

**31ème FORUM MEDICAL LYONNAIS**

**LA PRESCRIPTION DES AINS  
CHEZ LA PERSONNE AGEÉE**

*Philippe Courpron*

*Hôpital Gériatrique Antoine Charial*

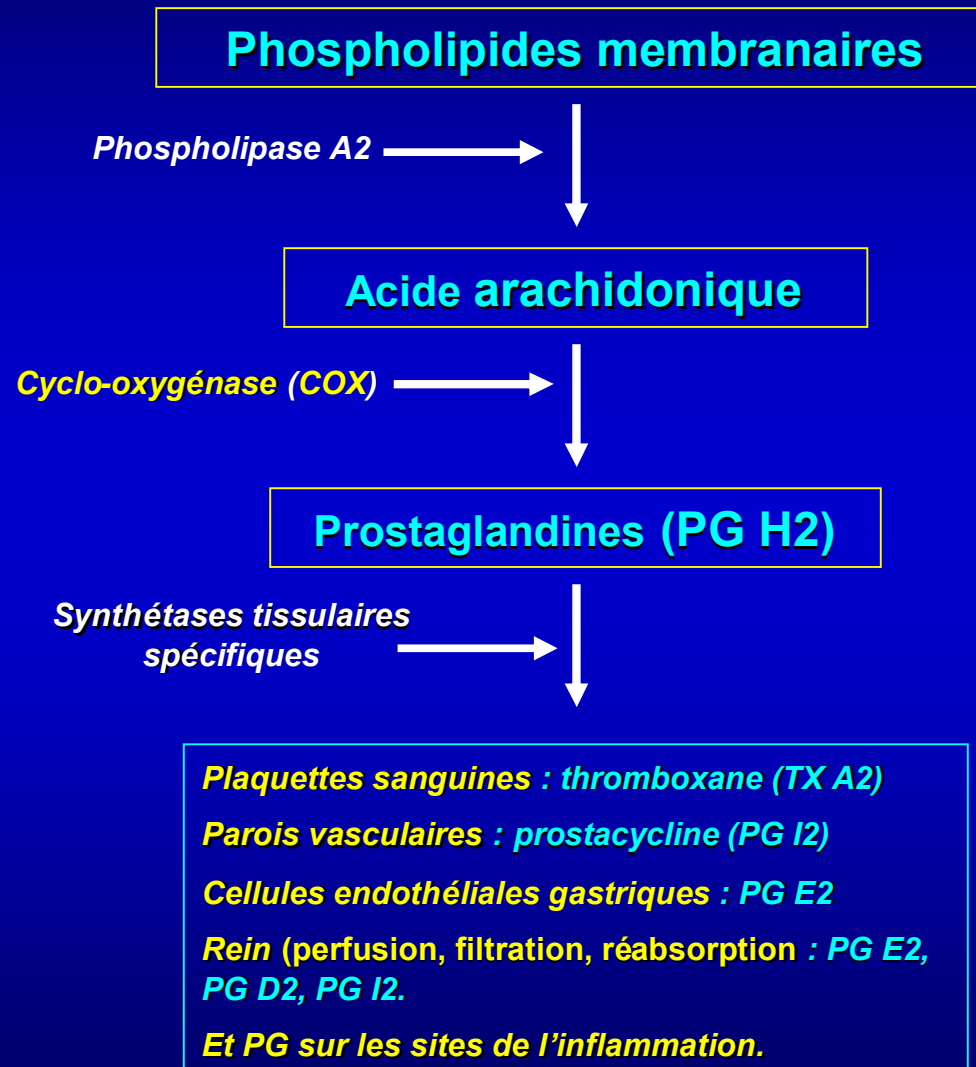


➤ **La prévalence des maladies rhumatismales augmente avec l'âge. C'est le Premier motif de prescription des AINS dans la population âgée.**

➤ **Premiers consommateurs d'AINS, les sujets âgés sont aussi ceux qui présentent le plus souvent les effets secondaires indésirables et les plus graves, notamment digestifs et rénaux.**

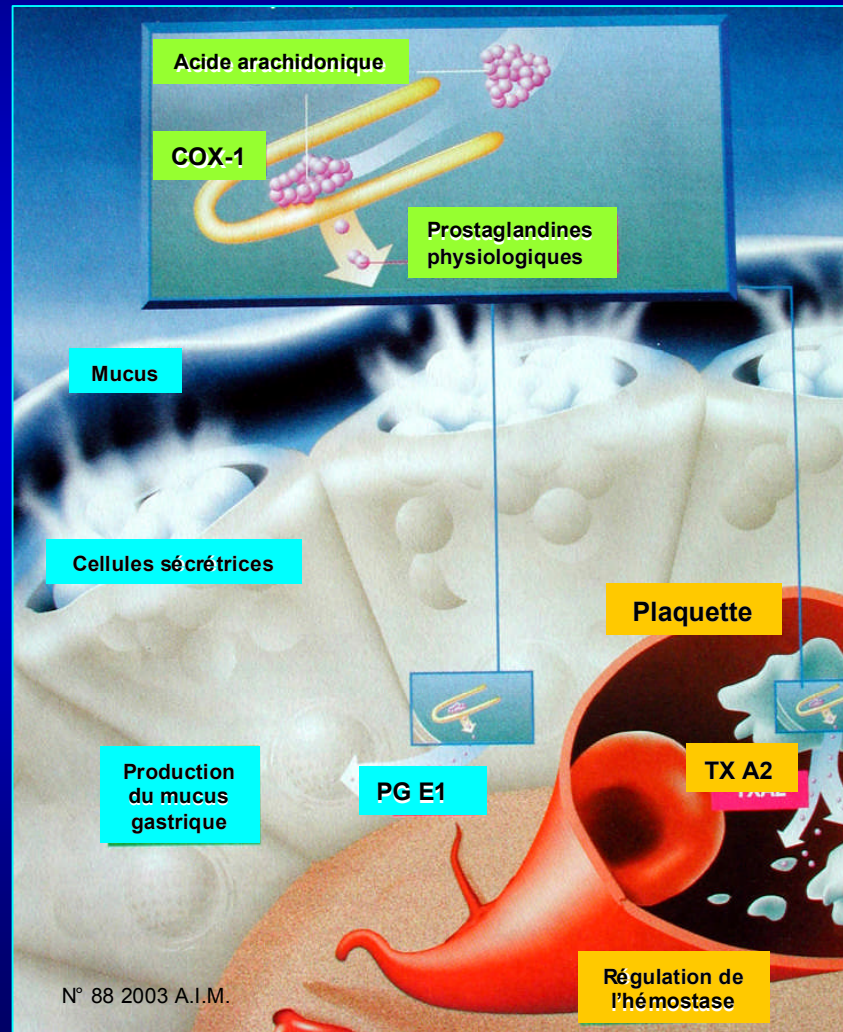
➤ **L'effet anti-inflammatoire, antipyrétique, antalgique et anti-agrégant plaquettaire des AINS passe par leur action inhibitrice plus ou moins sélective de la synthèse des prostaglandines.**

# La synthèse des prostaglandines



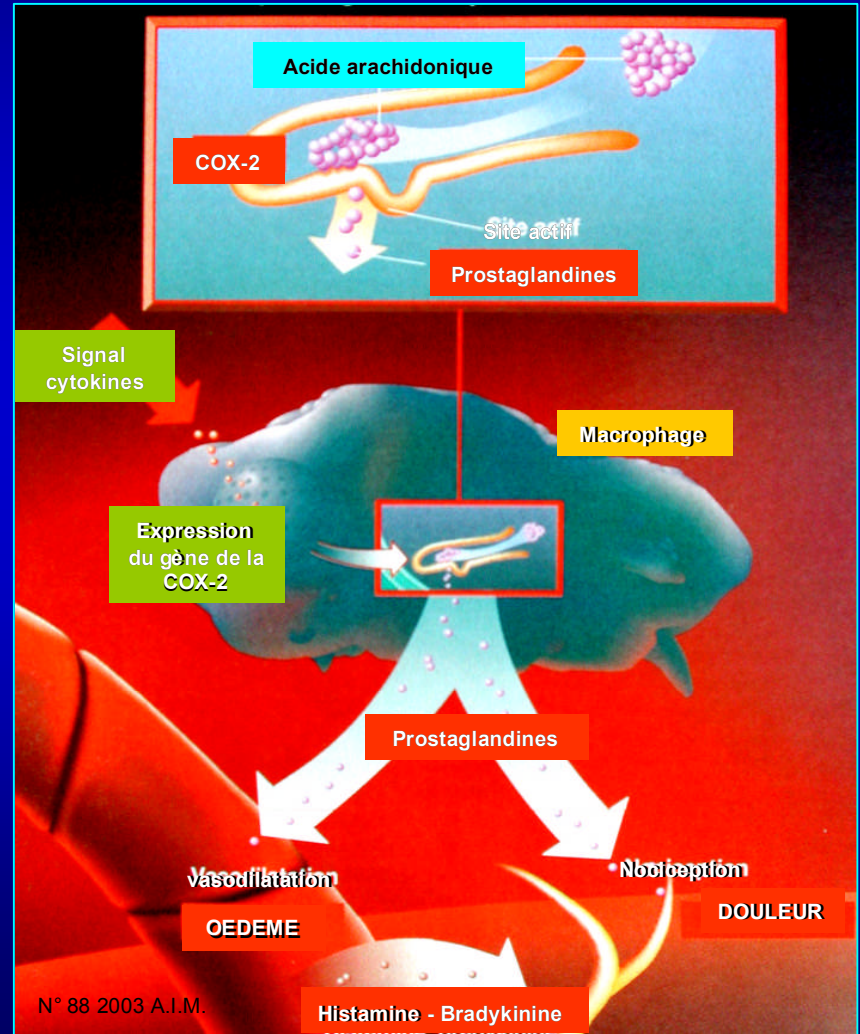
# L'action des AINS sur la synthèse des prostaglandines (1)

## La COX-1 libère les PG physiologiques



# L'action des AINS sur la synthèse des prostaglandines (2)

## La COX-2 libère les PG pro-inflammatoires



N° 88 2003 A.I.M.

## **L'action des AINS sur la synthèse des prostaglandines (3)**

**En inhibant la COX-2, les AINS classiques exercent leur action anti-inflammatoire et antalgique par blocage de la production des PG pro-inflammatoires.**

**Mais, non spécifiques, ils inhibent non seulement la COX-2 mais également la COX-1 et donc la voie de synthèse des PG physiologiques d'où :**

- **leur action anti-agrégante plaquettaire**
- **leur toxicité gastrique et rénale**

**C'est pour cette raison que les inhibiteurs sélectifs de la Cox-2 (coxibs) sont apparus comme prometteurs : action seulement sur les PG pro-inflammatoires dans le but d'éviter les effets indésirables.**

**rofécoxib, célécoxib, et valdécoxib, lumiracoxib, étoricoxib en cours de développement**

## AINS et RISQUE DIGESTIF (1)

### Un risque grave notamment chez le sujet âgé

- La population des plus de 65 ans est particulièrement exposée (RR atteignant 7).
- Environ 2000 personnes/an décèdent en France de complications digestives des AINS.
- La mortalité par complication hémorragique double par tranche d'âge de 5 ans à partir de 65 ans.

### Ce qui peut aider à comprendre

- La PG E2 protège la muqueuse gastrique.
- Les lésions induites par les AINS résultent d'un déséquilibre local.
- Les AINS classiques altèrent la protection en inhibant la COX-1.
- Les coxibs, diminuent le risque sans l'annuler.

## **Effets indésirables gastro-duodénaux**

- **Les AINS entraînent principalement des érosions gastriques volontiers multiples.**
- **Les risque d'apparition de ces lésions est majeur au cours des trois premiers mois de traitement.**
- **Les lésions gastriques sont asymptomatiques chez presque la moitié des malades âgés.**
- **Fréquence des complications hémorragiques et des perforations.**
- **Dans un contexte de comorbidités, l'hémorragie est souvent mal tolérée.**
- **La prise associée d'un autre AINS, de corticoïde, d'anticoagulant augmentent le risque de survenue des lésions.**

## AINS et RISQUE DIGESTIF (3)

### Effets indésirables oesophagiens :

- Les reflux gastro-oesophagien est un facteur de risque d'œsophagite sous AINS au long cours.

### Effets indésirables intestinaux :

- Les lésions du grêle sont de trois types : ulcération, sténose, inflammation.
- Les AINS favorisent les complications de la diverticulose colique fréquente chez le sujet âgé. Il peut s'agir aussi d'une colite ischémique par vasoconstriction locale.

### Effets indésirables hépatiques :

- Les AINS peuvent être cause d'hépatites médicamenteuses.

**Facteurs de risque de complications digestives graves**

**Liés au malade**

- **L'âge >65 ans et surtout 75 ans**
- **Antécédent d'ulcère ou d'hémorragie digestive +++**
- **Dyspepsie**

**Liés au traitement**

- **Utilisation d'AINS de forte toxicité**
- **Forte doses d'AINS ou 2 AINS dont aspirine**
- **Association aux anticoagulants**
- **Association aux corticoïdes**

## AINS et RISQUE DIGESTIF (5)

**Comment prévenir, chez un patient à risque donc par définition chez la personne âgée ?**

- **Les alternatives à un traitement par AINS doivent être discutées.**
- **Se souvenir que la toxicité de l'AINS augmente avec la dose.**
- **Si on choisi un AINS classique : le choisir à demi-vie courte et associer systématiquement un IPP.**

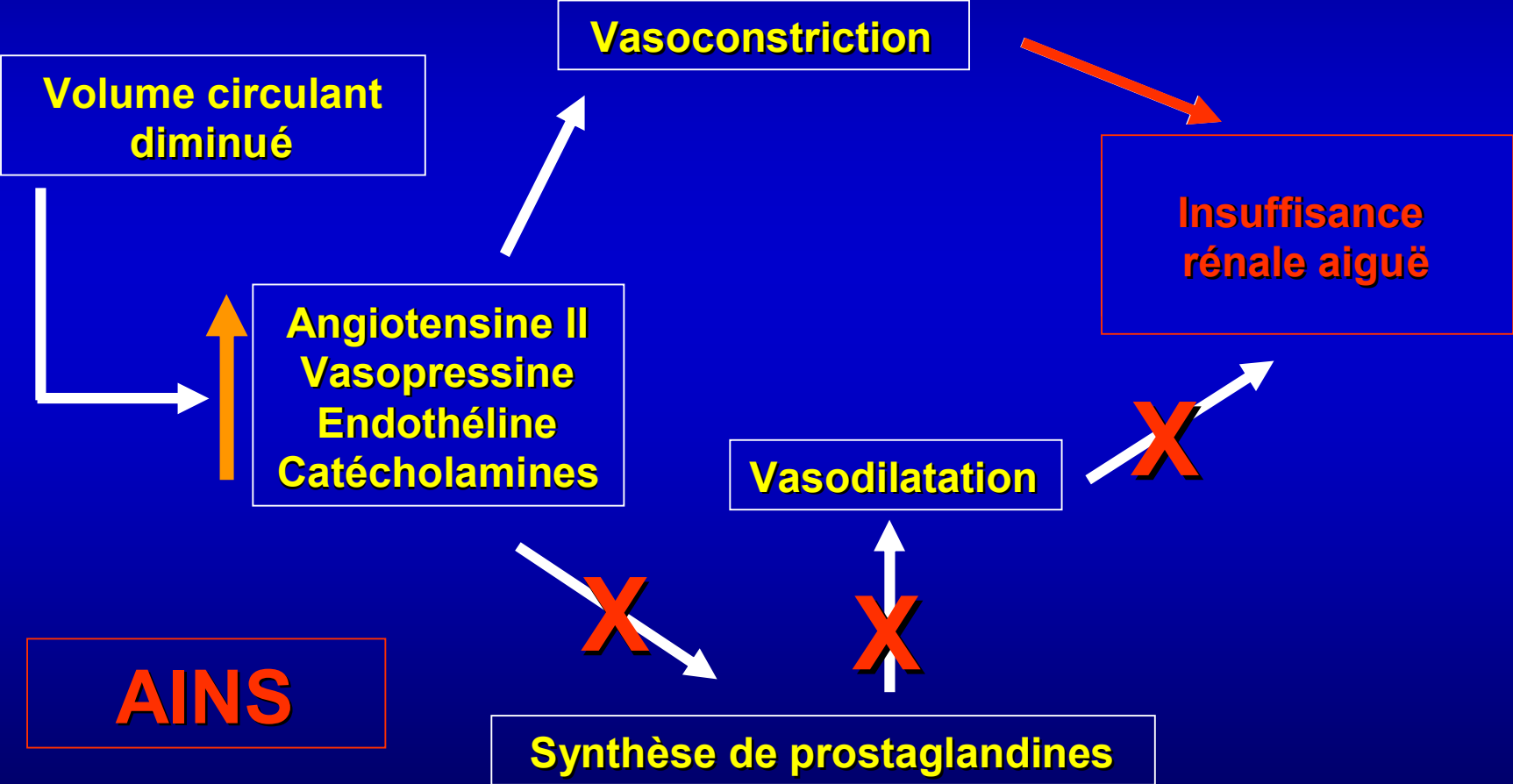
**Ou bien**

- **Prescrire un coxib qui diminue la fréquence des effets secondaires digestifs des AINS (Etude VIGOR) (Etude CLASS) cependant sans les annuler.**

## AINS et RISQUE RENAL (1)

- Les **AINS** peuvent entraîner une insuffisance rénale aiguë, une rétention hydrosodée, une hyperkaliémie, une HTA, plus rarement une néphrite interstitielle ou un sd. Néphrotique.
  - Les sujets âgés sont à haut risque du fait :
    - ❑ Des modifications rénales liées au vieillissement,
    - ❑ Des comorbidités fréquentes : insuffisance cardiaque, HTA, insuffisance rénale chronique.
    - ❑ Des médicaments associés, diurétiques et anti-hypertenseurs.
  - « Les **coxibs** présentent des effets rénaux hémodynamiques et tubulaires comparables à ceux des AINS non sélectifs. »
- O. Phan, P. Meier, M. Burnier Are cyclooxygenase-2-selective inhibitors safe for the kidneys Revue du Rhumatisme 70 (2003) 545-549.*

# AINS et RISQUE RENAL (2)



## AINS et RISQUE RENAL (3)

« Les répercussions rénales de l'inhibition sélective de la COX-2 par les coxibs sont identiques à celles induites par l'administration d'AINS non sélectifs »

Mêmes recommandations pour tous les AINS :

- Contre-indication absolue : insuffisance rénale chronique (Clearance < 30ml/mn) (hyperkaliémie) ; diurétique + IEC
- Situations à risque : Âge supérieur à 60 ans - clearance créatinine inférieure à 60 ml/mn - restriction sodée - diurétique - IEC - aspirine - insuffisance cardiaque – diabète.
- Suivi biologique à une semaine : créatinine, kaliémie.
- Suivi clinique : TA, poids.

## AINS et RISQUE CARDIOVASCULAIRE (1)

**Risque de thrombose (infarctus du myocarde, AVC) , risque de poussée d'insuffisance cardiaque et d'HTA**

**Le risque thrombotique : il est à l'origine du retrait du rofécoxib VIOXX® le 30/09/2004.**

**Ce qu'il faut savoir pour comprendre :**

- **La thromboxane A2 (TX A2) prostaglandine synthétisée dans la plaquette sanguine sous l'influence de la COX-1 est un inducteur puissant de l'agrégation plaquettaire et un vasoconstricteur puissant.**
- **La prostacycline (PG I2) prostaglandine surtout synthétisée dans les cellules endothéliales de la paroi vasculaire sous l'influence prépondérante de la COX-2, freine l'agrégation plaquettaire et dilate les vaisseaux .**
- **Les AINS non sélectifs inhibent la synthèse de TX A2 (effet anti-agrégant plaquettaire particulièrement marqué pour l'aspirine) et de la prostacycline.**
- **Les coxibs n'inhibent pas la synthèse de TX A2 (pas d'action anti-agrégante) mais inhibent la synthèse de prostacycline PG I2 d'où rupture d'équilibre et risque thrombotique !**

## AINS et RISQUE CARDIOVASCULAIRE (2)

### Etude VIGOR (VIOXX Gastro-intestinal Outcomes Research)

- Elle indiquait une augmentation du risque CV du rofécoxib par rapport au naproxène. Ceci était attribué à l'action anti-agrégante présente avec le naproxène et non le coxib.

Solomon D.H, et al. *Circulation* 2004 ;109 :2068-73. Relationship between selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older patients.

- L'usage d'AINS est un facteur de risque d'infarctus, s'il s'agit d'anti-Cox2 surtout s'il s'agit du rofécoxib.

### Etude APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX)

- Une augmentation du risque relatif des événements cardiovasculaires (infarctus, AVC) au-delà de 18 mois de traitement chez les patients sous rofécoxib par rapport aux patients sous placebo.
- D'après J.P. Marre et R.M. Flipo *Synoviale* octobre 2004, N°134, 4-9.  
« Il n'y a actuellement aucun argument permettant d'affirmer qu'il existe un effet de classe propre aux coxibs. »

## **AINS et RISQUE CARDIOVASCULAIRE (3)**

### **Le risque de décompensation cardiaque**

*Cyclo-oxygenase-2 inhibitors and congestive heart failure outcomes in elderly patients. Mandani M, et al. Lancet 2004 ;363 :1751-6.*

- **Le risque relatif de faire une poussée d'insuffisance cardiaque a été majoré dans tous les groupes traités.**
- **Les utilisateurs d'AINS non sélectifs et de rofécoxib étaient plus souvent hospitalisés par comparaison avec le célécoxib.**

### **Le risque de poussée hypertensive et d'œdème des membres inférieurs**

*Blood pressure destabilization and edema among 8538 users of Celecoxib, Rofecoxib and non selective NSAIDs and non users of NSAIDs. Wolfe F. et al. J. Rheumatol 2004; 31 / 1143-51.*

- **Cette étude a recherché la survenue de poussées d'HTA et/ou d'œdèmes des membres inférieurs.**
- **les patients sous rofécoxib ont un risque plus important de développer des œdèmes périphériques.**
- **Chez les patients sans HTA préalable, on ne notait pas d'élévation tensionnelle en cas d'usage d'AINS non sélectifs ou de célécoxib contrairement au rofécoxib.**

## Règles de prescription des AINS chez le sujet âgé (1)

### Avant de prescrire

- **S'assurer de la bonne indication de l'AINS : rhumatisme inflammatoire aigu ou chronique, poussée aiguë d'arthrose.**
- **Se poser la question : est-il possible de faire autrement ?**
- **Rechercher**
  - **les contre-indications : ulcère gastro-duodéal, hémorragie digestive, insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque décompensée.**
  - **les associations médicamenteuses potentiellement délétères autre AINS, dont l'aspirine même à faible dose, corticoïdes, anticoagulants, diurétiques et/ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion.**
  - **un état de dénutrition : poids, albuminémie.**
  - **une anémie**

## Règles de prescription des AINS chez le sujet âgé (2)

### Une fois la prescription décidée

- **Préférer les molécules à *demi-vie courte*.**
- **Durée de prescription *courte* si possible.**
- **Prescrire systématiquement du *misoprostol* ou un *inhibiteur de la pompe à protons*.**
- **Informer le patient et éventuellement son entourage sur les symptômes liés aux complications et le risque *d'automédication*.**

### La surveillance du traitement est impérative

- **Clinique : pression artérielle, recherche d'œdèmes, de signes digestifs. Réévaluer l'efficacité du traitement à intervalles courts.**
- **Biologique : fonction rénale après une semaine de traitement.**

## Problème de l'aspirine prescrite à faible dose

- Utilisation de plus en plus fréquente en *prévention* primaire ou secondaire des *affections coronariennes et cérébrales*. **1.200.000 personnes** sont sous aspirine à faible dose en France.
- L'*efficacité* de l'aspirine dans cette indication est équivalente à 75 mg et à 300mg. A 75 mg le risque d'accident digestif diminue de 40%.
- Il est logique d'associer un IPP.
- La coprescription aspirine avec un AINS classique majore considérablement le risque hémorragique risque de 3,3 sous aspirine seule et de 7,7 avec un autre AINS. On pourrait envisager un autre antiagrégant plaquettaire, mais le risque d'hémorragie digestive persiste avec l'AINS.
- La coprescription aspirine coxib annule en grande partie l'avantage du coxib sur la réduction du risque digestif.

## Conclusions (1)

- **Les AINS font partie des classes médicamenteuses les plus prescrites dans le monde.**
- **Leur prescription continuera de progresser du fait du vieillissement de la population et d'une augmentation de la prévalence des douleurs liées aux *maladies rhumatismales dégénératives et inflammatoires*.**
- **Leur efficacité est contrebalancée par un *risque important d'effets secondaires notamment digestifs et rénaux*.**
- **Ceci s'explique par leur mécanisme d'action : *inhibition de la synthèse des prostaglandines (COX-1 et COX-2)*.**

## Conclusions (2)

**La mise à notre disposition d'une nouvelle classe d'AINS : les inhibiteurs de la COX-2 :**

- **Améliore la tolérance digestive.**
- **Expose toujours aux autres complications notamment rénales et comporte un risque cardiovasculaire selon les molécules utilisées.**
- **Leur coprescription avec l'aspirine à faible dose dans les cas d'indication d'action antiagrégante plaquettaire et de traitement de maladie rhumatismale reste discutée.**

## Conclusions <sup>(3)</sup>

- Quoiqu'il en soit, la grande *hétérogénéité* de la population âgée à traiter impose, dans tous les cas, la plus grande *vigilance aux différentes étapes : de la décision, de la prescription et du suivi des patients âgés.*
- Il est urgent d'attendre des *informations complémentaires* quant à l'existence ou non d'effets de classe relatifs aux *coxibs* et leur degré de *variabilité* en fonction de leur *sélectivité sur la cox2.*

**une adresse utile : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé : <http://afssaps.sante.fr>**