



Complications des AINS : focus sur les effets rénaux et hépatiques

Elisabeth Polard-Riou
Centre Régional de Pharmacovigilance
Service du Pr Bellissant
CHU Pontchaillou, Rennes

Dinan, le 23/11/2010

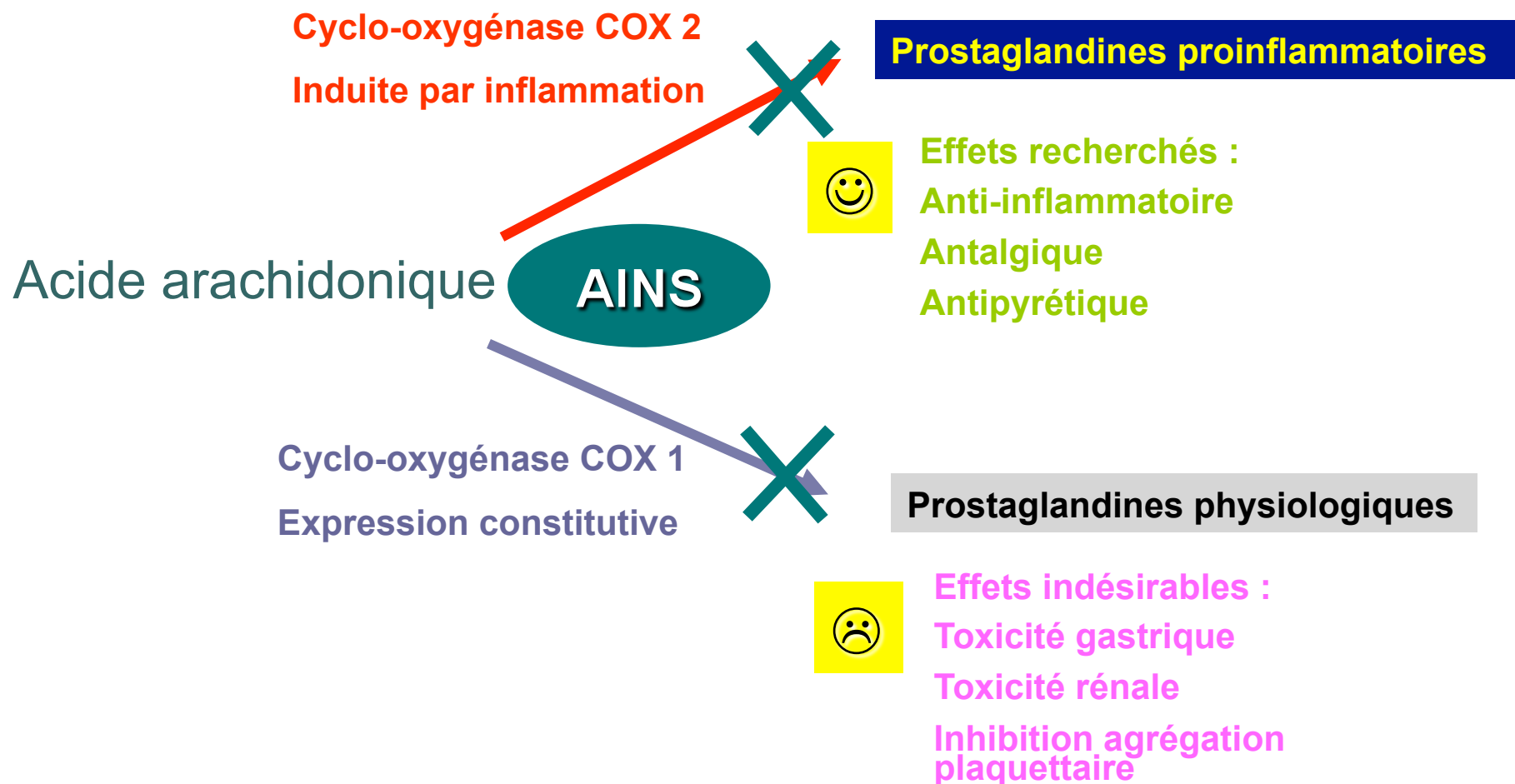


AINS : généralités

- Classe de médicaments très prescrite (4-9%)
- Propriétés :
 - ✓ antalgique
 - ✓ antipyrétique
 - ✓ anti-inflammatoire
 - ✓ anti-agrégante
- Nombreux effets indésirables (hospitalisation et décès)
- Facteurs de risques identifiés :
 - ✓ âge
 - ✓ ATCD cardiovasculaires
 - ✓ co-médications



Rappel sur la réaction inflammatoire





Complications des AINS

- Troubles digestifs, ulcères gastroduodénaux (hémorragie, perforation)
 - Risque ++ pdt les 2 premiers mois de ttt
- Manifestations cutanéomuqueuses
- Rétention hydrosodée
 - Œdème des MI
 - Décompensation cardiopathie congestive
 - Hypertension artérielle
- Insuffisance rénale
- Evènements cardiovasculaires (coxibs mais aussi AINSc)



Conséquence du retrait du rofécoxib (2004)

➤ Réévaluation de tous AINS classiques, en particulier piroxicam et kétoprofène

➤ Conclusion EMEA 2006 :

Rapport bénéfice/risque des AINS favorable malgré possible élévation faible du risque de thrombose artérielle (IDM, AVC)

➤ Rappel des règles de Bon Usage :

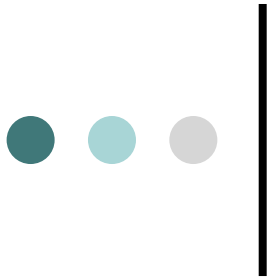
- ✓ Evaluer les risques : digestif, cardiovasculaire, rénal
- ✓ Choix de l'AINS en fonction de ces risques
- ✓ Doses minimales efficaces et durée de ttt la plus courte possible

Circulation 2007;115:1634-1642

1- Risque cardiovasculaire existe avec les coxibs

COX 2 inhibitor	No of trials	Events/person years		Rate ratio COX 2 inhibitor: placebo
		Allocated COX 2 inhibitor	Allocated placebo	
Myocardial infarction				
Rofecoxib	37	54/6638	30/6415	
Celecoxib	41	44/8976	9/4953	
Etoricoxib	17	2/753	0/414	
Lumiracoxib	12	5/1375	2/584	
Valdecoxib	14	8/748	1/273	
Subtotal	121	113/18 490 (0.6%/year)	42/12 639 (0.3%/year)	
Heterogeneity between five drugs: $\chi^2=1.0$, df=4, P=0.9				

Mécanisme d'action (balance TXA₂/Prostacycline; Plaquettes) ?
 Dose ? Durée de ttt ?



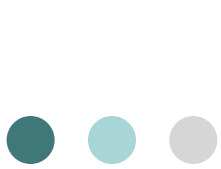
2- Risque cardiovasculaire existe avec certains AINSc, d'autres sont neutres (versus placebo ou pas de ttt)

○ **Diclofénac**

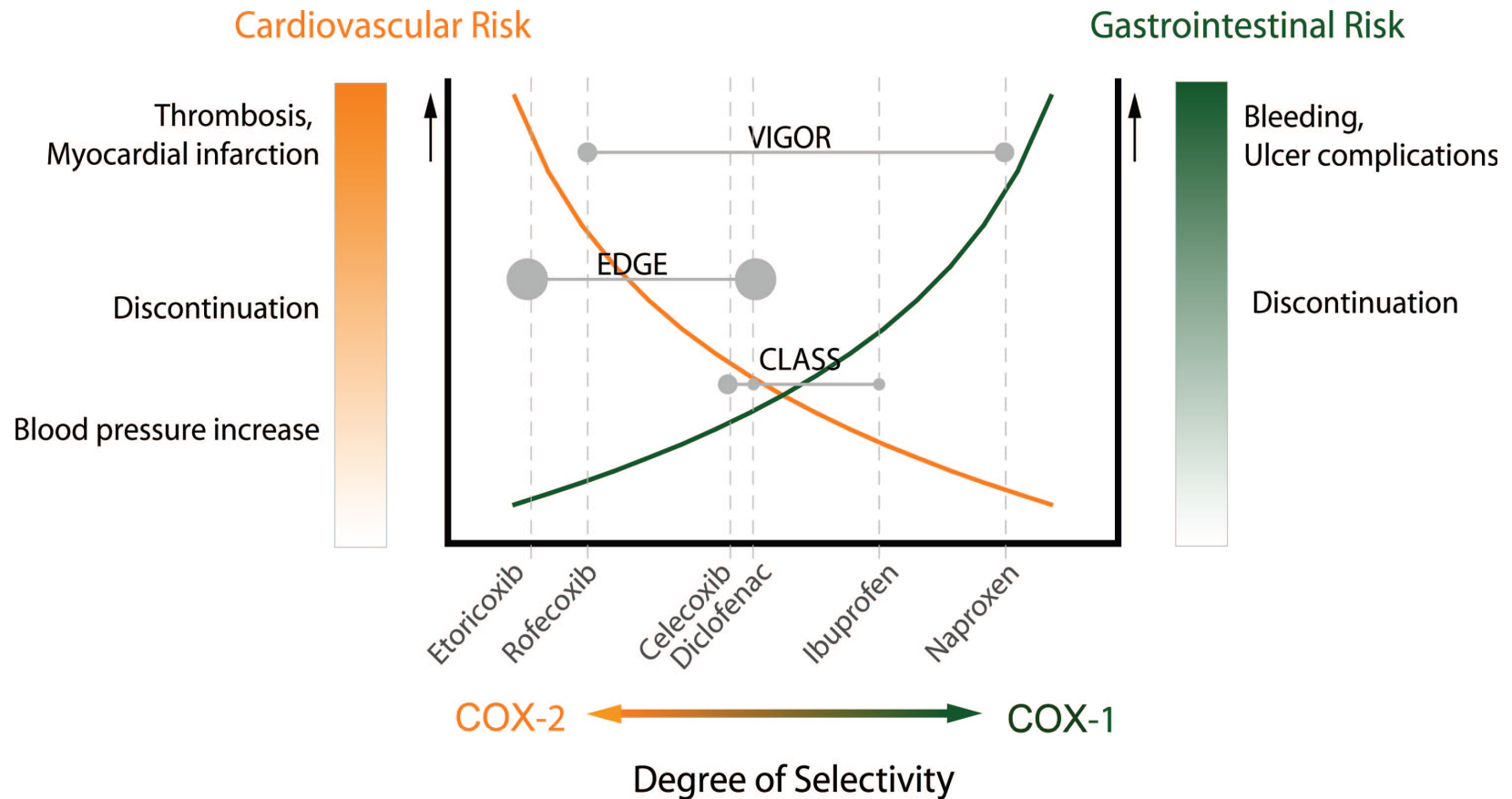
- Méta-analyse de RCTs
événements vasculaires : RR à 1,63 [1,12 – 2,37]
- Méta-analyse de OSs
EI CV (IDM++) : RR à 1,40 [1,16 – 1,70]

○ **Naproxène**

- Méta-analyse de RCTs
événements vasculaires : RR à 0,92 [0,67 – 1,26]
- Méta-analyse de OSs
EI CV (IDM++) : RR à 0,97 [0,87 – 1,07]



3- Lien entre toxicité et sélectivité / COX₁ et COX₂





Mesures réglementaires prises

- Piroxicam

- Risque digestif et cutané
- AINS de 2nd intention en rhumato

- Kétoprofène

- Dose maximale journalière PO : 200 mg
- Argumentaire scientifique sur risque digestif, CV, cutané et efficacité...



AINS et rein (1)

○ Insuffisance rénale

- AINS : 15% des IRA induites par les mdts
- Risque d'IRA augmenté chez les patients traités par AINS
3.2 [1.8-5.8]
- Deux types d'IRA : IR fonctionnelle et IR organique
- Atteintes généralement réversibles à l'arrêt de l'AINS

Am J Kidney Dis 2005; 45:531-39

Drug Safety Update 2009; 2:4



AINS et rein (2)

○ IRA fonctionnelles

- Inhibition des Pg vasodilatatrices : ▼ débit de filtration glomérulaire avec hypoperfusion rénale
 - Signes associés : rétention hydrosodée avec oedèmes et HTA
 - RR entre 1,5 et 4 selon les études
 - Risque max pdt le 1^{er} mois d'utilisation
 - Facteurs de risque :
 - dose
 - âge >75 ans
 - IR préexistante, hypovolémie, cirrhose, insuffisance cardiaque, myélome multiple, lupus
 - ttt par diurétiques, IEC/sartans

Thérapie 2006; 61 : 255-266.



AINS et rein (3)

- IR organiques
 - Plus rares
 - Trois types ppaux :
 - Néphrite interstitielle aiguë
 - Nécrose papillaire
 - Atteinte glomérulaire
 - Evolution possible en IRC
- Notion rajoutée sur tous les RCP des AINS en 2004



AINS et rein (4)

Contre-indication des AINS à partir du 6^{ème} mois de grossesse (24 SA)

- Effets vasoconctricteurs par inhibition de synthèse des prostaglandines :
 - Reins : insuffisance rénale foétale et/ou néonatale
 - Appareil cardio-pulmonaire : constriction du canal artériel avec MFIU ou Insuffisance cardiaque droite et/ou HTAP
- Atteintes possibles lors de prises brèves, à posologies normales de tout AINS (y compris aspirine \geq 500 mg et inhibiteurs de Cox2)
- Prudence avant 24 SA, surtout pour ttt chronique (➔FCS ? Toxicité cœur/poumon/rein ?)



AINS et foie (1)

Risque d'atteintes hépatiques aiguës augmentées par l'exposition aux AINS

Table 4. Incidence Rates of Acute Liver Injury per 100,000 Prescriptions for Specific NSAIDs

NSAIDs	GPRD ²⁵ IR per 10 ⁵ Prescriptions (95% CI)	Saskatchewan ²³ IR per 10 ⁵ Prescriptions (95% CI)
Ibuprofen	0.7 (0.3–1.6)	1.0 (0.2–5.6)
Diclofenac	1.1 (0.4–2.7)	1.0 (0.2–5.6)
Piroxicam	1.7 (0.5–6.2)	1.1 (0.4–2.9)
Naproxen	1.5 (0.6–3.8)	1.2 (0.4–3.4)
Indomethacin	—	1.4 (0.5–3.5)
Ketoprofen	2.2 (0.7–6.3)	—
Sulindac	27.2 (9.3–80.1)	3.7 (1.5–9.6)

CI = 95% confidence interval; GPRD = UK General Practice Research Database; IR = incidence rate; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug.

Am J Med 2001;110(3A):20S–27S.



AINS et foie (2)

Cas particulier du nimésulide

- AMM en 1998
- AINS cox2 préférentiel
- Indications actuelles : arthrose, douleurs aiguës, dysménorrhées
- Hépatotoxicité en post-AMM :
 - Retrait Finlande en mars 2002 :
 - 66 cas d'atteintes hépatiques (2 transplantations, 1 décès)
 - $1,8 \cdot 10^6$ patients traités 15 jours en moyenne
 - Retrait Espagne en mai 2002
 - 30 cas d'atteintes hépatiques (3 décès)
 - Retrait Irlande en mai 2007



AINS et foie (3)

Cas particulier du nimésulide

- Position Afssaps en 2002 :
 - 30 cas d'atteintes hépatiques : 6 sévères dont 1 transplantation, 2 décès mais cas douteux
 - $4,9 \cdot 10^6$ patients traités 15 jours en moyenne
 - Hépatotoxicité de même niveau que sulindac et diclofénac
- Réévaluation européenne : B/R positif
 - Durée de ttt \leq 15 jours
 - CI avec d'autres hépatotoxiques
 - Analyse des cas : rares atteintes hépatiques graves sans FdR identifiés
- Mécanisme immunoallergique, métabolite réactif



En conclusion

- Pas d'AINS idéal
 - Rein
 - Foie
- Recherche des FdR classiques avant la prescription
 - Comorbidités
 - Coprescriptions
- Durée de ttt courte
- Doses minimales efficaces