Question mise à jour le 11 février 2005

INSTITUT LA CONFÉRENCE HIPPOCRATE

www.laconferencehippocrate.com

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

PHARMACOLOGIE

Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens

I-11-174

Dr Patrick MAISON

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3ème cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site **laconferencehippocrate.com.** Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens

Objectifs :

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

INTRODUCTION

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments symptomatiques à action rapide qui ont des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires.
- Malgré leur hétérogénéité chimique, ils ont un mode d'action commun : diminution de la production tissulaire des prostaglandines (PG) et thromboxanes (TX), par inhibition de la cyclo-oxygénase (COX) dont il existe deux principales isoformes (COX-1 et COX-2). Les effets indésirables (gastro-toxicité; effets sur le rein) seraient le fait de l'inhibition de la COX-1, alors que les propriétés thérapeutiques dépendraient de l'inhibition de la COX-2.
- Nous regroupons ici les AINS proprement dit et les salicylés, car ils possèdent des effets thérapeutiques et des effets indésirables proches.

A - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

1. Action antipyrétique

- Les AINS diminuent la fièvre d'origine infectieuse, inflammatoire ou néoplasique, en inhibant la synthèse de PGE2 (induite par des cytokines, notamment l'interleukine-l), dans l'aire préoptique de l'hypothalamus (centre de la thermorégulation).

2. Action antalgique

- Les AINS sont antalgiques par leur action périphérique au sein du site inflammatoire. L'action antalgique des AINS est importante quand les douleurs sont dues à un excès de nociception où les PG jouent un rôle pathogène: douleurs de l'appareil locomoteur, céphalées, douleurs post-opératoires, douleurs dentaires, dysménorrhées, colique hépatique, colique néphrétique.
- La posologie de l'action antalgique est plus faible que celle de l'action anti-inflammatoire.

3. Action anti-inflammatoire

- Les AINS inhibent la composante vasculaire de la réaction inflammatoire aiguë, responsable de la classique tétrade: oedème, douleur, rougeur, chaleur. Leur action est rapide et purement suspensive: l'action anti-inflammatoire disparaît rapidement après l'arrêt de l'AINS; les AINS ne modifient pas le cours évolutif des rhumatismes inflammatoires chroniques.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- Les AINS ont aussi une action sur les polynucléaires neutrophiles (PNN): inhibition de certaines fonctions, comme l'adhérence, le chimiotactisme, l'agrégation cellulaire, la phagocytose et la libération d'anions superoxydés et de radicaux libres.

4. Action antiagrégante

- Tous les AINS interfèrent avec les fonctions plaquettaires.
- C'est l'aspirine qui allonge le plus nettement le temps de saignement. L'aspirine inhibe de façon irréversible la cyclo-oxygénase plaquettaire, ce qui inhibe la formation de TXA2 (puissant agent agrégant et vasoconstricteur). L'effet anti-agrégant de l'aspirine ne réclame que de faibles doses (100 à 250 mg/j) et persiste une semaine après l'arrêt du traitement.

B - MECANISMES D'ACTION

1. Formation des prostaglandines et rôle de la cyclo-oxygénase

- La formation des éicosanoïdes (PG, TX et leucotriènes) se fait au niveau des membranes cellulaires. Sous l'action de divers stimulus, les phospholipides membranaires sont transformés en acide arachidonique par activation de la phospholipase A2.
- Ensuite, selon les types cellulaires, il y a formation de divers éicosanoïdes selon deux voies biochimiques:
  - La voie de la lipo-oxygénase, qui aboutit à la formation des leucotriènes et des lipoxynes.
  - La voie de la cyclo-oxygénase qui aboutit à la formation des prostaglandines (PGI2, PGD2, PGE2, PGF2-alpha) et des thromboxanes (TXA2).
- La COX-1, ou COX tissulaire, est présente dans la plupart des tissus où elle catalyse notamment la synthèse de la PGE2 dans la rein et de la prostacycline (PGI2) qui exerce une action cytoprotectrice sur la muqueuse gastrique. Elle est aussi présente dans les plaquettes et l'endothélium (TXA2). La COX-2, ou COX inductible, est absente à l'état basal mais présente dans les foyers inflammatoires. Au cours de l'inflammation, des cytokines comme l'IL1 induisent la production de COX-2 dans les monocytes-macrophages, les cellules synoviales, les chondrocytes et provoquant la synthèse de PG à action délétère.
- Ainsi la COX-1 apparaît être une enzyme de régulation (fonctions rénales, gastriques, homéostasie vasculaire) et la COX-2 une enzyme d'adaptation (réaction inflammatoire). Le gène de la COX-1 est situé sur le chromosome 9 et celui de la COX-2 sur le chromosome 1.
- L'existence d'une COX-3 a été suggérée. Elle serait inhibée par le paracétamol. (données en cours d'évaluation)

2. Actions des prostaglandines

- Les PG agissent localement, mais leur production dans de nombreux types cellulaires explique la diversité des mécanismes physiopathologiques dans lesquels ils sont impliqués :
  - Phase vasculaire de la réaction inflammatoire : vasodilatatrices.
  - Sensibilisation des nocicepteurs périphériques à l'action des médiateurs (bradykinine, histamine).
  - Thermorégulation : pyrogènes.
  - Agrégation plaquettaire.
  - Protection de la muqueuse gastrique.
  - Motricité bronchique et utérine.
  - Perméabilité du canal artériel chez le foetus.
  - Déclenchement du travail obstétrical.
  - Régulation du flux sanguin rénal en cas d'hypovolémie.

3. Rôle des prostaglandines dans la réaction inflammatoire aiguë

- La réaction inflammatoire aiguë comporte plusieurs phases :

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

a) Phase vasculaire

– Vasoconstriction réflexe, suivie d'une vasodilatation importante et durable avec augmentation de la perméabilité vasculaire et activation locale de la coagulation. Les prostaglandines PGE2 et PGI2 (ou prostacycline) provoquent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire en agissant sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux et les cellules endothéliales,

b) Phase cellulaire

– Afflux, au site de l'inflammation, de leucocytes qui sont d'abord des polynucléaires neutrophiles, puis de cellules mononucléées (monocytes/macrophages et lymphocytes). Les PG ne semblent pas avoir de rôle dans cette phase,

c) Phase de réparation

4. Action des AINS sur la cyclo-oxygénase

- Les AINS inhibent la cyclo-oxygénase et donc la formation des prostaglandines (PGE2, PGs…), de la prostacycline (PGI2), du thromboxane A2 et de diverses protéases.
- Les AINS qui inhibent préférentiellement la COX 2 (rofécoxib, célécoxib, parécoxib), réduisent donc l'inflammation, tout en respectant au maximum la COX 1, et devraient avoir moins d'effets indésirables. Mais des discordances entre les données expérimentales et cliniques existent. Des travaux complémentaires sont nécessaires pour soutenir ou infirmer cette conception manichéenne de l'action des AINS.
- L'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines (PG) ne constitue pas le seul mécanisme d'action des AINS.
- Rappelons que :
  – Il n'existe pas de parallélisme entre l'inhibition de la COX et le pouvoir anti-inflammatoire.
  – Les salicylés ont une action anti-inflammatoire mais n'inhibent pas la formation des PG.

5. Mécanismes d'action des AINS sur les polynucléaires

- L'action des AINS sur les PNN est indépendante de l'inhibition de la synthèse des PG.
- Il est probable que les AINS agissent au niveau de la membrane cellulaire des PNN, sur la liaison du ligand (facteur activateur) à son récepteur, et/ou sur les mécanismes d'activation transmembranaire.

C - PHARMACOCINETIQUE

1. Les AINS autres que l'aspirine

a) Résorption

– Les AINS sont des acides faibles lipophiles leur résorption est donc rapide et quasi-complète.
– La concentration sérique maximale (Cmax) est atteinte en 1 à 2 heures pour les formes standard. Les formes injectables permettent l'obtention du pic plus rapidement, sans que leur efficacité soit supérieure.
– L'alimentation n'affecte pas habituellement la biodisponibilité.

b) Diffusion

– La liaison aux protéines est forte (90 % à l'albumine), plus faible en cas d'hypoprotidémie, ou chez le sujet âgé, ou dans certaines maladies inflammatoires (comme la PR). En conséquence, les AINS déplacent les médicaments fixés sur les protéines, pouvant augmenter leur toxicité.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– La fraction libre, pharmacologiquement active, est inférieure à 5 %.
– Les AINS diffusent bien dans le tissu et le liquide synovial. Ils passent la barrière foeto-placentaire, la barrière hémato-encéphalique, et passent dans le lait maternel.

c) Métabolisme et élimination

– Pour la majorité des AINS, il existe un métabolisme hépatique aboutissant à la formation de métabolites inactifs.
– Cependant, il y a deux exceptions :
  * La phénylbutazone est transformée au niveau du foie en oxyphenbutazone qui possède une activité anti-inflammatoire,
  * Certains AINS sont des pro-médicaments (sulindac) transformés en produit actif au niveau du foie.
– Les AINS sont principalement éliminés par les reins sous forme active et de métabolites inactifs. Certains possèdent, en outre, une élimination biliaire avec cycle entéro-hépatique (indométacine, diclofénac, piroxicam).
– La demi-vie d'élimination plasmatique des AINS est variable selon les produits, dictant en partie leur rythme d'administration. On peut distinguer 3 catégories :
  * 1/2 vie plasmatique courte, inférieure à 10 heures (2 à 6 heures): la plupart des dérivés propioniques (ibuprofène, kétoprofène, flurbiprofène), diclofénac, étodolac, acide niflumique, indométacine. En principe 3 prises quotidiennes.
  * 1/2 vie plasmatique intermédiaire, entre 10 a 18 heures: naproxène, sulindac. En principe 2 prises quotidiennes.
  * 1/2 vie plasmatique longue, supérieure à 24 heures: phénylbutazone, oxicams. En principe une seule prise quotidienne.
– Cependant, le nombre de prises quotidiennes peut varier :
  * Selon la forme galénique. Certains AINS à courte 1/2 vie plasmatique ont été conditionnés sous des formes à libération digestive prolongée (exemple: Voltarène® LP pour le diclofénac),.
  * Selon l'intensité des douleurs dans le nycthémère.
  * Selon la tolérance: la phénylbutazone est prescrite en trois prises quotidiennes pour améliorer la tolérance.
– Compte tenu de la persistance de l'AINS dans la synoviale, la 1/2 vie plasmatique d'un AINS ne reflète pas forcément sa durée d'action thérapeutique sur les signes articulaires.

2. Aspirine et salicylés

- L'aspirine (acide acétylsalicylique : acide faible) est absorbée rapidement au niveau de l'estomac et plus lentement au niveau de l'intestin.
- L'aspirine est transformée en acide salicylique (salicylate) par plusieurs mécanismes; cette transformation débute dans la muqueuse gastrique et digestive, et se poursuit dans le plasma et surtout le foie. Le salicylate est la principale forme biologiquement active. L'élimination est urinaire.
- Les salicylés (acétylsalicylate de lysine, carbasalate calcique, …) ont les même caractéristiques que le salicylate.
- La demi-vie plasmatique des salicylés varie de 2 heures à faible posologie, à 12 heures à posologie anti-inflammatoire. Dans le sang, l'aspirine et les salicylés sont fortement liés a l'albumine. Les salicylates diffusent facilement dans le liquide synovial, traverse la barrière foeto-placentaire et passe dans le lait maternel.

D - MODALITES D'ADMINISTRATION

1. L'aspirine et les salicylés

- Chez l'adulte, la posologie anti-inflammatoire des salicylés se situe entre 3 g/j et 5 g/j (1 et 4

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

g/j pour le bénorilate), et la posologie maximale est de 6 g/j et permet d'atteindre une salicylémie efficace entre 200 et 300 mg/l. Ils sont donnés en 3 à 4 prises quotidiennes, avec les repas.

- Chez l'enfant la posologie maximale est de :
  - 80 mg/kg/24 h (répartis en 4 prises espacées de 6 heures) chez le petit enfant âgé de 1 à 3 ans.
  - 100 mg/kg/24 h chez l'enfant âgé de plus de 4 ans.

2. Les AINS autres que l'aspirine

- Il existe plusieurs voies d'administration:
  - La voie orale est la plus utilisée. L'AINS est prescrit au milieu des repas,
  - La voie rectale est surtout utilisée pour l'administration du soir.
  - La voie intramusculaire a l'avantage d'obtenir une action antalgique plus rapide. Elle est réservée au traitement d'attaque d'une douleur aiguë (prescription au maximum pendant quelques jours) et est à proscrire pour les traitements prolongés.
  - Ne pas oublier la voie cutanée.
  - Le kétoprofène (Profénid®) peut être administré en perfusion intraveineuse, chez des patients hospitalisés et présentant des douleurs particulièrement intenses.
- Chez les sujets âgés de plus de 70 ans, il faut :
  - Réduire les doses en fonction du poids.
  - Eviter les molécules à demi-vie longue.
  - Eviter les indoliques, qui augmentent le risque de chutes.
  - S'assurer impérativement que la clairance de la créatinine (formule de Cockcroft ou abaque Kampman) est supérieure à 30 ml/min avant de commencer le traitement.
  - Prescrire un protecteur gastro-duodénal efficace (misoprostol).
  - Surveiller la pression artérielle si le sujet est hypertendu, ainsi que la prise de poids et la survenue d'œdèmes des membres inférieurs.
- Chez l'enfant, les posologies conseillées sont de 1 à 3 mg/kg/j pour l'indométacine, 10 mg/kg/j pour le naproxène, et de 2 mg/kg/j pour le diclofénac.
- La prescription d'AINS doit être évitée chez les sujets à risque d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.

3. Cas particulier de la phénylbutazone

- Du fait des risques toxiques, notamment médullaires (agranulocytose), la phénylbutazone est actuellement strictement réservée au traitement des spondylarthropathies non contrôlées par les autres AINS. Elle nécessite une surveillance particulière (hémogramme, fonction rénale, enzymes hépatiques).

4. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (les coxibs)

- En France, un seul coxib administrable par voie orale reste commercialisé, le célécoxib (Celebrex®). Il est indiqué dans le traitement symptomatique de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde. Le rofécoxib (Vioxx®) a été retiré du marché devant l'importance du risque cardio-vasculaire. I l existe également un coxib injectable, le parécoxib (Dynastat®), précurseur du valdécoxib, réservé à l'usage hospitalier pour le traitement à court terme des douleurs post-opératoires. Enfin, un autre coxib, lui aussi utilisé par voie orale, pourrait être prochainement commercialisé : il s'agit du valdécoxib (Bextra®), indiqué dans les mêmes indications de rhumatologie et dans le traitement de la dysménorrhée primaire.

E - EFFETS INDESIRABLES

- Ils affecteraient 10 à 25 % des patients traités. Les plus fréquents sont digestifs. Les complications graves sont rares si l'on respecte les contre-indications et les modalités d'administration usuelles.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- Les AINS conventionnels bloquent à la fois la COX-1 et la COX-2, ce qui expliquerait leurs effets indésirables digestifs par inhibition de la production de prostaglandines "cytoprotectrices". La sélectivité des coxibs pour la COX-2 devrait théoriquement réduire ce risque. Mais il faut rappeler que cette sélectivité pour la cyclo-oxygénase 2 est une notion relative : in vitro, elle dépend de la nature de la molécule et de la dose ; en clinique, s'y ajoutent d'autres paramètres tels que les caractéristiques pharmacocinétiques et la susceptibilité individuelle du patient. Les coxibs présentent un profil de risque qualitativement identique à celui des AINS classiques. En conséquence, les recommandations de bon usage des AINS s'appliquent également aux coxibs. (Selon l'avis de l'afssaps juillet 2004).

1. Effets indésirables digestifs

- Ils sont fréquents, généralement dose-dépendants, communs à tous les AINS et à toutes les formes galéniques et voie d'administration (orale, rectale, parentérale). Ils sont liés à l'inhibition de la synthèse des PG dont certaines ont un rôle protecteur sur la muqueuse digestive (PGI2).
- Un traitement préventif par misoprostol peut réduire le risque de complications gastro intestinales.

a) Les lésions anatomiques de la muqueuse digestive

- Les lésions gastro-duodénales des AINS sont visibles en endoscopie. Elles sont plus fréquentes au niveau de l'estomac, où elles prédominent sur l'antre, qu'au niveau du bulbe duodénal. La gastropathie des AINS prédomine chez le sujet âgé (> 65 ans), aux antécédents ulcéreux.
- Il peut s'agir de :
  * Erythème, hémorragies sous-muqueuses, oedème de la muqueuse.
  * Erosions pouvant entraîner des micro saignements.
  * Lésions multiples ou diffuses :gastrite hémorragique.
  * Ulcère typiquement rond, à l'emporte-pièce, beaucoup plus souvent gastrique que duodénal. Il peut entraîner une hémorragie digestive ou une perforation.
- Il n'y a que peu de corrélations entre l'intensité des symptômes digestifs et la présence de lésions muqueuses sous AINS. Les lésions de la muqueuse de l'intestin grêle ou du colon sont plus rares. Elles peuvent cependant être responsables d'hémorragies ou de perforation.

b) Les symptômes digestifs mineurs

- Il peut s'agir de nausées, vomissements, dyspepsie, épigastralgies, douleurs abdominales, diarrhées. La survenue de ces symptômes peut faire interrompre le traitement.
- Si l'on suspecte un ulcère: symptômes évocateurs ou intenses, persistance des symptômes après arrêt de l'AINS, terrain favorisant (sujet âgé, antécédent ulcéreux, traitement corticoïde associé, intoxication alcoolo-tabagique). Il faut alors faire pratiquer une endoscopie digestive haute.

c) Les hémorragies digestives occultes

- Une lésion digestive, le plus souvent gastrique, peut entraîner un saignement chronique occulte, sans symptômes digestifs, et être responsable d'une anémie par carence martiale.
- Toute anémie ou aggravation d'une anémie sous AINS nécessite un contrôle endoscopique gastro-duodénal.

d) Les accidents digestifs graves

- Il s'agit d'hémorragies digestives macroscopiques ou de perforation d'ulcère, mettant en jeu le pronostic vital. Dans la moitié des cas, ces complications surviennent sans symptômes d'alarme.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

e) La prévention de la gastropathie des AINS

– En l'absence d'antécédent ulcéreux, mais en présence de facteurs de risque (âge > 6 ans), on recommande la coprescription de misoprostol (Cytotec® 200 1 cp matin et soir) ou d'oméprazole (Mopral® 20 mg/j).
– En cas d'antécédent ulcéreux les AINS ne doivent être utilisés qu'avec précaution et en l'absence d'alternative thérapeutique. La pratique d'une fibroscopie digestive haute peut être utile mais n'est pas indispensable. La protection gastroduodénale doit faire appel aux inhibiteurs de la pompe à protons : oméprazole (Mopral® 1cp/j).

f) Autres

– Oesophagite et/ou ulcère oesophagien: surtout en cas de reflux gastro-oesophagien.
– Perforations, sténoses, ulcérations intestinales.
– Colites aiguës, colites ischémiques (sur colon sain ou pathologique), hémorragies et perforations coliques.
– Les AINS sous forme de suppositoires peuvent entraîner une anorectite (brûlures anales, ténesme ou épreintes), exceptionnellement rectorragies.

2. Effets indésirables rénaux

a) L'insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle

– L'existence d'une hypoperfusion rénale, la stimulation du système sympathique adrénergique et l'hyperangiotensinémie, provoquent une vasoconstriction artériolaire normalement contrebalancée par l'effet vasodilatateur des PG (maintenant le débit de perfusion rénale). La brutale inhibition de la synthèse des PG peut alors déclencher une insuffisance rénale par effondrement de la filtration glomérulaire.
– L'IRA survient sur un terrain prédisposé :
  * Sujets âgés.
  * Déshydratation.
  * Régime sans sel.
  * Diurétiques.
  * Hypovolémie efficace (syndrome néphrotique, insuffisance cardiaque, cirrhose décompensée).
  * Lésions vasculaires rénales (lupus érythémateux disséminé, drépanocytose, diabète sucré).
  * Insuffisance rénale chronique.
  * Prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).
– L'IRA survient dans la première semaine du traitement : élévation de la créatininémie, oligo-anurie, hyperkaliémie. Le rapport sodium/potassium urinaire est inférieur à 1. L'IRA est habituellement réversible après arrêt de l'AINS, mais parfois incomplètement. Plus rarement il peut s'agir d'une IRA organique par nécrose papillaire (ischémie de la médullaire rénale).

b) Troubles hydro-électrolytiques

– Rétention hydro-sodée: risque de majoration d'une HTA et/ou d'insuffisance cardiaque.
– Hyperkaliémie en rapport avec un syndrome d'hyporéninisme et hypoaldostéronisme (en cas d'insuffisance rénale préalable ou favorisé par les IEC).
– Hyponatrémies.

c) Néphropathies interstitielles avec syndrome néphrotique

– Survenant après en moyenne 6 mois de traitement. Il existe une insuffisance rénale.
– L'évolution est favorable après arrêt de l'AINS.

d) Néphropathies interstitielles sans syndrome néphrotique

– Survenant en début de traitement, le tableau associe: protéinurie modérée, IRA d'intensité

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

variable, syndrome d'hypersensibilité (fièvre, rash cutané, hyperéosinophilie) dans un cas sur deux.

3. AINS et HTA

- Chez les patients hypertendus sous traitements antihypertenseur, il est possible de voir se majorer la pression artérielle (PA) d'où la nécessité d'une surveillance accrue de la PA (notamment en cas d'altération de la fonction rénale ou de prise de médicaments antihypertenseurs)..
- Certaines données pré-cliniques suggèrent la possibilité d'une augmentation du risque cardiovasculaire, en particulier de survenue d'infarctus du myocarde ; cependant, en clinique, des résultats contradictoires ont souvent été observés. Au total, on ne peut pas exclure que les coxibs augmentent le risque cardiovasculaire, par rapport aux AINS conventionnels.

4. Effets indésirables cutanéo-muqueux

- Il s'agit surtout de manifestations immuno-allergiques :
  - le plus souvent bénignes : éruptions diverses, plus ou moins prurigineuses, urticaire, vascularite purpurique.
  - exceptionnellement: érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell. Le risque de toxidermie grave semble plus important avec la phénylbutazone et les oxicams.

5. Effets indésirables neuro-sensoriels et psychiques

- Ils sont plus souvent fréquents avec l'indométacine qu'avec les autres AINS: céphalées, vertiges, acouphènes, somnolence et troubles du sommeil, troubles de la vision, troubles de l'humeur (possible syndrome dépressif).
- Lors de la prescription d'aspirine, la survenue de bourdonnements d'oreille indique que la dose toxique est atteinte et nécessite la diminution de posologie.
- Exceptionnellement: méningite aseptique sous ibuprofène chez des patients atteints de lupus érythémateux disséminé.

6. Effets indésirables hépatiques

- Tous les AINS peuvent être responsables de perturbations biologiques hépatiques, cytolyse et/ou cholestase. Les hépatites avec manifestations cliniques sont rares. Le mécanisme peut être immunoallergique (souvent précoce), toxique (souvent plus tardive), ou souvent mixte.

7. Effets indésirables hématologiques

a) Anémie par hémorragie digestive

- Anémie par saignement aigu.
- Anémie ferriprive par saignement chronique.

b) Les cytopénies périphériques auto-immunes sont exceptionnelles

- Anémie hémolytique auto-immune, thrombopénie auto-immune.

c) Les cytopénies centrales

- Par atteinte médullaire sont exceptionnelles. Les plus graves sont l'agranulocytose aiguë et l'aplasie médullaire. Le risque est plus important avec les pyrazolés. C'est pourquoi la phénylbutazone a des indications strictement limitées. Mais l'indométacine a un risque peu différent de la phénylbutazone.

d) L'aspirine

- Etant anti-agrégant plaquettaire, il y a un risque d'hémorragie en cas de geste invasif (biopsie percutanée, ponction artérielle). Donc ne pas oublier l'arrêt de l'aspirine au moins 1 semaine avant un geste chirurgical ou un geste invasif.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

8. Allergie aux AINS

- Les manifestations allergiques aux AINS peuvent être multiples: éruptions cutanées (vascularite leucocytoclasique), hépatite, fièvre, rhinite, conjonctivite, hyperéosinophilie sanguine.
- Exceptionnellement: bronchospasme, oedème de Quincke, choc anaphylactique, pneumopathie immuno-allergique. La survenue d'une réaction allergique à un AINS contre-indique l'utilisation d'un AINS de la même classe chimique.

9. Le syndrome de Widal

- Il associe une rhinite avec polypose nasale, un asthme et une intolérance aux AINS et à l'aspirine. Il ne s'agit pas d'un syndrome d'allergie, mais d'une réaction survenant sur un terrain particulier caractérisé par une perturbation du métabolisme de l'acide arachidonique.
- Il contre-indique ultérieurement tout traitement par un AINS y compris l'aspirine.

10. Effets gynéco-obstétricaux

- Les AINS sont contre-indiqués :
  - Pendant les 3 premiers mois de la grossesse: risque tératogène théorique.
  - Pendant les 3 derniers mois de la grossesse: risque d'augmentation de la durée de la gestation et du travail, de fermeture prématurée du canal artériel chez le fœtu.
  - Pendant l'allaitement.
- Les AINS peuvent diminuer l'efficacité des dispositifs de contraceptions intra-utérins : risque de grossesse sur stérilet. Il faut donc prévenir les patientes porteuses d'un DIU de ce risque.

11. Effets indésirables cardio-vasculaires des coxibs

- L'ensemble des données disponibles, notamment les résultats des études APPROVe et APC (1), ont été examinées dans le cadre d'un arbitrage européen (17 février 2005). Ces études montrent une augmentation du risque d'effets indésirables cardiovasculaires, qui peut être considérée comme un effet de classe des coxibs.
- Dorénavant, les coxibs sont contre-indiqués chez les patients présentant une maladie cardiaque (telle qu'une angine de poitrine, un infarctus du myocarde ou une insuffisance cardiaque) ou une maladie cérébro-vasculaire (antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire).
- En outre, les coxibs doivent être utilisés avec prudence par les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, tels qu'une hypertension, un taux de cholestérol élevé, un diabète ou un tabagisme.

F - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

1. Risque hémorragique

- Les AINS augmentent le risque d'accident hémorragique sous traitement anticoagulant, notamment sous anti-vitamine K (AVK). L'association AINS et AVK (ou héparine) est déconseillée. Les associations pyrazolé et AVK et AINS avec la ticlopidine (Ticlid®) sont contre-indiquées.

2. L'association des AINS entre eux est illogique, majore la toxicité notamment digestive et est donc contre-indiquée.

(1) Bresalier RS et al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial ; Solomon SD et al. Cardiovascular Risk Associated with Celecoxib in a Clinical Trial for Colorectal Adenoma Prevention. www.nejm.org February 15, 2005

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

3. La phénylbutazone augmente le risque d'accident hypoglycémique sous sulfamide hypoglycémiant. Elle augmente les taux sériques de la phénytoïne (Di-Hydan®).

4. Les associations suivantes doivent être particulièrement surveillées
- Lithium : diminution de l'élimination urinaire et augmentation du taux sérique du lithium (sauf avec l'aspirine).
- Diurétiques.

5. L'aspirine a des effets variables sur le métabolisme de l'acide urique
- A forte dose (> 4 g/j), l'aspirine est uricosurique.
- A faible dose (inférieure ou égale à 2 g/j), l'aspirine est hyperuricémiante (inhibition de la sécrétion tubulaire rénale de l'acide urique).

G - CONTRE-INDICATIONS

1. Absolues
- Allergie à la même classe chimique.
- Grossesse.
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère.
- Ulcère gastroduodénal évolutif (compliqué).
- Syndrome de Widal.
- Maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.

2. Relatives
- Antécédents ulcéreux, reflux gastroœsophagien sévère.
- Néphropathie, insuffisance rénale.
- Age > 70 ans.
- AVK ou maladie hémorragique.
- Hépatopathie.
- Enfant atteint de varicelle

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

RECOMMANDATIONS ANAES

- Dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, la posologie minimale efficace d'AINS doit être recherchée en fonction de l'état clinique (posologie la plus faible susceptible de contrôler la douleur et/ou la raideur). Lors des rémissions, l'attitude la plus rationnelle est l'arrêt du traitement avec reprise en cas de rechute (accord professionnel fort).
- Dans les lombalgies et/ou lombosciatalgies aiguës, et les rhumatismes abarticulaires en poussée, une réévaluation clinique est nécessaire avant de prolonger éventuellement le traitement au-delà d'une dizaine de jours.
- Il n'est pas conseillé de poursuivre un traitement par AINS au long cours dans les lombalgies et radiculalgies chroniques.
- Dans les pathologies arthrosiques, les AINS peuvent être prescrits en cas de poussée douloureuse aiguë, après échec des antalgiques et des autres thérapeutiques. Il n'est pas conseillé de poursuivre un traitement par AINS au long cours dans les pathologies dégénératives en dehors des poussées douloureuses.
- La meilleure prévention des complications gastro-duodénales sévères (ulcère gastro-duodénal, hémorragie digestive, perforation) est d'éviter la prescription chez les sujets à risque (sujets âgés de plus de 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodénal). Ces complications peuvent survenir à la phase précoce du traitement (premier mois), et sont dose-dépendantes. Pour cette raison, il ne faut pas prescrire d'AINS à des doses supérieures aux doses recommandées ni associer deux AINS. Ces prescriptions sont inefficaces et augmentent les risques de complications gastro-duodénales graves.
- Lorsque la prescription d'un AINS est nécessaire chez un sujet à risque, un traitement préventif par misoprostol peut être utilisé à la dose recommandée par l'AMM. Si le misoprostol peut réduire les risques de complications, il ne met pas totalement les patients à l'abri de complications gastro-duodénales graves, et la surveillance doit être maintenue. Reste inconnu l'intérêt d'un traitement préventif au long cours ou au contraire pour des durées très brèves (inférieures à une semaine), ce dernier cas correspondant à des situations cliniques fréquentes.
- Il n'existe aucun traitement capable de prévenir totalement les complications gastro-duodénales graves chez les patients prenant des AINS.
- Les indications de l'endoscopie et la conduite à tenir selon les résultats devraient faire l'objet d'une conférence de consensus.
- Les AINS doivent être évités chez les sujets à risque d ' insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (âge > 75 ans, traitements par les diurétiques, traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, déshydratation, régimes désodés, insuffisance cardiaque, rénale, ou hépatique). En cas de nécessité, il est logique d'éviter de prescrire des produits à demi-vie longue.
- Chez les sujets de plus de 70 ans qui ont des risques digestifs et des risques élevés l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ainsi que d'interactions médicamenteuses, il convient de respecter les recommandations suivantes : 1. réduire les doses en fonction du poids ; 2. éviter les molécules à demi-vie longue ; 3. éviter les indoliques, qui augmentent le risque de chutes ; 4. s'assurer impérativement que la clairance de la créatinine (obtenue facilement à partir de la créatininémie par la formule de Cockcroft ou l'abaque Kampman) est supérieure à 30 ml/min avant de commencer le traitement ; 5. prescrire un protecteur gastro-duodénal efficace (le misoprostol est le plus justifié dans l'état actuel des connaissances et le seul à avoir l'AMM) ; 6. surveiller la pression artérielle si le sujet est hypertendu, ainsi que la prise de poids et la survenue d'œdèmes des membres inférieurs.
- Toute prescription d'AINS doit faire l'objet d'une estimation du rapport bénéfice/risque en fonction de l'existence de facteurs de risque (qui peuvent d'ailleurs être intriqués) et de l'indication.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- Il peut être dangereux d'associer un traitement AINS par voie générale à de l'aspirine à doses supérieures à 500 mg/j et aux AINS à doses antalgiques.
- Il faut mettre en garde les patients vis-à-vis des interactions potentiellement dangereuses avec certains médicaments en vente libre, en particulier l'aspirine et les AINS à doses antalgiques.
- La prise d'AINS chez les patients traités par antivitamine K ou par héparine à dose anticoagulante est fortement déconseillée.
- La voie intramusculaire doit être limitée aux tout premiers jours du traitement voire au premier jour, délai au-delà duquel son intérêt est de nature essentiellement psychologique.
- Il faut éviter en pratique courante (et donc en dehors de certains cas résistants de polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, connectivites, néoplasies, ou autres maladies inflammatoires systémiques évolutives) d'associer les traitements AINS et la corticothérapie surtout à une posologie quotidienne supérieure ou égale à 10 mg (équivalent prednisone) .

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

CLASSIFICATION DES ANTI-INFLAMMATOIRES

Dénomination commune internationale	Dénomination commerciale	Posologie unitaire (mg) (per os)	Nombre de prise par jour	Posologie quotidienne
SALICYLES				
Aspirine	Divers	200-500-100	2 - 4	2 à 5 g
DERIVES PROPIONIQUES				
Kétoprofène	Profenid®	50	3	150-300 mg
	Bi-profenid®	150	2	300 mg
	Profenid lp®	200	1	200 mg
Ibuprofène	Brufen®	400	3	1,2-2,4 g
Naproxène	Apranax®	275-550-750	2	0,55-1,1 g
	Naprosyne®	250-500-1000	2	0,5-1 g
Flurbiprofène	Cebutid®	100	3	300 mg
	Cebutid lp®	200	1	200 mg
Ac. tiaprofénique	Surgam®	100	3	300-600 mg
DERIVES INDOLIQUES				
	Indocid®	25	3	50-150 mg
Indométacine	Chrono-indocid®	75	1-2	75-150 mg
	Arthrocine®			
Sulindac	Lodine®	100-200	1-2	200-400 mg
Etolodac	Lodine lp®	100-200-300	2-3	400-600 mg
		400	1	400 mg
DERIVES PYRAZOLES				
Phénylbutazone	Butazolidine®	100	3	200-600 mg
OXICAMS				
Pyroxicam	Feldène®	10-20	1	20-30 mg
	Brexin®	20	1	20 mg
	Cycladol®	20	1	20-40 mg
Ténoxicam	Tilcotil®	20	1	20 mg
Méloxicam	Mobic®	7,5-15	1	7,5-15 mg
COXIBS				
Celecoxib	Celebrex®	100-200	1-2	200-400 mg
Rofecoxib*	Vioxx®*	12,5-25	1	12,5-25 mg

** Actuellement retiré du marché*

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

Arylcarboxyliques Diclofénac	 Voltarène® Voltarène lp® Voltarène lp75®	 25-50 100 75	 3 1 1-2	 75-150 mg 100 mg 75-150 mg
AUTRES Acide niflumique Acide méfénamique	 Nifluril® Ponstyl®	 250 250	 3 3	 750 mg 1-1,5

POINTS FORTS

- **Les AINS et les salicylés (aspirine) sont très largement prescrits.**
- **Propriétés : anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique, antiagrégante plaquettaire.**
- **Principal mécanisme d'action, mais non le seul : inhibition de la synthèse des prostaglandines par inhibition de la cyclo-oxygénase (COX).**
- **Effets indésirables fréquents, notamment chez les sujets âgés de plus de 65 ans.**
- **Troubles digestifs fréquents : le plus souvent mineurs, parfois majeurs (ulcère gastro-duodénal, hémorragie digestive, perforation) et potentiellement mortels.**
- **Insister sur la prévention des accidents digestifs.**
- **Risque d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle : sujet âgé, déshydratation, régime désodé, diurétique, IEC, insuffisance rénale ou cardiaque.**
- **Risque hémorragique majoré si association à un traitement anti-coagulant.**
- **Toujours rechercher la plus courte durée de traitement nécessaire, la posologie efficace la plus faible possible.**
- **Toujours apprécier le rapport bénéfice sur risque encouru.**
- **Chez le sujet de plus de 70 ans : diminuer la posologie, utiliser des molécules à demi-vie courte.**
- **Les coxibs présentent un profil de risque identique à celui des AINS classiques. Ils sont contre-indiqués chez les patients présentant une maladie cardiaque.**

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier