

Les anti-inflammatoires peuvent-ils être sans risque?

Certains risques des AINS traditionnels étaient bien connus avant l'apparition des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX 2) ou coxibs. Chaque année, 16 000 décès aux États-Unis et 1900 au Canada étaient attribuables à des perforations, obstructions ou saignements gastriques provoqués par les AINS. L'utilisation des AINS était en outre compliquée par d'autres effets secondaires, notamment l'hypertension, l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale.

On a élaboré les coxibs comme solution à la toxicité gastro-intestinale des AINS. Des essais contrôlés randomisés, conçus pour démontrer une diminution du taux de perforations, d'obstructions et de saignements gastriques, ont été les premières études d'envergure à évaluer la sûreté des coxibs par rapport aux AINS traditionnels. Malheureusement, les avantages des coxibs pour la santé gastro-intestinale étaient assombrés par une hausse du taux d'épisodes cardiovasculaires comme l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque congestive et la mort. Ces risques ont donné lieu à une réévaluation des risques des AINS traditionnels^{1,2}. C'est pourquoi on ne peut plus sous-estimer les risques des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, qu'il s'agisse des AINS traditionnels ou des coxibs. De plus, les risques ne se limitent pas à l'utilisation à long terme; des épisodes cardiovasculaires indésirables graves sur le plan clinique ont été signalés dans les 30 premiers jours de traitement.

Il faut prendre bonne note de ces avertissements, mais que peut faire un médecin avec un patient en état de douleur chronique? Ne causer aucun tort ne signifie pas qu'on ne doit rien faire. Les risques globaux ont été évalués chez des populations de patients, mais il reste que la première étape du choix d'une démarche thérapeutique pour un patient consiste à évaluer les risques pour le patient en question.

Les AINS sont-ils le meilleur choix? Beaucoup de syndromes de douleur localisée sont de courte durée et s'atténuent avec peu de repos, l'application de glace et l'utilisation d'acétaminophène. Il n'est pas toujours nécessaire de traiter avec un AINS. L'acétaminophène, jusqu'à 4 g/d, est aussi efficace qu'un AINS administré par voie orale pour 40 % des patients qui souffrent d'arthrose légère à modérée.

Quant un AINS est nécessaire, par exemple dans des cas d'arthrose avancée ou d'arthrite inflammatoire, il faut évaluer les risques de base de votre patient avant de commencer le traitement thérapeutique. S'il y a un risque accru de toxicité gastrique (patients de plus de 65 ans, saignement antérieur dans la partie supérieure du système gastro-intestinal, traitement simultané comprenant de petites doses d'ASA, des corticostéroïdes ou des anticoagulants), il faut envisager de prescrire un AINS traditionnel ou un coxib en même temps qu'une cytoprotection au misoprostole ou un inhibiteur de la pompe à protons. Si votre patient a récemment été victime d'un infarctus du myocarde ou d'un épisode d'insuffisance cardiaque congestive, il ne faut pas prescrire d'AINS ou de coxib³. Si votre patient souffre d'hypertension incontrôlée, il faut éviter d'opter pour un AINS ou pour un coxib jusqu'à ce que la tension artérielle soit bien contrôlée. Si la tension artérielle du patient est bien contrôlée mais qu'elle augmente lors d'un traitement aux

AINS ou au coxib, même s'il ne s'agit que de 5 mm Hg systolique, il faut ajuster les médicaments antihypertenseurs ou stopper l'anti-inflammatoire, ou les deux. Il faut surveiller les signes de rétention d'eau et d'insuffisance cardiaque. Mesurez les électrolytes sériques et les niveaux de créatinine aux visites périodiques du patient.

Existe-t-il un AINS ou un coxib sans risque? Sans doute que non. On a remarqué un risque accru d'épisodes cardiovasculaires avec tous les coxibs et, quand les données étaient accessibles, avec les AINS traditionnels comme le diclofénac et l'ibuprofène. Le naproxen est-il un AINS sans risque? Il n'est pas certain que le naproxen soit absolument sans risque du point de vue cardiovasculaire; les résultats généralement positifs de plusieurs méta-analyses² sont tempérés par ceux de plusieurs études croisées et par l'interruption de l'étude ADAPT (Alzheimer's Disease Antiinflammatory Prevention Trial) en raison d'un risque cardiovasculaire élevé chez les patients qui prenaient du naproxen en comparaison du placebo.

Peut-on diminuer le risque en limitant la dose quotidienne? On a suggéré que le risque cardiovasculaire était peut-être proportionnel à la dose, tant pour les coxibs que pour les AINS traditionnels. Il est raisonnable de limiter l'apport à la plus faible dose efficace (p. ex., célécoxib 200 mg/d, ibuprofène 1200 mg/d, diclofénac 100 mg/d). Cependant, on ne peut présumer de l'innocuité relative dans le cas de patients à haut risque pour qui la meilleure démarche consiste à éviter ces médicaments. Est-ce qu'un traitement simultané comprenant une faible dose d'ASA protège le patient contre des épisodes cardiovasculaires? Les données sont insuffisantes pour montrer qu'un tel traitement atténue les risques cardiovasculaires relatifs aux coxibs et aux AINS, et des données suffisantes suggèrent que ce traitement augmente la toxicité gastrique des médicaments anti-inflammatoires.

Les patients veulent un traitement anti-inflammatoire efficace mais sont inquiets de la plupart des effets secondaires³. Pour prendre des décisions éclairées et pour soupeser les risques et les avantages, ils et elles ont besoin de renseignements précis sur les risques absolus et non sur les risques relatifs. En d'autres mots, ils ont besoin de renseignements provenant préférentiellement de leur médecin et de leur pharmacien plutôt que des médias. — Jacob Karsh, Professeur de médecine, Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.).

Cet article a fait l'objet d'un examen par les pairs.

Intérêts concurrents : Jacob Karsh a reçu des honoraires de conférenciers de Merck-Frosst, Pfizer et Novartis et il a participé à des essais cliniques de recherche pour Merck-Frosst et Novartis.

RÉFÉRENCES

1. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2006;332:1302-8.
2. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase inhibitors and nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113:2906-13.
3. Hawker GA, Katz JN, Solomon DH. The patient's perspective on the recall of Vioxx. *J Rheumatol* 2006;33:1082-8.