

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le coeur. Un cocktail à risque.

Dr T. Muller

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une classe thérapeutique chimiquement hétérogène, correspondant en réalité à un vaste groupe de molécules qui possèdent des propriétés antipyrétiques, anti-inflammatoires et analgésiques. L'utilisation des AINS mais aussi des cyclo oxygénase Cox-2 sélectifs est associée à une série d'effets secondaires potentiels et ce y compris un risque cardiovasculaire augmenté. La probabilité de ces différents événements dépendra du contexte clinique, des médications et aussi des doses prises.

Mécanisme d'action des AINS

Les enzymes Cox-1 sont exprimés constitutivement dans la plupart des tissus. Ils sont décrits comme 'the house keeping' régulant le fonctionnement normal de la cellule comme la protection gastrique, l'homéostasie vasculaire, l'agrégation plaquettaire et la fonction rénale. Les Cox-2 sont exprimés dans quelques tissus. Ce sont des enzymes dont l'expression peut être induite en réponse à des stimuli inflammatoires. C'est par ce mécanisme que le niveau de prostaglandines augmente dans les sites d'inflammation (p. ex. les articulations). Les AINS classiques inhibent l'activité de Cox-1 et Cox-2 alors que les coxibs inhibent sélectivement l'enzyme Cox-2. L'essentiel des propriétés thérapeutiques des AINS, à l'exception de l'effet antithrombotique, est lié à l'inhibition de Cox-2, et certains de leurs effets indésirables (digestifs notamment) sont dus à l'inhibition de Cox-1.

Effets des AINS sur le système cardio-vasculaire chez les patients sans antécédent cardiaque connu.

-Estimation du risque absolu d'infarctus du myocarde (IM) associé aux AINS. L'augmentation en pourcentage absolu d'IM en raison de la prise d'AINS est susceptible de se situer entre 0,2 % et 1 % par an⁽¹⁾. Le risque absolu d'événements cardiovasculaires associé à l'utilisation régulière des AINS est donc relativement faible, ce qui est plutôt rassurant pour les personnes qui doivent absolument utiliser ces médicaments pour soulager la douleur. Le risque est le plus grand lors des toutes premières semaines d'utilisation des AINS et il augmente avec la dose. L'étude 'Precision'⁽²⁾ montre que le risque cardiovasculaire lié à la prise de célécoxib, contrairement au rofécoxib, est comparable à l'ibuprofène et au naproxène et que le naproxène est associé à un risque d'infarctus aussi élevé que tous les autres AINS, contredisant d'autres études qui laissaient supposer que ce médicament avait un risque cardiovasculaire plus faible.

-Insuffisance cardiaque. L'utilisation d'AINS non sélectifs augmente le risque d'insuffisance cardiaque (IC). Le risque est dose-dépendant et plus marqué avec le diclofénac, l'indométacine et le piroxicam⁽³⁾.

Effets des AINS sur le système cardio-vasculaire chez les patients avec antécédents cardiaques connus.

-Infarctus du myocarde. Chez les patients avec antécédents cardiovasculaires, le risque cardiovasculaire est augmenté. Tous les AINS sont incriminés, mais il en ressort que le diclofénac est le plus susceptible d'entraîner un décès cardiaque ou un nouvel infarctus⁽⁴⁾. Une autre étude incluant 38000⁽⁵⁾ patients confirme l'élévation significative des décès cardiovasculaires, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'hospitalisation. Dans l'étude 'Precision'⁽²⁾, le risque du célécoxib est, sans être significatif, moindre qu'avec le naproxène et l'ibuprofène. Le risque de saignement sérieux qu'il soit intracrânien, digestif ou urinaire, est augmenté de manière significative chez les patients prenant des AINS. Il faudra par ailleurs proscrire les AINS après une procédure de stenting coronaire et de chirurgie cardiaque.

-Péjoration de l'insuffisance cardiaque. L'augmentation de la post-charge et la neutralisation des effets des ACE inhibiteurs peuvent conduire à une détérioration de la fonction cardiaque. Dans une étude⁽⁶⁾, on note que le risque de réhospitalisation pour l'IC était augmenté chez les patients

recevant du diclofénac ou de l'ibuprofène, mais non statistiquement significatif chez les patients recevant du naproxène. Il y avait aussi une augmentation dose-dépendante du risque de décès sous diclofénac, mais que l'on retrouvait aussi avec des doses plus élevées d'ibuprofène (> 1200 mg/jour) et de naproxène (> 500 mg/jour).

Interaction des AINS avec l'effet antiplaquettaire de l'Aspirine

Les AINS plus sélectifs Cox-1 peuvent réduire les effets de l'Aspirine. L'ibuprofène pris en même temps que l'Aspirine peut diminuer, voire bloquer son effet, il est donc conseillé de le prendre deux heures après la prise d'Aspirine. Le naproxène peut aussi, mais dans une moindre mesure interférer avec la prise d'Aspirine.

Risque d'élévation de la tension artérielle

Tous les AINS peuvent induire une augmentation tensionnelle. L'effet hypertenseur est attribué à l'inhibition Cox-2, entraînant une réduction de la sécrétion urinaire de sodium et une augmentation du volume intravasculaire. Les AINS peuvent aussi réduire l'efficacité des médicaments antihypertensives à l'exception des anticalciques.

Risque de péjoration de l'insuffisance rénale. Les AINS péjorent l'insuffisance rénale en inhibant la formation des prostaglandines avec pour conséquence une réduction de la filtration glomérulaire, une rétention hydro-sodée, des oedèmes, de l'hyperkaliémie, des nécroses papillaires et de l'hypertension,

Conclusions

- Les anti-inflammatoires doivent être utilisés le moins possible, à la dose la plus basse possible et le moins longtemps possible.
- Ils seront écartés chez les patientes présentant de l'hypertension, de l'hypercholestérolémie, de l'angor, de l'insuffisance cardiaque, un infarctus récent ou une chirurgie de pontage récente.
- Sans antécédent cardiovasculaire, pour un usage à court et moyen terme la préférence va vers le naproxène (grade 2C). Comme alternative, l'ibuprofène peut être proposé.
- Sans antécédent cardiovasculaire, pour un usage à long terme la préférence va vers le naproxène (grade 2B).
- Avec antécédent cardiovasculaire, pour un usage à court et moyen terme la préférence va vers le naproxène (grade 2C).
- Avec antécédent cardiovasculaire, pour un usage à long terme la préférence va vers le célécoxib (grade 2C). Le naproxène restera une alternative.

1. Michelle Bally. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017;357: 1909.
2. Nissen SE, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016; 375:2519.
3. Arfè A, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016; 354:i4857.
4. Schjerning Olsen AM, et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2011; 123:2226.
5. Schjerning Olsen AM, et al. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA* 2015; 313:805.
6. Gislason GH, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2009; 169:141.

