

Anti-inflammatoires non stéroïdiens : rappels pharmacologiques et évolutions récentes de l'état des connaissances

Guillaume Becker^{1,2}, Laurent Monassier^{1,2}

¹ Laboratoire de pharmacologie et toxicologie neurocardiovasculaire EA7296, Fédération de médecine translationnelle, université de Strasbourg, Strasbourg, France

² Pôle pharmacie-pharmacologie, hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France <guillaume.becker@chru-strasbourg.fr>

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments très largement prescrits en ville depuis de nombreuses années. Pour autant, ils ne sont pas toujours évidents à manier et peuvent être à l'origine d'effets indésirables graves. Si la plupart des molécules de cette classe pharmacologique sont maintenant assez anciennes, les connaissances sur leur mécanisme d'action et leur tolérance continuent d'évoluer. Les événements cardiovasculaires autrefois très largement attribués aux inhibiteurs sélectifs de Cox-2 ne leur sont plus réservés. Il est établi que des AINS non sélectifs tels que l'ibuprofène et le naproxène prescrits à des doses élevées et sur des durées prolongées doivent inciter à la prudence. Les risques cardiovasculaire, gastro-intestinal et rénal sont autant d'éléments clés à évaluer avant d'envisager la prescription d'un AINS et d'arrêter son choix sur une molécule.

Mots clés : anti-inflammatoires non stéroïdiens, toxicité cardiovasculaire, toxicité gastro-intestinale, insuffisance rénale aiguë, coxibs, cyclo-oxygénase, ibuprofène, naproxène, diclofénac

La classe pharmacologique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est très ancienne. Sur le plan historique, le premier représentant de la classe est l'acide acétylsalicylique (aspirine).

Aujourd'hui, les anti-inflammatoires figurent incontestablement parmi les médicaments les plus utilisés (qu'ils soient prescrits ou pris en automédication). À titre d'exemple, en France, l'ibuprofène est la seconde substance active la plus vendue en ville.

Si les AINS ont pour finalité l'inhibition de la biosynthèse de prostaglandines, les molécules de cette classe présentent des relations structure-activité à l'origine de caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques différentes.

Il en découle donc des effets de classe mais également des données de tolérance et des précautions d'emploi variables selon les molécules.

Leur très large utilisation, combinée aux effets indésirables (parfois graves) cardiovasculaires, rénaux ou gastro-intestinaux qu'ils peuvent provoquer, impose une connaissance approfondie et actualisée de ces médicaments. Il existe de nombreux contextes dans lesquels il n'est pas toujours aisé de choisir une molécule anti-inflammatoire et de juger de son rapport bénéfice/risque. Ainsi, ce document a pour objectif d'apporter au praticien des informations pertinentes utiles à l'élaboration d'une stratégie thérapeutique intégrant les spécificités de ces molécules.



Tirés à part : G. Becker

doi:10.1684/met.2018.0710

Mécanismes d'action, propriétés pharmacocinétiques et effets pharmacologiques

Les prostanoides sont synthétisés à partir de l'acide arachidonique (phospholipide membranaire) sous l'action des cyclo-oxygénases (Cox). Trois isoformes de Cox sont actuellement identifiées : les Cox-1, -2 et -3. Il existe deux grandes familles de prostanoides : les prostaglandines (PG) et le thromboxane A₂ (TXA₂). Les effets des AINS dépendent directement de la localisation et du rôle physiologique dans lequel sont impliquées les Cox qu'ils inhibent. Bien qu'encore parcellaires, les connaissances sur les localisations des Cox et les processus physiologiques dans lesquels elles sont impliquées évoluent. Ainsi, si la Cox-2 a initialement été décrite comme uniquement inducible, il est maintenant établi qu'elle est également exprimée de façon constitutive dans certains tissus. La Cox-2 inducible est exprimée au niveau du site inflammatoire. Elle est la cible thérapeutique des AINS. L'inhibition

de la Cox-1 (hors indication antiagrégante) et de la Cox-2 constitutives est source d'effets indésirables. Les localisations et les principaux rôles connus des Cox-1 et -2 sont résumés sur la *figure 1*. L'inhibition par le paracétamol de la Cox-3 exprimée dans le système nerveux central contribue pour partie à son effet antalgique mais n'entraîne pas d'effet anti-inflammatoire.

Il est possible de classer les AINS en fonction des profils de sélectivité pour la Cox-1 et la Cox-2 (*figure 2*).

Sur le plan pharmacocinétique, le métabolisme hépatique est variable selon les molécules. L'exposition à certains AINS est susceptible d'être modifiée par des inhibiteurs du cytochrome P450 (*figure 2*). Les AINS qui présentent des groupes fonctionnels acides (ibuprofène, diclofénac, naproxène) s'accumulent sélectivement sur le site de l'inflammation au contraire des autres molécules dont la distribution est plus homogène dans l'organisme. La plupart des AINS ont une élimination rénale (plus rarement biliaire), notamment pour leurs métabolites inactifs.

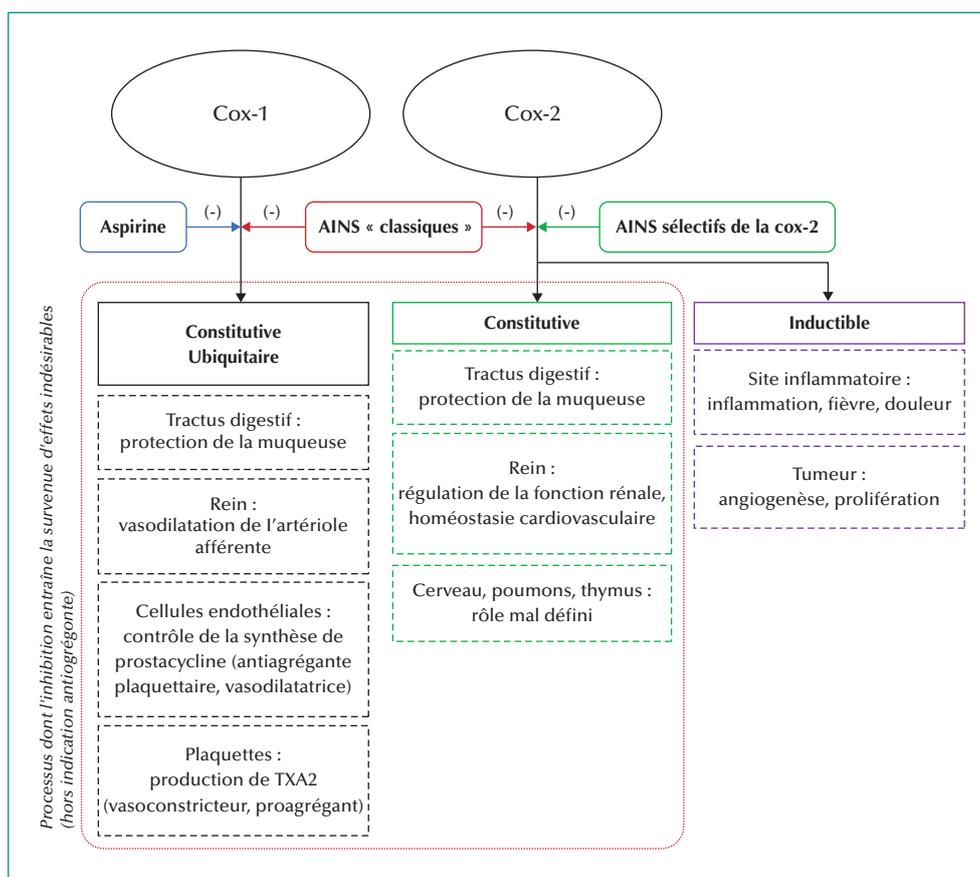


Figure 1. Schéma récapitulatif des principaux rôles identifiés pour les cyclo-oxygénases. L'inhibition de la Cox-1 (hors indication antiagrégante) et de la Cox-2 constitutives est source d'effets indésirables. La Cox-1 est d'expression constitutive et ubiquitaire, avec des implications bien identifiées au niveau gastro-intestinal, plaquettaire, rénal et endothélial. La Cox-2 constitutive est exprimée aux niveaux rénal, gastro-intestinal, cérébral, pulmonaire et thymique. La Cox-2 inducible est exprimée au niveau des sites inflammatoire et tumoral. Elle est la cible thérapeutique des AINS. Les inhibiteurs sélectifs de la Cox-2 n'inhibent pas l'agrégation plaquettaire.

	Molécule	Isoformes du CYP450 dont l'inhibition peut modifier l'exposition	Demi-vie
Sélectifs de la Cox-1	Flurbiprofène	CYP2C9	3 h 30-4 h
	Kétoprofène		6 h
	Indométacine		2,6-11,2 h
	AAS		3-9 h (dose-dépendant)
Non sélectifs	Naproxène	CYP2C9	13 h
	Ibuprofène		1-2 h
	Acide niflumique		4-6 h
	Piroxicam		50 h
	Diclofénac		1-2 h
Préférentiels de la Cox-2	Méloxicam	CYP2C9	20 h
	Célécoxib		8-12 h
Sélectifs de la Cox-2	Parécoxib	CYP2C9	8 h (valdécoxib)
	Étoricoxib	CYP3A4	22 h

Figure 2. Données de pharmacocinétique et classification des principaux AINS en fonction de leur sélectivité vis-à-vis des cyclo-oxygénases 1 et 2.

Atteintes rénales, cardiovasculaires et gastro-intestinales : éléments à prendre en compte lors de la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens

Rein et insuffisance rénale

Les prostaglandines ont un effet vasodilatateur sur l'artériole rénale afférente et augmentent ainsi le débit sanguin rénal. La résultante est une augmentation de la diurèse, de la natriurèse et de la kaliurèse. Les AINS diminuent la perfusion glomérulaire et peuvent aggraver voire provoquer une insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle évoluant favorablement à l'arrêt du traitement. La survenue d'IRA sous AINS est souvent d'origine multifactorielle et notamment favorisée (figure 3) :

- chez les patients présentant une modification des résistances artériolaires efférentes : déshydratation, insuffisance cardiaque, sténose de l'artère rénale, etc.,
- par l'association d'AINS à des molécules diminuant la perfusion rénale : diurétiques, molécules bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone telles que les inhibiteurs de la rénine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARAI). Le risque de survenue d'une insuffisance rénale aiguë a été établi dans les situations de triple association (diurétique + IEC/ARAI + AINS) [1]. Le risque d'insuffisance rénale aiguë dans les situations de double association (diurétique/IEC/ARAI + AINS) est plus difficile à appréhender mais doit néanmoins inciter à la prudence [2]. Il convient donc d'être vigilant chez les patients pris en charge à l'aide de ces classes pharmacologiques.

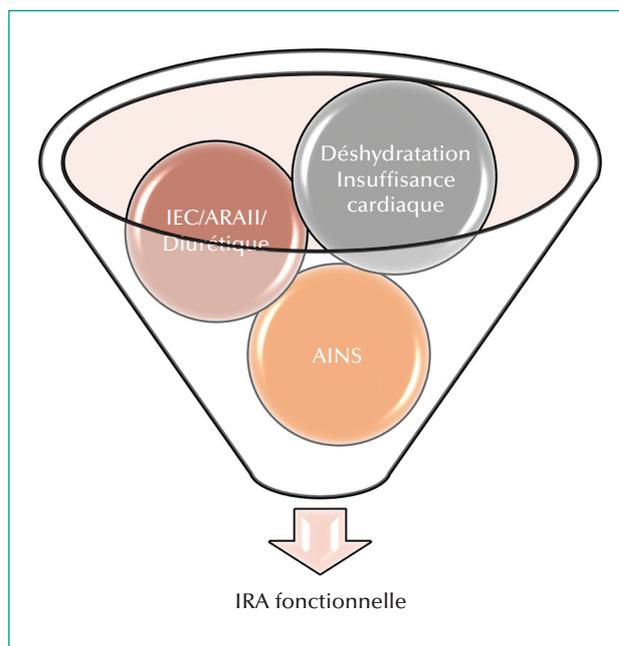


Figure 3. Facteurs favorisant la survenue d'une insuffisance rénale aiguë chez les patients traités par AINS. IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARAII : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

Les AINS sélectifs de la Cox-2 présentent un niveau de néphrotoxicité similaire aux molécules non sélectives [3]. Tous les AINS sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère.

Cœur et cardiopathies

Cardiopathies ischémiques et accidents vasculaires cérébraux

À la fin des années 1990, l'identification de la Cox-2 (alors surtout considérée comme inductible) a

ouvert la perspective de produits qui, en l'inhibant sélectivement, pourraient permettre d'obtenir des effets anti-inflammatoires sans activité plaquettaire et sans effets secondaires gastro-intestinaux majeurs. Des essais cliniques visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation du célécoxib et du rofécoxib ont été conçus pour cerner leur toxicité gastro-intestinale et évaluer leur efficacité dans le traitement de polypes adénomateux colorectaux. Certains essais menés contre placebo ont été stoppés prématurément en raison d'une augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires graves (cardiopathies ischémiques, accidents vasculaires cérébraux ischémiques) [4, 5]. La classe semblait définitivement perdue. L'hypothèse alors communément admise pour expliquer le risque thrombotique identifié était un déséquilibre entre la production par les Cox-2 endothéliales de prostacycline (antiagrégante) et celle, par les Cox-1 plaquettaires, de TXA₂ (proagrégant) [6]. Cette explication a pourtant été mise en défaut par l'évolution des connaissances sur la localisation et le rôle des Cox-1 et -2 aux niveaux plaquettaire, vasculaire et rénal. L'implication de la Cox-2 dans la production de prostacycline est aujourd'hui débattue [7] et l'hypothèse d'un déséquilibre de production de prostacycline et de TXA₂ n'explique pas, à elle seule, le risque cardiovasculaire engendré [8]. La Cox-2 n'est plus seulement considérée comme inductible mais également comme une enzyme dont la forme constitutive (*figure 1*) serait impliquée dans la protection du système cardiovasculaire [9]. L'inhibition rénale de la production de prostaglandines et son retentissement hémodynamique sont une piste actuellement explorée.

Même si le mécanisme n'est pas identifié, le risque cardiovasculaire des coxibs et du diclofénac est bien établi et doit inciter à la prudence dans leur maniement. Les coxibs et le diclofénac sont contre-indiqués en cas de cardiopathie ischémique avérée, d'artériopathie périphérique, d'antécédent d'accident vasculaire cérébral (dont accident ischémique transitoire).

Des études plus récentes mettent en évidence un risque qui n'est pas restreint aux seuls AINS sélectifs de la Cox-2 [10]. Les AINS non sélectifs peuvent favoriser la survenue d'événements cardiovasculaires, notamment lorsqu'ils sont administrés à des doses importantes et sur des durées prolongées [11]. Chez les patients à risque, le naproxène prescrit à dose minimale efficace sur la durée la plus courte possible semble être l'option à privilégier [11].

Avant l'initiation d'un traitement par AINS, le risque cardiovasculaire doit être évalué. Le système SCORE (pour *systematic coronary risk evaluation*), de la Société européenne de cardiologie, évalue la probabilité de survenue d'événement cardiovasculaire grave à dix ans en fonction de l'âge, de la pression artérielle systolique, du statut tabagique et du taux de cholestérol total. Le risque cardiovasculaire est considéré comme élevé à partir d'une

Tableau 1. Niveaux de risque cardiovasculaire global, selon « Fiche-Mémo Évaluation du risque cardiovasculaire » (HAS 2017).

Niveau de risque cardiovasculaire global	
Faible	SCORE < 1 %
Modéré	1 % ≤ SCORE < 5 %
	Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de risque cardiovasculaire ni atteinte d'organe cible
Élevé	5 % ≤ SCORE < 10 %
	Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire ou atteinte d'organe cible ≥ 40 ans sans facteur de risque cardiovasculaire ni atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée
Très élevé	TA ≥ 180/110 mmHg
	SCORE ≥ 10 %
	Diabète de type 1 ou 2 ≥ 40 ans avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire ou atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère
	Maladie cardiovasculaire documentée (prévention secondaire)

probabilité de 5 % et très élevé à partir de 10 %. Cette évaluation peut être complétée en s'appuyant sur le tableau d'estimation du risque cardiovasculaire de la HAS (*tableau 1*).

Hypertension artérielle

Les AINS prescrits sur des durées prolongées peuvent provoquer à des niveaux variables une augmentation de la pression artérielle [8]. Cet effet découle de la rétention hydrosodée et de la diminution de la filtration glomérulaire induite par les AINS. L'augmentation est modérée chez les patients normotendus et plus marquée chez les patients hypertendus. L'augmentation moyenne de la pression artérielle est similaire pour les AINS « classiques », le rofécoxib et le célécoxib (2-4 mmHg) tandis qu'elle est plus importante pour l'étoricoxib (7 mmHg) [8, 12, 13]. L'étoricoxib est contre-indiqué en cas d'hypertension artérielle non contrôlée.

Insuffisance cardiaque

La rétention hydrosodée, l'augmentation de pression artérielle ou encore l'insuffisance rénale potentiellement provoquées par les AINS sont susceptibles de provoquer

une dysfonction ventriculaire gauche existante. Tous les AINS sont contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque sévère.

Messages clés

- Les AINS « classiques » ne sont pas dénués de risque cardiovasculaire.
- Les AINS doivent être, si possible, évités chez les patients présentant un **risque cardiovasculaire élevé** (utilisation du système SCORE de la Société européenne de cardiologie).
- Chez ces patients, si un traitement par AINS doit être entrepris, les **molécules sélectives de la Cox-2 doivent être évitées**.
- Le **naproxène prescrit à dose minimale efficace** sur la **durée la plus courte possible** semble être l'option à privilégier.
- L'évaluation du risque cardiovasculaire doit être associée à l'**évaluation du risque gastro-intestinal lors du choix de la molécule** (tableau 2).

Effets indésirables gastroduodénaux

Ils peuvent être de trois types : troubles dyspeptiques, troubles endoscopiques (érosions, ulcères) ou complications graves (perforations, hémorragies, sténoses) [11, 14]. Les AINS sont contre-indiqués en cas d'ulcère gastro-duodéal évolutif (UGD), d'antécédent d'ulcère peptique

Tableau 2. Intégration des risques gastro-intestinal et cardiovasculaire dans le choix d'un anti-inflammatoire non stéroïdien d'après Lanas *et al.* [14].

	Risque gastro-intestinal faible (Pas de facteurs de risque)	Risque gastro-intestinal élevé (Présence de facteurs de risque)
Risque cardiovasculaire faible	AINS non sélectifs	AINS non sélectif + IPP Célécoxib + IPP**
Risque cardiovasculaire élevé*	Naproxène (+ IPP si prise concomitante d'aspirine)	Pas d'AINS Naproxène + IPP

* Les patients diabétiques ou ayant des antécédents d'événements cardiovasculaires sont considérés à haut risque

** Particulièrement chez les patients ayant un antécédent d'ulcère compliqué ou plusieurs facteurs de risque

ou d'hémorragie récurrente (au moins deux épisodes objectifs), d'antécédent de saignement ou de perforation digestive survenus sous AINS.

Chez les patients traités par AINS, plusieurs stratégies existent pour prévenir la survenue d'un UGD. Ces stratégies peuvent inclure [14-17] :

- l'association d'un traitement diminuant l'acidité gastrique : inhibiteurs de la pompe à proton (IPP), antagoniste des récepteurs H₂,
- le remplacement d'un AINS non sélectif par un AINS sélectif de la Cox-2,
- l'association d'une molécule sélective de la Cox-2 à un agent protecteur de la muqueuse gastrique.

La toxicité gastrique des AINS sélectifs de la Cox-2 est moindre que celle des AINS « classiques » [14]. L'association AINS sélectif de la Cox-2 + IPP est la plus efficace dans la prévention de l'UGD, suivie par l'AINS sélectif seul et enfin l'association IPP + AINS non sélectif [18]. Les antagonistes des récepteurs H₂ ne semblent pas réduire la survenue d'UGD liés aux AINS [19]. L'effet gastroprotecteur des IPP semble être un effet de classe non dose-dépendant [14].

L'autorisation de mise sur le marché des IPP les indique :

- dans le traitement des UGD associés à la prise d'AINS,
- dans la prévention des UGD associés à la prise d'AINS uniquement chez les patients présentant des facteurs de risque (antécédent d'UGD ou de saignement digestif, âge élevé, traitement concomitant par anticoagulant ou inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou antiagrégant plaquettaire ou glucocorticoïdes).

Lorsque l'aspirine à dose antiagrégante est associée à un autre AINS, le risque de survenue d'UGD semble plus faible avec un anti-inflammatoire sélectif de la Cox-2 qu'avec un AINS non sélectif. Lors de la prescription d'un AINS, l'évaluation du risque gastro-intestinal doit être combinée à l'évaluation du risque cardiovasculaire (tableau 2).

Autres effets indésirables

Outre les principaux effets indésirables détaillés dans les paragraphes précédents, les AINS peuvent également être à l'origine d'atteintes cutanées (syndrome de Stevens-Johnson), d'atteintes hépatiques ou pancréatiques, de réactions d'hypersensibilité, d'atteintes hématologiques, de neuropathies optiques ou encore de syndromes de Reyes ou d'hyperuricémies pour l'aspirine. Ils sont contre-indiqués chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Ils sont également contre-indiqués chez les patients ayant déclenché une crise d'asthme lors de la prise d'AINS.

Tableau 3. Principales interactions médicamenteuses rencontrées avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Additivité d'effets indésirables	
Hémorragie digestive	Association à des anticoagulants oraux ou à des héparines à dose curative déconseillée Prudence si association à des médicaments susceptibles de favoriser la survenue d'hémorragies digestives (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, antiagrégants plaquettaires, pentoxifylline) ou d'ulcères (biphosphonates, anticholinestérasiques, glucocorticoïdes, etc.)
Fonction rénale	Thérapeutiques potentiellement néphrotoxiques (ciclosporine, tacrolimus, ténofovir, etc.), Thérapeutiques pouvant diminuer la perfusion rénale (diurétiques, IEC, ARAII) : cf. « Effets indésirables gastroduodénaux »
Rétention hydrosodée	Notamment chez le patient hypertendu ou insuffisant cardiaque. Corticoïdes, inhibiteurs calciques, opioïdes, médicaments avec une forte teneur en sodium, etc.
Hyperkaliémie	Diurétiques épargneurs de potassium, sels de potassium, etc.
Interactions pharmacocinétiques	
Méthotrexate	Posologies ≥ 20 mg/semaine : compétition de la sécrétion tubulaire de méthotrexate induisant un risque de majoration de la toxicité hématologique de ce dernier
Lithium	Diminution de l'élimination rénale du lithium. Si le traitement par AINS ne peut être évité, la lithiémie doit être surveillée de façon rapprochée pendant l'association puis à l'arrêt du traitement par AINS
Pemetrexed	Diminution de l'élimination rénale du pémétrexed, notamment chez les patients ayant une clairance à la créatinine inférieure à 80 mL/min

Principales interactions médicamenteuses

Hormis dans le cadre d'une association d'aspirine à dose antiagrégante à un autre AINS, il n'y a pas d'intérêt à associer deux AINS. Ce type d'association déconseillée majore le risque de survenue d'un ulcère gastroduodéal sans gain thérapeutique. Par ailleurs, une diminution de l'efficacité de l'aspirine prescrite à visée antiagrégante doit être envisagée lorsqu'elle est associée à un AINS administré de façon prolongée (tableau 3).

Contextes et situations particulières

Grossesse

Les AINS sont formellement contre-indiqués à partir du sixième mois de grossesse. Leur utilisation avant la vingt-quatrième semaine d'aménorrhée doit être prudente et si possible évitée (notamment en traitement chronique) [20]. Tous les AINS (y compris l'aspirine à dose anti-inflammatoire) peuvent provoquer des toxicités fœtales telles qu'un oligoamnios lié à une insuffisance rénale, une entérocologie nécrosante, une diminution du travail avec réduction de la vitesse de maturation du col et une fermeture prématurée du canal artériel.

Sujet âgé

En raison des comorbidités inhérentes à cette population, de sa polymédication et du profil particulier de tolérance, le traitement de patients âgés par AINS n'est pas aisé et doit être si possible évité. Dans tous les cas, le traitement devra être initié à dose minimale efficace sur la durée la plus faible possible. Le choix de la molécule devra particulièrement prendre en compte le risque rénal, cardiovasculaire, digestif du patient ainsi que le risque d'interactions médicamenteuses (figure 4). La prescription concomitante de thérapeutiques diminuant la perfusion rénale ou majorant le risque de saignement doit inciter à la plus grande prudence.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens et infections

Dans les années 1980, une association entre traitement par AINS et infection des tissus mous a été proposée. Pour certains auteurs, cette association est provoquée par la dépression de fonctions essentielles des polynucléaires neutrophiles par les AINS. Pour d'autres, les AINS masquent simplement les symptômes de l'infection, retardant ainsi le diagnostic et le traitement de la pathologie. De nombreuses études cliniques et épidémiologiques ont investigué cette question, sans pour autant apporter de réponse formelle. Sur le plan expérimental, l'ibuprofène

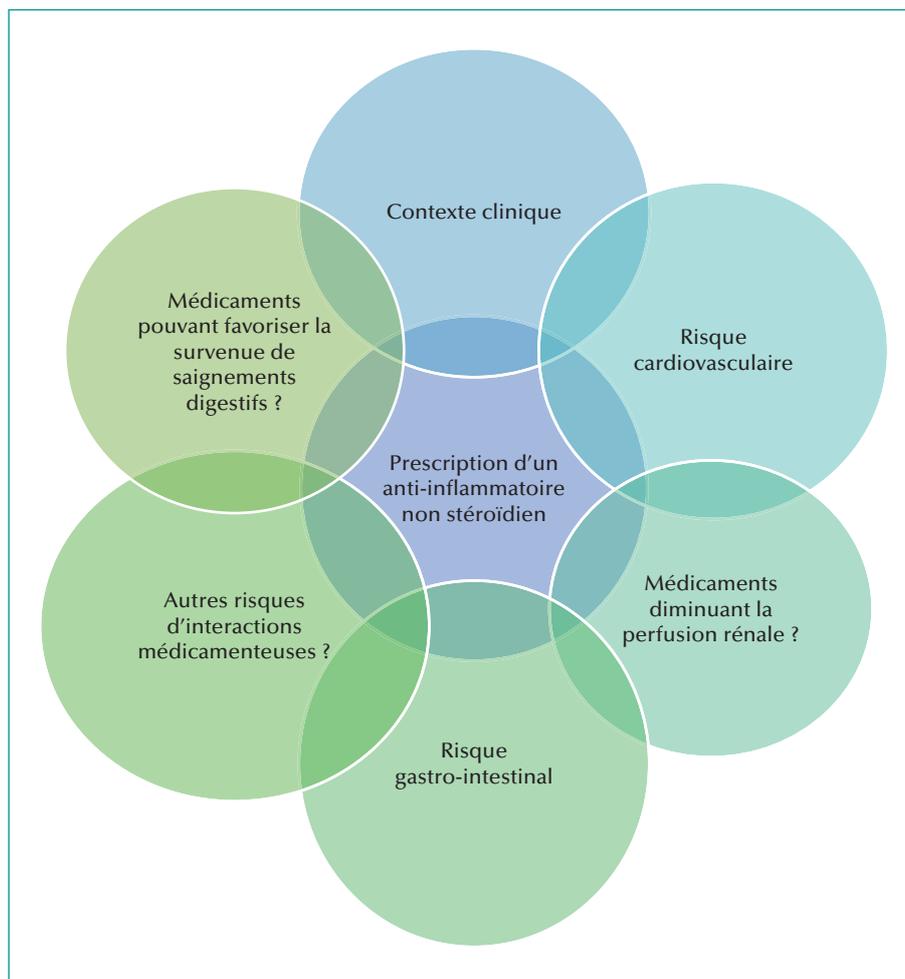


Figure 4. Principaux éléments à prendre en compte lors de la prescription d'un anti-inflammatoire non stéroïdien à un patient âgé.

semble avoir un impact négatif sur l'évolution des infections [21]. D'autres publications rapportent le même type d'observations (augmentation du risque de complications) chez des patients traités par AINS et atteints d'une pneumopathie communautaire [22]. Des cas d'aggravation de varicelle ont également été rapportés. Il convient donc d'être attentif à toute manifestation infectieuse chez les patients traités par AINS, d'autant plus que certains symptômes peuvent être masqués et qu'ils sont susceptibles d'aggraver une infection.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens et dispositif intra-utérin

Les dispositifs intra-utérins (DIU) au cuivre créent, entre autres, une inflammation locale rendant la paroi de l'endomètre impropre à la nidation. Ainsi, sur le plan théorique, il est possible d'imaginer que l'administration d'anti-inflammatoires puisse altérer l'efficacité de ce type de DIU. Cette hypothèse française, datant des années

1990, n'a jamais été vérifiée de façon indiscutable. Les monographies ne font pas grand cas de cette interaction et le niveau de preuve des études publiées est relativement faible [23, 24]. Ainsi, si le paracétamol doit rester l'antalgique de première intention, il semble compliqué d'exclure les anti-inflammatoires de l'arsenal thérapeutique pour cette seule raison.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens administrés par voie cutanée

Les AINS peuvent être administrés sous forme de topiques (gel, crème) à des fins antalgiques lors de douleurs musculosquelettiques aiguës. La pénétration au travers de la peau et l'accumulation dans les tissus enflammés ciblés sont des éléments importants dépendant de la molécule administrée mais aussi de la formulation utilisée. Selon une revue systématique du réseau Cochrane [25, 26], l'administration de formulations topiques d'ibuprofène, de diclofénac ou de kétoprofène a

un impact significatif sur la prise en charge des douleurs musculosquelettiques. Ces AINS topiques n'étant pas totalement exempts de passage systémique [27], ils doivent être évités pendant la grossesse (contre-indication pendant le dernier trimestre) au même titre que les AINS administrés par voie systémique. À titre d'exemple, les taux plasmatiques de diclofénac, lorsqu'il est administré par voie cutanée, représentent 0,4 à 2,2 % des concentrations maximales mesurées lorsqu'il est administré par voie orale [28]. Le faible passage systémique évite la survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux, rénaux et cardiovasculaires rencontrés avec les formes orales. Les AINS topiques exposent à des effets indésirables cutanés dont certains peuvent être déclenchés par une exposition solaire. Le kétoprofène est particulièrement connu pour son effet photosensibilisant.

Conclusion

Les AINS sont des médicaments très largement prescrits en ville depuis de nombreuses années. Pour autant, ils ne sont pas toujours évidents à manier et peuvent être à l'origine d'effets indésirables potentiellement graves. Les connaissances sur la pharmacologie des AINS ont évolué, même si elles restent encore parcellaires. Les événements cardiovasculaires autrefois très largement attribués aux inhibiteurs sélectifs de Cox-2 ne leur sont plus réservés. Les AINS non sélectifs tels que l'ibuprofène et le naproxène, prescrits à doses élevées et sur des durées prolongées doivent inciter à la prudence, notamment chez le patient à risque cardiovasculaire. La prescription doit être particulièrement réfléchie chez les sujets âgés, plus que chez quiconque, en raison de leurs comorbidités et de leurs polymédications. Il faudra prendre en compte le terrain clinique et le profil de sécurité de la molécule.

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013;346:e8525.
2. Nitsch D, Tomlinson LA. Safety of coprescribing NSAIDs with multiple antihypertensive agents. *BMJ* 2013;346:e8713.
3. Pauksakon P, Fogo AB. Drug-induced nephropathies. *Histopathology* 2017;70(1):94-108.
4. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352(11):1092-102.
5. Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352(11):1071-80.
6. Funk CD, FitzGerald GA. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50(5):470-9.
7. Kirkby NS, Zaiss AK, Urquhart P, et al. LC-MS/MS confirms that COX-1 drives vascular prostacyclin whilst gene expression pattern reveals non-vascular sites of COX-2 expression. *PLoS One* 2013;8(7):e69524.
8. Walker C, Biasucci LM. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs revisited. *Postgrad Med* 2018;130(1):55-71.
9. Ahmetaj-Shala B, Kirkby NS, Knowles R, et al. Evidence that links loss of cyclooxygenase-2 with increased asymmetric dimethylarginine: novel explanation of cardiovascular side effects associated with anti-inflammatory drugs. *Circulation* 2015;131(7):633-42.
10. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016;375(26):2519-29.
11. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular, upper gastro-intestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *The Lancet* 2013;382(9894):769-79.
12. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993;153(4):477-84.
13. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121(4):289-300.
14. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2017;390(10094):613-24.
15. Scheiman JM, Fendrick AM. Summing the risk of NSAID therapy. *Lancet* 2007;369(9573):1580-1.
16. Chan FKL. Primer: managing NSAID-induced ulcer complications—balancing gastro-intestinal and cardiovascular risks. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3(10):563-73.
17. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis—an expert consensus addressing benefits as well as gastro-intestinal and cardiovascular risks. *BMC Med* 2015;13:55.
18. Yuan JQ, Tsoi KKF, Yang M, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastro-intestinal toxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(12):1262-75.
19. Rostom A, Muir K, Dube C, Lanas A, Jolicoeur E, Tugwell P. Prevention of NSAID-related upper gastro-intestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors. *Drug Healthc Patient Saf* 2009;1:47-71.
20. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). *Anti-inflammatoires non stéroïdiens et grossesse* [Internet]. <https://lecrat.fr> [cité 26 févr 2018].

21. Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing soft-tissue infections. *N Engl J Med* 2017; 377(23): 2253-65.
22. Voiriot G, Dury S, Parrot A, Mayaud C, Fartoukh M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia. *Chest* 2011; 139(2): 387-94.
23. Papiernik E, Rozenbaum H, Amblard P, Dephot N, de Mouzon J. Intra-uterine device failure: relation with drug use. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989; 32(3): 205-12.
24. NSAID interactions with intrauterine devices? *Prescrire Int* 2003; 12(66): 158-9.
25. Derry S, Wiffen P, Moore A. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for acute musculoskeletal pain. *JAMA* 2016; 315(8): 813-4.
26. Derry S, Moore RA, Gaskell H, McIntyre M, Wiffen PJ. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (6): CD007402.
27. Haroutiunian S, Drennan DA, Lipman AG. Topical NSAID therapy for musculoskeletal pain. *Pain Med Malden Mass* 2010; 11(4): 535-49.
28. McPherson ML, Cimino NM. Topical NSAID Formulations. *Pain Med* 2013; 14(Suppl. 1): S35-9.