

LISTE DES ABREVIATIONS

AAS : Acide acétyle salicylique
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM : Autorisation de mise sur le marché
Ass. Med. : Association medicamenteuse
AVK : Antivitamine K
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
COX : Cyclo-oxygenase
CLASS : Celecoxib long term arthritis safety study
Cp : Comprimé
CTK : Cytokine
D.A. : Délai d'apparition
DCI : Dénomination commune internationale
E.I. : Effet indésirable
E.I.D. : Effet indésirable digestif
F : Femme
FDA : Food and Drug Administration
Gel : Gélule
H : Homme
HEPTE : Hydro-peroxy-eicosa-tetraeionique
H. pylori : Helicobacter pylori
HTA : Hypertension artérielle
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IL1 : Interleukine 1
Inj : Injectable
IPP : Inhibiteur de la pompe à proton
IRA : Insuffisance rénale aiguë
Jr : Jour

LOX : Lipo-oxygenase

LT : Leucotriène

Mg : Miligrammes

MUCOSA : Misoprostol ulcer complication outcomes safety assesement

N : Normale

NO : Oxyde nitrique

PG : Prostaglandine

RGO : Reflux gastro-oesophagien

S : Significatif

Sol : Solution

TX : Thromboxane

UCAD : Université Cheikh Anta Diop

UGD : Ulcère gastro-duodenal

VIH : Virus d'immunodéficience humaine

VIGOR : Vioxx gastro-intestinal outcomes research

µg : Micro gramme

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE3

CHAPITRE I : Généralités sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens4

1 – Les prostaglandines	5
1-1– Synthèse des prostaglandines.....	5
1-2– Principales fonction des prostaglandines.....	7
1-2-1– Actions des prostaglandines.....	7
1-2-2 – Rôles des cylo-oxygenases.....	7
1-2-2-1- Rôle de la cox –1.....	7
1-2-2-2 – Rôle de la cox-2.....	8
1-2-3 – Principales fonctions des prostaglandines selon la COX induite.....	9
2 – Mécanisme d’action des AINS.....	11
3 – Propriétés des AINS	14
3-1 – Action antipyrétique.....	14
3-2 – Action antalgique.....	14
3-3 – Action anti-inflammatoires	14
3-4 – Action anti-agrégante.....	15
4 – Classification des AINS	15
4-1 – Classification chimique.....	15
4-2 – Classification selon la sélectivité.....	17
4-2-1 – Les inhibiteurs sélectifs de la COX-1.....	17
4-2-2 – Les inhibiteurs non sélectifs des COX3.....	17
4-2-3 – Les inhibiteurs préférentiels de la COX -2.....	18

2-1–Les accidents cutanées.....	33
2-1-1 – Accidents mineurs ou modères.....	33
2-1-2 – Accidents sévères.....	33
2-1-3 – Accidents divers.....	34
2-2 – Effets indésirables rénaux.....	34
2-2-1 – L’insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.....	34
2-2-2 – Troubles hydroelectrolytiques.....	35
2-2-3 – Néphropathie interstitielle avec syndrome néphrotique.....	35
2-2-4 – Néphropathie interstitielle sans syndrome néphrotique.....	35
2-3 – Accidents neurosensoriels.....	35
2-4 – Accidents hématologiques.....	36
2-4-1– Anémie par hémorragie digestive.....	36
2-4-2 – Les cytopénies centrales.....	36
2-4-3 – Cytopénies périphérique auto-immunes.....	36
2-4-4 – Effets anti-agregant plaquettaire.....	36
2-5 – Accidents hépatiques.....	37
2-6 – Accidents respiratoires	37
2-7 – Allergie aux AINS.....	37
2-8 – Syndrome de Widal.....	38
2-9 – Accidents gyneco-obstetricaux.....	38
2-10 – Accidents divers.....	39
 DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL.....	 40
 Chapitre I : Cadre et objectifs de l’étude.....	 41
 1 – Cadre de l’étude	 41
1-1 – Lieu de l’étude.....	41
1-2 – Présentation du service de rhumatologie.....	41

1-3 – Structure.....	41
1-4 – Personnel.....	42
2 – Objectif de l'étude.....	43
2-1 – Objectif principal.....	43
2-2 – Objectifs spécifiques.....	43
Chapitre II : Matériel et méthodes.....	44
1– Echantillonnage.....	44
1-1– Critère d'inclusion.....	44
1-2– Critère d'exclusion.....	44
2 – Collecte des données.....	45
3 – Analyse des données	46
3-1 – Saisie des données et analyse statistique.....	46
3-2 – Calcul de la prévalence.....	46
4 – Classification de la gravité des effets indésirables médicamenteux selon l'OMS	47
4-1 – Réactions graves	47
4-2 – Réactions sévères	47
4-3 – Réactions modérées ou banales	47
Limite de l'étude	48
Chapitre III : Résultats.....	49
– Tableau des résultats (annexe).....	49
1 – Données générales de l'enquête.....	49
1-1 – Prévalence des effets indésirables.....	49
1-2 – Caractéristiques démographiques.....	50

1-2-1 – Age des patients.....	50
1-2-2 – Sexe des patients	52
1-3 – Nature des effets indésirables.....	53
1-4 – AINS responsables.....	54
1-5 – Classe d’AINS utilisées.....	56
1-6 – Délai d’apparition des effets indésirables des AINS.....	57
1-7 – Arrêt et poursuite du traitement.....	58
1-8 – Traitement correcteur.....	59
1-9 – Evolution.....	60
1-10 – Classification des effets indésirables selon le degré de gravité.....	61
2 – Types d’effets indésirables observés.....	63
2-1 – Atteintes digestives.....	63
2-2 – Atteintes cutanées.....	65
2-3 – Atteintes neurosensorielles.....	66
Chapitre IV : Discussion.....	67
1– Etude analytique.....	67
1-1– Accidents digestifs... ..	67
1-2 – Accidents digestifs.....	69
1-3 – Accidents neuropsychiques et sensoriels.....	70
1-4 – Accidents rénaux.....	70
1-5 – Accidents hépatique.....	71
2 – Détection des facteurs de risque de survenue d’effets indésirables	
digestives.....	72
2-1 – Nature de l’AINS.....	74
2-2 – Age et le sexe.....	75
2-3 – Délai d’apparition de l’effet indésirable.....	77
2-4 – Antécédents.....	78

2-5 – Association aux glucocorticoïdes.....	78
2-6 – Tabac.....	80
CONCLUSION.....	81
ANNEXE	
BIBLIOGRAPHIE	

RESUME

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens restent du fait de leur grande efficacité sur la douleur et l'inflammation, l'une des classes thérapeutiques les plus prescrites dans le monde. Toutefois c'est aussi la famille qui génère le plus d'effets indésirables rapportés auprès des organismes de pharmacovigilance.

Notre travail a eu pour principal but de marquer l'importance des effets indésirables des AINS en mettant l'accent sur leurs conséquences à la fois sanitaires (morbidité, mortalité) et économiques (coût élevé des traitements correcteurs, absentéisme)

Notre échantillon a compris 650 patients soumis aux AINS dont 123 ayant souffert d'effets indésirables. Une analyse descriptive a été effectuée afin d'établir le profil de la population suivie dans notre étude. Nous avons analysé les variables suivantes : l'âge, le sexe, la nature des effets indésirables, le délai d'apparition, l'arrêt du médicament, le traitement correcteur anti-acide et l'évolution.

L'analyse descriptive nous a permis d'abord d'établir le profil des patients souffrant des ces effets. Ce profil correspond à la femme adulte d'âge moyen de 52,2 ans.

Ensuite nous avons tenté d'évaluer le bénéfice réel apporté par les nouveaux AINS dits sélectifs. L'analyse des résultats a montré que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 semblent tenir leur promesse. Ainsi ces médicaments présentent un avantage réel en termes de tolérance digestive surtout en ce qui concerne la survenue d'ulcères, de perforations ou d'hémorragies digestives et peuvent être considérées de ce fait comme une véritable innovation thérapeutique en termes de sécurité d'emploi.

Leur efficacité sur l'inflammation et la douleur articulaire est identique à celle des AINS classiques et elle est donc variable selon les susceptibilités individuelles des malades.

Cependant ces nouveaux traitements peuvent être parfois décevants aussi bien pour les malades que pour leurs médecins, en raison des effets indésirables mineurs, telles les douleurs abdominales qui persistent, comme avec toute prise médicamenteuse.

Ainsi des questions nouvelles quant au réel bénéfice apporté par ces molécules sont posées ! Les rapports bénéfice-risque et coût-efficacité sont encore mal évalués. Plusieurs incertitudes, voire des doutes, existent sur les AINS sélectifs.

Après cette analyse sur l'efficacité réelle des coxibs, nous avons procédé à la détermination des facteurs statistiquement significatifs qui peuvent accroître le risque de survenue d'effets indésirables digestifs sous AINS. Ces facteurs sont :

- L'âge supérieur à 60 ans.
- Le sexe féminin.
- Les antécédents digestifs.
- La prise d'AINS classiques.
- La durée prolongée de traitement par les AINS.
- L'association aux glucocorticoïdes.

INTRODUCTION

L'inflammation qui est un processus extrêmement fréquent en médecine, doit être combattue chaque fois que les dégâts qu'elle provoque dépassent de loin la nécessité biologique.

C'est le cas notamment des états inflammatoires de cause inconnue caractérisant en particulier les collagénoses et les rhumatismes inflammatoires chroniques.

Les meilleurs anti-inflammatoires restent dans ce domaine la cortisone et ses dérivés. Mais l'importance de leurs effets indésirables dans les traitements au long cours a conduit à la recherche de molécules non stéroïdiennes capables de leur être substituées. Ainsi de très nombreux corps chimiques ont été étudiés et sont entrés dans la pratique courante. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont devenus l'une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde.

Ces médicaments luttent contre la douleur et l'inflammation en prescription médicale ou en automédication, répondant ainsi à un large spectre d'indications allant de l'arthrose aux traumatismes divers en passant par les rhumatismes inflammatoires. Leur utilisation est devenue plus importante avec le vieillissement de la population et l'inflation des pathologies rhumatismales dégénératives.

Chaque année 300 millions de personnes dans le monde consomment des AINS et entre 70 et 100 millions d'ordonnances pour AINS sont prescrites, dont plus de 10 % à des patients âgés de plus de 65 ans [58,69]

Malheureusement, à l'instar de tout médicament, la prise d'AINS est émaillée d'effets indésirables qui en limitent l'utilisation. Ces effets peuvent avoir des répercussions au niveau de plusieurs organes notamment le rein, le foie, le système thrombocytaire. Mais les plus importants restent ceux qui concernent le tube digestif.

Ainsi les AINS se positionnent aujourd'hui au premier rang de la pathologie iatrogène médicamenteuse, étant responsable chaque année d'environ 260 000 hospitalisations et 26 000 morts [46]

Outre ce préjudice médical, les AINS engagent un surcoût de dépenses non négligeables liées aux traitements préventifs et curatifs de leurs effets indésirables, surtout digestifs. Ces effets ont un impact important sur la qualité de vie des patients : absentéisme, modification du régime alimentaire, réduction de doses de médicaments, voire arrêt du traitement

Afin de pallier ces méfaits une nouvelle génération d'AINS dits sélectifs a récemment été commercialisée. Ces médicaments agissent par une inhibition sélective de l'enzyme cyclo-oxygénase 2 (COX-2) induite au cours des états inflammatoires tout en respectant la cyclo-oxygénase 1 (COX-1) impliquée notamment dans la protection de la muqueuse gastrique.

Il nous a paru utile de sensibiliser sur l'importance des effets indésirables engendrés par les AINS, ainsi que d'évaluer le bénéfice réel apporté par cette nouvelle génération d'AINS.

Dans ce cadre nous avons mené durant trois mois une enquête prospective qui a consisté à colliger auprès des médecins du service de rhumatologie de l'hôpital Ibn Rochd de Casablanca, les observations des patients sur les effets indésirables en rapport avec la prise d'AINS.

La première partie de ce travail est consacrée à des rappels bibliographiques sur les principales caractéristiques pharmacologiques des AINS (mécanisme d'action, propriétés, classification) et leurs effets indésirables particulièrement digestifs.

La deuxième partie, se rapporte à notre travail personnel qui est un essai de comparaison de la tolérance digestive des AINS classiques par rapport aux sélectifs, et de détermination des principaux facteurs de risque qui favorisent l'apparition des effets indésirables digestifs des AINS.

PREMIERE

PARTIE

RAPPELS

BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE I

Généralités sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'acide acétylsalicylique ou Aspirine est le plus ancien AINS. Il a été découvert empiriquement à partir d'extraits d'écorce de saule (salix). Il a été commercialisé pour la première fois en 1899. L'indométacine (Indocid®) est le prototype des puissants AINS modernes (1965)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens constituent une classe très hétérogène regroupant des produits chimiquement distincts qui ont en commun :

- des propriétés pharmacologiques : anti-inflammatoires, antalgiques, antipyrétiques, et antiagrégants plaquettaires plus ou moins marquées ;
- un mode d'action similaire consistant en un blocage du mécanisme du catabolisme de l'acide arachidonique par la voie de la cyclo-oxygénase, qui aboutit à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines ;
- un risque thérapeutique voisin représenté surtout par la gastrotoxicité.

Pour mieux comprendre les propriétés des AINS, la connaissance du rôle des prostaglandines est un prérequis indispensable.

Le rôle ubiquitaire des PG dans l'organisme (coagulation, bronchomotricité, filtration rénale, contractions utérines, neurotransmission chimique) explique les indications très variées des AINS, ainsi que leurs effets indésirables [2,38]

1- Prostaglandines

1-1 – Synthèse des prostaglandines

Les prostaglandines ont été découvertes en 1930. Elles appartiennent à la famille des eicosanoïdes [21]

C'est un groupe de substances lipidiques synthétisées en réponse à de nombreux stimuli physiologiques qui régulent et maintiennent l'homéostasie.

Au cours des pathologies inflammatoires aiguës et chroniques, les prostaglandines sont produites au site inflammatoire où elles sont aussi reconnues comme médiateurs de plusieurs symptômes de l'inflammation tels que l'œdème et la douleur.

La première étape de la synthèse des prostaglandines est la libération de l'acide arachidonique qui est un acide gras constitutif des membranes lipidiques.

Des phospholipases spécifiques, notamment la phospholipase A2, hydrolysent les phospholipides membranaires, activant la libération de l'acide arachidonique qui est ensuite rapidement converti, par l'action des lipo-oxygénases (LOX) qui donnent l'HEPTE (l'hydro-péroxy-eicosa-tetraénoïque) métabolisé à son tour en isomérases, qui sont les leucotriènes (LT4A, B, C, D, E)

Par ailleurs, l'acide arachidonique est converti par l'action des cyclo-oxygénases (COX) en une endoperoxyde intermédiaire qui est la prostaglandine G2 ou PGG2. Cette molécule instable sera ensuite convertie en prostaglandine H2 (PGH2) grâce à l'action peroxydasique des COXs.

La PGH2 est le précurseur commun de tous les prostanoides. Selon le type cellulaire, la PGH2 est ensuite métabolisée par des synthases différentes et spécifiques en eicosanoïdes : PG, TX, prostacycline... [37]

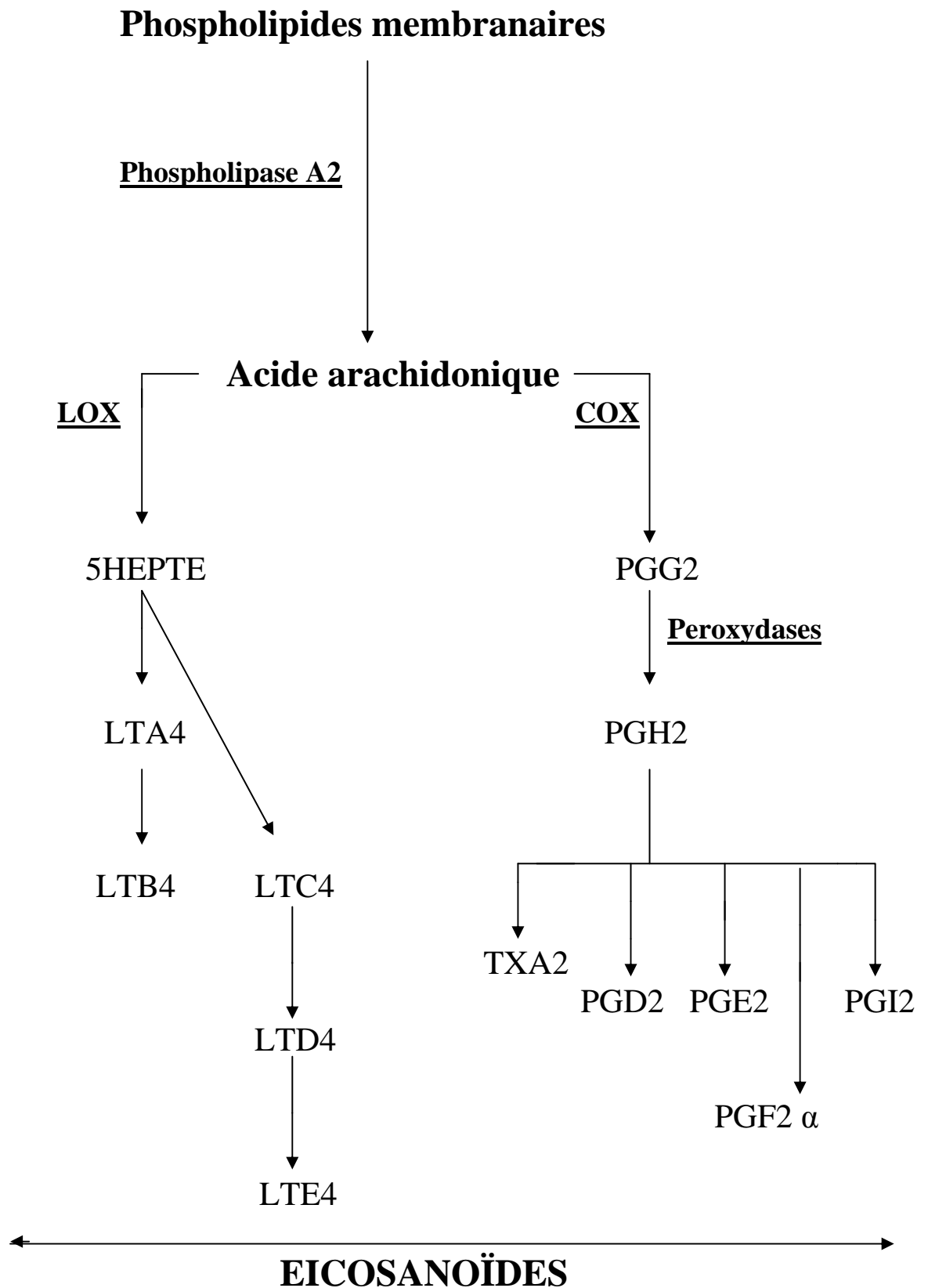


Figure 1: Métabolisme de l'acide arachidonique [4,10,20,72,75]

1-2 – Principales fonctions des prostaglandines

1-2-1 – Actions des prostaglandines

Bien que les PG agissent localement, leur production dans de nombreux types cellulaires explique la diversité des mécanismes physiopathologiques dans lesquelles elles sont impliquées. Ainsi elles ont une action vasodilatatrice sur la phase vasculaire de la réaction inflammatoire. Elles agissent également sur la sensibilisation des nocicepteurs périphériques à l'action des médiateurs (bradykinine, histamine), la thermorégulation par leur action pyrogène, l'agrégation plaquettaire, la protection de la muqueuse gastrique, la motricité bronchique et utérine, la perméabilité du canal artériel chez le fœtus, le déclenchement du travail obstétrical, et aussi sur la régulation du flux sanguin rénal en cas d'hypovolémie. [52]

1- 2-2 – Rôles des cyclo-oxygenases

1-2-2-1 – Rôle de la COX-1 : [8,22,52]

Dans les conditions physiologiques, la COX-1 qui est une iso-enzyme constitutive de la majorité des tissus biologiques, aboutit à la production des prostaglandines PGE₂, PGI₂ et TXA₂, qui vont concourir à un état d'équilibre de l'organisme, par différentes fonctions (voir tableau I):

-- Au niveau de l'estomac, Les PGE₂ et PGI₂ exercent une action protectrice par le biais d'une forte inhibition de la sécrétion d'acide chlorhydrique et de pepsine et par la stimulation de la synthèse du mucus et des bicarbonates.

Par ailleurs, la PGE₂ active la réépithélisation des cellules pariétales. La PGI₂, par son action vasodilatatrice, maintient le flux sanguin sous muqueux et donc évite l'ischémie de la muqueuse digestive.

-- Au niveau du rein et dans les conditions d'hypovolémie, les PGE2 et PGI2 concourent au maintien du débit sanguin rénal, par stimulation de la rénine et réabsorption hydro-sodée.

-- Le TXA2 est un puissant vasoconstricteur et agrégant plaquettaire.

A l'opposé, la PGI2 a une action vasodilatatrice et anti-agrégante plaquettaire.

Ainsi la COX-1 apparaît comme une enzyme de régulation de la fonction rénale, de la fonction gastrique, et de l'homéostasie vasculaire...

1-2-2-2 – Rôle de la COX-2 : [8,22,52]

La cyclo-oxygénase 2, qui est une iso-enzyme inductible en cas d'agression de l'organisme, est responsable de la synthèse des PGE2 et PGI2, et d'autres médiateurs chimiques qui vont déclencher le processus inflammatoire dont l'expression clinique est représentée par quatre symptômes : douleur, chaleur, rougeur et œdème.

La COX-2 est ainsi une enzyme d'adaptation à la réaction inflammatoire.

1-2-3 – Principales fonctions des prostaglandines selon la COX induite :

Tableau I : principales fonctions des prostaglandines [10,21]

Tissu ou fonction	Effets des prostanoides synthétisés par la COX- 1	Effets des prostanoides synthétisés par la COX-2
Estomac (PGE1, PGE2, PGI2)	.Sécrétion du mucus et de bicarbonates .Maintien du flux sanguin sous muqueux (vasodilatation) .Réépithélisation	.En cas d'inflammation, d'ulcération ou d'adénocarcinome .Sécrétion de chlorure de potassium .Cicatrisation ?
Vaisseaux et hémostase : -Plaquettes (TXA2) -Endothélium (PGI2)	.Agrégation plaquettaires et vasoconstriction .Vasodilatation	—
Rein (PGE2, PGI2)	Vaisseaux rénaux et glomérules : maintien du débit sanguin rénal (vasodilatation)	Macula densa et cellules interstitielles : production de rénine
Système nerveux central (PGE2)	Fonctions complexes d'intégration	.Fièvre .Transmission nociceptive .Adaptation à l'environnement
Os et articulations	.A l'état basal : résorption et formation osseuse ?	.Activité pro inflammatoire, algésiante (sensibilisation des récepteurs périphériques) .En cas de lésion osseuse : remodelage
Utérus et ovaires (PGE2, PGF2)	.Pré implantation de l'embryon dans l'endomètre .Perméabilité du canal artériel	.Ovulation, nidation .Contractions utérines (PGF2)
Cancer (PGE2)	—	.Transformation des cellules précancéreuses en cellules malignes .Effets anti-apoptotiques ²

Le tableau I montre que l'action des prostaglandines s'exerce principalement sur les muscles lisses, les plaquettes, et sur certaines fonctions métaboliques ou endocriniennes. Mais elles sont aussi indispensables aux phénomènes inflammatoires. Leur inhibition par les différents AINS sera donc sentie à plusieurs niveaux bien qu'avec des conséquences variables. Par exemple la prostaglandine I₂ aura une action vasodilatatrice au niveau de l'endothélium mais un rôle de médiateur dans la libération de la rénine au niveau de la macula densa.

2 - Mécanisme d'action des AINS

L'action symptomatique des AINS repose sur l'inhibition de la prostaglandine G/H synthase ou cyclo-oxygenase qui est l'enzyme clé de la synthèse des PG et du TX.

Cet effet inhibiteur explique leurs propriétés anti-inflammatoires, antalgiques anti-pyrétiques, anti-agregants plaquettaires mais aussi leurs effets indésirables [72]

Le mécanisme d'action des AINS a été découvert en plusieurs étapes.

En 1971 Sir J. Vane fut le premier à démontrer que l'inhibition de la synthèse des prostaglandines constitue le principal mécanisme d'action des AINS, découvrant ainsi le rôle capital de la COX. Cette découverte lui a valu de recevoir en 1982 le prix Nobel de médecine.

Selon sa théorie les effets bénéfiques et nocifs des AINS sont indissociables, car ils sont liés les uns comme les autres à l'inhibition de cette seule et même enzyme [20]

Il a fallu ensuite attendre 1989 pour qu'une équipe de chercheurs remette en cause cette fatalité en évoquant pour la première fois l'existence d'une enzyme inductible, après avoir remarqué une augmentation de l'activité enzymatique

cyclo-oxygénase (COX) dans les tissus enflammés [7,54]

C'est au début des années 90 que Needleman et son équipe ont pu finalement démontrer que la cyclo-oxygenase existe sous deux isoformes, la COX-1 et la COX-2, révolutionnant ainsi la compréhension du mécanisme des AINS [4]

En effet, la COX-1 iso enzyme constitutive présente dans la majorité des cellules, s'exprime pour assurer son rôle dans la production physiologique des prostaglandines, alors que la COX-2, indétectable à l'état normal au sein des tissus, est rapidement induite par les cytokines et facteurs de croissance au niveau du site de l'inflammation où elle est responsable de la production de prostaglandines pro-inflammatoires (figure 2)

Il faut cependant mettre en garde contre une vue trop simpliste qui tendrait à faire croire que COX-1 serait uniquement constitutive alors que COX-2 ne serait qu'inductible et n'aurait pas d'autre fonction que de produire des prostanoïdes pathogènes. En fait, COX-2 est exprimée au niveau du rein, en particulier au niveau de l'anse ascendante de Henlé, où elle exerce un rôle important dans la balance hydro-électrolytique. COX-2 est également exprimée au niveau de l'épithélium gastro-intestinal, curieusement en cas d'infection par *Helicobacter pylori* ou dans les marges d'ulcères en voie de guérison, suggérant que COX-2 pourrait aussi exercer un rôle cytoprotecteur et donc serait bénéfique dans la cicatrisation des ulcères [4,72]

Ces restrictions étant posées, il n'empêche qu'un concept intéressant a vu le jour qui consiste à penser qu'une inhibition de COX-2 doit améliorer la réaction inflammatoire, tandis que l'inhibition de COX-1 doit être incriminée dans la toxicité digestive des AINS classiques.

De manière assez schématique, les AINS classiques bloquent COX-1 et COX-2,

expliquant par-là leur efficacité par le blocage de COX-2 et leur toxicité par celui de COX-1. Les « nouveaux » AINS, appelés « coxibs » (rofécoxib, célécoxib, valdécoxib, étoricoxib) sont dits « COX-2-spécifiques », ce qui signifie qu'à une concentration donnée, leur action ciblera l'inhibition de la COX-2 pourvoyeuse des phénomènes inflammatoires, tout en respectant l'action physiologique de la COX-1.

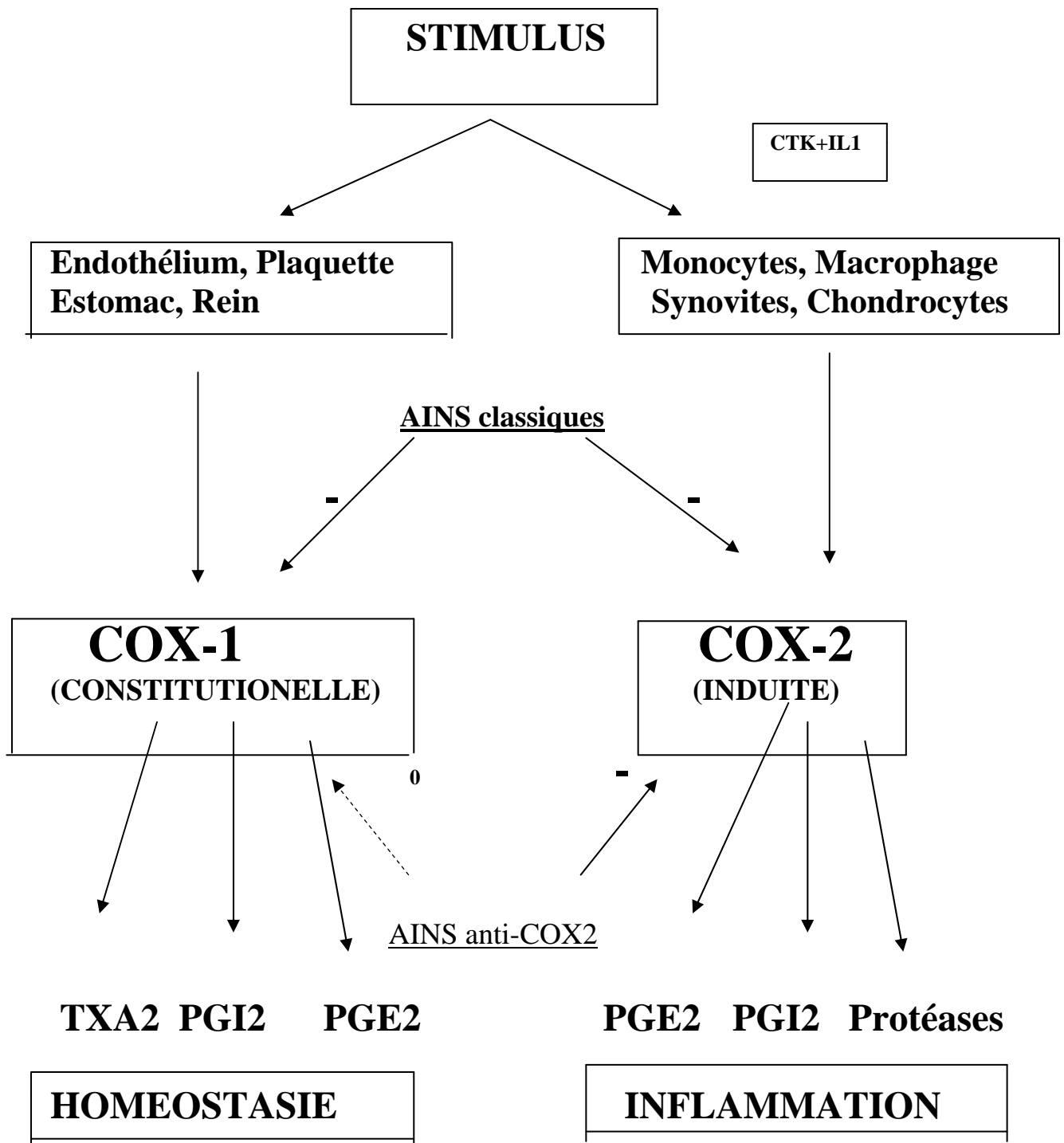


Figure 2 : Action des 2 types d'AINS sur les cyclo-oxygenases [4,6,10,31,72]

3 – Propriétés des AINS

3-1 – 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-1), dans l'aire pré-optique de l'hypothalamus qui est le centre de la thermorégulation [6]

3-2 – 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 postopératoires, douleurs dentaires, dysménorrhées, colique hépatique, colique néphrétique [52]

3-3 – 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.

Les AINS ont aussi une action sur les polynucléaires neutrophiles (PNN): inhibition de l'adhérence, du chimiotactisme, de l'agrégation cellulaire, de la phagocytose et de la libération d'anions super oxydes et de radicaux libres. [6]

3-4 – Action antiagrégante

Tous les AINS anti-COX-1 interfèrent avec les fonctions plaquettaires. Les anti-COX-2 sélectifs n'interfèrent pas.

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 qui est un puissant agent agrégant et vasoconstricteur [6,52]

4 - Classification des AINS

4-1 – Classification chimique

Les AINS sont classiquement scindés en 9 familles chimiques (tableau II) Cette classification à pour avantage d'éviter la prescription ultérieure d'un dérivé de la même famille en cas d'allergie vraie à l'un d'entre eux. Elle méconnaît toute fois la parenté structurale entre des molécules appartenant à des familles distinctes et l'hétérogénéité du rapport bénéfice / risque au sein d'un même groupe.

Tableau II : Classification des AINS selon leur famille chimique [6,68]

Famille chimique	Dénomination commune internationale (DCI)	Dénominations commerciales	Liste
Salicylés	Acide acétylsalicylique Acétylsalicylate de lysine Diflunisal	Aspirine Aspegic Dolobis	-- -- II
Alkalone	Nabumetone	Nabucox	I
Arylacetate	Diclofenac	Voltarene	II
Arylpropioniques	Acide tiaprofenique Ibuprofene Ketoprofene Naproxene Naproxene sodique	Surgam Brufen Nureflex 200mg Profenid Naprosyne Apranax	II II -- II II II
Fenamates	Acide méfénamique Acide niflumique	Ponstyl Nifluril	II II
Indolés	Indométacine Sulindac	Indocid Arthrocline	I I
Oxicams	Meloxicam Piroxicam Piroxicam β cyclodextrine Tenoxicam	Mobic Feldene Brexin Tilcotil	I I I I
Pyrazolé	Phenylbutazone	Butazolidine	I
Sulfamides/ Sulfanolamides	Célécoxib Rofécoxib Nimesulid	Celebrex Vioxx Nexen	I I I

Cette classification chimique des AINS n'a jusqu'à présent pas d'intérêt car il n'en résulte pas de conséquences pratiques. Une classification en fonction de l'inhibition préférentielle des cyclooxygénases de type I et de type II paraît désormais possible.

4-2 – Classification selon la sélectivité [72]

La découverte des iso-enzymes des COX a conduit à proposer cette nouvelle classification des AINS.

Les quatre catégories proposées par le groupe d'étude internationale de la COX, sont:

4-2-1 – Inhibiteurs sélectifs de la COX-1

Correspondants à l'aspirine à faible dose

Aspirine	KARDÉGIC* Sachets 160 et 300 mg ASPÉGIC* Sachets 100, 250 mg
----------	---

4-2-2 – Inhibiteurs non sélectifs des COX

Ces molécules inhibent les 2 iso-enzyme sans sélectivité significative aux doses thérapeutiques. Ce sont les AINS classiques et l'aspirine à forte dose. Les

dénominations communes internationales et les principaux noms de spécialités des AINS non sélectifs, sont indiqués dans le tableau III ci- dessous :

Tableau III : Principaux AINS non sélectifs commercialisés [6]

D.C.I	Nom commercial
Ibuprofène	BRUFEN* Cp 150 et 400 mg ADVIL* Cp 200 mg, Sol. buvable
Kétoprofène	PROFÉNID* Gél 50 et 100 mg, Inj PROFÉNID LP* Cp 200 mg BI-PROFÉNID* Cp 150 mg
Naproxène	NAPROSYNE* Cp 250 mg
Diclofénac	VOLTARÈNE* Cp 25 et 50 mg, Inj VOLTARÈNE LP* Cp et 100 mg
Acide niflumique	NIFLURIL* Gélules, sup.
Acide méfénamique	PONSTYL* Gélules, sup.
Piroxicam	FELDÈNE* Gélules 10 et 20 mg,
Ténoxica	TILCOTIL* Cp 20 mg, Inj
Indométacine	INDOCID* Gélules 25 mg

4-2-3 – Inhibiteurs préférentiels de la COX-2

Représentés par le Méloxicam (MOBIC*) et le Nimésulide (NEXEN*) Ces produits gardent une action inhibitrice sur la COX-1 mais à dose thérapeutique ils ont une affinité pour la COX-2. La tolérance digestive est améliorée par rapport aux anti-inflammatoires classiques. Cependant, le risque d'effets indésirables digestifs graves à type d'ulcère ou de saignement n'est pas nul.

Méloxicam	MOBIC* Cp 7,5 et 15 mg
Nimésulide	NEXEN* Cp 100 mg

4-2-4 – Inhibiteurs sélectifs de la COX-2

On désigne sous ce terme les molécules qui inhibent l'activité COX-2 mais n'ont pas d'effet sur l'activité COX-1 à toutes les doses thérapeutiques utilisées. Le Celecoxib (CELEBREX*) et le Rofecoxib (VIOXX*) sont les deux représentants de cette classe.

Les premiers résultats concernant leur tolérance sont très encourageants, montrant une fréquence d'ulcères endoscopiques à la posologie utilisée dans la polyarthrite rhumatoïdes comparables au placebo ainsi que l'absence d'activité anti-agrégante à ces doses [7]

Rofécoxib	VIOXX* Cp 12,5 et 25 mg
-----------	-------------------------

Célécoxib	CELEBREX* Gélule 200 mg
-----------	-------------------------

CHAPITRE II

Effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens

1 – Effets indésirables digestifs

Les AINS classiques sont responsables d'effets indésirables fréquents et divers, mais qui sont largement dominés par les troubles digestifs aux quels nous nous sommes intéressés le plus.

1-1 – Description

La fréquence moyenne des effets indésirables digestifs, tous aspects cliniques confondus, est estimée selon les séries de 10 à 40 % et aboutit dans 5 à 10% des cas à l'arrêt de traitement [38].

Les grandes caractéristiques de ces effets indésirables sur le tube digestif sont les suivantes :

1-1-1 – Lésions anatomiques de la muqueuse digestive [52,75]

Les lésions gastro-duodénales des AINS sont visibles en endoscopie. Elles sont plus fréquentes au niveau de l'estomac, où elles prédominent sur l'antré, qu'au niveau du duodénum. Il peut s'agir de:

- érythème, hémorragies sous-muqueuses, oedème de la muqueuse,
- érosions pouvant entraîner des microsaignements,
- lésions multiples ou diffuses : gastrite hémorragique,
- ulcère à l'emporte-pièce, surtout gastrique, il peut entraîner une hémorragie digestive ou une perforation.

Il faut signaler qu'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.

1-1-2 – Symptômes digestifs mineurs

Il s'agit de manifestations purement fonctionnelles : nausées, vomissements, dyspepsie, épigastralgies, douleurs abdominales, diarrhées. Elles sont fréquentes (≥ 10 à 20 % des sujets traités) et leur survenue est souvent une cause d'arrêt du traitement.

1-1-3 – 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.

1-1-4 – Accidents digestifs graves

Ils représentent 0,7 % des traitements au long cours pour polyarthrite rhumatoïde.

Il s'agit d'hémorragies digestives macroscopiques (1 pour 6000 à 10000 prescriptions) ou de perforation d'ulcère, mettant en jeu le pronostic vital. Dans la moitié des cas, ces complications surviennent sans symptômes d'alarme. Au palmarès de ces accidents graves vient le piroxicam en premier, suivi du ketoprofène, puis le naproxène et le diclofenac.

1-1-5 – Autres

Il peut s'agir d'œsophagite et/ou d'ulcère oesophagien: surtout en cas de reflux gastro-oesophagien.

On peut aussi avoir des colites aiguës, des colites ischémiques (sur colon sain ou

pathologique), des hémorragies et des perforations coliques.

Enfin les AINS sous forme de suppositoires peuvent entraîner une anorectite (brûlures anales, ténesme ou épreintes), et exceptionnellement des rectorragies [17,48,16,34,15]

Tableau IV : Récapitulatif des accidents digestifs des traitements par AINS [52]

Oesophage :

- Ulcérations toxiques de l'oesophage
- Aggravations des lésions oesophagiennes par RGO ?

Estomac et duodenum :

- Troubles fonctionnels isolés ou associés à des lésions : nausées, vomissements, douleurs épigastriques.
- Lésions : hémorragies muqueuses ou sous-muqueuses (purpura, pétéchies), pertes de substance (érosions, ulcérations, ulcères)
- Complications : perforation, hémorragie digestive

Intestin grêle :

- Perte de substance : érosions, ulcères
- Complications : perforation, hémorragie digestive aiguë ou chronique
- Sténoses longues ou courtes
- Modifications des fonctions d'absorption hydroélectrolytique entraînant des diarrhées
- Modifications de la perméabilité intestinale causant des entéropathies exsudatives, micro-inflammations intestinales, anomalies du test de Schilling

Colon :

- Colites non spécifiques, colites à éosinophiles, colites collagènes
- Pertes de substance : ulcérations coliques, sténose diaphragmatique
- Complications diverticulaires : perforations, fistules, hémorragies
- Colites ischémiques
- Rechutes colites inflammatoires

1-2 – Physiopathologie de la toxicité gastrique

Les mécanismes des lésions gastriques générées par les AINS sont complexes. Bien qu'ils sont incomplètement connus, il est clair que la diminution de la synthèse locale des prostaglandines et la présence de concentrations élevées d'AINS en contact direct avec la muqueuse digestive, jouent un rôle prépondérant et probablement complémentaire. En effet, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS est raisonnablement bien corrélée avec le potentiel ulcérigène de ces médicaments dans différents modèles expérimentaux [17]

1-2-1 – Toxicité locale des AINS sur la barrière muqueuse gastrique

Il s'agit d'un effet toxique direct, en partie imputable au caractère acide des AINS (surtout les salicylés), qui favorise l'accumulation de l'anti-inflammatoire dans les cellules muqueuses épithéliales. Les AINS induisent une altération de la perméabilité muqueuse se traduisant par des flux ioniques anormaux ; les ions sodium et bicarbonate sont sécrétés dans la lumière intestinale alors que H^+ passe de la lumière à la muqueuse (retrodiffusion H^+) L'arrivée de ces ions H^+ est à l'origine des lésions de la muqueuse [6,47]

Le changement de la perméabilité muqueuse précède l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Cependant, cliniquement, il faut rappeler l'échec des

formes gastrorésistantes ou des AINS administrés sous forme de bio précurseur afin d'améliorer leur tolérance gastrique dans les traitements chroniques [72]

1-2-2 – Déficit local en prostaglandines cytoprotectrices :

Les principales PG identifiées dans la muqueuse gastrique, PGE2 et PGI2, exercent des fonctions cytoprotectrices à ce niveau en augmentant la sécrétion de mucus et de bicarbonate et en maintenant le débit sanguin muqueux du fait de leurs propriétés vasodilatatrices.

En inhibant les cyclooxygénases COX-1 et COX-2, les AINS suppriment la synthèse des PG cytoprotectrices. Or, quelques minutes après leur application, les AINS diminuent le débit sanguin de la micro circulation intra gastrique, en partie probablement du fait de la suppression des PG vasodilatatrices. L'ischémie locale qui en résulte favorise la rétro diffusion des ions H⁺ et de pepsine, créant l'érosion épithéliale initiale puis les hémorragies locales. Les ulcérations semblent apparaître au niveau des zones ischémiées initialement. Ainsi, il est probable que cette ischémie joue un rôle majeur dans la pathogénie des lésions gastriques [47]

Cela souligne le grand intérêt des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, qui inhibent

sélectivement la production de prostaglandines au niveau du site inflammatoire, d'où une toxicité digestive diminuée ou abolie par absence de l'inhibition la COX-1 productrice des prostaglandines physiologiques cytoprotectrices.

1-2-3 – Déviation du métabolisme vers la voie des lipooxygénases (LOX)

Les AINS, n'agissant que sur les COX, favorisent la voie des LOX, permettant une formation accrue de leucotènes B₄ (facteur chimiottractant des polynucléaires et des neutrophiles), C₄ et D₄ (vasoconstricteurs), et de radicaux réactifs de l'oxygène, qui peuvent concourir à l'ischémie initiale, à l'adhésion des polynucléaires (voir ci-dessous) et à la perte de l'intégrité de la muqueuse digestive.

1-2-4 – Rôle des polynucléaires neutrophiles (PNN) [52,30]

De nombreux travaux permettent de penser que les PN sont impliqués dans les lésions gastro-intestinales induites par les AINS

Ainsi en adhérant aux capillaires et aux veinules post-capillaires, les PNN peuvent les obturer et contribuer ainsi à l'ischémie.

Aussi en libérant des enzymes protéolytiques et des radicaux réactifs de l'oxygène, ils peuvent léser l'épithélium et l'endothélium vasculaire.

1-2-5 – Modification des phénomènes d’adaptation et de réparation de la muqueuse

L’adaptation gastrique permet à la muqueuse de mieux tolérer des agressions itératives. Ce phénomène se produit avec l’administration répétée d’AINS tels que l’aspirine et associe une résistance accrue de la muqueuse et une accélération de la vitesse de guérison. Elle se caractérise par une stimulation de la prolifération épithéliale, une normalisation du débit sanguin muqueux et pourrait être en relation avec la stimulation de facteurs de croissance tels que l’EGF (« Epidermal Growth Factor ») par les AINS [63]

En revanche, en présence d’un ulcère gastrique constitué, la prise chronique d’AINS altère la réponse régénérative normale au niveau des marges de l’ulcère. Ainsi, expérimentalement, la prolifération cellulaire locale, la synthèse de néovaisseaux et la formation du tissu de granulation nécessaire à la cicatrisation, sont inhibées par l’indométacine [73]

1-3 – Evaluation du coût des effets indésirables digestifs

Le surcoût engagé lors d'un traitement par un AINS doit envisager les dépenses imputables à leurs effets indésirables gastro-intestinaux, mais également celles en relation avec la co-prescription de protecteurs digestifs à visée préventive des accidents digestifs [60]

Ces effets sont responsables d'un coefficient de surcoût allant de 1,5 à 3 selon les études. La majorité de ce surcoût est liée aux traitements ambulatoires des effets indésirables et dans 1 à 6% des cas à une hospitalisation imposée par une complication.

De nombreuses études ont été publiées pour montrer l'impact économique lié à l'utilisation des AINS.

Une étude menée au Québec auprès d'un organisme de mutuelle a estimé que pour chaque dollar dépensé pour un AINS, 0.66 dollar est consacré aux effets indésirables gastro-intestinaux [50]

Blomm, à partir des données du CD à Washington a estimé que les dépenses relatives aux effets indésirables des AINS sont représentées dans une proportion de 42% par le traitement médical correcteur de ces manifestations, 38% sont liés aux honoraires versés aux frais d'hospitalisation et 20% sont attribuables aux honoraires versés aux médecins [11]

Lances, a évalué le coût annuel des co-prescriptions d'antiulcéreux utilisés en association avec les AINS à 211 dollars pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et à 81 dollars pour les patients atteints d'arthrose [41]

1-4 – Prévention des accidents gastriques

Deux lignes de conduite s'affrontent ou plutôt se complètent : l'administration de gastro-protecteurs de façon concomitante au traitement AINS et le développement d'anti-inflammatoires de nouvelle génération mieux tolérés.

1-4-1 – Association aux gastro-protecteurs

1-4-1-1 – Sucralfate [1]

Certaines études ont suggéré le rôle du sucralfate, qui est un sel d'aluminium, dans la réduction des atteintes muqueuses associées à la prise d'AINS. Cependant, une large étude randomisée et contrôlée conduite par Agrawal et collaborateurs [80] n'a pas montré un bénéfice significatif dans la prévention d'ulcère gastrique par le sucralfate, chez des patients présentant des ostéo-arthrites pour lesquels ils étaient sous AINS.

1-4-1-2 – Antagonistes des récepteurs H2

Deux importantes études prospectives avec contrôle placebo, ont exploré

l'effet protecteur de la ranitidine chez des patients souffrant de pathologies rhumatismales sous AINS [19] La ranitidine, à la dose de 150 mg en prise bi-journalière, a montré son efficacité dans la prophylaxie de l'ulcère bulbaire et la dyspepsie dans les deux séries. A l'inverse, la même posologie de ranitidine a été inefficace dans la prévention de l'ulcère gastrique avec des chiffres similaires à ceux du placebo. D'autres essais ont été pratiqués pour la famotidine à forte dose 40 mg en deux prise par jour [71]. Ils ont montré une efficacité relativement supérieure pour la prévention des ulcères gastrique et duodéal. Mais son utilisation reste limitée par le coût élevé du traitement et l'absence d'une étude statistiquement valable. Donc, les antagonistes aux récepteurs H2 ne peuvent être recommandés pour la prévention de l'ulcère gastrique dû aux AINS [80]

1-4-1-3 —Prostaglandines orales

Dans leur étude, Graham et collaborateurs [32] ont rapporté une prévalence d'ulcères gastriques chez des patients souffrant d'ostéo-arthrites et recevant des AINS, de 1,4% avec un traitement correcteur à base de misoprostol à 200 µg par jour en quatre prises. Cette prévalence passe à 5,6% chez le groupe ne prenant que 100µg de misoprostol contre 21,7% chez ceux recevant le placebo. Le misoprostol a prouvé aussi son efficacité dans la prévention de l'ulcère bulbaire dans la même étude.

Le misoprostol a aussi été testé pour la prévention des complications des ulcères, lors d'une importante étude dénommée MUCOSA (misoprostol ulcer

complication outcomes safety assesement) conduite par Silverstein et collaborateurs [64]. Ils ont rapporté une réduction de 40% du taux de complications dues à la prise d'AINS chez un groupe prenant en parallèle 200µg de misoprostol, quatre fois par jour, en comparaison avec le groupe recevant le placebo.

Cependant, même si le misoprostol est très efficace dans la prophylaxie des ulcères associés aux traitements AINS et de leurs complications, et est la seule drogue approuvée dans ce sens par la FDA (Food and Drug Administration) américaine, il a de nombreux effets secondaires surtout à forte dose incluant des diarrhées, des douleurs abdominales, et une augmentation des contractions utérines pouvant provoquer des avortements spontanés [80] On note aussi le coût élevé de ce traitement et sa non-disponibilité sur le marché marocain.

1-4-1-4 –Inhibiteurs de la pompe à protons

Deux études se sont penchées sur l'efficacité des inhibiteurs de la pompe à protons dans la prophylaxie anti-ulcéreuse en association avec la prise d'AINS.

Dans le premier essai, l'efficacité de la ranitidine et de l'oméprazole a été comparée chez des arthritiques ne pouvant suspendre le traitement AINS. Après six mois de thérapie, les personnes sous ranitidine ont développé trois fois plus d'ulcères gastriques et huit fois plus d'ulcères duodénaux que la population prenant l'oméprazole. Par ailleurs, l'oméprazole a aussi prouvé son efficacité sur les signes dyspeptiques.

L'autre étude a comparé l'oméprazole (20mg en une seule prise par jour) au misoprostol (200 µg répartis en deux prises quotidiennes). Les patients sous misoprostol ont présenté, après six mois, trois fois plus d'ulcères duodénaux que ceux qui étaient sous oméprazole, la tendance s'inversant pour ce qui est de l'atteinte gastrique plus retrouvée avec l'oméprazole qu'avec le misoprostol [45]

Ces études suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à proton sont plus efficaces que les antagonistes aux récepteurs H₂ surtout sur l'ulcère gastrique, même si une analyse prospective clinique n'a pas encore été réalisée. Ces agents apparaissent ainsi comme étant efficaces dans la prophylaxie anti-ulcéreuse associée au traitement AINS au long cours [40,45,62,69,80]

1-4-2 – Développement des AINS de nouvelle génération

Les stratégies envisagées avant le développement des AINS sélectifs, dans le but de réduire la toxicité gastro-intestinale n'ont pas apporté de progrès notables, que ce soit en modifiant la forme galénique du médicament ou sa voie d'administration ou encore en utilisant un bio précurseur, inactif, métabolisé en un produit actif après la résorption digestive [72]

1-4-2-1 – Inhibiteurs sélectifs de la COX2 [80]

Les deux inhibiteurs sélectifs de la COX2 présents sur le marché actuellement sont le Rofecoxib et le Celecoxib. De nombreuses études se sont intéressées à leur tolérance digestive.

Il apparaît qu'ils maintiennent leur sélectivité pour la COX2 même à des doses très élevées par rapport aux doses requises dans le traitement de l'inflammation. Ils sont même cent fois plus sélectifs que les AINS classiques. Et il a été démontré que le taux de développement d'ulcères gastro-duodénaux sur prise de rofecoxib ou de celecoxib est sensiblement proche de celui du placebo [44]

Mais certains auteurs suggèrent qu'une thérapie au long cours à base d'inhibiteurs sélectifs de la COX2 pourrait accroître le taux de thrombose chez les patients à risque tel que les cardiaques, même s'il n'y a pas encore d'études à

ce sujet. Ce phénomène s'expliquerait par l'inhibition sélective de la prostacycline aux dépens du thromboxane dont la sécrétion est régulée uniquement par la COX1 [51].

1-4-2-2 – AINS donneurs de NO [61,79,80]

L'oxyde nitrique joue un rôle important dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse gastro-duodénale. Des études expérimentales ont montré que des AINS, auxquels on a ajouté un groupement chimique qui libère de l'oxyde nitrique NO (nitrobutylester d'AINS) conservent leur activité anti-inflammatoire, inhibitrice de prostaglandines, mais présentent des avantages marqués sur le plan digestif :

- La toxicité gastrique est presque supprimée;
- La toxicité intestinale est très diminuée par rapport à l'AINS correspondant;
- il y a accélération de la cicatrisation des ulcères surtout gastriques.

L'utilisation de nitrobutylester d'AINS paraît à ce jour une approche prometteuse, capable de prévenir les effets secondaires des AINS sur le tube digestif et également d'agir de façon curative. Cependant, on ne dispose pas encore d'essais cliniques assez larges pour que la bonne tolérance de cette forme

d'AINS soit statistiquement validée.

2 – Autres effets indésirables des AINS

2-1 – Accidents cutanés [6,68,74]

Ces accidents sont aussi directement liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par la voie de la cyclo-oxygenase et à l'augmentation de la synthèse des leucotriènes par la voie de la lipo-oxygenase. Les leucotriènes sont les médiateurs de nombreuses réactions allergiques.

2-1-1 – Accidents mineurs ou modérés

Ils apparaissent le plus souvent pendant les 3 premières semaines du traitement : éruptions de tous types, prurit, urticaire, érythème polymorphe, photosensibilisations, qu'il s'agisse de photo toxicité surtout retrouvée avec le piroxicam, les pyrazolés, et les indoliques ou de photo-allergie avec les oxicams.

2-1-2 – Accidents sévères

Tous les anti-inflammatoires et surtout les pyrazolés sont une cause d'œdème de Quincke, de syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell. Deux tiers des syndromes de Lyell ont une origine médicamenteuse et 70% d'entre eux environ seraient dus aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Leur survenue paraît multifactorielle : sensibilisation au médicament, maladie prédisposante comme une infection virale et facteur terrain (prédominance dans les groupes HLA B12 et HLA DR4)

2-1-3 – Accidents divers :

On peut citer l'érythème pigmenté fixe (pyrazolés, salicylés, oxicams, le

sulindac), l'alopecie, l'onycholyse, l'eczéma de contact avec la forme pommade, la nécrose du moyen fessier après injection intramusculaire, l'aggravation d'un psoriasis, des vascularités lymphocytaires, et aussi des lupus induits.

2-2– Effets indésirables rénaux [6, 40,52,74]

2-2-1 – 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 qui maintiennent 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 surtout sur un terrain prédisposé: sujets âgés, déshydratation, régime sans sel, prise de diurétiques, hypovolémie qui peut survenir suite à un syndrome néphrotique, à une insuffisance cardiaque ou à une cirrhose décompensée. Les lésions vasculaires rénales, la prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) peuvent aussi conduire à une IRA.

L'IRA survient dans la première semaine du traitement avec une élévation de la créatininémie, une oligoanurie et une hyperkaliémie. Le rapport sodium/potassium urinaire est alors 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 médulla rénale)

2-2-2 – Troubles hydro électrolytiques

Il peut s'agir d'une rétention hydro-sodée avec un risque de majoration d'une HTA et/ou d'une insuffisance cardiaque. On peut avoir une hyperkaliémie par un syndrome d'hyporéninisme et hypoaldostéronisme en cas d'insuffisance rénale préalable ou favorisée par les IEC. Il peut s'agir enfin d'hyponatrémies.

2-2-3 – Néphropathies interstitielles avec syndrome néphrotique

Elles surviennent après en moyenne 6 mois de traitement, avec existence d'une insuffisance rénale. L'évolution est favorable après arrêt de l'AINS.

2-2-4 – Néphropathies interstitielles sans syndrome néphrotique

Elles surviennent en début de traitement. Ce tableau associe protéinurie modérée, IRA d'intensité variable, syndrome d'hypersensibilité (fièvre, rash cutané, hyper éosinophilie) dans un cas sur deux.

2-3–Accidents neurosensoriels [52]

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.

Enfin et exceptionnellement on peut avoir une méningite aseptique sous ibuprofène notamment chez des patients atteints de lupus érythémateux disséminé.

2-4 – Accidents hématologiques [6,52,77]

2-4-1 – Anémie par hémorragie digestive

Il peut s'agir d'anémie aiguë par saignement ou d'anémie ferriprive par saignement chronique.

2-4-2 – Les cytopénies centrales

Les cytopénies 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.

2-4-3 – Cytopénies périphériques auto-immunes

Elles sont exceptionnelles. Il s'agit d'une anémie hémolytique auto-immune ou d'une thrombopénie auto-immune.

2-4-4 – Effet anti-agregant plaquettaire

Surtout marqué par l'aspirine, il entraîne un risque d'hémorragie en cas de geste invasif (biopsie percutanée, ponctions diverses) Ainsi il ne faut pas oublier d'arrêter de l'aspirine au moins 1 semaine avant un geste chirurgical ou un geste invasif.

2-5 – Accidents hépatiques [74]

Tous les AINS peuvent être responsables de perturbations biologiques hépatiques. Ces accidents ne paraissent pas liés à la dose. Il s'agit le plus souvent d'une élévation isolée des transaminases. Les hépatites avec manifestations cliniques sont rares. Le mécanisme peut être immunoallergique (souvent précoce), toxique (souvent plus tardif) ou souvent mixte.

2-6 – Accidents respiratoires [52]

Ils sont peu fréquents. Il peut s'agir d'œdèmes laryngés par hypersensibilité de type 1 ou de bronchospasmes qui sont la conséquence de la réduction de la synthèse des prostaglandines bronchodilatatrices et de l'accroissement, par la déviation métabolique, de la production des leucotriènes bronchoconstricteurs.

2-7 – Allergie aux AINS [52]

Les manifestations allergiques aux AINS peuvent être multiples: éruptions cutanées, 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.

2-8 – Le syndrome de Widal [52]

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. Ce syndrome contre-indique ultérieurement tout traitement par un AINS y compris l'aspirine.

2-9 – Accidents gynéco-obstétricaux [6,52]

En inhibant la COX-2, les AINS exercent une activité tocolytique, d'où une possible augmentation de la durée de la gestation et un ralentissement du travail. Par ce même mécanisme, ils exposent le fœtus à une fermeture prématurée du canal artériel et à une insuffisance rénale au cours du troisième trimestre de la grossesse.

Ainsi les AINS sont contre-indiqués:

- pendant les 3 premiers mois de la grossesse: risque tératogène théorique. Seuls le naproxène et l'ibuprofène ont démontré leur absence d'effet tératogène chez l'homme.
- 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 fœtus,
- pendant l'allaitement.

En outre les AINS peuvent diminuer l'efficacité des dispositifs de contraceptions intra-utérins entraînant un risque de grossesse sur stérilet.

2-10 – Accident divers : [52]

Les accidents rhumatologiques sont une rétention d'acide urique par les salicylés à faible dose, une ostéose fluorée et une ostéomalacie par l'acide niflumique. La phénylbutazone a fait apparaître des goitres et des hypothyroïdies. Les infections sont facilitées par la réduction du chimiotactisme des polynucléaires. Le syndrome de Reye sous salicylés ne se discute pas chez l'adulte.

DEUXIEME **PARTIE**

TRAVAIL **PERSONNEL**

CHAPITRE I

Cadre et objectifs de l'étude

1 - Cadre de l'étude

1-1 – Lieu de l'étude

Cette étude a été menée au service de rhumatologie P43 du CHU Ibn Rochd de Casablanca au Maroc.

1-2 – Présentation du service de rhumatologie

Le service de rhumatologie est situé au sein du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd de Casablanca. Il a été ouvert en décembre 1992. Sa capacité d'accueil est de 30 lits répartis dans 12 chambres, avec une unité pour les femmes et une autre pour les hommes. Le service comporte aussi une unité de kinésithérapie avec 6 boxes pour la rééducation.

1-3 – Infrastructures

Ce service comporte :

- Un bureau pour le médecin chef de service.
- Sept bureaux pour les médecins.
- Sept salles de consultation.
- Une salle d'attente.

- Une salle de cours.
- Une salle des archives.
- Une salle de soin.
- Une salle de biopsies.
- Une pharmacie.
- Une cuisine.
- Toilettes pour les malades.
- Toilettes pour le personnel.
-

1-4– Personnel

- Personnel médical
 - Un professeur médecin chef de service
 - Un professeur de l'enseignement supérieur
 - Trois maîtres de conférences agrégés dont deux en rhumatologie et un en rééducation.
 - Un assistant.
 - Deux spécialistes attachés au service.
 - Quatorze médecins résidents en cours de formation, repartis entre la première et la quatrième année de spécialisation en rhumatologie.
- Personnel paramédical..
 - Une secrétaire.
 - Un major.
 - 3 Infirmiers diplômés d'état.
 - 6 kinésithérapeutes.

- 10 infirmiers auxiliaires.
- 6 Agents de service.

2 – Objectifs de l'étude

2-1 – Objectif principal

- Comparer la tolérance digestive des AINS classiques par rapport aux inhibiteurs sélectifs de la COX-2

2-2 – Objectifs spécifiques

- Déterminer la prévalence des effets indésirables des AINS chez la population traitée en rhumatologie.
- Définir le profil de la population traitée par AINS en rhumatologie.
- Déterminer les facteurs de risque de la survenue d'effets indésirables digestifs

CHAPITRE II

Matériel et méthodes

1– Échantillonnage

Il s'agit d'une étude prospective menée au Service de Rhumatologie de l'Hôpital Ibn Rochd pendant une période de 3 mois durant laquelle tous les patients soumis aux AINS ont été suivis à chacune de leur consultation afin de détecter d'éventuels effets indésirables. L'étude inclut aussi les malades qui ont été hospitalisés dans le service durant ces 3 mois.

1-1 – Critère d'inclusion

Il s'agit de Tous les patients traités par AINS pour une pathologie rhumatismale et présentant un événement clinique ou biologique.

1-2 – Critères d'exclusion

- Tout événement non relatif à l'usage d'un AINS
- Patients au départ sous protecteur digestif sauf lorsqu'il ne s'agit pas d'événement digestif.

2– Collecte des données

Une autorisation préalable du médecin chef de service de rhumatologie a été obtenue pour mener l'étude. Une fiche d'enquête a été remplie pour tout patient répondant aux critères d'inclusion. Cette fiche relève toutes les informations nécessaires à l'analyse de chaque cas (voir annexe), afin d'avoir un maximum d'informations. Les dossiers médicaux des patients ont aussi été utilisés (surtout pour les malades hospitalisés).

Certains renseignements d'ordre médical nous ont été donnés par les médecins résidents, ce qui nous a été d'une très grande aide dans ce travail.

Pour nous permettre de voir un maximum de patients durant cette période, un planning de consultation régulière au service de rhumatologie P43 ainsi qu'au centre de diagnostic P28, a été préétabli pour nous. (Tableau V)

Tableau V : planning de déroulement des consultations

	Matin	Après-midi
Lundi	<ul style="list-style-type: none">• 1 consultation fait par le médecin chef au service P43.• 2 consultations au P28	<ul style="list-style-type: none">• 1 consultation au P28
Mardi	<ul style="list-style-type: none">• 2 consultations au P28	<ul style="list-style-type: none">• 8 consultations des anciens malades au P43
Jeudi	—	<ul style="list-style-type: none">• 3 consultations au P28

3 – Analyse des données

3-1 – Saisie des données et analyse statistique

Les données ont été saisies sur Excel puis traitées par le logiciel EPIINFO et ceci grâce à l'aide du Service de Santé Publique de l'UCAD.

Une analyse descriptive a été effectuée afin d'établir le profil de la population suivie dans notre étude. Nous avons analysé les variables suivantes : l'âge, le sexe, la nature des effets indésirables, le délai d'apparition, l'arrêt du médicament, le traitement correcteur anti-acide et l'évolution. Par la suite nous avons procédé à l'appréciation des facteurs de risque d'apparition d'un effet indésirable digestif sévère. Pour cela une analyse statistique a été faite entre les effets indésirables gastro-duodénaux et les facteurs de risque décrits dans la littérature : l'âge, le sexe, la durée du traitement, le tabac, les associations médicamenteuses, les antécédents et le type d'AINS.

3-2 – Calcul de la prévalence

La prévalence est le nombre total de cas nouveaux à un moment dans une population donnée.

$$\text{Prévalence} = \frac{\text{Nombre total de cas d'E.I durant une période}}{\text{Population exposée au risque durant la même période}}$$

4 - Classification de la gravité des effets indésirables médicamenteux selon l’OMS [57]

4-1 - Réaction grave : Perforation, hémorragie

Effet indésirable létal ou mettant la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.

4-2 - Réaction sévère : UGD

Effet indésirable nécessitant en plus de l’arrêt du médicament des soins supplémentaires.

4-3 - Réaction modérée ou banale : Pyrosis, gastralgie, dyspepsie, nausée

Ni grave ni sévère

Remarque : Dans notre étude, certaines gastralgies qui ont nécessité l’arrêt du traitement, ont été considérées sévères.

LIMITES DE NOTRE ETUDE

Au cours de notre étude nous avons essayé de répondre aux objectifs fixés au préalable. Nous avons rencontré de nombreuses difficultés nous empêchant de connaître la fréquence de prescription de chaque produit, ainsi que de suivre et de revoir tous les patients à la consultation de rhumatologie et ce malgré la collaboration du personnel du service.

Par ailleurs, malgré l'incitation des médecins, nous déplorons un manque de coopération de la part de certains patients, qui ont refusé de répondre à certaines questions. Par conséquent nous n'avons pas d'idée sur leur tolérance vis-à-vis des AINS.

CHAPITRE III :

Résultats

Le tableau des résultats figure en annexe 1

1– Données générales de l'enquête

1-1 – Prévalence des effets indésirables

Durant les 3 mois de l'étude nous avons pu recenser 800 patients dont 650 étaient sous AINS, parmi les patients, 123 ont répondu aux critères d'inclusion en développant 148 effets indésirables.

Tableau VII : Prévalence des effets indésirables des AINS

Nombre total de patients sous AINS	650
Nombre de patients ayant développé des E.I et répondant au critère d'inclusion	123
Nombre total des E.I développés	148
Prévalence des E.I	22,76 %
Prévalence des patients	18,92 %

Le tableau VII montre que 18,92 % des patients ont développé un effet indésirable aux AINS. La prévalence d'apparition d'effets indésirables est de 22,76%.

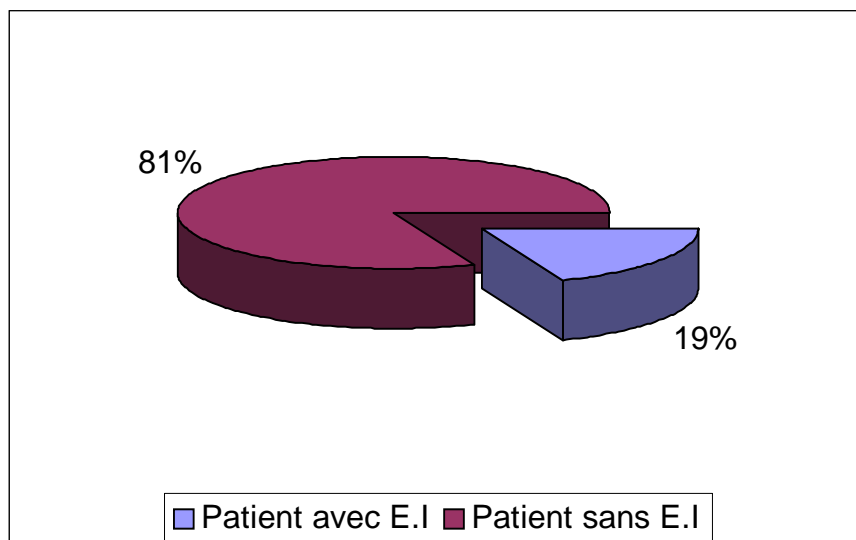


Figure 3 : Prévalence des effets indésirables des AINS

1-2 – Caractéristiques démographiques

1-2-1 – Age des patients

Tableau VIII : Répartition des effets indésirables selon l'âge

Age (ans)	< 20	21 - 40	41 - 60	> 60
Nombre de malades	6	25	43	49
Pourcentage	5 %	20 %	35 %	40 %
Age moyen	52,20 ans			

Dans notre série, les patients âgés de plus de 60 ans sont les plus concernés. Ils représentent 40 % de la population développant des effets indésirables. L'âge moyen est de 52,20 ans avec des âges extrêmes de 16 et 82 ans.

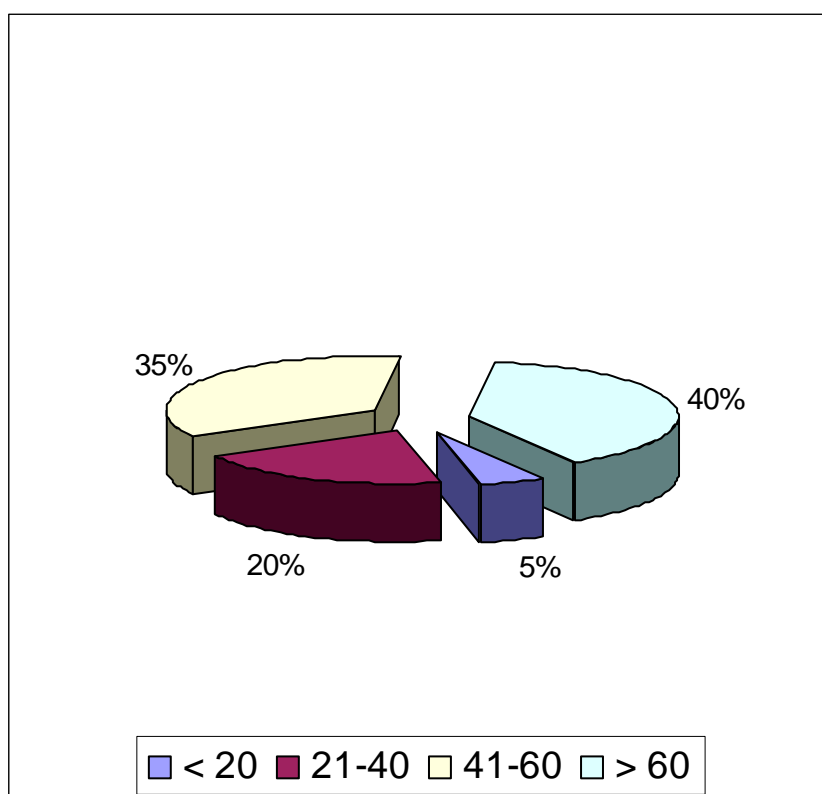


Figure 4 : Répartition des effets indésirables selon l'âge

1-2-2– Sexe des patients

Tableau IX: Incidences des effets indésirables selon le sexe

	FEMMES	HOMMES
Nombre	92	31
Pourcentage	74,8 %	25,20 %
Sexe- ratio	0,33	

Les femmes ont été beaucoup plus concernées par les effets indésirables des AINS, avec 74,80 % contre seulement 25,20 % pour les hommes.

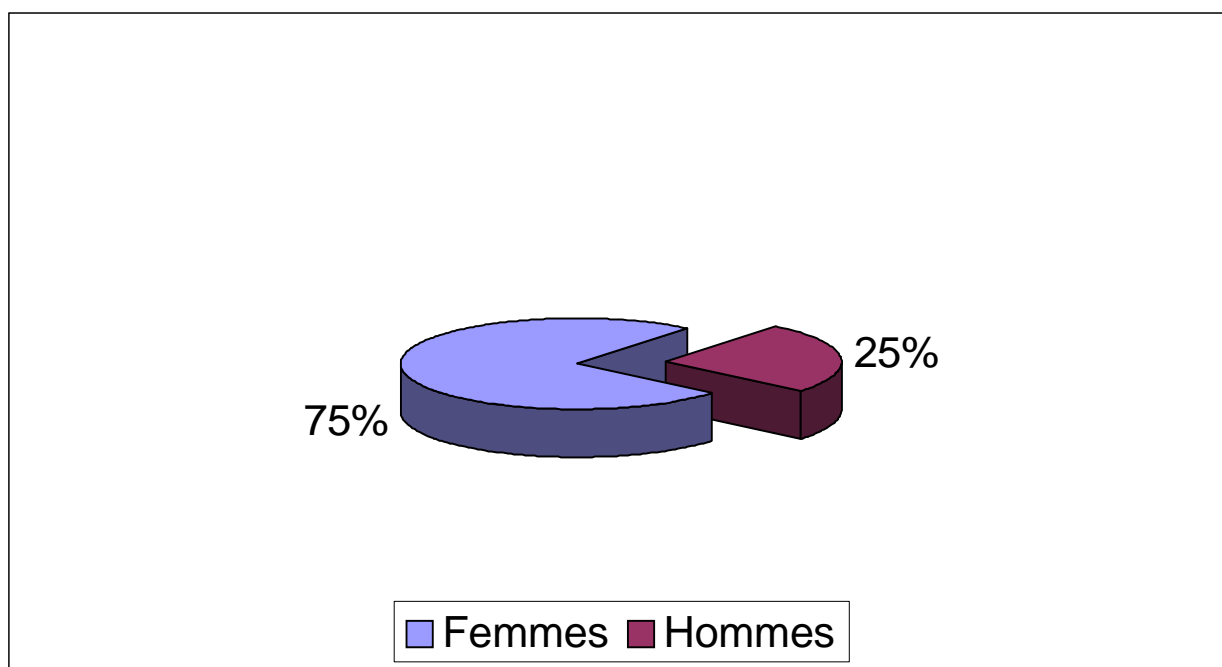


Figure 5 : Répartition des effets indésirables selon le sexe des patients

1-3 - Nature des effets indésirables

Tableau X : Répartition des effets indésirables selon leur nature.

Atteintes	Nombre	Pourcentage %
Digestives	129	87,16
Cutanées	12	8,1
Neurosensorielles	6	4,05
Hépatiques	1	0,67
TOTAL	148	100

Les atteintes digestives avec 87,16 % des cas, représentent l'effet indésirable le plus fréquent des AINS, suivies par les atteintes cutanées (12 cas) soit 8,1 %, puis les atteintes neurosensorielles (vertiges, céphalées, insomnies) qui ont représenté 6 cas.

Nous avons noté un seul cas d'hépatite.

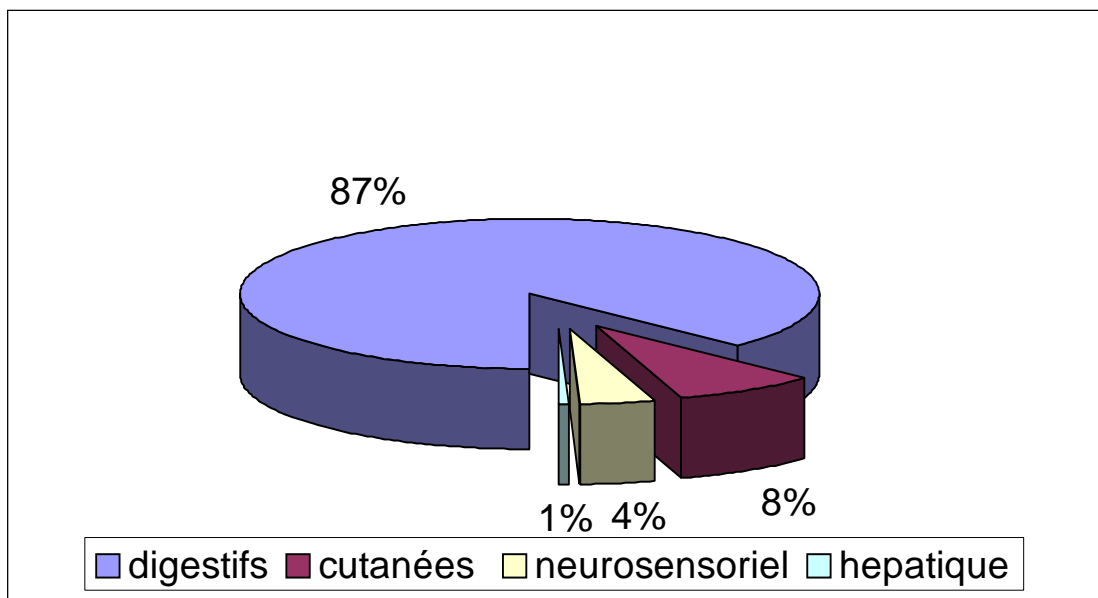


Figure 6 : Répartition des effets indésirables selon leur nature

1 - 4 – AINS responsables

Tableau XI : Nature des effets secondaires selon l'AINS utilisé

Molécule	Nombre de cas	Nature de l'effet indésirable	Pourcentage %
Piroxicam	40	Digestif : 41 Cutané : 5	31,08
Indométacine	25	Digestif : 26 Cutané : 2 Neurosoriel : 2	20,27
Diclofenac	19	Digestif : 21 Cutané : 2 Neurosoriel : 1	16,2
Tenoxicam	13	Digestif : 16 Cutané : 1	11,48
Ketoprofene	12	Digestif : 12 Cutané : 1 Neurosoriel : 1	9,45
Meloxicam	8	Digestif : 8 Neurosoriel : 1 Hépatique : 1	6,75
Celecoxib	4	Digestif : 3 Cutané : 1 Neurosoriel : 1	3,37
Rofecoxib	2	Digestif : 2	1,35

Remarque : Les AINS ont été classés selon l'ordre de fréquence d'apparition des effets indésirables.

Le Piroxicam est l'AINS le plus incriminé dans la survenue des effets indésirables avec un pourcentage de 31,08 % suivi de l'indométacine avec 20,27 % des cas, du Diclofenac 16,20 %, du Tenoxicam 11,48 %, du Ketoprofène avec 9,45 %, du Meloxicam 6,75 %, du Celecoxib 3,37 % et enfin des deux AINS sélectifs qui sont le Celecoxib et le Rofecoxib avec respectivement 3,37 % et 1,3 %.

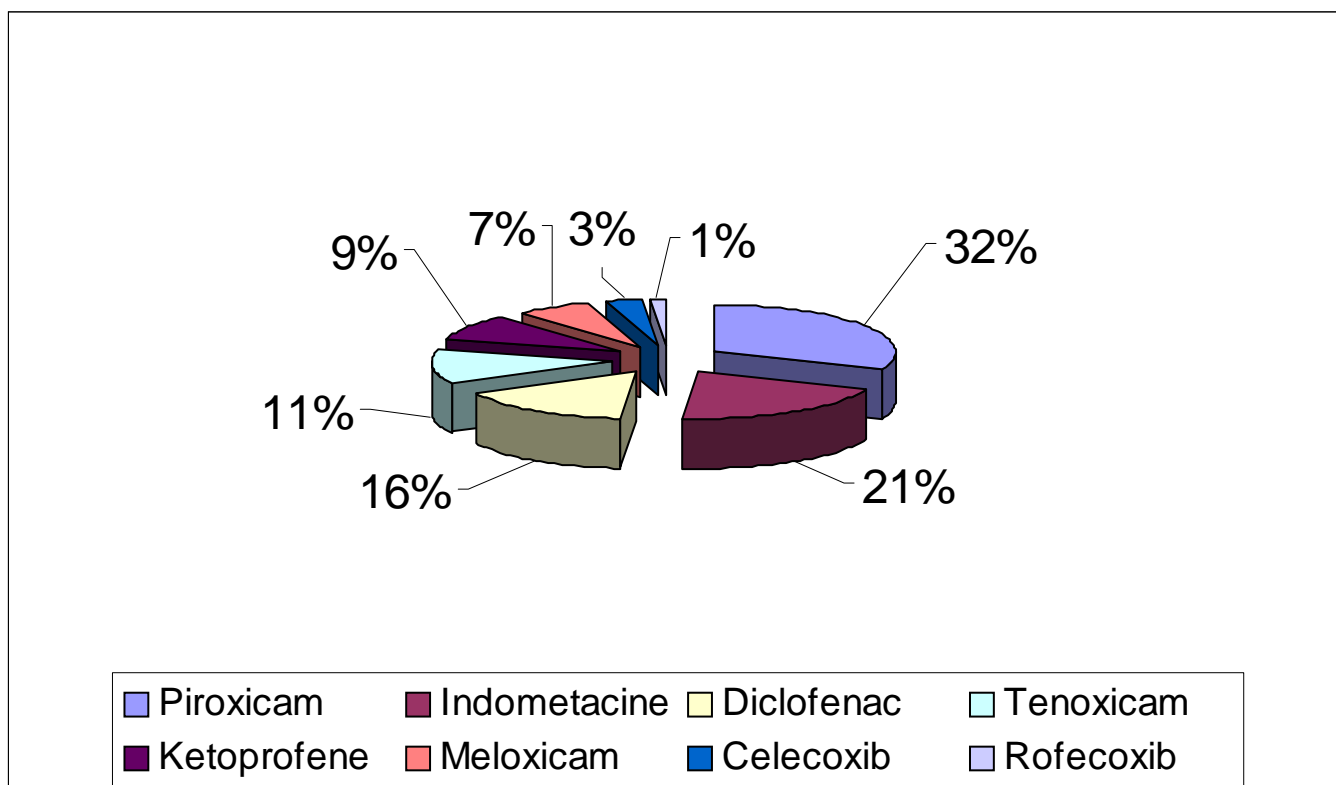


Figure 7 : Répartition des effets indésirables selon l'AINS utilisé

1-5 – Classe d’AINS utilisé

Tableau XII : Répartition de la population étudiée selon le type d’AINS

	AINS classiques	AINS sélectifs
Prescription dans la population générale	570	80
Pourcentage (%)	87,7	12,3

Nous avons noté que 87,7 % de la population générale ont été traité par des AINS classiques, alors que seulement 12.3 % ont reçu des inhibiteurs sélectifs de la COX –2. Cela est certainement dû au prix très élevé de ces médicaments par rapport aux AINS classiques, et au niveau socio-économique généralement bas de la population traitée.

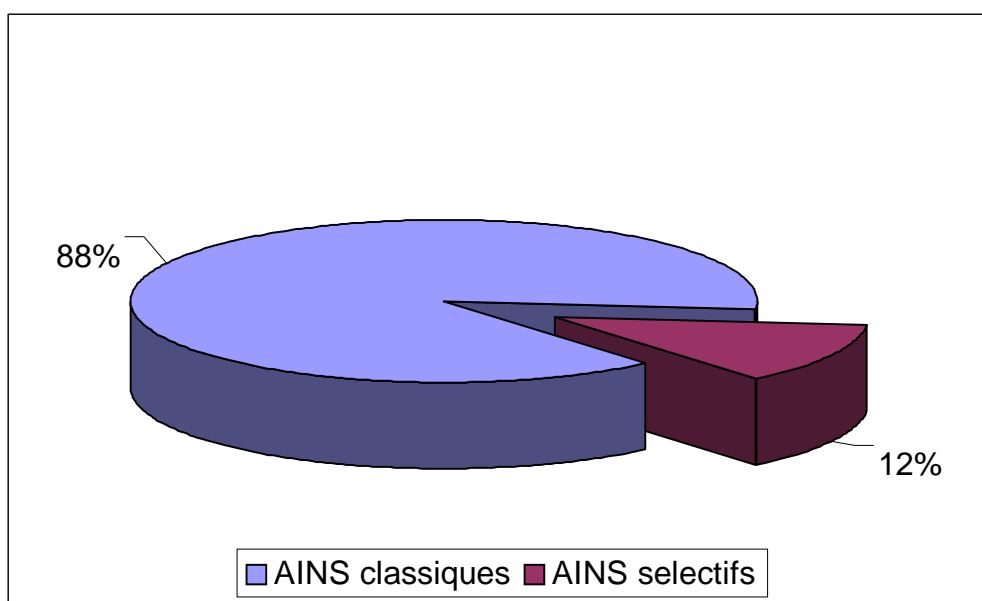


Figure 8 : Répartition de la population surveillée selon la classe d’AINS

1-6 – Délai d'apparition des effets indésirables des AINS

Tableau XIII: Délai de survenue des effets indésirables par rapport au début de traitement

Délai	Nombre de cas	Pourcentage %
< 1 semaine	15	12,2
1 – 3 semaines	75	60,10
> 3 semaines	33	26,8

Parmi les 123 patients présentant des effets indésirables sous AINS :

- 75 patients soit 60,1 % ont un délai d'apparition compris entre 1 et 3 semaines
- 33 patients soit 26,8 % présentent un délai d'apparition supérieure à 3 semaines
- 15 patients soit 12,2 % présentent des effets indésirables au cours de la première semaine de traitement.

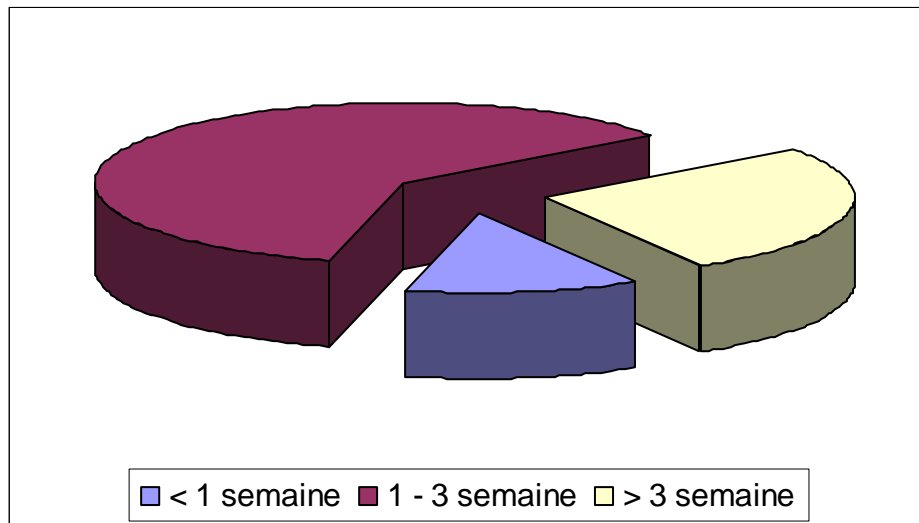


Figure 9 : Répartition des effets indésirables selon le délai d'apparition

1-7– Arrêt et poursuite du traitement

Tableau XIV : Répartition des patients selon la poursuite ou l'arrêt du traitement

	Arrêt du traitement	Poursuite du traitement
Nombre	26	97
Pourcentage (%)	21,13	78,86

Ce tableau montre que 78,8 % des patients ont continué à prendre leur AINS malgré la survenue d'effets indésirables, et que dans 21,2 % des cas l'arrêt du traitement par AINS s'est avéré nécessaire.

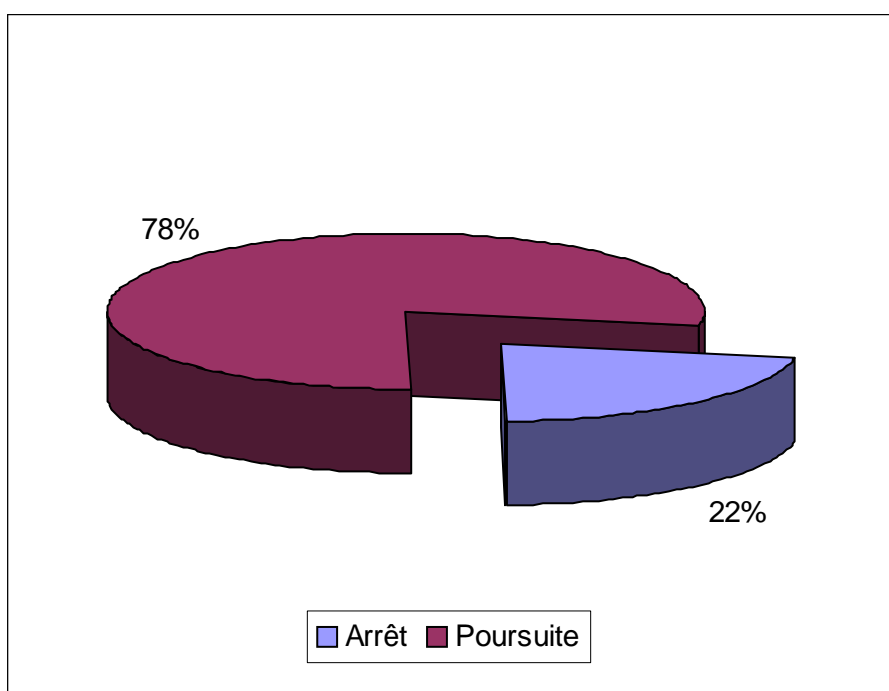


Figure 10 : Répartition des effets indésirables selon la poursuite ou l'arrêt du Traitement.

1-8 – Traitement correcteur

Tableau XV : Répartition des patients selon le type de traitement correcteur

	Abstention	Topiques gastriques	Anti-H2	Inhibiteurs de la pompe à proton
Nombre de cas	26	24	41	32
Pourcentage (%)	21	20	33	26

Dans notre étude 33 % des patients ont reçu un traitement correcteur à base d'anti-H2 (cimetidine, ranitidine, ...) 26% des patients ont bénéficié d'IPP (omeprazol, lansoprazol...) et 20 % de topiques (hydroxyde d'aluminium et de magnésium). Par contre 21 % des malades n'ont pas utilisé de traitement anti-acide.

Les IPP restent hors d'accès pour la plus part des malades du fait de leur prix qui est souvent trop onéreux.

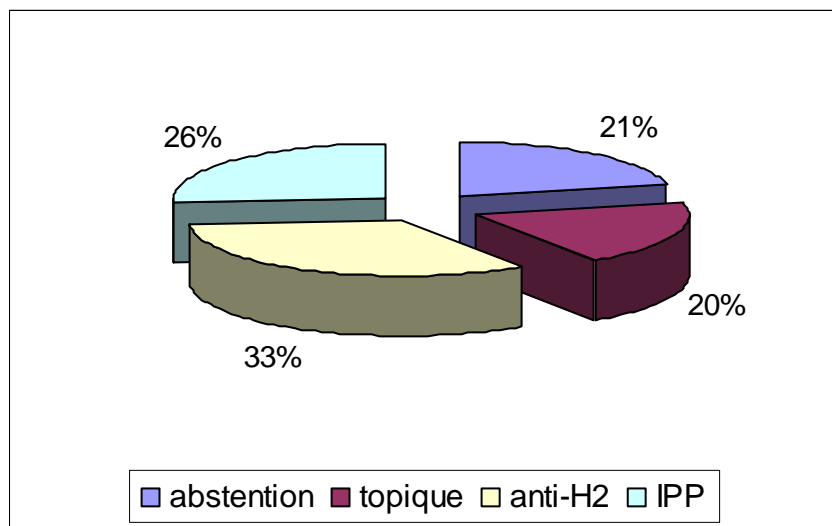


Figure 11 : Répartition des patients selon le type de traitement correcteur

1-9 – Évolution

Tableau XVI : Evolution des effets indésirables des AINS.

Evolution	Nombre de cas	Pourcentage %
Guérison	66	53,6
État stationnaire	36	29,3
Séquelles	0	0
Décès	0	0
Inconnu	21	17

L'évolution s'est faite vers la guérison dans la majorité des cas (66 cas sur 123) soit environ 53,6 % des cas ; 35 cas sont restés stationnaires, soit 29,3%.

Durant cette étude nous avons aussi enregistré 21 cas où l'évolution n'a pas été connue.

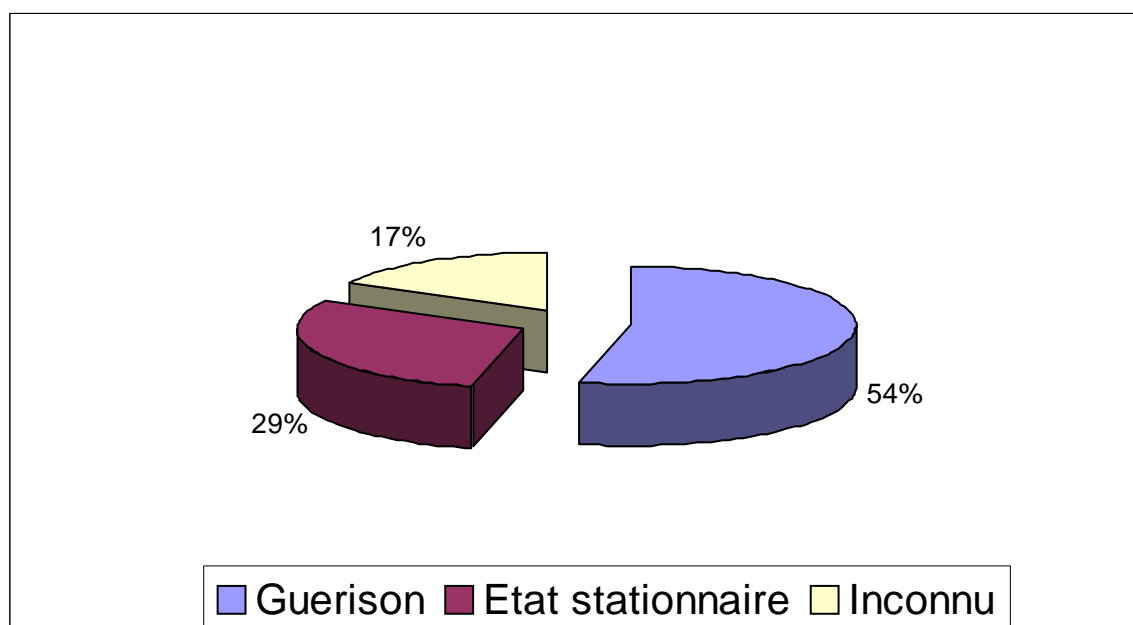


Figure 12 : Répartition des patients selon l'évolution de l'effet indésirable

1-10 – Classification des effets indésirables digestifs selon le degré de gravité

Tableau XVII : Répartition des effets indésirables selon le degré de gravité et en fonction de la classe d’AINS utilisée.

	Effets indésirables digestifs banaux		Effets indésirables digestifs sévères		E. I. D. graves
	nombre	%	nombre	%	
AINS classiques	101	101 / 570 17,7 %	23	23 / 570 4 %	—
AINS sélectifs	5	5 / 80 6,25 %	0	0	
Total AINS	106	106/650 16,3 %	23	23/650 3,5 %	

Dans notre étude les effets indésirables digestifs banaux ont représenté la majorité des cas en concernant 17,7 % des patients soumis aux AINS classiques contre 6,25 % sous AINS inhibiteurs de la COX –2. Les effets secondaires gastriques sévères viennent au second rang avec 4 % des patients sous AINS classiques, et 0 % sous AINS anti-COX 2. Les AINS, quelle que soit leur classe, n’ont pas été impliqués dans la survenue d’effets indésirables digestifs graves.

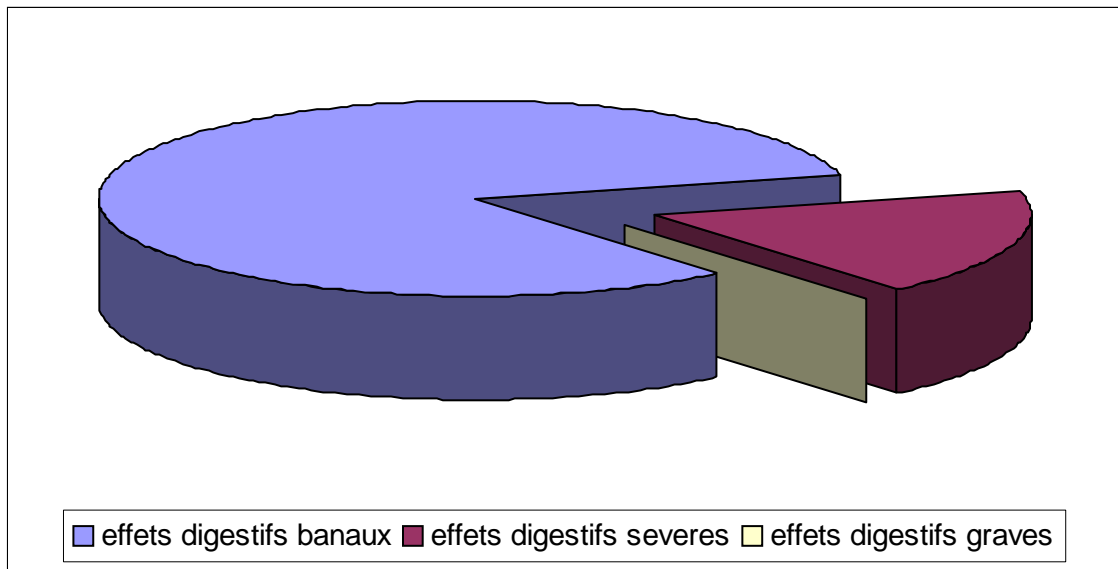


Figure 13 : Répartition des effets indésirables digestifs selon le degré de gravité.

2 - Types d'effets indésirables observés

2-1 – Atteintes digestives

Tableau XVIII : Répartition des patients selon le type des effets indésirables digestifs et en fonction de la classe d'AINS utilisée.

Type d'atteintes	AINS classiques		AINS sélectifs		Total AINS	
	Nombre de cas	Prévalence %	Nombre de cas	Prévalence %	Nombre de cas	Prévalence %
Gastralgie	59	59 / 570 10,35 %	2	2 / 80 2,5 %	61	61 / 650 9,4 %
Pyrosis	29	29 / 570 5,1 %	2	2 / 80 2,5 %	31	31 / 650 4,8 %
Dyspepsie	22	22 / 570 3,85 %	1	1 / 80 1,25 %	23	23 / 650 3,53 %
Nausée	11	11 / 570 1,9 %	0	0	11	11 / 650 1,7 %
U G D	3	3 / 570 0,52 %	0	0	3	2 / 650 0,46 %
TOTAL	124	124 / 570 21,75 %	5	5 / 80 6,25 %	129	129 / 650 19,8 %

Les atteintes digestives occupent la première place avec 129 cas parmi les 148 effets secondaires enregistrés, soit un pourcentage de 87,16 %. Cela explique l'intérêt que nous leur avons porté.

Leur prévalence est de 19,8 % dans l'ensemble de la population qui a été suivie, avec :

- 61 gastralgies, soit : 9,4 %
- 31 pyrosis : 4,8 %
- 23 dyspepsies : 3,53 %
- 11 nausées 1,7 %
- 3 ulcères gastro-duodénaux : 0,46 %

L'évolution a été souvent favorable surtout après l'administration d'un traitement correcteur anti-acide.

Parmi ces 129 effets indésirables digestifs, 124 cas soit une prévalence de 21,75 % ont été imputés aux AINS classiques, contre seulement 5 cas (6,25 %) aux AINS sélectifs inhibant sélectivement la COX – 2.

2-2 – Atteintes cutanées

Tableau XIX : Répartition des patients selon le type d'atteinte cutanée et en fonction de la classe d'AINS utilisée.

	AINS classiques		AINS sélectifs		Total AINS	
	Nombre de cas	Prévalence %	Nombre de cas	Prévalence %	Nombre de cas	Prévalence %
Prurit	7	1,22	-	-	7	1,07
Eruption cutanée	4	0,7	1	1,25	5	0,77
TOTAL	11	1,92	1	1,25	12	1,85

Les atteintes cutanées occupent la deuxième place des effets indésirables des AINS avec 12 cas soit 8 % de l'ensemble des effets secondaires colligés, et une prévalence de 1,85 % dans l'ensemble de la population étudiée.

Parmi ces 12 cas d'atteintes cutanées, 11 ont été observés sous AINS classique soit 1,92 % de la population générale, contre 1 cas observé sous AINS sélectif. Dans tous les cas, l'évolution a été spontanément favorable en quelques jours après arrêt de l'AINS.

2-3 – Atteintes neurosensorielles

Tableau XX : Répartition des patients selon le type d'effets neurosensoriels et en fonction de la classe d'AINS utilisée.

	AINS classique		AINS sélectifs		AINS	
	Nombre de cas	Prévalence %	Nombre de cas	Prévalence %	Nombre de cas	Prévalence %
Vertiges	3	0,52	0	-	3	0,46
Céphalée	2	0,35	0	-	2	0,3
Insomnie	0	-	1	1,25	1	0,15
TOTAL	5	0,87	1	1,25	6	0,9

Les atteintes neurosensorielles concernent essentiellement 6 cas soit une prévalence de 0,9 % de l'ensemble de la population étudiée. Elles constituent 4 % des effets indésirables des AINS.

L'évolution a été spontanément favorable après quelques jours de l'arrêt de l'AINS.

CHAPITRE IV :

Discussion

1 – Etude analytique

1-1– Accidents digestifs

Dans notre étude, nous avons colligé 129 événements digestifs chez 115 patients sur 650 ayants été traités par AINS, ce qui donne une prévalence d'apparition des effets indésirables digestifs liés à la prise des AINS de 17,7%. Ce chiffre concorde avec les données de la littérature selon lesquelles 10 à 40% des prescriptions se compliquent d'effets indésirables digestifs [38]

La plupart des effets indésirables digestifs qui se sont produits durant notre étude étaient modérés ou sévères. Ces accidents n'ont pas été étayés par un examen endoscopique ce qui nous a posé quelques problèmes pour l'analyse de nos résultats, d'autant plus qu'il n'y a pas de corrélation clinico-endoscopique et donc pas de parallélisme entre la sévérité et le type des symptômes d'une part, et la nature des lésions digestives associées d'autre part.

Néanmoins parmi les 650 patients sous AINS, 23 soit 3,53% ont dû arrêter leur traitement AINS classique avec le recours à un traitement anti-ulcéreux ce qui témoigne de la sévérité des effets indésirables digestifs. Ce taux de « 3,53% » se rapproche mais reste inférieur aux taux retrouvés dans la littérature (5 à 10%) [38] Cela peut s'expliquer par la difficulté de voir tous les patients aux consultations de rhumatologie.

Nous avons comparé la prévalence des effets indésirables digestifs observés avec les AINS classiques par rapport à ceux observés avec les AINS sélectifs.

Il est intéressant de remarquer que les troubles digestifs dans les formes modérées sont moins fréquents avec les anti-COX-2 qu'avec l'AINS classique [4,29] Cela se vérifie dans notre étude puisque nous avons une prévalence d'accidents digestifs modérés de 17,7 pour 100 patients traités par les AINS classiques contre 6,25 % avec les anti-COX-2.

Pour les formes sévères, le taux que nous avons retrouvé est de 4% pour les AINS classiques contre 0 % pour les AINS sélectifs, alors que nous n'avons observé aucun cas pour les effets indésirables digestifs graves.

Ces résultats correspondent bien aux données de la littérature qui indiquent une meilleure tolérance digestive pour les AINS sélectifs même si dans ce travail nous n'avons pas colligé des effets graves; les deux plus importantes études menées à ce sujet sont :

- L'étude *VIGOR* (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*) montrant une incidence d'ulcères symptomatiques et de complications digestives graves de 4,5 pour 100 patients-année dans le groupe Naproxene contre 2,1 dans le groupe Rofecoxib, soit une réduction du risque de 54 % [12,42,72]
- L'étude *CLASS* (*Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*) où le Celecoxib a été comparé au Diclofenac et à l'Ibuprofene, avec aussi une diminution du taux d'effets indésirables digestifs graves : 2,1 % dans le groupe Celecoxib contre 3,6 % dans le groupe AINS classiques [9,49,65,66]

Notre étude s'est limitée surtout à l'observation. Elle ne nous permet pas de tirer des conclusions objectives. De plus la détection des lésions aiguës ou chroniques peut être particulièrement difficile car elles sont asymptomatiques dans 40 à 90% des cas. Ces pourcentages varieraient de 30 à 83% en cas de lésions ulcérées.

Le caractère asymptomatique de ces lésions s'expliquerait par l'effet antalgique des AINS et serait, au moins dans certaines études, plus fréquemment retrouvé chez les sujets âgés. De plus, des symptômes peuvent être en rapport avec des lésions infra endoscopiques [47]

1-2– Accidents cutanés

Ils viennent au second rang. La fourchette va de 2à 32% des sujets traités, avec en moyenne 1 à 2%. Tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens exposent à ce risque, mais certains plus que d'autres. Une étude ancienne rattachait 48% des accidents cutanés aux pyrazolés, 16% aux salicylés, et 30% aux autres anti-inflammatoires. Ces accidents sont dus, selon leur type, à une accumulation de leucotriènes, à des réactions d'hypersensibilité ou à une photosensibilisation [38]

Dans notre étude les manifestations cutaneo-muqueuses occupent aussi le 2ème rang, concernant un prurit cutané isolé (7 cas) et des éruptions cutanées (boutons rougeurs érythèmes) avec 5 cas. La prévalence de ces manifestations est de 1,82% des sujets traités, ce qui concorde avec les données de la littérature.

Il faut signaler que les AINS sélectifs n'ont été impliqué que dans un seul cas ; il s'agit d'une éruption cutanée observée sous CELEBREX à la dose de 200mg/jr chez une femme de 63 ans.

Toutes ces manifestations ont totalement et spontanément régressé après l'arrêt de l'AINS dans un délai de quelques jours.

1-3– Accidents neuropsychiques et sensoriels

Dans la littérature, ces accidents se situent au troisième rang et se voient surtout avec les indoliques. [38]

Dans notre étude, les manifestations neurologiques occupent aussi le troisième rang, concernant essentiellement 6 cas (3 cas de céphalée, 2 cas de vertige et 1 cas d'insomnie)

soit une prévalence de 0,92 %.

L'appréciation d'un lien de causalité entre la prise d'un AINS et la survenue de troubles neurosensoriels s'avère difficile. Cependant ces manifestations sont décrites dans la littérature. De plus, COX-2 est exprimée physiologiquement dans divers organes, dont le cerveau et la macula densa [28,74]

On pourrait alors supposer que les AINS sélectifs de la COX-2 comporteraient des risques propres. On a effectivement imputé des manifestations neurologiques aux anti- COX-2 (céphalées, vertiges, insomnies....) [4]

Au cours de cette étude, nous avons observé deux cas de vertige survenus l'un chez un homme de 60 ans sous indométacine et l'autre chez un homme de 44 ans sous Meloxicam. Nous avons également colligé 3 cas de céphalée.

Pour les AINS sélectifs nous n'avons observé qu'un seul cas avec une insomnie chez une patiente de 39 ans sous CELEBREX 400 mg/jr.

Ces symptômes ont disparu spontanément quelques jours après l'arrêt de l'AINS.

1-4– Accidents rénaux

C'est un risque commun. Le problème se pose essentiellement sur des terrains à risque, comme cela a été décrit dans la première partie de ce travail: âge supérieur à 55 ans, bas débit rénal par hypovolémie (régime désodé, diurétiques, insuffisance cardiaque, cirrhose, choc, hémorragie), atteinte rénale préexistante (néphropathie chronique, diabète) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont la cause d'environ 3% des insuffisances rénales aiguës et de 15% des insuffisances rénales aiguës médicamenteuses. Dans la majorité des cas, elles se limitent à une élévation de la créatininémie. Parfois s'installe une oligoanurie isolée qui régresse après arrêt du traitement. La fréquence des décès est de l'ordre de 5% [38]

Notons que dans notre étude nous n'avons pas observé d'atteintes rénales.

1-5– Accidents hépatiques

On connaît quelques dizaines d'hépatites à traduction clinique, le cas de la Clométacine, maintenant retirée, mis à part. Ces accidents ne paraissent pas liés à la dose. Il s'agit le plus souvent d'une élévation isolée des transaminases, parfois d'hépatites symptomatiques mixtes surtout ou, rarement, cytolytiques pures. Elles régressent habituellement après arrêt de l'anti-inflammatoire mais on connaît des formes fulminantes mortelles [38]

Dans notre étude nous avons noté un seul cas d'hépatite chez une jeune patiente de 17 ans hospitalisée et qui avait reçu du Meloxicam, ce cas a été confirmé par une analyse biologique qui a montré un taux de transaminases de 3 N (3 fois supérieur à la normale)

D'après les médecins traitants il s'agirait d'une réaction d'hypersensibilité au produit ce qui peut arriver avec n'importe quel médicament. Ainsi il ne faut pas tirer des conclusions trop rapides quant à la survenue d'effets secondaires hépatiques sous Meloxicam.

2 – Détection des facteurs de risques de survenue d'effets indésirables digestifs

Tableau XXI : Détermination des facteurs de risques de survenue des atteintes digestives

	E.I digestifs	Pas d'E.I digestifs	Signification
<u>Type d'AINS</u>			
AINS classiques :	110	461	Khi² = 7,97 P < 0,01 S
AINS sélectifs :	5	74	
<u>Age</u>			
≥ 60 ans :	46	129	Khi² = 12,14 P<0,01 S
< 60 ans :	69	406	
<u>Sexe</u>			
Féminin :	86	305	Khi² =12,47 P<0,01 S
Masculin :	29	230	
<u>Délai d'apparition</u>			
> 3 semaines :	33	82	Khi²= 11,62 P<0,01 S
≤ 3 semaines :	82	453	
<u>Tabac</u>			
Oui :	8	20	Khi² = 2,38 P= 0,12 >0,05 Pas S
Non :	107	515	

<u>Association aux glucocorticoïdes</u>			
Oui :	18	44	Khi² =6.05
Non :	97	491	P<0,05
			S
<u>Antécédents digestifs</u>			
Oui :	25	59	Khi² = 9,65
Non :	90	476	P<0,01
			S

S = significatif

L'analyse de nos résultats nous a permis de constater que la majorité des effets indésirables étaient d'ordre digestif.

Ainsi nous avons procédé à la détermination des facteurs de risques de survenue de ces effets, statistiquement significatifs en utilisant les tests du **Khi²** disponibles sur le logiciel **EPIINFO**.

2-1- Nature de l'AINS

Dans notre étude, ainsi que dans la littérature, les AINS classiques ont été décrits pour leurs effets indésirables sur le tube digestif. Il est estimé que 15 à 40% des patients sous traitement prolongé par les AINS auront un effet indésirable digestif majeur (UGD), devant faire arrêter leur prescription dans plus de 10 % des cas et que 1 à 2% d'entre eux auront une complication de type hémorragie ou perforation digestive [72]

Cependant, ces AINS ne semblent pas avoir tous le même risque. Dans le cadre de notre étude, le Piroxicam s'est avéré être le produit le plus dangereux, suivi de l'Indométacine, du Naproxène. Ensuite vient le Diclofénac, puis le Tenoxicam, puis le Ketoprofène et enfin le Méloxicam. L'interprétation de ces données doit tenir compte du fait que le Piroxicam représente l'AINS le plus prescrit.

Dans les années 90, différentes études ont été menées partout dans le monde (Australie, Canada, Espagne, Italie, Nouvelle-Zélande, Royaume-Uni, États-Unis) prouvant que le type d'AINS est un facteur de risque d'hémorragies et de perforations [43]. En 2000 Diaz et Rodriguez ont présenté une méta-analyse basée sur ces études. Les résultats sont les suivants : le Piroxicam est le moins toléré suivi du Ketoprofène, de l'Indométacine, ensuite du Naproxène, puis à un moindre degré le Diclofénac, le Sulindac, et enfin l'Ibuprofène, le mieux toléré des AINS [36].

Le Piroxicam est apparu aussi dans les études cas témoins de Laporte ou de Kauffman comme l'AINS associé aux risques relatifs d'hémorragie le plus élevé.

Henry et coll. ont noté qu'il existe une relation significative entre le risque relative d'accidents et la demi-vie du médicament. On peut simplement noter que le Piroxicam est l'anti-inflammatoire qui a la demi-vie la plus longue. Tout cela ne doit pas faire oublier la variabilité interindividuelle et même intra-individuelle de réponse et surtout de la tolérance aux AINS, ce qui rend tout à fait relative l'utilité d'un classement des AINS en fonction de

leur toxicité. [76]

Pour les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'efficacité est identique à celle des AINS classiques. Mais ils présentent une incidence d'ulcères gastro-duodénaux bien inférieur dans des études à court et à moyen terme, et ont donc une meilleure sécurité digestive. En effet, les études animales publiées montrent clairement que les inhibiteurs spécifiques de la COX-2 n'induisent pas de lésions digestives à des doses nettement supérieures aux doses anti-inflammatoires.

2-2– L'âge et le sexe

Dans notre étude la femme âgée de plus de 60 ans est plus sujette aux accidents digestifs après prise d'AINS. Cela peut s'expliquer par le fait que la population en rhumatologie est à prédominance féminine.

Une confrontation avec les données bibliographiques nous a permis les constatations suivantes :

-En ce qui concerne l'âge, nos résultats font ressortir l'âge supérieur à 60 ans comme étant un facteur de risque de toxicité digestive aux AINS. En effet dans l'étude de Henry [35] l'odds ratio ajusté pour le risque d'accidents digestifs sévères passe de 2 chez les patients âgés de 59 ans ou moins à 3 pour les patients d'âge compris entre 60 et 79 ans et à 4,2 pour les patients âgés de plus de 80 ans.

Il ne semble pas que ce soit l'âge en soi qui constitue le facteur de risque mais les multiples problèmes liés à l'âge qui constituent les véritables facteurs de risque et qui font toute la gravité des accidents digestifs chez les sujets âgés.

La polymédication (diurétiques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion en particulier), la fréquence de l'insuffisance rénale qu'elle soit fonctionnelle ou organique, de la polypathologie et de la gravité des affections associées, le caractère souvent

asymptomatique des ulcères, les difficultés de compréhension de certains patients, font qu'indépendamment de l'âge lui-même, la prescription des AINS dans ce groupe de population constitue un risque particulier [76]

- Pour le sexe, il est communément admis que l'ulcère est une affection particulièrement masculine. Mais au cours des dernières années, les taux de décès par ulcère ont augmenté de façon abrupte chez la femme âgée.

La raison de la différence entre les deux sexes reste obscure. L'éventualité envisagée est une influence environnementale défavorable concernant spécialement la femme. [43]

Le risque lié à la consommation d'AINS ne semble pas différer de façon significative entre l'homme et la femme. Mais en fonction de l'accroissement de l'âge, les femmes sont nettement plus consommatrices d'AINS. Cela est d'autant plus vrai dans le cas de la plupart des pays en voie de développement comme le Maroc ou le Sénégal, où souvent la femme ménopausée n'est pas prise en charge par traitement hormonal. Elle est, de ce fait, plus prédisposée aux maladies rhumatismales, ce qui expliquerait une plus importante consommation d'AINS chez la femme, et donc une augmentation du risque de survenue d'effets indésirables digestifs.

2-3 – Délai d'apparition de l'effet indésirable

Dans notre série, un traitement par AINS supérieur à 3 semaines est un facteur de risque de survenue d'effets indésirables digestifs. La durée du traitement, favorise l'apparition d'ulcère ou de complication d'ulcère. Dans la littérature aussi, la durée de traitement est considérée comme facteur de risque

On sait maintenant que le risque d'apparition d'un ulcère sous AINS est maximal en début de traitement (37 à 50 % au cours du premier mois). Puis il diminue les mois suivants. Cela s'explique par un phénomène d'adaptation de la muqueuse digestive avec le temps [24]

Il faut signaler aussi que le risque cumulé des traitements au long cours est supérieur à celui des traitements de courte durée [72] Cela s'explique par le fait qu'il s'agit d'un phénomène dose-dépendant. En effet la plupart des auteurs retrouvent l'existence d'une relation significative entre le rapport de la posologie prescrite sur celle recommandée et le risque relatif d'accident. Cela ressort clairement du travail de Griffin et collaborateurs qui observent un risque relatif de 2,8 pour une posologie moitié moins importante que celle recommandée et de 8 pour une posologie trois fois supérieure à celle recommandée. [33,76] On peut aussi se demander si l'apparition précoce des accidents chez certains patients n'est pas tout simplement l'expression d'un terrain prédisposé : maladie ulcéreuse méconnue, ulcère asymptomatique préexistant dont on connaît la grande fréquence chez les patients présentant une infection à *Helicobacter*.

L'influence de la durée du traitement sur le risque relatif d'accident n'est pas toujours observée. Ainsi dans une étude rapportée par Silverstein aux États-Unis, l'incidence des complications sévères reste stable en fonction du temps durant la première année de traitement .[76]

2-4 – Antécédents digestifs

Tous les antécédents digestifs (UGD, hémorragie, gastralgie...) sont des facteurs de risque importants qui influent sur le risque de survenue d'une intolérance gastro-intestinale liée à la prise d'AINS.

Cela a d'ailleurs été confirmé par des publications qui indiquent que l'existence d'antécédents digestifs hauts est un facteur de risque classique. Ainsi la notion de maladie ulcéreuse est une contre-indication formelle de la prescription des AINS [76] Aussi il a été prouvé que le risque de récurrences ulcéreuses ou de complications liées à l'ulcère est augmenté chez ce type de malades [24] Cependant certains auteurs ont signalé que l'emploi d'AINS chez une population exposée tels que les ulcéreux, accroît le risque de la même manière et dans la même proportion que chez les patients non ulcéreux [43]

Parmi ces antécédents digestifs, l'existence d'une infection à *H. pylori* est le facteur de risque le plus controversé. Une méta-analyse a conclu que l'infection à *H. pylori* et les AINS multiplient le risque d'hémorragie digestive par 1,8 et 4,8 respectivement et par 6,1 s'ils sont associés.

Des études récentes suggèrent que l'infection à *H. pylori* aggrave le risque d'ulcère duodénal chez les malades sous AINS mais non celui de l'ulcère gastrique [70]

2-5 – Associations aux glucocorticoïdes

Il ressort de notre travail que l'association des AINS aux glucocorticoïdes est un facteur de risque d'effets indésirables digestifs.

Dans la littérature, les glucocorticoïdes ont longtemps été tenus pour responsables d'ulcères gastriques et duodénaux [40] A forte dose, les dérivés cortisoniques inhibent la

phospholipase A2 et pourraient de ce fait diminuer la production des prostaglandines endogènes. En fait, dès les années 60, il est apparu que c'est la gravité de la maladie qui est responsable des ulcères et non pas les glucocorticoïdes administrés en monothérapie. Trois grandes études dont deux méta-analyses ont conduit à innocenter les glucocorticoïdes malgré leurs biais méthodologiques (absence de recherche endoscopique systématique des ulcères, définition variable, manque d'informations sur la posologie des glucocorticoïdes) En fait, c'est l'association glucocorticoïdes / AINS qui augmente le risque d'ulcère ou de complication d'ulcère. La durée du traitement cortisonique et sa posologie ne semblent jouer aucun rôle. L'administration de glucocorticoïdes pendant plus de 90 jours, associée à des AINS multiplie le risque d'ulcère par 5,7 alors que le risque relatif sans AINS n'est que de 1,2.

L'administration de plus de 10 mg de prédnisone associée à un AINS multiple le risque d'ulcère par 7,4 alors que le risque relatif en absence d'AINS n'est que de 0,9.

De plus les corticoïdes ralentissent la cicatrisation des ulcères. Ils sont un facteur de risque supplémentaire de complications et un facteur de gravité car ils peuvent masquer les signes de perforation. Par comparaison aux seuls AINS, l'association à des corticoïdes multiplie par 2 le risque digestif et par 3 le risque d'hospitalisation. En ce qui concerne les hémorragies, les glucocorticoïdes multiplient le risque des AINS par 10,6 et celui de décès imputables à une complication digestive par 2,2. [24]

Malgré le danger qu'elle représente, une telle association est dans certaines situations inévitables. C'est le cas notamment lors de polyarthrite rhumatoïde.

2-6 – Tabac

Dans notre étude le tabac ne ressort pas comme un facteur de risque de survenue d'effets indésirables digestifs. Le test du Khi² n'ayant pas été statistiquement significatif. Cela peut s'expliquer par le faible effectif de fumeurs dans notre échantillon (28 fumeurs contre 622 non-fumeurs). Néanmoins 40 % des fumeurs ont développé des effets digestifs contre seulement 20,17 % chez les non-fumeurs.

Ce risque est d'ailleurs retrouvé dans la littérature puisque pour certains, le risque de complications graves est plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs ; en revanche pour d'autres, le tabagisme est plus volontiers associé aux lésions mineures non ulcérées [47]

Enfin selon certaines études l'influence du tabagisme et de la prise d'alcool sur la survenue d'accidents digestifs graves n'apparaît pas clairement [76]

CONCLUSION

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens restent du fait de leur grande efficacité sur la douleur et l'inflammation, l'une des classes thérapeutiques les plus prescrites dans le monde. Toutefois c'est aussi la famille qui génère le plus d'effets indésirables rapportés auprès des organismes de pharmacovigilance.

Ainsi en 1997 la mortalité liée aux complications gastro-intestinales de ces médicaments a atteint aux États-Unis un nombre similaire à celui des décès liés à l'infection VIH.

Il s'agit donc d'un véritable problème mondial de santé publique, et qui ne doit pas être sous estimé particulièrement dans les pays en voie de développement où le risque est plus grand du fait de la situation sanitaire et socio-économique (pauvreté de la population, manque de soins, absence de sécurité sociale, automédication, marché parallèle des médicaments, manque de rigueur de la part des professionnels de la santé.....)

Notre travail a eu pour principal but de marquer l'importance des effets indésirables des AINS en mettant l'accent sur leurs conséquences à la fois sanitaires (morbidité, mortalité) et économiques (coût élevé des traitements correcteurs, absentéisme)

Notre échantillon a compris 650 patients soumis aux AINS dont 123 ayant souffert d'effets indésirables. L'analyse descriptive nous a permis d'abord d'établir le profil des patients souffrant des ces effets. Ce profil correspond à la femme adulte d'âge moyen de 52,2 ans.

Ensuite nous avons tenté d'évaluer le bénéfice réel apporté par les nouveaux AINS dits sélectifs. L'analyse des résultats a montré que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 semblent tenir leur promesse. Ainsi ces médicaments présentent un avantage réel en termes de tolérance digestive surtout en ce qui concerne la survenue d'ulcères, de perforations ou d'hémorragies digestives et peuvent être considérées de ce fait comme une véritable innovation thérapeutique en termes de sécurité d'emploi.

Leur efficacité sur l'inflammation et la douleur articulaire est identique à celle des AINS classiques et elle est donc variable selon les susceptibilités individuelles des malades.

Cependant ces nouveaux traitements peuvent être parfois décevants aussi bien pour les malades que pour leurs médecins, en raison des effets indésirables mineurs, telles les douleurs abdominales qui persistent, comme avec toute prise médicamenteuse.

Ainsi des questions nouvelles quant au réel bénéfice apporté par ces molécules sont posées ! Les rapports bénéfice-risque et coût-efficacité sont encore mal évalués. Plusieurs incertitudes, voire des doutes, existent sur les AINS sélectifs.

S'il est probable que l'incidence des complications digestives graves est réduite de 50 % avec les coxibs par rapport aux AINS classiques, il n'empêche que de nombreux cas d'hémorragies digestives ont été décrits dans les études de surveillance. Il faut cependant signaler qu'il n'est pas impossible qu'en raison du risque moindre de toxicité, les indications se soient élargies à des patients présentant d'importants facteurs de risques (âge, prise de glucocorticoïdes, antécédents digestifs contributifs, patients polymédiqués, *etc.*)

Par ailleurs, un excès statistiquement significatif d'infarctus du myocarde a été noté dans l'étude *VIGOR*, chez les patients traités par Rofécoxib (0,4 %) par rapport à ceux traités par Naproxène (0,1 %). Un déséquilibre entre la production de thromboxane qui n'est pas bloqué par les coxibs et celle de prostacycline pourrait expliquer cet effet secondaire potentiellement redoutable, qui justifie probablement la prise d'aspirine, en plus du coxib, chez les patients arthritiques avec antécédents cardiovasculaires. Il reste encore à démontrer que le bénéfice du Rofécoxib, en termes d'accidents digestifs, se maintient chez les patients traités simultanément par aspirine.

Comme cela a été décrit pour la cicatrisation des UGD, la COX-2 inducible pourrait aussi jouer un rôle bénéfique dans les pathologies inflammatoires intestinales, les recto-colites hémorragiques et la maladie de Crohn notamment. Dans cette hypothèse, les AINS anti-COX-2 exposeraient au risque d'exacerbation et de complication, mais la question reste encore très controversée.

Il semble désormais établi que les coxibs partagent avec les AINS classiques leurs effets

secondaires rénaux : diminution de la filtration glomérulaire, de la vascularisation rénale et de l'excrétion de sodium et de potassium, avec comme conséquences possibles l'apparition d'œdèmes, une aggravation de l'insuffisance cardiaque, de l'hyperkaliémie et de l'hypertension, en particulier chez les patients âgés. Les études « post-marketing » réalisées avec les coxibs ont d'ailleurs bien montré une incidence non négligeable d'œdèmes (2,1 % pour le Célécoxib et 3,8 % pour le Rofécoxib)

Enfin, seule une analyse à plus long terme permettra de s'assurer de l'innocuité relative d'un blocage prolongé de COX-2. Comme mentionné dans la première partie de ce travail, il est probable que la fonction de COX-2 n'est pas que d'assurer la production de prostanoïdes pathogènes.

Après cette analyse sur l'efficacité réelle des coxibs, nous avons procédé à la détermination des facteurs statistiquement significatifs qui peuvent accroître le risque de survenue d'effets indésirables digestifs sous AINS. Ces facteurs sont :

- L'âge supérieur à 60 ans.
- Le sexe féminin.
- Les antécédents digestifs.
- La prise d'AINS classiques.
- La durée prolongée de traitement par les AINS.
- L'association aux glucocorticoïdes.

Notre espoir est que le présent travail aura contribué à la sensibilisation des médecins rhumatologues sur l'importance des effets indésirables de AINS ainsi que sur les principaux facteurs de risque qui peuvent aggraver ces effets, pour leur permettre de mieux cibler leurs mesures de prévention et leurs décisions quant à l'indication d'un traitement préventif.

Nous ne pouvons terminer ce travail sans donner quelques recommandations pour une meilleure utilisation des AINS :

- 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.
- 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.
- Lorsque la prescription d'un AINS est nécessaire chez un sujet à risque, un traitement préventif par Misoprostol ou Omeprazol peut être utilisé à la dose recommandée. Et même si ces médicaments peuvent réduire les risques de complications, ils ne mettent pas totalement les patients à l'abri de complications gastro-duodénales graves. La surveillance doit donc être maintenue.
- 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 inhibiteurs de l'enzyme de conversion, déshydratation, régime désodé, 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 d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ainsi que d'interactions médicamenteuses, il convient de respecter les recommandations suivantes :
 - réduire les doses en fonction du poids
 - éviter les molécules à demi-vie longue
 - éviter les indoliques, qui augmentent le risque de chutes
 - s'assurer impérativement que la clairance de la créatine est supérieure à 30 ml/min avant de commencer le traitement
 - prescrire un protecteur gastro-duodéal efficace (le misoprostol et l'oméprazole sont les seuls à avoir l'AMM)
 - surveiller la pression artérielle si le sujet est hypertendu, ainsi que la prise de poids et la survenue d'oedèmes 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 et de l'indication

- Il peut être dangereux d'associer un traitement AINS par voie générale à de l'aspirine à des 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 tous 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)

ANNEXES

ANNEXE 1

TABLEAU DES RESULTATS

* : Effet indésirable digestive sévère

ANNEXE 2

FICHE D'ENQUETE

QUESTIONNAIRE : EFFETS INDESIRABLES DES AINS

N° de la fiche :

Service :

N° du dossier :

Patient

Nom - Prénom (initial) :

Age :

Sexe :

Antécédents digestifs :

Tabac : Oui Non

Médicaments reçus

DCI :

Durée du traitement :

Effets indésirables observés :

Délai d'apparition de l'E . I : Jr

Arrêt du médicament : Oui Non

Traitement correcteur anti-acide: *Oui Non*

Topique IPP Anti-H2

Disparition de l'effet indésirable : Oui Non

Evolution :

Guérison Stationnaire Séquelle

Décès Inconnue

BIBLIOGRAPHIE

1- AGRAWAL N.M. , ROTH S.H. , WU W.C.

Misoprostol compared with sucralfate in the prevention of non steroidal anti-inflammatory drugs induced gastric ulcer.

Ann. Intern. Med 1991 ; 115 : 195-200

2- ALLAIN H.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/AINS

3- BANNWERTH B., SCHAEVERBEKE T., DEHAIS J.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens commercialisés comme antalgiques.

La presse Médicale 1992 ; 21 : 1268-70

4- BANNWARTH B.

AINS sélectifs de COX – 2 : espoirs et incertitudes.

La Presse Médicale 1999 ; 28 : 1180-1181

5- BANNWARTH B.

AINS principes et règles d'utilisation.

La revue du praticien 2000 ; 51 : 775-782

6- BARBIER J.P , CELLIER C. , LANDI B.

Lésions gastrododénales dues aux AINS.

Abrégé : Maladie de l'appareil digestifs, Masson 1997

7- BELKAHIA C. , ZARKAOUI L.

Les AINS : actualités pharmaceutique.

www.stmi.org.tn/docs/ainspharm.htm

8- BERENBAUM F.

Inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase – 2 : une révolution ?

La Presse Médicale 1999 ; 28 : 1182-1187

9- BERENBAUM F.

Les Coxibs: espoirs et réalité.

Rev.Rhum [Ed Fr] 2000; 67: 877- 875

10- BERTHI Ph., VERGNE P.

AINS : vers la prescription des inhibiteurs spécifiques de la COX– 2.

Actualités pharmaceutiques 1999, n°379 : 17-21.

11- BLOOM B.S.

Direct medical costs of disease and gastro intestinal side effects during treatment of arthritis.

Am J. Med 1986 (supplement 2A) : 20-24

12- BOMBARDIER C. , LAINE L. , SHAPIRO D.

Comparaison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis.

New Engl J Med 2000; 343:1520 – 1528

13- BONNABRY P.

Les AINS et interactions médicamenteuse : vers une prescription plus sûre.

Med & Hyg 1994 ; 52 : 888-893

14- BUXERAUD J.

« coxibs » le point sur leur tolérance digestive.

Actualités pharmaceutiques 2000, n° 391 : 6-8

15- CASTEX F. , BASIN B. ,COLOMBEL J.F.

Toxicité recto-colique des AINS.

Acta endoscopica 1995 ;25: 123 – 126

16- DE VOS M.

Effets secondaires des AINS sur l'intestin grêle.

Acta endoscopica 1995 ; 252 : 143 – 146

17- DELMOTTE J-S

Aspects endoscopiques des lésions digestives liées aux AINS au niveau tractus digestif supérieur.

Acta endoscopica 1995 ; 25 : 89-95

18- DOROSZ Ph.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Le guide pratique des médicaments.2002 MALOINE : 36-56

19- EHSANULLAH R.S.B, PAGE MC, TILDESLEY G, WOOD J.R.

Prevention of gastro intestinal damage induced by non steroidal anti inflammatory drugs : controlled trial of ranitidine.

B M J 1988 ; 297 : 1017-1021

20- ESCHWEGE P.

La cyclooxygénase-2: Nouvelle cible dans le traitement des cancers épithéliaux.

La Presse Médicale 2001 ; 30 : 505-507

21- ESCHWEGE

Acide arachidonique et prostaglandines, inflammation et oncologie.

La Presse Médicale 2001 ; 30: 508-510

22- ESCHWEGE P.

Les inhibiteurs des cyclo oxygénases .

La Presse Médical 2001; 30 : 515-517

23- ESCHWEGE P.

les cyclo-oxygénases

La Presse Médicale 2001; 30 : 711-714

24- FLORENT C., MEARY N.

Epidémiologie et facteurs de risque des accidents gastroduodénaux des AINS.

Acta endoscopica 1998 ; 28: 312 – 323

25- FRIES J.F.

Non steroidal anti-inflammatory Drug-Associated gastropathy : Incidence and risk factor models.

Am J Med 1991;91: 213 – 222

26- GARCIA MODRIGUEZ L.A, JICK H.

Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual nonsteroidal antiinflammatory drugs.

Lancet 1994 ; 343: 769-772

27- GARCIA RODRIGUEZ L.A.

Risk of hospitalisation for upper gastrointesnal tract Bleeding associated with ketorolac, other NSAIDS, calcium antagonist, and other antihypertensive drugs.

Arch Inter Med 1998 ; 158 : 33-39

28- GERAUD G. , MONTESTRUC M.C., ARNE-BES M.L.

Effets indésirables neurologiques causés par les médicaments.

EMC, Neurologie, 17 – 161 – C – 10, 1999, 20 p

29- GIERSE J.K.

A single aminoacid différence between cox – 1 and cox – 2 reverse the selectivity of cox – 2 specificic inhibitors.

J Biol Chem 1996; 271: 15810 – 15814

30- GONVERS J. J. , FROENLICH F.

Estomac et anti-inflammatoires.

Med & Hyg 1997 ; 55 :1602-1609

31- GOUPILLE P.

AINS anti-COX –2 sélectif.

La lettre du rhumatologue 2000, n° 258 : 48-50

32- GRAHAM D.Y, AGRAWAL N.M., ROTH S.M.

Prevention of NSAID - induced gastric ulcer with misoprostol : Multicentre,
Double blind, placebo controlled trial.

Lancet 1988; 2 : 1277-127.

33- GRIFFIN M.R.

Non steroidal anti- inflammatory drug use on increased risk for peptic ulcer
disease in elderly persons.

Ann Intern. Med. 1991; 91: 257 – 263

34- HALTER F., KAUFMANN M., SCWEIZER W., RUCHTI C.

Diaphragmes de l'intestin grêle et du colon induits par les AINS.

Acta endoscopica 1995 ; 25 : 131-138

35- HENRY D., DOBSON A, TURNER C.

Variability in the risk of major gastrointestinal complications from non-aspirin
non-steroidal antiinflammatory drugs.

Gastroenterology 1993 ; 105: 1078 – 1088

36- HERNANDEZ DIAZ S. , GARCIA ROGRIGUEZ L.A.

Association between non steroidal antiinflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. An overview of epidemiologic studies published in the 1990s.

Arch Intern Med 2000;160 :2093-2099

37- HILLION P., SGRO C. et MICHIELS C.

Effets indésirables et interaction des thérapeutiques gastro-entérologiques.

Editions Techniques – Encycl. Med. Chir (Paris-France), Gastro entérologie, 9-100 A-10/ 1994, 6p

38- HOUISSIAU A. F.

Quelques nouveaux traitements en rhumatologie.

www.alformec.lu/nalfo_web/ntextes/appr_ther_12_01/cox_2.htm

39- HUGHES F.C.

Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Thérapie 2000 : 21-31

40- JOHNSTON C.

Rencontre de la société canadienne de rhumatologie.

www.arthrite.ca

41- KAPLAN G. , SCHOTT A.M. , ALBENGRES E.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Le concours médical 1996, n° 5 : 3-18

42- LANCES S. F., LANZA L.L. , RADENSTY P.W.

Resource utilization and cost of care for rheumatoid arthritis in a managed care setting. The importance of drug and surgery costs.

Arthritis Rhum 1997 ; 40 : 1475-1481

43- LANGMAN M.J.S.

Médicaments anti-inflammatoires en dehors de l'aspirine et ulcères peptiques.

Acta endoscopica 1995 ; 25 : 113-117

44- LANGMAN M.J.

Adverse gastrointestinal effect of rofecoxib compared with NSAIDs .

JAMA 1999 ; 282 :1929-1933

45- LANZA F. , SIMON T. , QUON H.

Selective inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2) with MK- 0966 (250 mg.) in associated with less gastroduodenal damage than aspirin 650 mg or ibuprofen 800 mg.

Gastroenterology 1997 ;112 : suppl.: A 194 .abstract

46- LANZA F. L.

A guideline for the treatment prevention of NSAID - induced ulcers.

Am J. Gastroenterol 1998 ; 93 : 2037-2046

47- LAROUSSE C., VEYRAC. G.

Les inhibiteurs de COX -1 et COX -2, données cliniques : Quelles alertes possibles en pharmacovigilance ?

Thérapie 2000 ; 55 : 21-28

48- LESUR G., LEVY Ph., BERNADES P.

Lésions gastroduodénales et AINS.

Editions techniques – Encycl. Mèd. Chir (Paris-France) Gastreenterologie, 9 – 021- D .10, 1993, 6 p

49- LESUR G.

Toxicité non gastrodiodénale des AINS.

La presse médicale 1996 ; 25 : 1376-80

50- LICHTENSTEIN D.R. , MICHAEL WOLFE M.

COX – 2 selective NSAIDS New and imporved?

JAMA 2000; 284 :1297-1299

51- MAHM E., JOSEPH L., KANG S. X.

Gastro intestinal Health care ressource use and costs execicted with non steroidal anti inflammatory drugs versus acetaminofene: retrospective cohort study of elderly population.

Arthritis Rheum 2000; 43: 917-924

52- Mc ADAM B.F.

Système biosynthesis of protacyclin by cyclo oxygenase COX-2 : The human phamecology of selective inhibitor of COX –2. Proc.

Natl Acad Sci USA 1999 ; 96 : 272-277

53 - MEYER .O

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

www.perso.wanadoo.fr/corine.bensimon/ains.html

54 – PERDRIGER A.

Spondylarthrite et spondylarthropathies.

www-afs.ujf-grenoble.fr

55- PETERSON W.L, CRYER B.

Cox -1 Spering NSAIDs : is the Enthusiasm justified ?

JAMA 1999; 282 : 1961– 1964

56- Projet de l'association Marocaine de lute anti-rhumatismale – CHU Ibn Rochd 2004 .(anonyme)

57- Rapport de l'OMS. (anonyme)

Ministère de la santé de la famille et des personnes handicapés :classification des événements indésirables.

www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/iatrogene/reco_gdr

58- RAPIN M.

Les anti-inflammatoire non stéroïdiens.

Le grand dictionnaire encyclopédique médical ,1986, Tome I

59- REUTERS (anonyme)

Douleurs chroniques : près de la moitié des patients qui se traitent se plaignent de trouble digestifs indésirables

www.zoomsante.com/homepage/1

60- ROYER

Evaluation du coût d'un effet secondaire d'un médicament.

La presse médicale 1990 ; 19, 1240-46

61- SCHNEIDER S. , BROUSSARD J.F. , RAMPAL P.

Prévention et traitement des lésions digestives par AINS.

Acta endoscopica 1995; 25: 149-154

62- SHAPIRO S.

Treatment of dysmenorrhea and premenstrual syndrom with non steroidal anti-inflammatory drugs.

Drugs 1988 ; 296 : 316-320

63- SILVERSTEIN F.E., GRAHAM D.Y, SENIOR J.R.

Misoprostol . reduces serious gastro intestinal complications in patients with rheumetoid arthritis receiving monsteroidal anti inflammatory drugs.

Ann. Intern. Med. 1995 ; 123,: 241-249

64- SILVERSTEIN

Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs non steroidal anti- inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis.

JAMA 2000 ; 284 : 1247-1255

65- SIMON L.S , WEAVER A.L. , GRAHAM D.Y.

Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis.

JAMA 1999; 282: 1921 – 1928

66- SIPROUDHIS L., MAHMOUD M., BRAND N.

Responsabilité des médicaments dans la survenue des colites aiguës.

Gastroenterol Clin biol 1998 ; 22 , 778- 784.

67- SOLAU E. , FLIPO R.M.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens .

Les grandes thérapeutiques en médecine interne, Masson 2002

68- SOLVEMINI D. , MISTRO T.P. , MESFERRER JL

Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes.

Proc Natl Acad Scie USA 1993 ; 90 : 7240 – 7244.

69- SPAHR L.

Quelle prophylaxie anti-ulcéreuse choisir lors de la prescription d'AINS ?

Med. & Hyg 1997 ; 55 : 983-985

70- SPIRO H.M.

Is the steroid ulcer a myth?

New Engl J Med 1983; 309 :45 – 47

71- TAHA A.S., HUDSON N., HAWKEY C.J.

Famotidine for prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

New Engl J Med 1996; 334 : 1435-143.

72- THIEFFIN G

Complications gastro-intestinales des anti-inflammatoires non stéroïdiens et de l'aspirine à faible dose.

Gastroenterol Clin Biol 2003 ; 27 : 495-523

73- UZEN S., MERVIEL Ph., BEAUFILS M.

Aspirine pendant la grossesse : Indication d'utilisation après la publication des derniers essais.

Presse Med 1996 ; 26 : 31-36

74- VALAT J.P.

Les traitements anti- inflammatoires.

www.med.univ-tours.fr/enseign/locomoteur/antinf.htm

75- VALAT J.P.

Le traitement anti-inflammatoire non stéroïdien chez le sujet âgé.

Les actualités pharmaceutiques 1998, n°248 : 79 – 82

76- VALLOT T., MIGNON M.

Quand faut-il demander une endoscopie digestive haute chez un patient prenant
ou devant prendre des AINS?

Acta endoscopica 1995 ; 25: 99 – 102

77- VALLOT T. , MIGNON M.

Complications digestives hautes sous traitement AINS : facteur de risque .

Acta endoscopica 1995; 25 : 103 –108

78- VIDAL 2001

79- WALLAGE J.L

Novel non steroidal Anti-inflammortory Drug derivatives with markedly reduced
ulcerogenic properties in the rat.

Gastrentrology 1994; 107: 173-175

80- WOLFE M.M., LICHTENSTEIN D.R., SINGH, G.

Gastro-intestinal toxicity of non stéroïdal anti inflammation drugs.

New Engl J Med 1999 ; 340 : 1888-1899

81- YEOMANS N.D. , TULOSSAY Z. , JUHASZ L.

A comparison of omeprazol with ranitidine for ulcers associated with non steroidal anti-inflammatory drugs.

New Engl J Med 1998 ; 338 : 727-734.

VU

LE PRESIDENT DU JURY

VU

LE DOYEN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR