

[3] Mise au point sur la prise en charge des calculs du rein, AFU, 2013.

TUMEURS DE LA VESSIE (1)

Les tumeurs de vessie, généralement révélées par une hématurie, sont le plus souvent visibles sur l'échographie. Elles sont volontiers multifocales, rendant indispensable l'uroscanner avec étude en coupes fines de la voie excrétrice.

L'endoscopie vésicale permet d'assurer le diagnostic de certitude, et le traitement local des tumeurs superficielles ; ces dernières sont cependant récidivantes et à haut risque d'infiltration. Superficielles ou infiltrantes, toutes les tumeurs de vessie sont donc considérées comme des carcinomes de l'urothélium et justifient la prise en charge en ALD.

Résection endoscopique [1]

Avec un endoscope rigide, sous AG, après contrôle de l'hémostase et de la stérilité urinaire.

- Résection biopsique de la ou des tumeurs, passant en zone saine et emportant du muscle vésical.
- Étude anatomopathologique :
 - degré d'infiltration de la paroi vésicale ;
 - grade cellulaire, état de la muqueuse intertumorale : normale, dysplasie, carcinome *in situ* (CIS).

Tumeurs superficielles [1]

Il s'agit des carcinomes *in situ* (membrane basale non franchie), des tumeurs Ta (sous-muqueuse non atteinte) et T1 (muscleuse non atteinte).

Ces résultats anatomopathologiques proviennent d'une résection biopsique qui a assuré un traitement local *a priori* complet. Il reste à prévenir et dépister les récidives.

Prévention des récidives

- Soustraction à l'exposition urotoxique : tabac, colorants, toxiques professionnels.
- Discussion d'instillations vésicales, de BCG (*IMMUCYST*) ou de mitomycine C, selon le nombre de tumeurs, leur taille, le grade cytologique, leur caractère récidivant ou non.
- Discuter une cystectomie totale en cas de tumeurs superficielles à grade cellulaire élevé (3) multirécidivantes ou lorsque la muscularis mucosae est franchie (T1b).

Surveillance

À vie, régulièrement : cytologie urinaire et endoscopie vésicale (1^{er} contrôle à 3 mois, puis tous les 6 mois).

TUMEURS DE LA VESSIE (2)

Tumeurs infiltrantes [1]

Il s'agit des tumeurs ayant atteint la musculuse vésicale (\geq T2).

Maladie localisée ou localement avancée

- *Cystoprostatectomie totale chez l'homme ou pelvectomie antérieure chez la femme* + curage ganglionnaire pelvien étendu bilatéral, idéalement suivis d'une entéro-cystoplastie de remplacement (néovessie suturée à l'urètre). Si cette reconstruction est impossible ou contre-indiquée par l'extension à l'urètre ou aux uretères, l'âge ou l'état général du patient, une *dérivation urinaire* sera effectuée :

- urétérostomie transcutanée trans-iléale (Bricker) ;

- dérivation cutanée continente (poche d'Indiana ou Miami, poche de Koch) ;

- urétérostomie cutanée.

- Une chimiothérapie néoadjuvante à base de **cisplatine** doit être systématiquement discutée en RCP.

Surveillance postopératoire régulière à

vie : échographies ou scanner abdomino-pelvien, scintigraphie osseuse, radiographie pulmonaire, créatinine et ionogramme sanguin, vitamine B12 et folates.

- *Certaines tumeurs petites avec une résection complète* peuvent être traitées par radio-chimiothérapie. L'évaluation à mi-traitement impose des biopsies randomisées de la vessie. La présence d'un reliquat tumoral impose la cystectomie.

Maladie métastatique

- *Chimiothérapie* : association Gemox (**gemcitabine** - **oxaliplatine**) ou M-VAC (**méthotrexate**, **vinblastine**, **doxorubicine**, **cisplatine**).

- *Radiothérapie* : elle est discutée sur la vessie et/ou les aires ganglionnaires (irradiation conformationnelle).

- *Cystectomie palliative* : elle est pratiquée avec dérivation si troubles mictionnels, douleurs ou hématuries non contrôlées par le traitement médical ou insuffisance rénale obstructive. La survie à 5 ans est de 10 %.

CONSENSUS

[1] Tumeurs urothéliales, AFU, 2010.

JONCTION PYÉLO-URÉTERALE (SYNDROME DE LA)**Définition**

Dilatation des cavités pyélo-calicielles en amont d'une sténose fibreuse ou fonctionnelle de la jonction pyélo-urétérale ou parfois d'une striction par une artère polaire inférieure.

Lorsque la sténose est une fibrose congénitale de la jonction, on parle de maladie de la jonction pyélo-urétérale.

Clinique

- Volontiers asymptomatique, elle peut détruire le rein sus-jacent à bas bruit.
- Parfois révélée par des coliques néphrétiques ou pyélonéphrites à répétition.
- Le diagnostic, suggéré par l'échographie (bassinnet dilaté, uretère fin), est confirmé par l'uroscanner (sensibilisé par un test au **LASILIX**) et par la scintigraphie rénale au MAG3 qui confirme la stase pyélique et l'absence de vidange du bassinnet en situation d'hyperdiurèse forcée (test au **LASILIX**).

Traitement

Syndrome de jonction asymptomatique, absence de retentissement rénal, passages urétraux sur l'uroscanner ou bonne vidange scintigraphique

- Abstention et surveillance.

Rein détruit sans symptôme ni complication

- Abstention et surveillance.

Douleurs, complications infectieuses ou lithiasiques, retentissement rénal débutant

- Pyéloplastie (résection de la jonction et d'une partie du bassinnet, avec anastomose pyélo-urétérale) : 1^{re} intention chez le sujet jeune.
 - Ou, plus rarement chirurgie endoscopique (fente de la sténose et cicatrisation protégée par une sonde JJ).
- La principale complication de ces traitements est la récurrence.

Rein atrophique, non ou peu fonctionnel (< 10 % si clairance > 60 mL/min), chez un patient menacé par des pyélonéphrites à répétition

Néphrectomie.

Liste non exhaustive de substrats des cytochromes P450 et de la glycoprotéine P, inducteurs et inhibiteurs puissants

CONSÉQUENCES THÉRAPEUTIQUES

Inhibiteur d'un cytochrome

- *Conséquence la plus fréquente* : augmentation de la concentration de son substrat et de la durée de son effet, donc augmentation des effets indésirables.
- *Conduites à tenir suivant l'ampleur de l'interaction* : surveillance clinique ou biologique étroite, éventuellement dosages plasmatiques du substrat, diminution de la dose du substrat, arrêt/substitution du substrat ou de l'inhibiteur.
- *Prudence* : l'arrêt d'un inhibiteur expose à un sous-dosage en substrat.
- *Délai d'inhibition* : presque immédiat (à l'arrêt, retour à la normale dès l'élimination totale de l'inhibiteur).

Inducteur d'un cytochrome

- *Conséquence la plus fréquente* : diminution de l'efficacité ou inefficacité de son

substrat. Parfois risque accru d'effets indésirables si les métabolites sont toxiques (exemple de l'**isoniazide**).

- *Conduites à tenir suivant l'ampleur de l'interaction* : surveillance clinique ou biologique étroite, éventuellement dosages plasmatiques du substrat, augmentation de la dose du substrat, arrêt/substitution du substrat ou de l'inducteur.
- *Prudence* : l'arrêt d'un inducteur expose à un surdosage en substrat.
- *Délai d'induction* : de quelques jours jusqu'à 3 semaines pour une induction complète (délai équivalent pour le retour à la normale lors de l'arrêt de l'inducteur).
- *Remarque* : il existe pour certains médicaments des effets paradoxaux au cours desquels l'inhibiteur entraîne une diminution de l'effet thérapeutique (et non une augmentation) car le médicament est en fait le métabolite actif.

	Substrats	Inducteurs	Inhibiteurs
1A2	Analeptique : caféine Anesthésique : lidocaïne Antiasthmatique : théophylline Antidépresseurs : miansérine, imipramine, domipramine, duloxétine Antémétique : ondansétron Antifongique : terbinafine Antimigraineux : zolmitriptan Antipsychotiques : clozapine, olanzapine	Légumes : choux, brocoli Tabac	Antidépresseur : fluvoxamine Fluoroquinolones : ciprofloxacine, norfloxacine
2B6	Antiaigrégants : clopidogrel, prasugrel Anticancéreux : cyclophosphamide Antidépresseurs : bupropion, sertraline Antirétroviraux : éfavirenz, névirapine Opioïdes : méthadone, tramadol	Antibiotique : rifampicine Antirétroviraux : éfavirenz, névirapine	Antiaigrégant : clopidogrel Antifongique : voriconazole Antirétroviral : ritonavir Plante : réglisse
2C8	Antiasthmatique : montélucast Anticancéreux : paclitaxel Antidiabétique : répaglinide Antidiarrhéique : loperamide	Antibiotique : rifampicine	Antibiotique : triméthoprime Anticancéreux : imatinib Plante : chardon Marie
2C9	Anticancéreux : cyclophosphamide Anticoagulants : acénocoumarol, warfarine Antidépresseur : fluoxétine Antidiabétiques : glibendamide, gliclazide, glimépiride Antipéptiques : acide valproïque, phénobarbital, phénytoïne Antifongiques : terbinafine, voriconazole Antihypertenseurs : losartan Anti-inflammatoires non stéroïdiens : célécoxib, diclofénac, ibuprofène, naproxène Contraceptif : désogestrel Cannabis	Antibiotique : rifampicine Antihypertenseur pulmonaire : bosentan Antipéptiques : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne Corticolde : dexaméthasone	Antiarithmique : amiodarone Antibiotiques : sulfaméthoxazole, métronidazole Anticancéreux : imatinib, erlotinib Antipéptiques : acide valproïque Antifongiques : fluconazole, miconazole, voriconazole Antirétroviral : éfavirenz Antisécrétoire : pantoprazole Fruit : ananas Hypolipémiant : gemfibrozil Plante : chardon Marie

	Substrats	Inducteurs	Inhibiteurs
2C19	Antidépresseur : citalopram Antidiabétique : gliclazide Antiépileptiques : acide valproïque, phénobarbital Antifongique : voriconazole Antiparasitaire : prouanil Antipsychothique : clozapine Antisécrétoires : ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole Anxiolytiques : clobazam, diazépam	Antibiotique : rifampicine Antiépileptiques : phénobarbital, phénytoïne Antirétroviral : ritonavir	Anticancéreux : erlotinib Antidépresseur : fluvoxamine Antiépileptique : topiramate Antifongique : fluconazole, voriconazole Antisécrétoires : ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole
2D6	Antiarhythmiques : flécaïnide, propafénone, diltiazem, carvedilol, métoprolol, nébivolol, propranolol, timolol Anticancéreux : tamoxifène Antidépresseurs : imipramine, clomipramine, miansérine, paroxétine, fluoxétine, venlafaxine Antiénétique : métopramide Ecstasy (MDMA) Antipsychothiques : rispéridone, halopéridol	-	Antiarhythmiques : amiodarone, flécaïnide Anticancéreux : imatinib Antidépresseurs : clomipramine, paroxétine, fluoxétine Antifongique : terbinafine Antiparasitaires : chloroquine, luméfantine, quinidine Antipsychothiques : rispéridone, halopéridol Antisécrétoire : cimétidine
2E1	Alcool Antalgique : paracétamol	Alcool (chronique) Antibiotique : isoniazide Tabac	-

	Substrats	Inducteurs	Inhibiteurs
3A4/5	<p>Antiaagrégants : dlopigrel, prasugrel</p> <p>Antiarhythmiques : amiodarone, diltiazem, vérapamil</p> <p>Antibiotiques : rifabutine, clarithromycine, érythromycine</p> <p>Anticancéreux : bortézomib, vincristine, vinblastine, cyclophosphamide, ifosfamide, imatinib, erlotinib, lapatinib, nilotinib, dasatinib, géfitinib</p> <p>Anticoagulant : ticagrélor</p> <p>Antidépresseurs : ditalopram, imipramine, clomipramine</p> <p>Antidiabétiques : répaglinide, glibenclamide</p> <p>Antimétabolique : ondansétron</p> <p>Antipileptiques : carbamazépine</p> <p>Antifongiques : kétoconazole, itraconazole, terbinafine</p> <p>Antihistaminique : loratadine</p> <p>Antihypertenseur pulmonaire : bosentan</p> <p>Antimigraigneux : ergotamine</p> <p>Antiparasitaires : luméfantine, artéméthér, méfloquine, quinine, quinidine</p> <p>Antipsychotiques : clozapine, halopéridol</p> <p>Antirétroviraux : darunavir, lopinavir, fosamprenavir, saquinavir, maraviroc, névirapine, rilpivirine, éfavirine, cobicistat</p> <p>Anxiolytiques : alprazolam, clonazépam, clobazam, diazépam</p> <p>Cannabis</p> <p>Colchicine</p> <p>Contraceptifs : désogestrel, éthynylestradiol</p> <p>Corticostéroïdes : dexaméthasone, prednisolone, méthyprednisolone</p> <p>Hypnotiques : midazolam, zolpidem, zopiclone</p> <p>Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus</p> <p>Médicament de l'hypertrophie bénigne de la prostate : finastérine</p> <p>Médicaments de la maladie d'Alzheimer : galantamine, donépézil</p> <p>Médicaments des troubles de l'érection : sildénafil, tadalafil, vardénafil</p> <p>Opioides : codéine, fentanyl, méthadone, tramadol</p> <p>Statines : atorvastatine, simvastatine</p>	<p>Antibiotiques : rifampicine, rifabutine</p> <p>Antipileptiques : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, topiramate</p> <p>Antihypertenseur pulmonaire : bosentan</p> <p>Antirétroviraux : éfavirenz, névirapine</p> <p>Corticostéroïdes : dexaméthasone</p> <p>Plante : millepertuis</p>	<p>Antiarhythmiques : amiodarone, diltiazem, vérapamil</p> <p>Antibiotiques : doxycycline, clarithromycine, érythromycine</p> <p>Anticancéreux : imatinib</p> <p>Antifongiques : fluconazole, itraconazole, kétoconazole, miconazole, voriconazole</p> <p>Antirétroviraux : darunavir, rítonavir, atazanavir, cobicistat</p> <p>Antisécrétoire : dimétidine</p> <p>Cannabis</p> <p>Fruits : jus de pamplemousse, orange de Seville</p> <p>Immunosuppresseur : ciclosporine</p> <p>Plantes : chardon Marie, réglisse</p>

PgP	Substrats	Inducteurs	Inhibiteurs
	<p>Antiangrégants : clopidogrel, ticagrélor, prasugrel</p> <p>Antiarhythmiques : digoxine, diltiazem, vérapamil, bisoprolol, carvedilol, célibiprolol</p> <p>Antibiotique : érythromycine</p> <p>Anticancéreux : dasatinib, erlotinib, géfitinib, imatinib, nilotinib, docétaxel, paclitaxel, étoposide, vinblastine, vincristine, tamoxifène</p> <p>Anticoagulants : apixaban, dabigatran, rivaroxaban</p> <p>Antidépresseurs : citalopram, imipramine, venlafaxine</p> <p>Antidiabétiques : glibenclamide, répaglinide, saxagliptine</p> <p>Antidiarrhéique : lopéramide</p> <p>Antimétabolique : métoprololamide</p> <p>Antipileptiques : phénobarbital, phénytoïne</p> <p>Antifongique : itraconazole</p> <p>Antihistaminique : loratadine</p> <p>Antihypertenseur pulmonaire : bosentan</p> <p>Antihypertenseur : losartan</p> <p>Antimigraineux : zolmitriptan</p> <p>Antiparasitaires : quinidine, quinine</p> <p>Antipsychotiques : clozapine, olanzapine, rispéridone</p> <p>Antirétroviraux : atazanavir, darunavir, dolutégravir, tipranavir-ritonavir, ritonavir, saquinavir, maraviroc</p> <p>Antisécrétoires : lansoprazole, ranitidine</p> <p>Cannabis</p> <p>Colchicine</p> <p>Corticostéroïdes : dexaméthasone, prednisolone, méthylprednisolone</p> <p>Immunosuppresseurs : ciclosporine, sirolimus, tacrolimus</p> <p>Opioides : fentanyl, méthadone</p> <p>Statine : atorvastatine</p>	<p>Antipileptique : carbamazépine</p> <p>Corticostéroïdes : dexaméthasone</p> <p>Plante : millepertuis</p> <p>Antirétroviraux : névirapine, ritonavir</p> <p>Antibiotiques : rifampicine, rifabutine</p>	<p>Antiarhythmiques : amiodarone, diltiazem, vérapamil</p> <p>Antibiotiques : clarithromycine, érythromycine</p> <p>Anticancéreux : vinblastine, erlotinib, nilotinib</p> <p>Antidépresseurs : fluoxétine, paroxétine, sertraline</p> <p>Antifongiques : itraconazole, kétoconazole</p> <p>Antihypertenseur : irbésartan</p> <p>Antiparasitaire : quinidine</p> <p>Antipsychotique : halopéridol</p> <p>Antirétroviraux : atazanavir, saquinavir, lopinavir, ritonavir, rîpivirine, ritonavir, cobicistat</p> <p>Antisécrétoire : lansoprazole</p> <p>Contraceptif : désogestrel</p> <p>Immunosuppresseur : ciclosporine</p> <p>Opiode : méthadone</p> <p>Statine : simvastatine</p>

Constantes biologiques usuelles

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
ACE	voir Antigène carcinoembryonnaire			
Acétone	voir Corps cétoniques			
Acide ascorbique	sang	4-15 mg/L	$\frac{\times 5,68}{0,176 \times}$	23-85 µmol/24 h
	urine	20-40 mg/24 h		115-230 µmol/24 h
Acides biliaires	sang	0-3,3 mg/L	$\frac{\times 2,54}{0,39 \times}$	0-8,4 µmol/L
	urine	2,5-4,3 mg/24 h		6,4-11 µmol/24 h
Acide delta-aminolévulinique (ALA)	urine	< 5 mg/24 h	$\frac{\times 7,63}{0,131 \times}$	< 38 µmol/24 h
Acide folique (folates)	sérum	4-15 µg/L	$\frac{\times 2,26}{0,441 \times}$	9-41 nmol/L
	érythrocytes	> 250 µg/L		> 560 nmol/L
Acides gras libres (FFA)	sang	0,05-0,20 g/L	$\frac{\times 3,52}{0,284 \times}$	0,18-0,70 mmol/L
Acide homovanillique (HVA)	urine	2-7 mg/24 h	$\frac{\times 5,49}{0,182 \times}$	11-38 µmol/24 h
Acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIAA)	urine	3-8 mg/24 h	$\frac{\times 5,24}{0,191 \times}$	14-42 µmol/24 h
Acide lactique (lactates)	sang	90-160 mg/L	$\frac{\times 0,011}{90 \times}$	1-1,8 mmol/L
	LCR	108-190 mg/L		1,2-2,1 mmol/L

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Acide oxalique	sang	1,8-2,8 mg/L	$\xrightarrow{\times 11,06 \atop 0,09 \times}$	20-31 μmol/L
	urine	15-36 mg/24 h		160-400 μmol/24 h
Acide pyruvique (pyruvates)	sang	3-10 mg/L	$\xrightarrow{\times 11,36 \atop 0,088 \times}$	30-114 μmol/L
Acide urique • homme • femme • enfant	sang	40-70 mg/L 35-60 mg/L 15-40 mg/L	$\xrightarrow{\times 5,95 \atop 0,168 \times}$	238-420 μmol/L 208-360 μmol/L 90-240 μmol/L
Acide vanillymandélique (VMA)	urine	250-700 mg/24 h	$\xrightarrow{\times 0,006 \atop 168 \times}$	1,5-4,2 mmol/24 h
	urine	1-6 pg/24 h	$\xrightarrow{\times 5,04 \atop 0,198 \times}$	5-30 μmol/L/24 h
	sang	< 80 pg/L	$\xrightarrow{\times 0,22 \atop 4,54 \times}$	< 17,6 pmol/L
ADH	plasma	1,85-4,80 pmol/L (en absence de restriction hydrique)		
Adrénaline	voir Catécholamines			
ALAT	voir Transaminases			
Albumine	sérum	38-50 g/L	$\xrightarrow{\times 14,5 \atop 0,069 \times}$	550-730 μmol/L
Alcool éthylique	sang	seuil légal < 0,50 g/L	$\xrightarrow{\times 21,7 \atop 0,046 \times}$	seuil légal < 10,85 mmol/L
	air	seuil légal < 0,25 mg/L		
Aldolase	sang	< 3,1 U/L à 37 °C		< 50 nmol/s/L

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Aldostérone • couché • debout	sang	20-120 ng/L 110-300 ng/L	$\frac{2,77}{0,36}$	55-335 pmol/L 300-830 pmol/L
	urine (pH1)	2-10 g/24 h		5,5-28 nmol/24 h
Alpha-1-antitrypsine	sang	2,0-4,0 g/L		
Alpha-fetoprotéine (AFP)	sang	adulte < 6 ng/mL (grossesse < 500 ng/mL)		
17-alpha-Hydroxyprogestérone (17-OHP) • homme • femme phase folliculaire • femme phase lutéale	sang	0,5-2,5 g/L 0,7-1,5 g/L 2,2-3,5 g/L	$\frac{3,03}{0,33}$	1,5-7,5 nmol/L 2,1-4,5 nmol/L 6,6-10,5 nmol/L
	sang	2-6,5 g/L		0,08-0,25 mol/L
Aluminium	urine	< 20 g/24 h	$\frac{0,037}{27}$	< 0,75 mol/24 h
	sang artériel veineux	< 0,1 mg/L < 0,3 mg/L		< 6 mol/L < 18 mol/L
Ammoniaque	urine	0,35-1,2 g/24 h	$\frac{58,72}{0,017}$	20-70 mmol/24 h
	sang	1,6-6,6 g/L		5-20 nmol/L
AMP-cyclique	urine	0,7-3,3 mg/24 h	$\frac{3,038}{0,329}$	2-10 mol/24 h
	sang	30-160 UI/L		
Amylase	urine	36-152 UI/L		

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Androgènes plasmatiques – Androstènedione • homme • femme – Déhydroépiandrostérone (DHEA) • homme • femme – Dihydrotestérone (DHT) • homme • femme – Testostérone • homme • femme	plasma	0,8-2,3 µg/L 1-22 µg/L	$\times \frac{3,49}{0,29} \times$	3-8 nmol/L 3,75-7,6 nmol/L
		1,8-33 µg/L 0,9-2,8 µg/L	$\times \frac{3,46}{0,29} \times$	4,9-9,0 µmol/L 2,5-7,6 µmol/L
		0,4-0,9 µg/L 0,2-0,4 µg/L	$\times \frac{3,46}{0,29} \times$	1,4-3,1 nmol/L 0,7-1,4 nmol/L
		4-10 µg/L 0,2-0,6 µg/L	$\times \frac{3,47}{0,288} \times$	14-35 nmol/L 0,7-3,5 nmol/L
Androgènes urinaires – Androstérone • homme • femme – 17-cétostéroïdes • homme • femme • enfant	urine	1,8-7,7 mg/24 h 0,3-6 mg/24 h	$\times \frac{3,46}{0,29} \times$	6-26 µmol/24 h 1-20 µmol/24 h
	urine	12-20 mg/24 h 6-12 mg/24 h < 10 mg/24 h	$\times \frac{3,47}{0,288} \times$	41-70 µmol/24 h 20-41 µmol/24 h < 35 µmol/24 h

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Androgènes urinaires – 11-oxy-17-cétostéroïdes • homme • femme – Déhydroépiandrostérone (DHEA) • homme • femme – Étiocholanolone • homme • femme	urine	1,5-6,2 mg/24 h 1,3-6 mg/24 h	$\times \frac{3,46}{0,29} \times$	5-21 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$ 4,5-20 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$
		1-2 mg/24 h 0,5-1,5 mg/24 h	$\times \frac{3,46}{0,29} \times$	3-4-7 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$ 1,7-5,2 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$
		1,3-9 mg/24 h 0,6-6 mg/24 h	$\times \frac{3,45}{0,29} \times$	4,5-31 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$ 2-20 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$
Androstènedione	voir Androgènes plasmatiques			
Androstérone	voir Androgènes urinaires			
Anticorps antistreptococciques	sang	Antistreptolysines O ou ASLO < 100 U/mL Antistreptokinase ou ASK < 80 U/mL Antistreptodornase ou ADB < 240 U/mL		
Antigène carcinoembryonnaire (ACE)	sang	< 2,5 ng/mL		< 2,5 $\mu\text{g}/\text{L}$
Antigène prostatique spécifique (PSA)	sang	< 5 ng/mL		< 5 $\mu\text{g}/\text{L}$
Antithrombine III	sang	75-100 %		0,75-1,00
Apolipoprotéines – A I – A II – B	sang	1,10-1,30 g/L 0,35-0,45 g/L 0,50-1,40 g/L		

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
ASAT	voir Transaminases			
β-HCG	sang	Femme non enceinte : non détectable Grossesse 12 ^e semaine : 20 000-100 000 UI/L		
	urine	Grossesse 15 ^e jour : 150 UI/L 16 ^e jour : 250 UI/L 25 ^e jour : 1 500 UI/L 30 ^e jour : 10 000-50 000 UI/L 12 ^e semaine : 10 000-50 000 UI/L 2 ^e trimestre : 2 000-5 000 UI/L 3 ^e trimestre : 1 000-5 000 UI/L		
Bêta-2-microglobuline	sang	0,8-2,4 mg/L		68-204 nmol/L
	urine	< 0,25 mg/24 h	$\times \frac{84,75}{0,0118} \times$	< 21 nmol/24 h
Bicarbonates	plasma	23-27 mEq/L		23-27 mmol/L
Bilirubine – totale – conjuguée	sang	3-10 mg/L < 2,4 mg/L	$\times \frac{1,71}{0,584} \times$	5-17 mol/L < 4 mol/L
BNP – NT-proBNP	plasma	< 100 ng/L		
	plasma	< 300 ng/L		
CA 125 (Antigène)	sang	< 35 U/mL		
CA 15-3 (Antigène)	sang	< 30 U/mL		
CA 19-9 (Antigène)	sang	< 37 U/mL		
Calcitonine	sang	< 80 ng/L		
Calcium – ionisé	plasma	90-105 mg/L 45-55 mg/L	$\times \frac{0,025}{40,1} \times$	2,25-2,6 mmol/L 1,12-1,38 mmol/L
	urine	50-300 mg/24 h		1,25-7,5 mmol/24 h

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Catécholamines – Adrénaline – Noradrénaline – Métanéphrines • Métanéphrine • Métanéphrine libre • Normétanéphrine • Normétanéphrine libre	sang	< 400 ng/L	$\times 0,005 \rightarrow$ $\leftarrow 183 \times$	< 2,2 nmol/L
	urine	1-7 g/24 h		5-38 nmol/24 h
	sang	< 600 ng/L	$\times 0,006 \rightarrow$ $\leftarrow 169 \times$	< 3,5 nmol/L
	urine	12-50 g/24 h		70-300 nmol/24 h
	urine	< 100 g/24 h	$\times 12 \rightarrow$ $\leftarrow 0,083 \times$	1 200 nmol/24 h
	plasma	< 0,50 mmol/L		
	urine	< 100 g/24 h	$\times 12 \rightarrow$ $\leftarrow 0,083 \times$	1 200 mmol/24 h
	plasma	< 0,90 mmol/L		
CDT	voir Transferrine carboxydéficiente			
Céruleoplasmine	sang	280-400 mg/L	$\times 6,5 \rightarrow$ $\leftarrow 0,16 \times$	1,8-2,5 mol/L
17-cétostéroïdes urinaires	voir Androgènes urinaires			
Chlore	plasma	97-105 mEq/L		97-105 mmol/L
	urine	100-250 mEq/24 h		100-250 mmol/L
Cholestérol – HDL – LDL – VLDL	sang	1,5-2,5 g/L 0,35-0,60 g/L 1,2-1,7 g/L 0,05-0,12 g/L	$\times 2,58 \rightarrow$ $\leftarrow 0,387 \times$	3,8-6,5 mmol/L 0,9-1,5 mmol/L 3,1-4,4 mmol/L 0,15-0,31 mmol/L
	sang	3 000-9 3000 UI à 25 C		
	sérum	< 100 ng/L		
	sang	49-65 vol %	$\times 0,448 \rightarrow$ $\leftarrow 2,23 \times$	22-29 mmol/L
Complément – C3 – C4	sang	70-130 mg/100 mL 20-50 mg/100 mL	$\times 0,01 \rightarrow$ $\leftarrow 100 \times$	0,70-1,30 g/L 0,20-0,50 g/L

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Coprotophyrines I et III	érythrocytes	37-62,6 µg/L	$\times 1,53$ \swarrow 0,654 x	56-96 nmol/24 h
	urine	34-234 µg/24 h		58-358 nmol/24 h
Corps cétoniques	sang	10-50 mg/L	$\times 0,172$ \swarrow 58,1 x	0,17-0,85 mmol/L
	urine	0 (< 125 mg/24h)		0 (< 2,15 mmol/24 h)
Corticotérone	sang	2-15 µg/L	$\times 2,89$ \swarrow 0,35 x	6-44 nmol/L
Cortisol	plasma	8 heures : 70-230 µg/L 20 heures : 25-100 µg/L	$\times 2,76$ \swarrow 0,362 x	8 heures : 140-690 nmol/L 20 heures : 55-275 nmol/L
	urine	12-50 µg/24h (< 100)		33-138 nmol/24 h (< 276)
Créatine-phosphokinase fraction MB	sang	5-50 U/L à 37 °C < 3 %		0,08-0,58 µmol/s/L < 3 %
Créatinine • femme • homme	plasma	5-12 mg/L 7-13,5 mg/L	$\times 8,85$ \swarrow 0,113 x	45-106 µmol/L 60-120 µmol/L
	urine	14-26 mg/kg/24 h		124-230 mmol/kg/24 h
- clairance		90-140 mL/min		1,5-2,35 mL/s
C-Reactive Protéin (CRP)	voir Protéine C-réactive			
Cuivre	sang	0,8-1,5 mg/L	$\times 15,75$ \swarrow 0,0635 x	12-24 µmol/L
	urine	< 120 µg/24 h	$\times 0,016$ \swarrow 63,5 x	< 1,9 µmol/24 h
Cystine	urine	6-23 mg/24 h	$\times 4,17$ \swarrow 0,24 x	25-95 µmol/24 h

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Déhydroépiandrostérone (DHA)	voir Androgènes plasmatiques et urinaires			
Densité urinaire	urine	1 005-1 030		
11-désoxycortisol (DOC)	sang	< 0,1 µg/L	$\times \frac{3,03}{0,33} \times$	< 0,3 nmol/L
11-désoxycortisol (Composé S)	sang	5-20 µg/L	$\times \frac{2,89}{0,35} \times$	14-58 nmol/L (< 230)
Dihydrotestérone	voir Androgènes plasmatiques			
D-xylose (test au) – excrétion urinaire 5 h après absorption de 25 g de xylose – xylosémie 2 h après	sang	5-8 g/5 h > 0,4 g/L	$\times \frac{6,67}{0,15} \times$	33-53 mmol/L
Élastase	selles	> 200 µg/g		
Énolase neuro-spécifique (NSE)	sang	6-8 ng/mL		
Enzyme de conversion de l'angiotensine	sang			22-35 nmol/min/mL
Estradiol	voir Œstradiol			
Estriol	voir Œstriol			
Étiocholanolone	voir Androgènes urinaires			
Facteurs de coagulation – I = Fibrinogène – II = Prothrombine – V = Proaccéline – VII + X = Proconvertine + Stuart – VIII = Antihémophilique A – IX = Antihémophilique B – XI = Rosenthal PTA – XII = Hageman	sang	voir Fibrinogène 60-140 % 60-140 % 70-130 % 50-200 % 60-140 % 60-140 %		0,60-1,40 0,60-1,40 0,70-1,30 0,50-2,00 0,60-1,40 0,60-1,40

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Fer – Capacité totale de fixation – Coefficient de saturation	sang	0,6-1,9 mg/L 0,25-0,40 mg/L 23-43 %	$\frac{17,9}{0,056}$	13-25 mol/L 0,25-0,40 mg/L 0,23-0,43
	sang	30-300 ng/mL 15-200 ng/mL 15-80 ng/mL 50-250 ng/mL		30-300 g/L 15-200 g/L 15-80 g/L 50-250 g/L
Fibrinogène	sang	2-4 g/L	$\frac{3}{0,33}$	6-12 mol/L
Fluor	sang	< 50 g/L	$\frac{52,6}{0,019}$	< 2 500 nmol/L
	urine	< 0,40 g/24 h		< 21 nmol/24 h
Fructosamine	sang	1-2,5 mmol/L		
FSH (Folliclostimuline)	sang	Phase folliculaire : 1,3-4,4 UI/L Pic ovulatoire : 6-10 UI/L Phase lutéale : 1-3 UI/L Post-ménopause : 15-40 UI/L Homme : 1-5 UI/L Enfant impubère : < 3 UI/L		
	urine	Phase folliculaire : 5-25 UI/24 h Pic ovulatoire : 10-30 UI/24 h Phase lutéale : 1-15 UI/24 h Post-ménopause : > 45 UI/24 h Homme : 5-22 UI/24 h Enfant impubère : < 3 UI/24 h		

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Gamma-GT (gamma-glutamyl-transférase)	sang	< 28 UI/L à 37 °C		
Gastrine	sang	< 100 pg/mL		< 100 ng/L
Gaz du sang artériel	sang artériel		7,38-7,42	
- pH			$\frac{\times 0,133}{7,5 \times}$	10-13,3 kPa
- PaO ₂				
- PaCO ₂		75-100 mmHg	$\frac{\times 0,133}{7,5 \times}$	10-13,3 kPa
		35-45 mmHg	$\frac{\times 0,133}{7,5 \times}$	4,7-6,1 kPa
- HCO ₃ ⁻			23-27 mmol/L	
- CO ₂ T			24-30 mM	
- SaO ₂			95-98 %	
Gaz du sang veineux	sang veineux		7,34-7,42	
- pH				
- PVO ₂		40 mmHg	$\frac{\times 0,133}{7,5 \times}$	5,3 kPa
- PVO ₂		45 mmHg	$\frac{\times 0,133}{7,5 \times}$	6,1 kPa
- CO ₂ T			24-34 mM	
- SVO ₂			70-75 %	

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
GH (<i>Growth Hormone</i>)	voir STH			
Glucose	sang	à jeun : 0,7-1 g/L 60 min : < 1,6 g/L 90 min : < 1,4 g/L 120 min : < 1,2 g/L diabète : > 1,26 g/L (à jeun)		à jeun : 3,9-5,5 mmol/L 60 min : < 9 mmol/L 90 min : < 8 mmol/L 120 min : < 7 mmol/L diabète : > 7 mmol/L (à jeun)
	LCR	0,50-0,70 g/L	$\frac{\times 5,56}{0,18 \times}$	2,8-3,9 mmol/L
GGPD (glucose 6-phosphate-déshydrogénase)	érythrocytes	8-13 U/g d'hémoglobine à 37 °C		
Glutathion	sérum	0,24-0,36 g/L	$\frac{\times 3,25}{0,307 \times}$	0,78-1,18 mmol/L
Haptoglobine	sang	1-3 g/L	$\frac{\times 15,5}{0,0645 \times}$	15,5-46,5 mol/L
Hématocrite	voir Numération globale			

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Hémoglobine • homme • femme	sang	voir aussi Numération globulaire 13-18 g/100 mL 12-16 g/100 mL	$\times \frac{0,62}{1,61} \times$	8-11,6 mmol/L 7,44-9,92 mmol/L
Hémoglobine glyquée – HbA1 totale – HbA1c	sang	5,5-7,5 % 4-6 %		
Histamine • plasma • sang total	sang			0,1-0,5 µg/L 42-88 µg/L
Hormone somatotrope (GH)	voir STH			
Hormones thyroïdiennes	voir Thyroïde (exploration de la)			
17-hydroxycorticoïde (17-OH) • homme • femme • enfant	urine	3-9 mg/24 h 3-6,5 mg/24 h 1-3 mg/24 h	$\times \frac{2,76}{0,362} \times$	8-25 µmol/24 h 8-18 µmol/24 h 3-8 µmol/24 h
Hydroxyproline – totale – libre	urine	10-35 mg/24 h 0,3-2,3 mg/24 h	$\times \frac{7,63}{0,131} \times$	76-267 µmol/24 h 2,37-17,5 µmol/24 h
IGF ₁	voir Somatomédine C			

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Immunoglobulines <ul style="list-style-type: none">- IgA- IgD- IgE<ul style="list-style-type: none">• adulte• enfant > 10 ans• enfant de 10 ans• enfant de 6 ans• enfant de 4 ans• enfant de 2 ans• enfant de 1 an• nouveau-né- IgG- IgM	sang	100-350 mg/100 mL <0,150 mg/100 mL 250 UI/mL 250 UI/mL 200 UI/mL 120 UI/mL 80 UI/mL 40 UI/mL 20 UI/mL 2 UI/mL 800-1 500 mg/100 mL 60-250 mg/100 mL		1-3,5 g/L <0,15 g/L 8-15 g/L 0,60-2,5 g/L
Inhibiteur de la C1 estérase	sang			0,15-0,35 g/L
Insuline	sang	10-20 mU/L	$\times \frac{7,175}{0,14} \times$	43-187 pmol/L
Iode total	sérum	33-104 g/L	$\times \frac{7,87}{0,127} \times$	260-820 nmol/L
	urine	100-300 g/24 h		800-2 400 nmol/24 h
Lactates	voir Acide lactique			
Lactodéshydrogénase (LDH) <ul style="list-style-type: none">- LDH 1- LDH 2- LDH 3- LDH 4- LDH 5	sang	< 240 U/L à 15 C 17-27 % 28-38 % 19-27 % 5-16 % 5-16 %		

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
LASA (acide sialique lié aux lipoprotéines)	sang			113-171 mg/L
LDH	voir Lactico-déshydrogénase			
Leucine arylamidase (LAP)	sang	< 22 U/L à 25 °C		
LH (hormone lutéinisante)	sang	Phase folliculaire : 0.5-6 UI/L Pic ovulatoire : 0.5-5 UI/L Phase lutéale : 10-22 UI/24 h Post-ménopause : > 10 UI/L Homme : 1-5 UI/L Enfant impubère : > 3 UI/L		
	urine	Phase folliculaire : 10-35 UI/24 h Pic ovulatoire : 30-80 UI/24 h Phase lutéale : 10-22 UI/24 h Post-ménopause : > 45 UI/24 h Homme : 10-40 UI/24 h Enfant impubère : < 10 UI/24 h		
Lipase	sang	0-166 UI/L		
Lipides	sang	5-8 g/L		
Lipoprotéines – Pré-alpha-lipoprotéines – Alpha-lipoprotéines – Pré-béta-lipoprotéines – Béta-lipoprotéines	sang	4-13 % 20-30 % 3-9 % 55-75 %		0.04-0.13 g/L 0.20-0.30 g/L 0.03-0.09 g/L 0.55-0.75 g/L
LPH (hormone lipotrophine)	sang			< 200 ng/L

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Lysozyme	urine	1-15 µg/mL	$\frac{\times 1}{\times 1}$	1-15 mg/L
	plasma	18-24 mg/L	$\frac{\times 0,41}{24,3 \times}$	0,74-1 mmol/L
Magnésium	érythrocytes	45-60 mg/L		1,85-2,50 mmol/L
	urine	60-200 mg/24 h	$\frac{\times 0,041}{24,3 \times}$	2,5-8,2 mmol/24 h
	sang	15 ng/L	$\frac{\times 0,0043}{232 \times}$	0,06 nmol/L
Mélatonine (à 8 h)				
Métanéphrines	voir Catécholamines			
Méthémoglobine	sang	< 1 %		
Myoglobine	urine	< 150 µg/24 h	$\frac{\times 0,06}{17 \times}$	< 9 µmol/24 h
Néoptérine	urine	Néoptérine urinaire/Créatinine urinaire < 200		
Noradrénaline	voir Catécholamines			
NSE	voir Énolase neuro-spécifique (NSE)			
5'-nucéotidase	sang	< 17 U/L à 37 °C	< 290 nmol/s/L	

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Nu­mé­ra­tion glo­bu­laire <ul style="list-style-type: none">– hématocrite homme– hématocrite femme– hémoglobine homme– hémoglobine femme– érythrocytes hommes– érythrocytes femme– VGM– TCMH– CCMH– leucocytes<ul style="list-style-type: none">• polynucléaires neutrophiles• polynucléaires éosinophiles• polynucléaires basophiles• lymphocytes• monocytes	sang	40-52 % 35-47 %	$\times 0,62 \xrightarrow{\leftarrow}$ $\xrightarrow{\leftarrow} 1,612 \times$	0,40-0,52 0,35-0,47
		13,5-17 g/100 mL 12-15 g/100 mL		8,3-10,6 mmol/L 7,4-9,6 mmol/L
		4,2-5,5 × 10 millions/mm ³ 3,7-5 × 10 millions/mm ³ 83-98 µ ³ 27-32 pg		4,2-5,5 × 10 ¹² /L 3,7-5 × 10 ¹² /L 83-98 × 10 ¹⁵ /L 17-20 × 10 ¹⁵ /L
		32-38 g/100 mL		19,0-22,8 mmol/L
		4 000-10 000/mm ³ 52-68 % 1-3 % < 1 25-40 % 3-8 %		4-10 × 10 ⁹ /L 0,52-0,68 0,01-0,03 < 0,01 0,25-0,40 0,03-0,08
Estradiol	sang	Homme : 15-30 ng/L Pic ovulatoire : 30-205 ng/L Phase lutéale : 300-800 ng/L Post-ménopause : < 30 ng/L Grossesse : 0-4 sem. : 550 ng/L 20 sem. : 7 000 ng/L 36-40 sem. : 19 000 ng/L	$\times 0,0037 \xrightarrow{\leftarrow}$ $\xrightarrow{\leftarrow} 272,4 \times$	0,05-0,11 nmol/L 0,11-0,75 nmol/L 1,10-3,00 nmol/L < 0,11 nmol/L 2 nmol/L 25 nmol/L 70 nmol/L

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Estradiol pendant la grossesse	sang	20 ^e semaine : 30 µg/L 24 ^e semaine : 42 µg/L 30 ^e semaine : 75 µg/L 34 ^e semaine : 150 µg/L 38 ^e semaine : 215 µg/L 40 ^e semaine : 240 µg/L	$\times 3,46 \rightarrow$ $\leftarrow 0,28 \times$	100 nmol/L 140 nmol/L 250 nmol/L 505 nmol/L 724 nmol/L 800 nmol/L
	urine	20 ^e semaine : 4 mg/24 h 24 ^e semaine : 6 mg/24 h 30 ^e semaine : 13 mg/24 h 34 ^e semaine : 13 mg/24 h 38 ^e semaine : 18 mg/24 h 40 ^e semaine : 20 mg/24 h		13 µmol/24 h 20 µmol/24 h 33 µmol/24 h 44 µmol/24 h 60 µmol/24 h 68 µmol/24 h
Ornithine-carbamoyl-transférase	sang			< 15 UI/L
Orosomucoïde	sang			0,50-1,20 g/L
Osmolalité	plasma	280-300 mOsm/kg d'eau		
	urine	500-1 000 mOsm/kg d'eau		
Ostéocalcine	sang	6,02-6,38 µg/L		
Oxalates	voir Acide oxalique			
11-oxy-17-cétostéroïdes	voir Androgènes urinaires			
Oxyde de carbone	sang	< 0,5 mL CO/100 mL	$\times 0,448 \rightarrow$ $\leftarrow 2,23 \times$	< 0,22 mmol/L
Oxygène (saturation en)	sang artériel	95-100 %		0,95-1,00

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Parathormone	sang	20-80 pg/mL		20-80 ng/L
PCO ₂	sang	35-45 mmHg	$\times 0,133 \rightarrow$ $\leftarrow 7,5 \times$	4,7-6 kPa
Peptide C	sang	1-5 mg/L post-prandial : ≤ 7 g/L après glucagon = taux de base $\times 2,3$ g $\times 0,2 =$ ng	$\times 0,2 \rightarrow$ $\leftarrow 5 \times$	0,2-1 nmol/L $\leq 1,4$ nmol/L
	urine			60-100 mg/24 h
pH	sang artériel sang veineux	7,38-7,42 7,34-7,42		
	urine	4,6-7,8		
Phénylalanine	sang	10-30 mg/L	$\times 0,0605 \rightarrow$ $\leftarrow 16,5 \times$	0,6-1,8 mmol/L
Phosphatases acides – totales – prostatiques	sang	< 11 U/L à 37 C < 4 U/L à 37 C		
Phosphatases alcalines • adulte • enfant • nourrisson	sang	20-80 U/L 40-280 U/L 70-320 U/L		36-150 mol/s/L 70-520 mol/s/L 130-600 mol/s/L
Phospholipides	sang	1,5-2,5 g/L	$\times 1,29 \rightarrow$ $\leftarrow 0,774 \times$	1,9-3,2 mmol/L

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Phosphore – inorganique	sang	25-42	$\times \frac{0,032}{31} \times$	0,8-1,35 mmol/L
	urine	0,6-1,2 g/24 h	$\times \frac{32,29}{0,031} \times$	20-40 mmol/24 h
Plomb	sang	< 0,6 mg/L	$\times \frac{4,826}{0,207} \times$	< 2,9 mol/L
	urine	≤ 0,1 mg/24 h		≤ 0,48 mol/24 h
PO ₂	sang	75-100 mmHg	$\times \frac{0,133}{7,5} \times$	10,0-13,3 kPa
Porphobilinogène	urine	< 2 mg/24 h	$\times \frac{4,42}{0,226} \times$	< 9 mol/24 h
Porphyrines	érythrocytes urine	voir Ptoporphyrines, uroporphyrines et corprotoporphyrines		
Potassium	sang	3,5-4,5 mEq/L		3,5-4,5 mmol/L
	urine	40-100 mEq/L		40-100 mmol/24 h
Préalbumine	sang	0,25-0,46 g/L		0,25-0,46 g/L
Prégnañdiol • En dehors de la grossesse	urine	<ul style="list-style-type: none"> – phase folliculaire < 1 mg/24 h – phase lutéale : 3-9 mg/24 h – post-ménopause : 1 mg/24 h – homme ≤ 1,4 mg/24 h – enfant ≤ 0,1 mg/24 h 	$\times \frac{3,1}{0,32} \times$	<ul style="list-style-type: none"> < 3,1 mol/24 h 9-28 mol/24 h 3,1 mol/24 h ≤ 4,3 mol/24 h < 0,3 mol/24 h

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Prégnandiol • Pendant la grossesse		<ul style="list-style-type: none"> – 4^e semaine : 5 mg/24 h – 10^e semaine : 7 mg/24 h – 14^e semaine : 11 mg/24 h – 18^e semaine : 17 mg/24 h – 22^e semaine : 28 mg/24 h – 26^e semaine : 32 mg/24 h – 30^e semaine : 40 mg/24 h – 34^e semaine : 50 mg/24 h – 38^e semaine : 60 mg/24 h 	$\times 3,12$ \swarrow $0,32 \times$	15 mol/24 h 22 mol/24 h 34 mol/24 h 53 mol/24 h 87 mol/24 h 100 mol/24 h 125 mol/24 h 156 mol/24 h 187 mol/24 h
Prégnanetriol • femme • homme • enfant	urine	<ul style="list-style-type: none"> < 2 mg/24 h < 1 mg/24 h < 0,5 mg/24 h 	$\times 2,972$ \swarrow $0,336 \times$	< 6 mol/24 h < 3 mol/24 h < 1,5 mol/24 h
Procalcitonine	plasma ou sérum	< 0,5 g/L 0,5-2,0 g/L : infection bactérienne possible 2,0-10,0 g/L : infection bactérienne systémique possible > 10 g/L : sepsis bactérien sévère		
Produit de dégradation de la fibrine (PDF)	sang	0,5-5 g/mL (< 10 g/mL)		
Progestérone • En dehors de la grossesse	sang	<ul style="list-style-type: none"> – phase folliculaire < 1 g/L – phase lutéale \geq 10 g/L – post-ménopause : 1 g/L – homme < 1 g/L 	$\times 3,1$ \swarrow $0,32 \times$	< 3,1 mmol/L \geq 31 mmol/L 3,1 mmol/L < 3,1 mmol/L

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Progestérone • Pendant la grossesse		<ul style="list-style-type: none">– 4^e semaine : 20 g/L– 10^e semaine : 30 g/L– 14^e semaine : 40 g/L– 18^e semaine : 45 g/L– 22^e semaine : 50 g/L– 26^e semaine : 60 g/L– 30^e semaine : 80 g/L– 34^e semaine : 100 g/L– 38^e semaine : 120 g/L– 40^e semaine : 160 g/L	$\frac{3,12}{0,32}$	<ul style="list-style-type: none">63 mmol/L95 mmol/L127 mmol/L143 mmol/L159 mmol/L190 mmol/L254 mmol/L318 mmol/L381 mmol/L508 mmol/L
Prolactine	sang	2-20 g/L	$\frac{0,04}{25}$	0,08-0,8 nmol/L
Prostaglandine E	sang	250-1 300 ng/L		60-84 g/L
Protéines – électrophorèse	sérum	protéines totales : 60-84 g/L albumine : 35-50 g/L globulines : 20-35 g/L – alpha 1-globulines : 1,6-3,4 g/L – alpha 2-globulines : 4,5-8,5 g/L – bêta-globulines : 5,3-10 g/L – gamma-globulines : 9,1-17 g/L		<ul style="list-style-type: none">60-80 %35-50 %38-42 %3-6 %7-12 %7-17 %14-20 %
– électrophorèse	LCR	albumine : 60 % alpha-1 globulines : 6 % alpha-2 globulines : 10 % bêta-globulines : 15 % gamma-globulines : 9%		<ul style="list-style-type: none">0,60 g/L0,06 g/L0,10 g/L0,15 g/L0,09 g/L
	urine	< 100 mg/24 h	$\frac{0,014}{71}$	0 (< 1,44 mol/24 h)

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Protéine C	sang	70-130 ‰		0,7-1,3 g/L
Protéine C-réactive	sang	< 12 mg/L		
Protéine S	sang	70-130 ‰		0,7-1,3 g/L
Prothrombine	voir taux de prothrombine			
Protoporphyrines	érythrocytes	275-585 µg/L	$\times 1,78 \overleftarrow{\hspace{0.5cm}}$ $\overleftarrow{0,563 \times}$	489-1 039 nmol/L
Pyruvate-kinase	érythrocytes	15 U/g d'hémoglobine		
Rénine – couché – debout	sang	0,5-1,5 ng/mL/h 2,3-3,3 ng/mL/h	$\times 4,69 \overleftarrow{\hspace{0.5cm}}$ $\overleftarrow{0,213 \times}$	0,10-0,30 pmol/L/s 0,50-0,70 pmol/L/s
Réserve alcaline	voir CO ₂ total			
Réticulocytes	sang	0,15-1,5 ‰ G.R.		0,15-1,5 × 10 ² G.R.
Saturation en oxygène	sang artériel	95-98 ‰		0,95-0,98 mol/mol
Sérotoline	sang	100-300 µg/L	$\times 0,057 \overleftarrow{\hspace{0.5cm}}$ $\overleftarrow{176 \times}$	0,57-1,71 µmol/L
SGOT, SGPT	voir Transaminases			
Sidérophiline	voir Transferrine			
Sodium	sang	138-142 mEq/L		138-142 mmol/L
	urine	100-300 mEq/24 h	$\times 1 \overleftarrow{\hspace{0.5cm}}$ $\overleftarrow{1 \times}$	100-300 mmol/24 h
Somatomédine C (IGF ₁) • 2 mois-6 ans • 6 ans-9 ans • 9 ans-12 ans • 12 ans-16 ans • 16 ans-26 ans • > 26 ans	sang	δ (ng/mL) 17-248 88-474 120-565 202-957 182-780 123-463	♀ (ng/mL) 17-248 88-474 117-771 261-1096 182-780 123-403	
Sous-unité α • < 40 ans • 40 à 60 ans • > 60 ans	sang	δ (U/L) 0,2-1,2 1,1-2 1,1-2,2	♀ (U/L) activité génitale ménopausée 0,2-0,8 0,2-1 0,2-1,2 1,1-2,2	

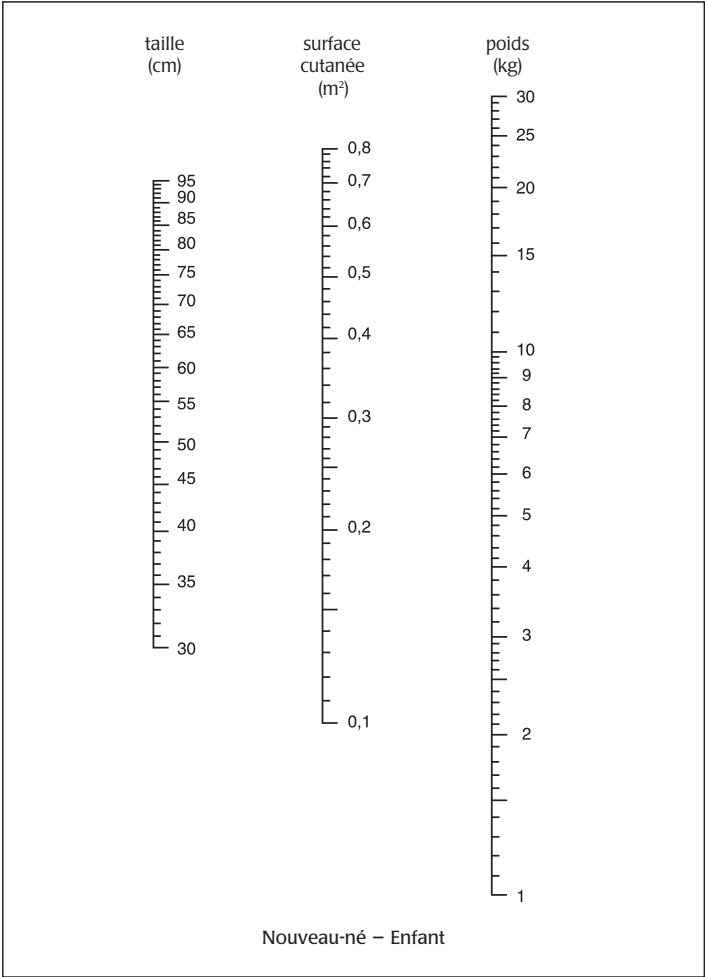
Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
STH (hormone de croissance) • adulte • enfant	sang	< 5 UI/mL < 20 UI/mL	$\frac{45,4}{0,022}$	< 233 pmol/L < 900 pmol/L
Sulfates	sang	30-35 mg/L	$\frac{10,4}{0,096}$	0,30-0,36 mmol/L
	urine	2-3,5 g/24 h		21-36 mmol/24 h
Taux de prothrombine – Temps de Quick – Complexe prothrombine	sang	12-14 s 80-100 %		12-14 s 0,8-1,00
Temps de céphaline-kaolin	sang	30-25 s		30-25 s
Temps de coagulation	sang	6-12 min		360-720 s
Temps de Howell	sang	1,30-2,30 min		78-138 s
Temps de saignement – Duke – Ivy	sang	1,30-4 min < 10 min		78-240 s < 600 s
Temps de thrombine	sang	18-22 s		18-22 s
Testostérone	voir Androgènes plasmatiques			
Tests de floculation – Closs – Gros – Hanger – Kunkel zinc – Mac Lagan – Red colloidal	sang	4 (-) à 2 mL 0 à 1 < 35 U Vernes < 10 U Vernes 0-1		
Tétrahydroaldostérone (THA)	urine	20-50 g/24 h	$\frac{2,75}{0,364}$	55-140 nmol/24 h

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Thyroïde (exploration de la) – T3 = triiodothyronine T3 totale T3 libre – T4 = thyroxine T4 totale T4 libre – Thyroglobuline – Thyreostimuline (TSH ultrasensible) – Thyrocalcitonine (TCT)	sang	1-1,8 µg/L 2,0-5,8 ng/L 40-130 µg/L 7-23 ng/L < 30 ng/L de 1 à 60 ans : 0,25-6 µU/mL après 70 ans : 0,25-9 µU/mL < 200 ng/L	$\times 1,536 \xrightarrow{\frac{0,651 \times}{\times 1,5}}$ $\xrightarrow{0,66 \times}$ $\times 1,29 \xrightarrow{0,78 \times}$ $\times 1,29 \xrightarrow{0,78 \times}$	1,5-2,8 nmol/L 3-9 pmol/L 51-168 nmol/L 9-29 pmol/L 64-154 nmol/L
Transaminases (amino-transférases) – ASAT = SGOT – ALAT = SGPT	sang	≤ 30 UI/L à 37 °C ≤ 30 UI/L à 37 °C		≤ 0,24 µmol/s/L ≤ 0,24 µmol/s/L
Transferrine	sang	dosage immunologique direct + 2,4-3,8 g/L capacité de fixation du fer CFT = transferrine (g/L) × 25 coefficient de saturation en fer : fer sérique/CFT = 0,15-0,40		
Triglycérides	sang	0,40-1,30 g/L (≤ 1,50)	$\times 1,14 \xrightarrow{0,875 \times}$	0,46-1,48 mmol/L (≤ 1,71)
Troponine	sang	• < 0,2 µg/L • doute sur une ischémie myocardique entre 0,2 et 1,6 • > 1,6 µg/L infarctus du myocarde		
Thyroglobuline	voir Thyroïde (exploration de la)			
Thyreostimuline	voir Thyroïde (exploration de la)			
Thyroxine	Voir Thyroïde (exploration de la)			
Transferrine carboxydéficiente ou désialylée (CDT)	sérum	< 2,6 % (chromatographie échangeuse d'ions) < 1,3 % (électrophorèse capillaire)		

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Triiodothyronine	voir Thyroïde (exploration de la)			
Urée	sang	0,1-0,5 g/L	$\times \frac{16,65}{0,06} \times$	1,6-8,25 mmol/L
	clairance	60-84 mL/min	$\times \frac{16,65}{0,06} \times$	1,0-1,4 mL/s
	urine	10-40 g/24 h	$\times \frac{16,65}{0,06} \times$	166-666 mmol/24 h
Urobiline totale	urine	2-3 mg/24 h		
Urobilinogène	urine	0,05-4 mg/24 h	$\times \frac{0,591}{1,692} \times$	0,08-7 µmol/24 h
Uroporphyrines I et III	érythrocytes	traces (≤ 2 nmol/L)		
	urine	14-56 µg/24 h	$\times \frac{1,2}{0,831} \times$	17-67 nmol/24 h
VIP (peptide vasoactif intestinal)	sang			< 75 pmol/L
Vitamine A (rétinol) • adulte • nourrisson	sang	200-300 µg/L 400-800 µg/L	$\times \frac{0,0035}{286} \times$	0,7-1,05 µmol/L 1,4-2,8 µmol/L
	sang	5-15 µg/L	$\times \frac{3,77}{0,265} \times$	15-45 nmol/L
Vitamine B12 (cyanocobalamine)	sang	150-950 ng/L	$\times \frac{0,738}{1,355} \times$	110-700 nmol/L
Vitamine C (acide ascorbique)	sang	2-20 mg/L	$\times \frac{5,68}{0,176} \times$	11-114 µmol/L

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Vitamine D (25-OH-cholecalciférol)	sang	18-36 g/L	$\frac{2,496}{0,401}$	45-90 nmol/L
Vitamine E (alpha-tocophérol)	sang	5-10 mg/L	$\frac{2,4}{0,416}$	14-24 mol/L
Vitesse de sédimentation <ul style="list-style-type: none">• homme• femme	sang	1 ^{re} heure : < 15 mm 2 ^e heure : < 25 mm		< 15 mm < 25 mm
Vitesse de sédimentation globulaire	sang	1 ^{re} heure : 3-5 mm 2 ^e heure : 8-12 mm		3-5 mm 8-12 mm
Volume globulaire moyen (VGM)	voir Numération globulaire			
Volume plasmatique total	sang	4-5 % du poids corporel		40-50 mL/kg
Volume sanguin	sang	8,5-9 % du poids corporel		80-85 mL/kg
Volume urinaire <ul style="list-style-type: none">• adulte• nourrisson	urine	1-1,4 L/24 h 60 à 80 mL/kg/24 h		
Zinc	sang	1,1-1,3 mg/L	$\frac{15,4}{0,065}$	16-20 mol/L
	urine	4,57 mg/24 h	$\frac{15,4}{0,065}$	70 mol/24 h

SURFACE CORPORELLE DU NOUVEAU-NÉ ET DE L'ENFANT



SURFACE CORPORELLE DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE

taille (cm)	surface cutanée (m ²)	poids (kg)
200	2,80	150
195	2,70	145
190	2,60	140
185	2,50	135
180	2,40	130
175	2,30	125
170	2,20	120
165	2,10	115
160	2,00	110
155	1,95	105
150	1,90	100
145	1,85	95
140	1,80	90
135	1,75	85
130	1,70	80
125	1,65	75
120	1,60	70
115	1,55	65
110	1,50	60
105	1,45	55
100	1,40	50
	1,35	45
	1,30	40
	1,25	35
	1,20	30
	1,15	
	1,10	
	1,05	
	1,00	
	0,95	
	0,90	
	0,86	

Enfant – Adulte

Constantes biologiques usuelles

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
ACE	voir Antigène carcinoembryonnaire			
Acétone	voir Corps cétoniques			
Acide ascorbique	sang	4-15 mg/L	$\frac{\times 5,68}{\leftarrow 0,176 \times}$	23-85 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$
	urine	20-40 mg/24 h		115-230 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$
Acides biliaires	sang	0-3,3 mg/L	$\frac{\times 2,54}{\leftarrow 0,39 \times}$	0-8,4 $\mu\text{mol}/\text{L}$
	urine	2,5-4,3 mg/24 h		6,4-11 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$
Acide delta-aminolévulinique (ALA)	urine	< 5 mg/24 h	$\frac{\times 7,63}{\leftarrow 0,131 \times}$	< 38 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$
Acide folique (folates)	sérum	4-15 $\mu\text{g}/\text{L}$	$\frac{\times 2,26}{\leftarrow 0,441 \times}$	9-41 nmol/L
	érythrocytes	> 250 $\mu\text{g}/\text{L}$		> 560 nmol/L
Acides gras libres (FFA)	sang	0,05-0,20 g/L	$\frac{\times 3,52}{\leftarrow 0,284 \times}$	0,18-0,70 mmol/L
Acide homovanillique (HVA)	urine	2-7 mg/24 h	$\frac{\times 5,49}{\leftarrow 0,182 \times}$	11-38 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$
Acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIAA)	urine	3-8 mg/24 h	$\frac{\times 5,24}{\leftarrow 0,191 \times}$	14-42 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$
Acide lactique (lactates)	sang	90-160 mg/L	$\frac{\times 0,011}{\leftarrow 90 \times}$	1-1,8 mmol/L
	LCR	108-190 mg/L		1,2-2,1 mmol/L

Constantes biologiques		Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Acide oxalique		sang	1,8-2,8 mg/L	$\xleftarrow{\frac{\times 11,06}{0,09 \times}}$	20-31 μmol/L
		urine	15-36 mg/24 h		160-400 μmol/24 h
Acide pyruvique (pyruvates)		sang	3-10 mg/L	$\xleftarrow{\frac{\times 11,36}{0,088 \times}}$	30-114 μmol/L
Acide urique • homme • femme • enfant		sang	40-70 mg/L 35-60 mg/L 15-40 mg/L	$\xleftarrow{\frac{\times 5,95}{0,168 \times}}$	238-420 μmol/L 208-360 μmol/L 90-240 μmol/L
		urine	250-700 mg/24 h	$\xleftarrow{\frac{\times 0,006}{168 \times}}$	1,5-4,2 mmol/24 h
Acide vanylmandélique (VMA)		urine	1-6 pg/24 h	$\xleftarrow{\frac{\times 5,04}{0,198 \times}}$	5-30 μmol/L/24 h
ACTH		sang	< 80 pg/L	$\xleftarrow{\frac{\times 0,22}{4,54 \times}}$	< 17,6 pmol/L
ADH		plasma	1,85-4,80 pmol/L (en absence de restriction hydrique)		
Adrénaline		voir Catécholamines			
ALAT		voir Transaminases			
Albumine		sérum	38-50 g/L	$\xleftarrow{\frac{\times 14,5}{0,069 \times}}$	550-730 μmol/L
Alcool éthylique		sang	seuil légal < 0,50 g/L	$\xleftarrow{\frac{\times 21,7}{0,046 \times}}$	seuil légal < 10,85 mmol/L
		air	seuil légal < 0,25 mg/L		
Aldolase		sang	< 3,1 U/L à 37 °C		< 50 nmol/s/L

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Aldostérone • couché • debout	sang	20-120 ng/L 110-300 ng/L	$\frac{2,77}{0,36}$	55-335 pmol/L 300-830 pmol/L
	urine (pH1)	2-10 g/24 h		5,5-28 nmol/24 h
Alpha-1-antitrypsine	sang	2,0-4,0 g/L		
Alpha-fetoprotéine (AFP)	sang	adulte < 6 ng/mL (grossesse < 500 ng/mL)		
17-alpha-Hydroxyprogestérone (17-OHP) • homme • femme phase folliculaire • femme phase lutéale	sang	0,5-2,5 g/L 0,7-1,5 g/L 2,2-3,5 g/L	$\frac{3,03}{0,33}$	1,5-7,5 nmol/L 2,1-4,5 nmol/L 6,6-10,5 nmol/L
	sang	2-6,5 g/L		0,08-0,25 mol/L
Aluminium	urine	< 20 g/24 h	$\frac{0,037}{27}$	< 0,75 mol/24 h
	sang artériel veineux	< 0,1 mg/L < 0,3 mg/L		< 6 mol/L < 18 mol/L
Ammoniaque	urine	0,35-1,2 g/24 h	$\frac{58,72}{0,017}$	20-70 mmol/24 h
	sang	1,6-6,6 g/L		5-20 nmol/L
AMP-cyclique	urine	0,7-3,3 mg/24 h	$\frac{3,038}{0,329}$	2-10 mol/24 h
	sang	30-160 UI/L		
Amylase	urine	36-152 UI/L		

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Androgènes plasmatiques – Androsténone • homme • femme – Déhydroépiandrostérone (DHEA) • homme • femme – Dihydrotestérone (DHT) • homme • femme – Testostérone • homme • femme	plasma	0,8-2,3 µg/L 1-22 µg/L	$\times \frac{3,49}{0,29} \times$	3-8 nmol/L 3,75-7,6 nmol/L
		1,8-33 µg/L 0,9-2,8 µg/L	$\times \frac{3,46}{0,29} \times$	4,9-9,0 µmol/L 2,5-7,6 µmol/L
		0,4-0,9 µg/L 0,2-0,4 µg/L	$\times \frac{3,46}{0,29} \times$	1,4-3,1 nmol/L 0,7-1,4 nmol/L
		4-10 µg/L 0,2-0,6 µg/L	$\times \frac{3,47}{0,288} \times$	14-35 nmol/L 0,7-3,5 nmol/L
Androgènes urinaires – Androstérone • homme • femme – 17-cétostéroïdes • homme • femme • enfant	urine	1,8-7,7 mg/24 h 0,3-6 mg/24 h	$\times \frac{3,46}{0,29} \times$	6-26 µmol/24 h 1-20 µmol/24 h
	urine	12-20 mg/24 h 6-12 mg/24 h < 10 mg/24 h	$\times \frac{3,47}{0,288} \times$	41-70 µmol/24 h 20-41 µmol/24 h < 35 µmol/24 h

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Androgènes urinaires – 11-oxy-17-cétostéroïdes • homme • femme – Déhydroépiandrostérone (DHEA) • homme • femme – Étiocholanolone • homme • femme	urine	1,5-6,2 mg/24 h 1,3-6 mg/24 h	$\times \frac{3,46}{0,29} \times$	5-21 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$ 4,5-20 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$
		1-2 mg/24 h 0,5-1,5 mg/24 h	$\times \frac{3,46}{0,29} \times$	3-4-7 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$ 1,7-5,2 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$
		1,3-9 mg/24 h 0,6-6 mg/24 h	$\times \frac{3,45}{0,29} \times$	4,5-31 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$ 2-20 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$
Androstènedione	voir Androgènes plasmatiques			
Androstérone	voir Androgènes urinaires			
Anticorps antistreptococciques	sang	Antistreptolysines O ou ASLO < 100 U/mL Antistreptokinase ou ASK < 80 U/mL Antistreptodornase ou ADB < 240 U/mL		
Antigène carcinoembryonnaire (ACE)	sang	< 2,5 ng/mL		< 2,5 $\mu\text{g/L}$
Antigène prostatique spécifique (PSA)	sang	< 5 ng/mL		< 5 $\mu\text{g/L}$
Antithrombine III	sang	75-100 %		0,75-1,00
Apolipoprotéines – A I – A II – B	sang	1,10-1,30 g/L 0,35-0,45 g/L 0,50-1,40 g/L		

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
ASAT	voir Transaminases			
β-HCG	sang	Femme non enceinte : non détectable Grossesse 12 ^e semaine : 20 000-100 000 UI/L		
	urine	Grossesse 15 ^e jour : 150 UI/L 16 ^e jour : 250 UI/L 25 ^e jour : 1 500 UI/L 30 ^e jour : 10 000-50 000 UI/L 12 ^e semaine : 10 000-50 000 UI/L 2 ^e trimestre : 2 000-5 000 UI/L 3 ^e trimestre : 1 000-5 000 UI/L		
Béta-2-microglobuline	sang	0,8-2,4 mg/L		68-204 nmol/L
	urine	< 0,25 mg/24 h	$\times \frac{84,75}{0,0118} \times$	< 21 nmol/24 h
Bicarbonates	plasma	23-27 mEq/L		23-27 mmol/L
Bilirubine – totale – conjuguée	sang	3-10 mg/L < 2,4 mg/L	$\times \frac{1,71}{0,584} \times$	5-17 mol/L < 4 mol/L
BNP – NT-proBNP	plasma	< 100 ng/L		
	plasma	< 300 ng/L		
CA 125 (Antigène)	sang	< 35 U/mL		
CA 15-3 (Antigène)	sang	< 30 U/mL		
CA 19-9 (Antigène)	sang	< 37 U/mL		
Calcitonine	sang	< 80 ng/L		
Calcium – ionisé	plasma	90-105 mg/L 45-55 mg/L	$\times \frac{0,025}{40,1} \times$	2,25-2,6 mmol/L 1,12-1,38 mmol/L
	urine	50-300 mg/24 h		1,25-7,5 mmol/24 h

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Catécholamines – Adrénaline – Noradrénaline – Métanéphrines • Métanéphrine • Métanéphrine libre • Normétanéphrine • Normétanéphrine libre	sang	< 400 ng/L	$\times 0,005 \rightarrow$ $\leftarrow 183 \times$	< 2,2 nmol/L
	urine	1-7 g/24 h		5-38 nmol/24 h
	sang	< 600 ng/L	$\times 0,006 \rightarrow$ $\leftarrow 169 \times$	< 3,5 nmol/L
	urine	12-50 g/24 h		70-300 nmol/24 h
	urine	< 100 g/24 h	$\times 12 \rightarrow$ $\leftarrow 0,083 \times$	1 200 nmol/24 h
	plasma	< 0,50 mmol/L		
	urine	< 100 g/24 h	$\times 12 \rightarrow$ $\leftarrow 0,083 \times$	1 200 mmol/24 h
	plasma	< 0,90 mmol/L		
CDT	voir Transferrine carboxydéficiente			
Céruleoplasmine	sang	280-400 mg/L	$\times 6,5 \rightarrow$ $\leftarrow 0,16 \times$	1,8-2,5 mol/L
17-cétostéroïdes urinaires	voir Androgènes urinaires			
Chlore	plasma	97-105 mEq/L		97-105 mmol/L
	urine	100-250 mEq/24 h		100-250 mmol/L
Cholestérol – HDL – LDL – VLDL	sang	1,5-2,5 g/L 0,35-0,60 g/L 1,2-1,7 g/L 0,05-0,12 g/L	$\times 2,58 \rightarrow$ $\leftarrow 0,387 \times$	3,8-6,5 mmol/L 0,9-1,5 mmol/L 3,1-4,4 mmol/L 0,15-0,31 mmol/L
	sang	3 000-9 3000 UI à 25 C		
	sérum	< 100 ng/L		
	sang	49-65 vol %	$\times 0,448 \rightarrow$ $\leftarrow 2,23 \times$	22-29 mmol/L
Complément – C3 – C4	sang	70-130 mg/100 mL 20-50 mg/100 mL	$\times 0,01 \rightarrow$ $\leftarrow 100 \times$	0,70-1,30 g/L 0,20-0,50 g/L

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Coprotophyrines I et III	érythrocytes	37-62,6 µg/L	$\times 1,53$	56-96 nmol/24 h
	urine	34-234 µg/24 h	$\times 0,654$	58-358 nmol/24 h
Corps cétoniques	sang	10-50 mg/L	$\times 0,172$	0,17-0,85 mmol/L
	urine	0 (< 125 mg/24h)	$\times 58,1$	0 (< 2,15 mmol/24 h)
Corticotérone	sang	2-15 µg/L	$\times 2,89$ $\times 0,35$	6-44 nmol/L
Cortisol	plasma	8 heures : 70-230 µg/L 20 heures : 25-100 µg/L	$\times 2,76$	8 heures : 140-690 nmol/L 20 heures : 55-275 nmol/L
	urine	12-50 µg/24h (< 100)	$\times 0,362$	33-138 nmol/24 h (< 276)
Créatine-phosphokinase fraction MB	sang	5-50 U/L à 37 °C < 3 %		0,08-0,58 µmol/s/L < 3 %
Créatinine • femme • homme	plasma	5-12 mg/L 7-13,5 mg/L	$\times 8,85$	45-106 µmol/L 60-120 µmol/L
	urine	14-26 mg/kg/24 h	$\times 0,113$	124-230 mmol/kg/24 h
– clairance		90-140 mL/min		1,5-2,35 mL/s
C-Reactive Protéine (CRP)	voir Protéine C-réactive			
Cuivre	sang	0,8-1,5 mg/L	$\times 15,75$ $\times 0,0635$	12-24 µmol/L
	urine	< 120 µg/24 h	$\times 0,016$ $\times 63,5$	< 1,9 µmol/24 h
Cystine	urine	6-23 mg/24 h	$\times 4,17$ $\times 0,24$	25-95 µmol/24 h

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Déhydroépiandrostérone (DHA)	voir Androgènes plasmatiques et urinaires			
Densité urinaire	urine	1 005-1 030		
11-désoxycorticostérone (DOC)	sang	< 0,1 µg/L	$\times \frac{3,03}{0,33} \times$	< 0,3 nmol/L
11-désoxycortisol (Composé S)	sang	5-20 µg/L	$\times \frac{2,89}{0,35} \times$	14-58 nmol/L (< 230)
Dihydrotestérone	voir Androgènes plasmatiques			
D-xylose (test au) – excrétion urinaire 5 h après absorption de 25 g de xylose – xylosémie 2 h après	sang	5-8 g/5 h > 0,4 g/L	$\times \frac{6,67}{0,15} \times$	33-53 mmol/L
Élastase	selles	> 200 µg/g		
Énolase neuro-spécifique (NSE)	sang	6-8 ng/mL		
Enzyme de conversion de l'angiotensine	sang			22-35 nmol/min/mL
Estradiol	voir Œstradiol			
Estriol	voir Œstriol			
Étiocholanolone	voir Androgènes urinaires			
Facteurs de coagulation – I = Fibrinogène – II = Prothrombine – V = Proaccélérine – VII + X = Proconvertine + Stuart – VIII = Antihémophilique A – IX = Antihémophilique B – XI = Rosenthal PTA – XII = Hageman	sang	voir Fibrinogène 60-140 % 60-140 % 70-130 % 50-200 % 60-140 % 60-140 %		0,60-1,40 0,60-1,40 0,70-1,30 0,50-2,00 0,60-1,40 0,60-1,40

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Fer – Capacité totale de fixation – Coefficient de saturation	sang	0,6-1,9 mg/L 0,25-0,40 mg/L 23-43 %	$\frac{17,9}{0,056}$	13-25 mol/L 0,25-0,40 mg/L 0,23-0,43
	sang	30-300 ng/mL 15-200 ng/mL 15-80 ng/mL 50-250 ng/mL		30-300 g/L 15-200 g/L 15-80 g/L 50-250 g/L
Fibrinogène	sang	2-4 g/L	$\frac{3}{0,33}$	6-12 mol/L
Fluor	sang	< 50 g/L	$\frac{52,6}{0,019}$	< 2 500 nmol/L
	urine	< 0,40 g/24 h		< 21 nmol/24 h
Fructosamine	sang	1-2,5 mmol/L		
FSH (Folliclostimuline)	sang	Phase folliculaire : 1,3-4,4 UI/L Pic ovulatoire : 6-10 UI/L Phase lutéale : 1-3 UI/L Post-ménopause : 15-40 UI/L Homme : 1-5 UI/L Enfant impubère : < 3 UI/L		
	urine	Phase folliculaire : 5-25 UI/24 h Pic ovulatoire : 10-30 UI/24 h Phase lutéale : 1-15 UI/24 h Post-ménopause : > 45 UI/24 h Homme : 5-22 UI/24 h Enfant impubère : < 3 UI/24 h		

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Gamma-GT (gamma-glutamyl-transférase)	sang	< 28 UI/L à 37 °C		
Gastrine	sang	< 100 pg/mL		< 100 ng/L
Gaz du sang artériel	sang artériel		7,38-7,42	
- pH			$\frac{\times 0,133}{7,5 \times}$	10-13,3 kPa
- PaO ₂				
- PaCO ₂			$\frac{\times 0,133}{7,5 \times}$	4,7-6,1 kPa
- HCO ₃ ⁻			23-27 mmol/L	
- CO ₂ T			24-30 mM	
- SaO ₂			95-98 %	
Gaz du sang veineux	sang veineux		7,34-7,42	
- pH			$\frac{\times 0,133}{7,5 \times}$	5,3 kPa
- PVO ₂				
- PVO ₂			$\frac{\times 0,133}{7,5 \times}$	6,1 kPa
- PCO ₂			24-34 mM	
- CO ₂ T			70-75 %	
- SVO ₂				

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
GH (<i>Growth Hormone</i>)	voir STH			
Glucose	sang	à jeun : 0,7-1 g/L 60 min : < 1,6 g/L 90 min : < 1,4 g/L 120 min : < 1,2 g/L diabète : > 1,26 g/L (à jeun)		à jeun : 3,9-5,5 mmol/L 60 min : < 9 mmol/L 90 min : < 8 mmol/L 120 min : < 7 mmol/L diabète : > 7 mmol/L (à jeun)
	LCR	0,50-0,70 g/L	$\frac{\times 5,56}{0,18 \times}$	2,8-3,9 mmol/L
GGPD (glucose 6-phosphate-déshydrogénase)	érythrocytes	8-13 U/g d'hémoglobine à 37 °C		
Glutathion	sérum	0,24-0,36 g/L	$\frac{\times 3,25}{0,307 \times}$	0,78-1,18 mmol/L
Haptoglobine	sang	1-3 g/L	$\frac{\times 15,5}{0,0645 \times}$	15,5-46,5 mol/L
Hématocrite	voir Numération globale			

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Hémoglobine • homme • femme	sang	voir aussi Numération globulaire 13-18 g/100 mL 12-16 g/100 mL	$\times \frac{0,62}{1,61} \times$	8-11,6 mmol/L 7,44-9,92 mmol/L
Hémoglobine glyquée – HbA1 totale – HbA1c	sang	5,5-7,5 % 4-6 %		
Histamine • plasma • sang total	sang			0,1-0,5 µg/L 42-88 µg/L
Hormone somatotrope (GH)	voir STH			
Hormones thyroïdiennes	voir Thyroïde (exploration de la)			
17-hydroxycorticostéroïde (17-OH) • homme • femme • enfant	urine	3-9 mg/24 h 3-6,5 mg/24 h 1-3 mg/24 h	$\times \frac{2,76}{0,362} \times$	8-25 µmol/24 h 8-18 µmol/24 h 3-8 µmol/24 h
Hydroxyproline – totale – libre	urine	10-35 mg/24 h 0,3-2,3 mg/24 h	$\times \frac{7,63}{0,131} \times$	76-267 µmol/24 h 2,37-17,5 µmol/24 h
IGF ₁	voir Somatomédine C			

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Immunoglobulines – IgA – IgD – IgE • adulte • enfant > 10 ans • enfant de 10 ans • enfant de 6 ans • enfant de 4 ans • enfant de 2 ans • enfant de 1 an • nouveau-né – IgG – IgM	sang	100-350 mg/100 mL <0,150 mg/100 mL 250 UI/mL 250 UI/mL 200 UI/mL 120 UI/mL 80 UI/mL 40 UI/mL 20 UI/mL 2 UI/mL 800-1 500 mg/100 mL 60-250 mg/100 mL		1-3,5 g/L <0,15 g/L 8-15 g/L 0,60-2,5 g/L
Inhibiteur de la C1 estérase	sang			0,15-0,35 g/L
Insuline	sang	10-20 mU/L	$\times \frac{7,175}{0,14} \times$	43-187 pmol/L
Iode total	sérum	33-104 g/L	$\times \frac{7,87}{0,127} \times$	260-820 nmol/L
	urine	100-300 g/24 h		800-2 400 nmol/24 h
Lactates	voir Acide lactique			
Lactodéshydrogénase (LDH) – LDH 1 – LDH 2 – LDH 3 – LDH 4 – LDH 5	sang	< 240 U/L à 15 C 17-27 % 28-38 % 19-27 % 5-16 % 5-16 %		

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
LASA (acide sialique lié aux lipoprotéines)	sang			113-171 mg/L
LDH	voir Lactico-déshydrogénase			
Leucine arylamidase (LAP)	sang	< 22 U/L à 25 °C		
LH (hormone lutéinisante)	sang	Phase folliculaire : 0.5-6 UI/L Pic ovulatoire : 0.5-5 UI/L Phase lutéale : 10-22 UI/24 h Post-ménopause : > 10 UI/L Homme : 1-5 UI/L Enfant impubère : > 3 UI/L		
	urine	Phase folliculaire : 10-35 UI/24 h Pic ovulatoire : 30-80 UI/24 h Phase lutéale : 10-22 UI/24 h Post-ménopause : > 45 UI/24 h Homme : 10-40 UI/24 h Enfant impubère : < 10 UI/24 h		
Lipase	sang	0-166 UI/L		
Lipides	sang	5-8 g/L		
Lipoprotéines – Pré-alpha-lipoprotéines – Alpha-lipoprotéines – Pré-béta-lipoprotéines – Béta-lipoprotéines	sang	4-13 % 20-30 % 3-9 % 55-75 %		0.04-0.13 g/L 0.20-0.30 g/L 0.03-0.09 g/L 0.55-0.75 g/L
LPH (hormone lipotrophine)	sang			< 200 ng/L

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Lysozyme	urine	1-15 µg/mL	$\frac{\times 1}{\times 1}$	1-15 mg/L
	plasma	18-24 mg/L	$\frac{\times 0,41}{24,3 \times}$	0,74-1 mmol/L
Magnésium	érythrocytes	45-60 mg/L		1,85-2,50 mmol/L
	urine	60-200 mg/24 h	$\frac{\times 0,041}{24,3 \times}$	2,5-8,2 mmol/24 h
	sang	15 ng/L	$\frac{\times 0,0043}{232 \times}$	0,06 nmol/L
Mélatonine (à 8 h)				
Métanéphrines	voir Catécholamines			
Méthémoglobine	sang	< 1 %		
Myoglobine	urine	< 150 µg/24 h	$\frac{\times 0,06}{17 \times}$	< 9 µmol/24 h
Néoptérine	urine	Néoptérine urinaire/Créatinine urinaire < 200		
Noradrénaline	voir Catécholamines			
NSE	voir Énolase neuro-spécifique (NSE)			
5'-nucéotidase	sang	< 17 U/L à 37 °C		< 290 nmol/s/L

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Nu­mé­ra­tion glo­bu­laire <ul style="list-style-type: none">– hé­ma­to­ci­te hom­me– hé­ma­to­ci­te fem­me– hé­mo­glo­bine hom­me– hé­mo­glo­bine fem­me– érythrocytes hommes– érythrocytes femme– VGM– TCMH– CCMH– leucocytes<ul style="list-style-type: none">• polynucléaires neutrophiles• polynucléaires éosinophiles• polynucléaires basophiles• lymphocytes• monocytes	sang	40-52 % 35-47 % 13,5-17 g/100 mL 12-15 g/100 mL	$\times 0,62 \xrightarrow{\leftarrow}$ $\xrightarrow{\leftarrow} 1,612 \times$	0,40-0,52 0,35-0,47 8,3-10,6 mmol/L 7,4-9,6 mmol/L
		4,2-5,5 x 10 millions/mm ³ 3,7-5 x 10 millions/mm ³ 83-98 µ ³ 27-32 pg		4,2-5,5 x 10 ¹² /L 3,7-5 x 10 ¹² /L 83-98 x 10 ¹⁵ /L 17-20 x 10 ¹⁵ /L
		32-38 g/100 mL		19,0-22,8 mmol/L
		4 000-10 000/mm ³ 52-68 % 1-3 % < 1 25-40 % 3-8 %		4-10 x 10 ⁹ /L 0,52-0,68 0,01-0,03 < 0,01 0,25-0,40 0,03-0,08
		Homme : 15-30 ng/L Pic ovulatoire : 30-205 ng/L Phase lutéale : 300-800 ng/L Post-ménopause : < 30 ng/L Grossesse : 0-4 sem. : 550 ng/L 20 sem. : 7 000 ng/L 36-40 sem. : 19 000 ng/L		0,05-0,11 nmol/L 0,11-0,75 nmol/L 1,10-3,00 nmol/L < 0,11 nmol/L 2 nmol/L 25 nmol/L 70 nmol/L
Estradiol	sang		$\times 0,0037 \xrightarrow{\leftarrow}$ $\xrightarrow{\leftarrow} 272,4 \times$	

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Estradiol pendant la grossesse	sang	20 ^e semaine : 30 µg/L 24 ^e semaine : 42 µg/L 30 ^e semaine : 75 µg/L 34 ^e semaine : 150 µg/L 38 ^e semaine : 215 µg/L 40 ^e semaine : 240 µg/L	$\times 3,46 \rightarrow$ $\leftarrow 0,28 \times$	100 nmol/L 140 nmol/L 250 nmol/L 505 nmol/L 724 nmol/L 800 nmol/L
	urine	20 ^e semaine : 4 mg/24 h 24 ^e semaine : 6 mg/24 h 30 ^e semaine : 13 mg/24 h 34 ^e semaine : 13 mg/24 h 38 ^e semaine : 18 mg/24 h 40 ^e semaine : 20 mg/24 h		13 µmol/24 h 20 µmol/24 h 33 µmol/24 h 44 µmol/24 h 60 µmol/24 h 68 µmol/24 h
Ornithine-carbamoyl-transférase	sang			< 15 UI/L
Orosomucoïde	sang			0,50-1,20 g/L
Osmolalité	plasma	280-300 mOsm/kg d'eau		
	urine	500-1 000 mOsm/kg d'eau		
Ostéocalcine	sang	6,02-6,38 µg/L		
Oxalates	voir Acide oxalique			
11-oxy-17-cétostéroïdes	voir Androgènes urinaires			
Oxyde de carbone	sang	< 0,5 mL CO/100 mL	$\times 0,448 \rightarrow$ $\leftarrow 2,23 \times$	< 0,22 mmol/L
Oxygène (saturation en)	sang artériel	95-100 %		0,95-1,00

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Parathormone	sang	20-80 pg/mL		20-80 ng/L
PCO ₂	sang	35-45 mmHg	$\xleftrightarrow{\times 0,133}$ $\xleftarrow{7,5 \times}$	4,7-6 kPa
Peptide C	sang	1-5 mg/L post-prandial : ≤ 7 g/L après glucagon = taux de base $\times 2,3 \text{ g} \times 0,2 = \text{ng}$	$\xleftrightarrow{\times 0,2}$ $\xleftarrow{5 \times}$	0,2-1 nmol/L $\leq 1,4$ nmol/L
	urine			60-100 mg/24 h
pH	sang artériel sang veineux	7,38-7,42 7,34-7,42		
	urine	4,6-7,8		
Phénylalanine	sang	10-30 mg/L	$\xleftrightarrow{\times 0,0605}$ $\xleftarrow{16,5 \times}$	0,6-1,8 mmol/L
Phosphatases acides – totales – prostatiques	sang	< 11 U/L à 37 C < 4 U/L à 37 C		
Phosphatases alcalines • adulte • enfant • nourrisson	sang	20-80 U/L 40-280 U/L 70-320 U/L		36-150 mol/s/L 70-520 mol/s/L 130-600 mol/s/L
Phospholipides	sang	1,5-2,5 g/L	$\xleftrightarrow{\times 1,29}$ $\xleftarrow{0,774 \times}$	1,9-3,2 mmol/L

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Phosphore – inorganique	sang	25-42	$\times \frac{0,032}{31} \times$	0,8-1,35 mmol/L
	urine	0,6-1,2 g/24 h	$\times \frac{32,29}{0,031} \times$	20-40 mmol/24 h
Plomb	sang	< 0,6 mg/L	$\times \frac{4,826}{0,207} \times$	< 2,9 mol/L
	urine	≤ 0,1 mg/24 h		≤ 0,48 mol/24 h
PO ₂	sang	75-100 mmHg	$\times \frac{0,133}{7,5} \times$	10,0-13,3 kPa
Porphobilinogène	urine	< 2 mg/24 h	$\times \frac{4,42}{0,226} \times$	< 9 mol/24 h
Porphyrines	érythrocytes urine	voir Ptoporphyrines, uroporphyrines et coproporphyrines		
Potassium	sang	3,5-4,5 mEq/L		3,5-4,5 mmol/L
	urine	40-100 mEq/L		40-100 mmol/24 h
Préalbumine	sang	0,25-0,46 g/L		0,25-0,46 g/L
Pregnandiol • En dehors de la grossesse	urine	<ul style="list-style-type: none"> – phase folliculaire < 1 mg/24 h – phase lutéale : 3-9 mg/24 h – post-ménopause : 1 mg/24 h – homme ≤ 1,4 mg/24 h – enfant ≤ 0,1 mg/24 h 	$\times \frac{3,1}{0,32} \times$	<ul style="list-style-type: none"> < 3,1 mol/24 h 9-28 mol/24 h 3,1 mol/24 h ≤ 4,3 mol/24 h < 0,3 mol/24 h

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Prégnandiol • Pendant la grossesse		<ul style="list-style-type: none"> – 4^e semaine : 5 mg/24 h – 10^e semaine : 7 mg/24 h – 14^e semaine : 11 mg/24 h – 18^e semaine : 17 mg/24 h – 22^e semaine : 28 mg/24 h – 26^e semaine : 32 mg/24 h – 30^e semaine : 40 mg/24 h – 34^e semaine : 50 mg/24 h – 38^e semaine : 60 mg/24 h 	$\times 3,12$ \swarrow $0,32 \times$	15 mol/24 h 22 mol/24 h 34 mol/24 h 53 mol/24 h 87 mol/24 h 100 mol/24 h 125 mol/24 h 156 mol/24 h 187 mol/24 h
Prégnanetriol • femme • homme • enfant	urine	<ul style="list-style-type: none"> < 2 mg/24 h < 1 mg/24 h < 0,5 mg/24 h 	$\times 2,972$ \swarrow $0,336 \times$	< 6 mol/24 h < 3 mol/24 h < 1,5 mol/24 h
Procalcitonine	plasma ou sérum	< 0,5 g/L 0,5-2,0 g/L : infection bactérienne possible 2,0-10,0 g/L : infection bactérienne systémique possible > 10 g/L : sepsis bactérien sévère		
Produit de dégradation de la fibrine (PDF)	sang	0,5-5 g/mL (< 10 g/mL)		
Progestérone • En dehors de la grossesse	sang	<ul style="list-style-type: none"> – phase folliculaire < 1 g/L – phase lutéale ≥ 10 g/L – post-ménopause : 1 g/L – homme < 1 g/L 	$\times 3,1$ \swarrow $0,32 \times$	< 3,1 mmol/L ≥ 31 mmol/L 3,1 mmol/L < 3,1 mmol/L

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Progestérone • Pendant la grossesse		<ul style="list-style-type: none">– 4^e semaine : 20 g/L– 10^e semaine : 30 g/L– 14^e semaine : 40 g/L– 18^e semaine : 45 g/L– 22^e semaine : 50 g/L– 26^e semaine : 60 g/L– 30^e semaine : 80 g/L– 34^e semaine : 100 g/L– 38^e semaine : 120 g/L– 40^e semaine : 160 g/L	$\frac{3,12}{0,32}$	<ul style="list-style-type: none">63 mmol/L95 mmol/L127 mmol/L143 mmol/L159 mmol/L190 mmol/L254 mmol/L318 mmol/L381 mmol/L508 mmol/L
Prolactine	sang	2-20 g/L	$\frac{0,04}{25}$	0,08-0,8 nmol/L
Prostaglandine E	sang	250-1 300 ng/L		60-84 g/L
Protéines – électrophorèse	sérum	protéines totales : 60-84 g/L albumine : 35-50 g/L globulines : 20-35 g/L – alpha 1-globulines : 1,6-3,4 g/L – alpha 2-globulines : 4,5-8,5 g/L – bêta-globulines : 5,3-10 g/L – gamma-globulines : 9,1-17 g/L		<ul style="list-style-type: none">60-80 %35-50 %38-42 %3-6 %7-12 %7-17 %14-20 %
– électrophorèse	LCR	albumine : 60 % alpha-1 globulines : 6 % alpha-2 globulines : 10 % bêta-globulines : 15 % gamma-globulines : 9%		<ul style="list-style-type: none">0,60 g/L0,06 g/L0,10 g/L0,15 g/L0,09 g/L
	urine	< 100 mg/24 h	$\frac{0,014}{71}$	0 (< 1,44 mol/24 h)

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Protéine C	sang	70-130 ‰		0,7-1,3 g/L
Protéine C-réactive	sang	< 12 mg/L		
Protéine S	sang	70-130 ‰		0,7-1,3 g/L
Prothrombine	voir taux de prothrombine			
Protoporphyrines	érythrocytes	275-585 µg/L	$\times 1,78 \overleftarrow{\hspace{0.5cm}}$ $\overleftarrow{0,563 \times}$	489-1 039 nmol/L
Pyruvate-kinase	érythrocytes	15 U/g d'hémoglobine		
Rénine – couché – debout	sang	0,5-1,5 ng/mL/h 2,3-3,3 ng/mL/h	$\times 4,69 \overleftarrow{\hspace{0.5cm}}$ $\overleftarrow{0,213 \times}$	0,10-0,30 pmol/L/s 0,50-0,70 pmol/L/s
Réserve alcaline	voir CO ₂ total			
Réticulocytes	sang	0,15-1,5 ‰ G.R.		0,15-1,5 × 10 ⁻² G.R.
Saturation en oxygène	sang artériel	95-98 ‰		0,95-0,98 mol/mol
Sérotoline	sang	100-300 µg/L	$\times 0,057 \overleftarrow{\hspace{0.5cm}}$ $\overleftarrow{176 \times}$	0,57-1,71 µmol/L
SGOT, SGPT	voir Transaminases			
Sidérophiline	voir Transferrine			
Sodium	sang	138-142 mEq/L		138-142 mmol/L
	urine	100-300 mEq/24 h	$\times 1 \overleftarrow{\hspace{0.5cm}}$ $\overleftarrow{1 \times}$	100-300 mmol/24 h
Somatomédine C (IGF ₁) • 2 mois-6 ans • 6 ans-9 ans • 9 ans-12 ans • 12 ans-16 ans • 16 ans-26 ans • > 26 ans	sang	δ (ng/mL) 17-248 88-474 120-565 202-957 182-780 123-463	♀ (ng/mL) 17-248 88-474 117-771 261-1096 182-780 123-403	
		δ (U/L) 0,2-1,2 1,1-2 1,1-2,2	♀ (U/L) activité génitale ménopausée 0,2-0,8 0,2-1 0,2-1,2 1,1-2,2	
Sous-unité α	sang			
• < 40 ans				
• 40 à 60 ans				
• > 60 ans				

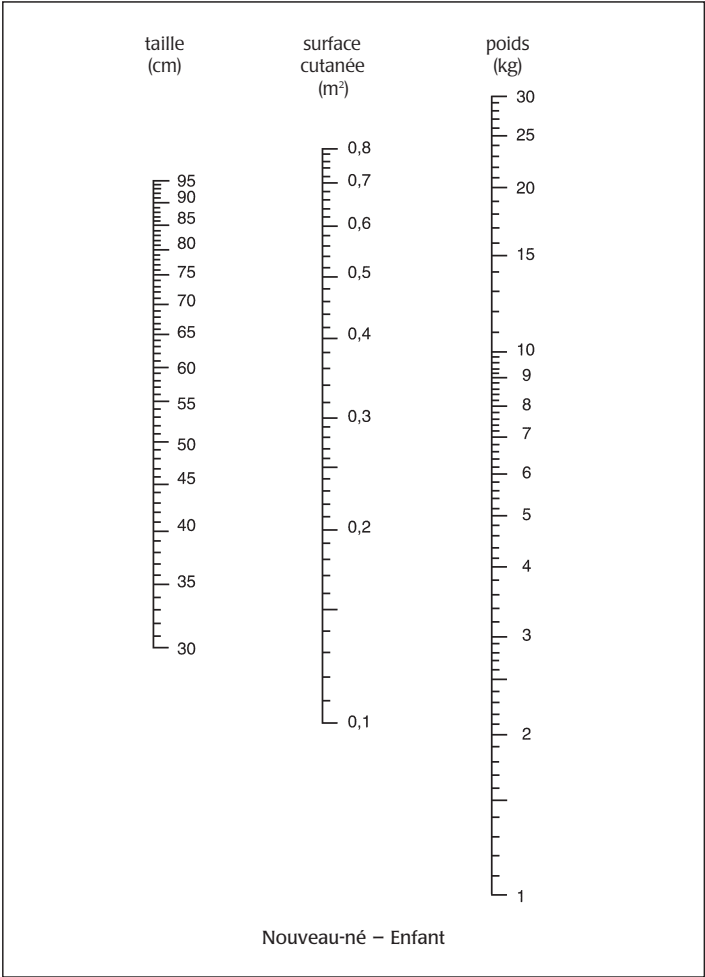
Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
STH (hormone de croissance) • adulte • enfant	sang	< 5 UI/mL < 20 UI/mL	$\frac{45,4}{0,022}$	< 233 pmol/L < 900 pmol/L
Sulfates	sang	30-35 mg/L	$\frac{10,4}{0,096}$	0,30-0,36 mmol/L
	urine	2-3,5 g/24 h		21-36 mmol/24 h
Taux de prothrombine – Temps de Quick – Complexe prothrombine	sang	12-14 s 80-100 %		12-14 s 0,8-1,00
Temps de céphaline-kaolin	sang	30-25 s		30-25 s
Temps de coagulation	sang	6-12 min		360-720 s
Temps de Howell	sang	1,30-2,30 min		78-138 s
Temps de saignement – Duke – Ivy	sang	1,30-4 min < 10 min		78-240 s < 600 s
Temps de thrombine	sang	18-22 s		18-22 s
Testostérone	voir Androgènes plasmatiques			
Tests de floculation – Closs – Gros – Hanger – Kunkel zinc – Mac Lagan – Red colloidal	sang	4 (-) à 2 mL 0 à 1 < 35 U Vernes < 10 U Vernes 0-1		
Tétrahydroaldostérone (THA)	urine	20-50 g/24 h	$\frac{2,75}{0,364}$	55-140 nmol/24 h

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Thyroïde (exploration de la) – T3 = triiodothyronine T3 totale T3 libre – T4 = thyroxine T4 totale T4 libre – Thyroglobuline – Thyreostimuline (TSH ultrasensible) – Thyrocalcitonine (TCT)	sang	1-1,8 µg/L 2,0-5,8 ng/L 40-130 µg/L 7-23 ng/L < 30 ng/L de 1 à 60 ans : 0,25-6 µU/mL après 70 ans : 0,25-9 µU/mL < 200 ng/L	$\times 1,536 \xrightarrow{\frac{0,651 \times}{\times 1,5}}$ $\xrightarrow{0,66 \times}$ $\times 1,29 \xrightarrow{0,78 \times}$ $\times 1,29 \xrightarrow{0,78 \times}$	1,5-2,8 nmol/L 3-9 pmol/L 51-168 nmol/L 9-29 pmol/L 64-154 nmol/L
Transaminases (amino-transférases) – ASAT = SGOT – ALAT = SGPT	sang	≤ 30 UI/L à 37 °C ≤ 30 UI/L à 37 °C		≤ 0,24 µmol/s/L ≤ 0,24 µmol/s/L
Transferrine	sang	dosage immunologique direct + 2,4-3,8 g/L capacité de fixation du fer CFT = transferrine (g/L) × 25 coefficient de saturation en fer : fer sérique/CFT = 0,15-0,40		
Triglycérides	sang	0,40-1,30 g/L (≤ 1,50)	$\times 1,14 \xrightarrow{0,875 \times}$	0,46-1,48 mmol/L (≤ 1,71)
Troponine	sang	• < 0,2 µg/L • doute sur une ischémie myocardique entre 0,2 et 1,6 • > 1,6 µg/L infarctus du myocarde		
Thyroglobuline	voir Thyroïde (exploration de la)			
Thyreostimuline	voir Thyroïde (exploration de la)			
Thyroxine	Voir Thyroïde (exploration de la)			
Transferrine carboxydéficiente ou désialylée (CDT)	sérum	< 2,6 % (chromatographie échangeuse d'ions) < 1,3 % (électrophorèse capillaire)		

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Triiodothyronine	voir Thyroïde (exploration de la)			
Urée	sang	0,1-0,5 g/L	$\times \frac{16,65}{0,06} \times$	1,6-8,25 mmol/L
	clairance	60-84 mL/min	$\times \frac{16,65}{0,06} \times$	1,0-1,4 mL/s
	urine	10-40 g/24 h	$\times \frac{16,65}{0,06} \times$	166-666 mmol/24 h
Urobiline totale	urine	2-3 mg/24 h		
Urobilinogène	urine	0,05-4 mg/24 h	$\times \frac{0,591}{1,692} \times$	0,08-7 µmol/24 h
Uroporphyrines I et III	érythrocytes	traces (≤ 2 nmol/L)		
	urine	14-56 µg/24 h	$\times \frac{1,2}{0,831} \times$	17-67 nmol/24 h
VIP (peptide vasoactif intestinal)	sang			< 75 pmol/L
Vitamine A (rétinol) • adulte • nourrisson	sang	200-300 µg/L 400-800 µg/L	$\times \frac{0,0035}{286} \times$	0,7-1,05 µmol/L 1,4-2,8 µmol/L
	sang	5-15 µg/L	$\times \frac{3,77}{0,265} \times$	15-45 nmol/L
Vitamine B12 (cyanocobalamine)	sang	150-950 ng/L	$\times \frac{0,738}{1,355} \times$	110-700 nmol/L
Vitamine C (acide ascorbique)	sang	2-20 mg/L	$\times \frac{5,68}{0,176} \times$	11-114 µmol/L

Constantes biologiques	Origine	Unités conventionnelles	Facteurs de conversion	Unités SI
Vitamine D (25-OH-cholecalciférol)	sang	18-36 g/L	$\frac{2,496}{0,401}$	45-90 nmol/L
Vitamine E (alpha-tocophérol)	sang	5-10 mg/L	$\frac{2,4}{0,416}$	14-24 mol/L
Vitesse de sédimentation <ul style="list-style-type: none">• homme• femme	sang	1 ^{re} heure : < 15 mm 2 ^e heure : < 25 mm		< 15 mm < 25 mm
Vitesse de sédimentation globulaire	sang	1 ^{re} heure : 3-5 mm 2 ^e heure : 8-12 mm		3-5 mm 8-12 mm
Volume globulaire moyen (VGM)	voir Numération globulaire			
Volume plasmatique total	sang	4-5 % du poids corporel		40-50 mL/kg
Volume sanguin	sang	8,5-9 % du poids corporel		80-85 mL/kg
Volume urinaire <ul style="list-style-type: none">• adulte• nourrisson	urine	1-1,4 L/24 h 60 à 80 mL/kg/24 h		
Zinc	sang	1,1-1,3 mg/L	$\frac{15,4}{0,065}$	16-20 mol/L
	urine	4,57 mg/24 h	$\frac{15,4}{0,065}$	70 mol/24 h

SURFACE CORPORELLE DU NOUVEAU-NÉ ET DE L'ENFANT



SURFACE CORPORELLE DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE

taille (cm)	surface cutanée (m ²)	poids (kg)
200	2,80	150
195	2,70	145
190	2,60	140
185	2,50	135
180	2,40	130
175	2,30	125
170	2,20	120
165	2,10	115
160	2,00	110
155	1,95	105
150	1,90	100
145	1,85	95
140	1,80	90
135	1,75	85
130	1,70	80
125	1,65	75
120	1,60	70
115	1,55	65
110	1,50	60
105	1,45	55
100	1,40	50
	1,35	45
	1,30	40
	1,25	35
	1,20	30
	1,15	
	1,10	
	1,05	
	1,00	
	0,95	
	0,90	
	0,86	

Enfant – Adulte