

Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens AINS

Diapo 41

Il n'est pas important de retenir l'appartenance de toutes les molécules à leur classe chimique. Mais si un patient est *allergique à un AINS*, on va *contre-indiquer l'AINS administré*, et ses parents proches (ceux de la *même classe chimique*).

Ex: Si il y a réaction allergique au Cebutid, alors contre-indication à toute la classe des Propioniques, et selon l'avis de certains pharmacologues, toute la classe des Arylcarboxyliques. On ne va pas le faire dans un premier temps. On va préférer faire des tests sur les molécules du Voltarene pour tester la sensibilité de la personne à ce médicament, et en fonction des résultats on pourra le prescrire.

On peut aller dans les pages jaunes du Vidal pour vérifier la classe à laquelle appartient l'AINS prescrit. Les AINS donnent de nombreuses allergies. Lors de réactions allergiques on peut vérifier au niveau de la chronologie si elles peuvent liées à la prise d'un AINS.

A Classification des AINS:

Diapo 42

Classés en fct° de la sélectivité sur les COX 1 et 2.

Non sélectifs (classiques):

==> *Inhibiteurs de la COX 1 et COX 2*

Aspirine faible dose: inhibiteur spécifique de la COX 1 plaquettaire. Mais si prescrit à forte dose il récupère sa fonction anti-inflammatoire.

En dessous d'environ 600 mg/jr, l'aspirine n'a qu'une action d'inhibition plaquettaire. Au dessus (3g, 4g) elle a aussi un rôle anti- inflammatoire.

Posologie usuelle de l'aspirine: 160 mg/jr. A cette posologie il a un effet anti-plaquettaire seul.

Aspirine forte dose: 3 ou 4g/jr. ==> L'aspirine forte dose peut donc être considérée comme un AINS non spécifique.

"Inhibiteurs préférentiels":

- MELOXICAM et NIMESULIDE: présentés par les laboratoires comme des inhibiteurs préférentiels de la COX2. Vrai aux faibles posologies, mais non sélectifs aux posologies efficaces ==> donc pas d'avantages pratiques.

Inhibiteurs sélectifs de la COX2:

- *inhibent peu ou pas la COX 1* aux posologies habituelles. L'avantage majeur est qu'ils n'entraînent *pas ou peu d'ulcères ou d'hémorragies gastro-intestinales*.
- Risques thrombogènes, cardio-vasculaires, *toutes les complications cardiaques* avec cette classe de médocs.

Diapo 43

Concept COX1 et COX2:

On est jamais totalement sélectifs.

On va calculer un rapport afin de nous indiquer sur quelle COX l'AINS est inhibiteur préférentiel.

Rapport = IC50 COX1 / IC50 COX2

IC50 COX1 = concentration nécessaire d'AINS pour diminuer de 50% la COX1

IC50 COX2= concentration nécessaire d'AINS pour diminuer de 50% la COX2

Ex: Rapport pour Célécoxib= 7,6.

Rapport pour Etoricoxib= 106.

Question: Lequel de ces 2 AINS a une sélectivité plus élevée sur la COX2?

Réponse: Etoricoxib. Le rapport augmente quand l'IC50 COX2 diminue, c'est à dire quand la concentration nécessaire en AINS pour faire diminuer de 50% COX2 diminue. ==> sélectivité plus importante, car on a besoin de moins d'AINS pour arriver à un même résultat.

Ex: VIOXX (Rofécoxib). Il avait un rapport très intéressant, mais il a entraîné beaucoup de problèmes cardio-vasculaires et a été enlevé du marché. ++ *Ce qu'on gagne en protection on le perd en risque.*

Diapo 44

Les effets bénéfiques des anti-inflammatoires sélectifs de la COX 2 n'enlèvent pas les effets protecteurs de l'estomac, et rénaux. Schéma +++.

B Pharmacocinétique.

Diapo 45

AINS:

- *Acides faibles.* Acides acétyl. Ils sont bien absorbés dans l'estomac, car le milieu est déjà acide.
- Si la prise est effectuée lors d'un repas, il y a *retard d'absorption*, mais pas modification de la biodisponibilité (quantité effective de médicament disponible après son absorption). Le pic d'absorption sera aplati.
- *Métabolisme hépatique:* ceci va entraîner une *hépto-toxicité*, comme tous les médicaments à métabolisme hépatique.
- *Élimination rénale:* demi-vie différente selon les produits. Les AINS à demi-vie longue vont être les Oxicams. Le bénéfice/risque va être différent selon la classe. *Dans des indications que ne sont pas majeures, on ne va pas prescrire des AINS.*

Diapo 46:

Propénides: on peut en prendre plusieurs par jours, car la *demi-vie est courte.*

Feldene: *demi-vie longue.* Cela va entraîner des problèmes car on va le garder dans l'organisme pendant longtemps. Demi-vie=50 heures (soit environ 2 jours). On va considérer qu'il a disparu de l'organisme au bout de 14 jours (il faut multiplier par 7).

Quel intérêt des inhibiteurs sélectifs de la cox 2?

Quand on a un inhibiteur sur la cox 2, il y a un bénéfice car c'est à ce niveau là qu'on aura de la prostaglandine (synthèse à partir de l'acide arachidonique) responsable de l'inflammation. Il est important d'agir qu'à ce niveau là (sélectif). On voudrait respecter la Cox 1 physiologique qui est responsable d'une certaine homéostasie, une certaine protection (aussi bien au niveau de la formation de thrombus, et que de la protection de l'estomac). Voilà pourquoi on ne voudrait pas toucher à la cox 1.

C Classification des AINS en fonction du rapport bénéfice/ risque

Diapo 48

Groupe d'appartenance défini en fonction de la dangerosité.

- *Groupe 1:* Purazolés. Jamais prescrits. Réservés aux applications très restreintes.
- *Groupe 2:* médicaments sur liste 1, mal tolérés, beaucoup de complications. Mais il est très puissant. On va le réserver aux pathologies rhumatologiques sévères.
- *Groupe 3:* applications rhumatologiques, gynécologiques,..etc. Produits *préférés dans un premier temps.* Si ils ne sont pas suffisants on se *dirigera sur le groupe 2.*

- **Groupe 4:** faibles doses pour utilisation pour une bonne sécurité d'emploi. Ca reste quand même des AINS et *même à faible doses on peut avoir des complications.*
==> Donc si l'utilisation est seulement à visée antalgique, il vaut mieux utiliser du paracétamol, pour pas faire d'hépatite toxique. +++

Groupe 1: à oublier!

Groupe 2: Liste 1. Produits d'action puissante.

Ex: coxibs, nexen (mauvais rapport B/R)+++ Ce sont des produits *puissants* qui nécessitent une *prescription prudente*, réservés aux affections rhumatologiques sévères chroniques ou invalidantes, et dans le traitement symptomatique de courte durée des poussées d'arthrose, ainsi que lorsque l'action des produits du groupe 3 n'est pas suffisante.

Groupe 3: liste 2. Prescription plus large.

- Affections rhumatologiques, et extra, à visée anti-inflammatoires.
- Peuvent être utilisés dans les douleurs qui reviennent comme les douleurs dysménorrhées.
==> Traitement de la douleur.
- Avantage de leur usage lors du traitement des céphalées: ils ne vont pas donner de céphalées induites. *Presques toutes les molécules antalgiques vont donner des céphalées induites.* Certaines personnes vont utiliser beaucoup d'antalgiques et quand ils arrêtent la douleur reprend, donc ils en reprennent et finalement ils deviennent un peu dépendants. Cela donne des céphalées chroniques. Ils vont être pris en charge par le service de traitement de la douleur, où on leur prescrira des AINS.

Groupe 4: vente libre. Large utilisation. Ils restent des AINS et peuvent donner des complications liées aux AINS.

Indications thérapeutiques

La diapo n'a pas été commentée, car les indications ont déjà été décrites dans le cours. 53

Diapo 54

Toujours bien faire attention au Vidal. On doit prescrire dans l'AMM. Certains produits vont avoir une indication gynécologique. Pour une jeune fille qui a eu ses règles vers 12 ou 13 ans, on aura que le Ponstyl. On ne peut pas s'autoriser à prescrire les autres, car d'un point de vue médico-légal, même si on peut penser qu'elle est formée comme une adulte, il n'y a pas d'études donc on ne peut pas prescrire d'autres.

D) AINS Principaux effets thérapeutiques.

1) E.I. Gastro-intestinaux.

Toxicité: elle va être dépendante de l'AINS.

==> Plus l'AINS est efficace, plus le risque d'accident est important. Le Piroxicam par exemple présente un risque relatif 20 fois plus important de déclencher un accident (hémorragie digestive) chez un patient, que pour une personne qui ne prendrait pas d'AINS.

Les autres risques: diarrhée, colite non spécifique, ulcération (pas qu'au niveau gastro duo, mais aussi colon), colite segmentaire.

==> Ce sont des médicaments qu'on ne pourra pas donner aux personnes qui ont des maladies inflammatoires chroniques à risque hémorragique.

==> Toxicité plus fréquente que les autres, et ceci quelles que soient la molécule, sa forme

galénique ou son mode d'administration.

La toxicité est dose-dépendante.

Les AINS vont inhiber la synthèse des *prostaglandines (PG) protectrices de l'estomac*, par leur effet *anti-COX-1*.

Ceci va entraîner une diminution de la production de mucus, du flux sanguin sous-muqueux, du turn-over des cellules épithéliales, de l'immunité cellulaire locale.

Il va y avoir une augmentation de la toxicité locale directe.

L'effet est plus marqué avec les AINS classiques. ==> non sélectifs!!!

Complications digestives:

Ulcères gastro-intestinaux:

- 15-25% avec AINS classique.
- 5% avec un coxib.

Perforations, saignements:

- 1 à 2% avec un AINS classique.
- 0,2 à 0,4% avec un coxib.

Le coxib est un inhibiteur sélectif de la COX 2. On voit bien que même avec ceux-ci, on a pas un risque 0, dû au fait qu'on est jamais totalement sélectifs.

Diapo 61

Complications gastro-duodénales:

Facteur de risque:

Plus fréquentes si il y a un facteur risque.

- Le patient de plus de 65 ans a un FDR lié à son âge.+++ Lorsque j'ai un patient de plus de 65 ans à qui je prescris un AINS, je dois lui prescrire un IPP. *C'est médico-légal.*
- ATCD d'ulcère gastro duodénale
- Forte posologie, et association à un autre AINS.
- Coprescription corticoïde+ AINS
- Antiplaquettaire (risque hémorragique), car additionné à l'action sur la COX 1.

Contre-indications:

Il y a contre-indications pour les coxibs en cas d'ulcère peptique évolutif, saignement gastro duodénal , etc.. (diapo 61)

Précautions d'emploi:

Il faut surveiller la présence d'un FDR. L'âge par exemple (au-dessus de 65 ans en est un). Dans ce cas-là on doit prescrire un IPP.

Présence de symptômes:

En cas de présence de symptômes, on aura une réévaluation du ttt. Pour une lésion ulcéreuse le traitement se fera par IPP.

2) E.I. Complication rénales.

a) Insuffisance rénale Aigue fonctionnelle. +++

C'est ce qu'on voit le plus chez le sujet à risque (et âgé).

Concerne 20 % des patients, si on n'y prend pas garde.

Il y a une régression rapide à l'arrêt à conditions que l'arrêt a été rapide, et qu'une insuffisance rénale chronique ne se soit pas installée.

Mécanisme: par inhibition de la synthèse des PG intra-rénales protectrices. Inhibition COX1.

Diminution:

- vasodilatation pré-glomérulaire.
- de la compensation de l'hypoperfusion rénale, puisque les PG rénales sont là pour compenser l'hypoperfusion rénale
- donc diminution du flux sous muqueux
- donc diminution de la filtration glomérulaire.

On aboutit à une *insuffisance rénale* qui s'installe.

Il y a des FDR qui sont liés à l'hydratation du patient (si il ne boit pas),

ou l'association de médicaments à risque qui agissent par d'autres mécanismes.

Schéma explicatif (diapo 64)

- les AINS viennent freiner la production de PG intra-rénales.
- il n'y a plus l'effet vasodilatateur des PG qui doit protéger le flux glomérulaire dans l'artère afférente.
- en présence d'AINS, mon artère afférente est de moins gros calibre, moins de débit de perfusion glomérulaire.
- ==> sujet en état d'insuffisance rénale fonctionnelle.

On voit sur le schéma que les IEC et ARA-II, par une autre voie vont venir modifier le débit au niveau de l'artère efférente. Pour avoir une bonne perfusion dans le glomérule je dois avoir une bonne constriction de l'artère efférente, qui maintient un bon débit de perfusion.

Si mon sujet est déshydraté (diurétiques, il ne boit pas, il vomit à cause d'une gastro-entérite), là aussi j'aurai une diminution du volume plasmatique, une diminution du débit glomérulaire. Tous ces facteurs sont des facteurs de risque du développement d'une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.

Associations de médicaments responsables d'insuffisance rénale fonctionnelle:

Il faut faire attention à l'association de médicaments lorsqu'on traite l'insuffisance rénale fonctionnelle: association IEC à un AINS, AINS à un patient qui a déjà un IEC au long cours, voire un diurétique.

Ex: les patients hypertendus ont un IEC, un diurétique, et ils ne sont pas à l'abri de faire une gastro-entérite.

Rappel: IEC= enzyme de conversion de l'angiotensine.

ARA-II= antagoniste des récepteurs à l'angiotensine.

b) Autres effets indésirables rénaux:

==> beaucoup plus rares

- rétention hydro-sodée
- hyperkaliémie
- néphropathies tubulo-interstitielle immuno-allergique. Elles peuvent arriver chez tout le monde: jeunes, chez les jeunes filles qui ont des règles douloureuses. Chez certaines on introduisait des AINS (flurbiprofène), et avec le temps s'installait cette tubulopathie interstitielle.
- néphropathie avec syndrome néphrotique
- Insuffisance rénale chronique.
- nécrose papillaire

Etude sur les risques d'insuffisance rénale aiguë liée au flurbiprofène.

diapo 68

Etude menée entre 1984 et 2001 sur les notifications faites par l'institut français de pharmaco-

vigilance sur des sujets jeunes, dans des contextes de dysménorrhées.

Il y avait une reprise du ttt à chaque cycle pendant quelques jours. Le délai moyen de la survenue de l'insuffisance rénale aigüe était de 3 jours, avec hospitalisation, et évolution favorable. L'évolution était toujours favorable pour les sujets jeunes filles traitées pour dysménorrhées (traitement court), mais plus incertaine chez les personnes âgées.

3) E.I. Complications hépatiques.

a) Toxicité hépatique des AINS

/!\ Dès qu'on a hépato-toxicité on cherche un AINS dans la liste des médicaments pris.

Il y a augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines dans 4% des cas, avec hépatite clinique cytolytique ou mixte, de fréquence variable.

Le voltarene a un plutôt bon rapport bénéfice/risque.

Le nexen a rapport bénéfice/risque tellement mauvais qu'il a été retiré du marché en Espagne, ainsi que dans plusieurs pays européens. Il a été maintenu en France, avec une restriction d'indication très très importante de façon à ne pas avoir de traitements prolongés. Il y a des risques de DC importants avec hépato-toxicité.

Généralement l'hépato-toxicité survient dans les trois mois du traitement.

Un patient qui va bien tolérer pendant trois mois son AINS, on lui laisse la même posologie, car le mécanisme est immuno-allergique, et donc molécule dépendant.

Quand on a reconnu une hépato-toxicité, un lien avec une molécule, on va contre-indiquer toute la classe (pages jaunes du Vidal).

b) Manifestations hépatiques.

Nexen: voir diapo 71.

On peut se passer de Nexen. Depuis la décision de l'Afssaps de juillet 2011, le nexen est interdit dans ses applications de longue durée (rhumatologiques). Il est préservé qu'à visée antalgique dans les traitements périodiques des règles douloureuses.

4) E.I. Effets cardiovasculaires.

diapo 72.

Le Thromboxane A2 a des effets pro-agrégants et la Prostaglandine E2 est vasodilatatrice et anti-agrégante.

Le risque est de créer un déséquilibre avec un AINS.

L'aspirine va inhiber le TXA2, et va avoir une action anti-agrégante.

Les AINS classiques vont inhiber TXA2 et PGE2 (car inhibiteurs des COX 1 et 2). Ils vont donc maintenir un certain équilibre.

Le problème des Coxibs qui sont inhibiteurs sélectifs, ils vont garder l'effet pro-agrégant d'un côté et par contre comme ils inhibent la PGE2 il va y avoir un effet à nouveau pro-agrégant, d'où le danger des coxibs au niveau du risque thrombotique qu'ils vont induire.

Par ex: retrait du Vioxx ==> puissance de sélectivité très très importante, mais retiré du marché, car à risque.

a) Effet anti-agrégant plaquettaire.

Certains peuvent avoir un aspect anti-agrégant plaquettaire, mais c'est surtout vrai pour l'aspirine.

Ca l'est moins pour les AINS classiques. On dit qu'ils ont un effet protecteur (ex naproxene, même si on a des doutes). Malgré les doutes sur l'aspect protecteur du naproxene, il préserve un bon

rapport B/R.

L'effet anti-plaquettaire est très faible pour les coxibs.

De plus il y a interaction de ces molécules avec les AVK, le clopidogrel, et les héparines et apparentés, d'où un risque hémorragique très important.

Ibuprofène peut inhiber l'effet de l'aspirine.

Ex: patient chez qui on a choisi l'aspirine en raison de son aspect protecteur. Si il prend de l'ibuprofène en auto-médication, cela va annuler l'effet. ==> risque cardio-vasculaire. Eviter l'auto-médication +++.

b) Effet thrombogène.

Il concerne surtout les coxibs. Une étude de Vigor a montré les risques cardio-vasculaires chez 0,4% des patients traités, contre 0,4% sur le naproxène.

Etude CLASS: comparativité célécoxib et ibuprofène. L'étude conclue à une incidence identique. Les résultats sont contestés.

- Retrait du Vioxx (Rofécoxib):

Le laboratoire a recherché de nouvelles indications possibles.

==> Etude APPROV: recherche l'incidence du rofécoxib contre le placebo sur la récurrence de polypes coliques et la prévention du KC du colon. C'était donc testé dans des cas de traitements au long cours. Il se sont aperçus que chez les personnes traitées, 45 ont eu un infarctus du myocarde chez les personnes sous Vioxx, contre pour les personnes sous placebos, sur un suivi de 18 mois. Les résultats étant plus que significatifs (=> x2), l'étude APPROV a été interrompue. On a conclu à un risque avéré sur les coxibs. Cela a permis en prenant les dossiers de pharmaco-vigilance d'élargir les contre-indications.

Nombreuses contre-indications: HTA non contrôlée, ATCD d'AVC, etc..

Conclusion: *tous les risques cardio-vasculaires sont une contre-indication au choix de prescrire un coxib quand on veut prescrire un AINS, car les Coxibs présentent un risque plus élevé que les autres AINS de développer des complications cardio-vasculaires.*

==> pratiquement la mort des indications pour les coxibs, car ils ne peuvent être utilisés que chez les jeunes ne présentant pas de risque cardio-vasculaires. ==> diapo 76.

c) Hypertension artérielle.

diapo 77

Risque par très important et discret chez le normo-tendu. Risque chez tous les patients à risque pour ntous les AINS.

diapo 78

On décrit une interaction avec les anti-hypertenseurs. Avec pratiquement toutes les classes de médicaments, sauf avec celles des inhibiteurs calciques.

Chez l'hyper-tendu c'est difficilement maniable. On ne demande pas de précautions particulières, mais il faut au niveau des molécules être vigilant, et vérifier chez les patients que le fait d'avoir un AINS n'a pas mis en échec le traitement anti-hypertenseur.

d) Autres effets.

Oedèmes:

Ex: "Je me rappelle d'un confrère qui avait prescrit du Célecoxib à sa mère. Elle avait pris 10 kilos sur une dizaine de jours par oedèmes, avec des oedèmes périphériques monstrueux."

Ils surviennent dans les premières semaines de traitement, et ils sont dose-dépendants.

Ca peut faire *décompenser un problème d'insuffisance cardiaque qui était latent*, ou traité, par rétention hydro-sodée.

/!\ Attention à tous les AINS surtout les coxibs.

Il n'y a pas de moyens véritables pour prédire le risque de survenue de tels oedèmes. La meilleure manière de prévenir les complications est de ne pas prescrire d'AINS sur tout terrain à risque cardio-vasculaire.

Il peut y avoir des indications majeures comme la goutte. On sera obligé de prescrire, mais dans ce cas-là on doit mener une surveillance accrue.

e) Au total:

- peser le B/R
- respecter les indications thérapeutiques
- limiter la durée du traitement.
- ne jamais interrompre le trt par antiagrégant plaquettaire, si la personne suivait un trt anti-plaquettaire au long-terme au moment de prendre l'AINS.

5) E.I. Complications dermatologiques.

Ils peuvent donner tous types d'atteinte.

- éruption bulleuses graves
- ils peuvent tous en donner, avec des risques variables selon la classe
==> les oxicams (avec leur demi-vie longue) sont très toxiques.

a) Manifestations cutanées

Tout type de manifestations:

- éruptions cutanées
- réactions bulleuses
- aggravation de psoriasis

Incidence relativement élevée des oxicams et coxibs.

• Oxicams:

- l'incidence est augmentée dans le cas des oxicams
- la demi-vie est plus longue
- il peut y avoir des réactions croisées
- attention au piroxicam (T1/2 vie de 40 à 100h)
Piroxicam ==> a fait l'objet d'une lettre aux prescripteurs en 2007 (ndlr: la prof est passée sur le reste de la diapo).

b) Allergie.

==> distinction allergie vraie/ intolérance à l'aspirine.

• Allergie vraie: erythème, éruptions diverses. Personne qui va faire sa réaction maculo-papuleuse au 10 ième jour. Réaction des IgE avec urticaire, qui va survenir dans les heures qui suivent.

• Intolérance à aspirine: asthme qui va survenir à cause de la prise d'aspirine. Ca peut paraître une allergie, mais c'est bien une intolérance à l'aspirine. Syndrome de Widal avec polypose nasale, asthme et intolérance à l'aspirine.

Réactions croisées avec d'autres AINS et le Tartrazine qui va déclencher la crise d'asthme.

Quand on est sur une allergie vraie on contre-indique définitivement la molécule et les apparentés (se rappeler du Vidal et des pages jaunes).

Quand on est sur une intolérance à l'aspirine on contre-indique tous les anti-inflammatoires qui

existent, et en plus on contre-indique le Tartrazine.

c) Fasciite nécrosante:

Pas courant mais il faut y penser. Ce sont des plaies nécrosantes, provoquées par une surinfection par le streptocoque bêta-hémolytique du groupe anaérobies qui survient sur les terrains de varicelle. C'est catastrophique, et nécessite une chirurgie délabrante. 35% de risque de DC. Ça a été vérifié par une étude faite sur 19 enfants hospitalisés pour fasciite nécrosante dans les trois semaines suivant une varicelle. 29 témoins. On retrouvait beaucoup plus chez les enfants ayant eu la fasciite nécrosante de l'ibuprofène pour traiter la fièvre pré-éruptive et éruptive de la varicelle.

Les AINS sont très dangereux. Ils masquent les signes inflammatoires. Ils retardent le diagnostic. Ils sont donc à contre-indiquer quand on soupçonne une fièvre éruptive chez l'enfant. On ne sait pas ce qu'il va sortir, mais pour ce type de fièvre on va préférer le paracétamol.

6) E.I Toxicité hématologique des AINS.

Le pire c'est la Phénylbutazone (mais on la prescrira jamais).
Le risque est imprévisible. On peut avoir des aplasies, des agranulocytoses. Il faut savoir être en l'alerte, mais c'est souvent au stade de fièvre, avec signe d'infections associées qu'on le diagnostique.
C'est un mécanisme immuno-allergique.

7) E.I. Toxicité neuro-psychiatrique.

C'est patient dpdt et dose-dpdt.
On finira par avoir les symptômes de céphalée et de vertiges, particulièrement avec l'Indocid.
Indoliques: appartenance groupe 2, classe 1. Assez mal tolérés.

Les problèmes dose-dépendance sont la céphalée, la nausée, la confusion, troubles visuels.
Ça survient très rapidement, dès l'introduction ou l'augmentation de dose chez les patients, alors que les neuropathies sont assez rares.

8) AINS et début de grossesse.

a) Risque d'avortement spontané.

Les AINS ont été mis en relation avec un risque d'avortement spontané. Attention à ne pas donner d'AINS surtout chez les femmes qui ont des difficultés à avoir de grossesses, car ce sont des avortements qui sont très précoces.
Etude danoise: risque multiplié par 7 de perdre la grossesse si il y a prise d'AINS dans la semaine précédent l'implantation.

b) Tératogénèse

Les AINS ne sont pas tératogènes. Le seul qui l'est sur l'animal n'a pas été vérifié sur l'espèce humaine (celebrex==> coxib==> responsable d'anomalies chez le lapin et le rat).

c) contre-indication et risques

!! Attention: il faut contre-indiquer les AINS après le 1er jour du 6ième mois!!!!

- risque de fermeture prématurée du canal artériel.
- risque d'insuffisance artérielle.
- dystonie utérine et retard du travail.

- risque hémorragique pendant l'accouchement.

La diapo 92 n'est pas à traiter.

d) AINS chez l'enfant.

==> Diapo 93 à 96

En ce qui concerne les AINS pour les enfants, il est important de se référer au Vidal et à l'AMM, qui va être différent pour chaque molécule.

- le seul qui va être prescrit au bout de 3 mois est l'ibuprofène.
==> pbs fébriles, et douleurs.
- mise en garde contre l'aspirine qui est responsable du syndrome de Reye, d'encéphalopathies, et de troubles hépatiques chez l'enfant.
==> à éviter de façon générale chez l'enfant, certains le contre-indiquent chez l'enfant de moins de 15 ans.

e) AINS chez le sujet âgé.

Faire très attention à la prescription. Prescription pour quelques jours.

Il faut toujours tenir compte de leur dégradation, déshydratation, fonction rénale, ATCD digestifs, AINS à demi-vie courte, éviter les indoliques et les oxicams.

Pour les personnes de plus de 65 ans, il faut associer le ttt à un IPP +++

9) Interactions des AINS.

Contre-indications:

On a des contre-indications avec la phénylbutazone (mais jamais prescrite).

Associations déconseillées:

Elles sont presque aussi fortes que les contre-indications. "Déconseillées" signifie que si la prescription est faite, le prescripteur sait qu'il prend un risque important ==> à faire quand il n'y a pas d'autres alternatives.

- association de plusieurs AINS: à éviter!
- association AINS/AVK, héparines, anti-agrégants plaquettaires ==> risque de saignement très importants, avec risque hémorragique majoré.
- association avec le lithium qui est à élimination rénale sous forme active. Il a une marge thérapeutique très étroite ==> risque de déclencher un surdosage.
==> DC, complications neurologiques, convulsions.
- Méthotrexate: toxicité hématologique majorée.

Précautions d'emploi:

==> tous les médicaments cités précédemment:

- interactions potentielles
- précautions d'emploi si j'associe plusieurs médicaments
- état d'aggravation du patient
- est-ce que la clairance me permet de le faire?
- est-ce que je ne risque pas d'insuffisance rénale fonctionnelle?

==> attention aux IEC, diurétiques, sartans.

==> ciclosporine: majoration toxicité rénale, car risque d'accumulation de la ciclo.

==> méthotrexate: en dessous 20mg/semaine je ne suis plus en "déconseillé" mais en "précaution d'emploi faible dose".

Elle saute la diapo 100 (ça reprend l'essentiel du cours).

Bon usage des AINS:

- Association d'IPP est non systématique.

\$\$\$ Séquence people: la prof nous fait une terrible révélation!

"Quand je prends un AINS à titre personnel, je n'ai pas encore 65 ans, mais je prends un IPP. Je me protège!" affirme t'elle avec courage des femmes de conviction. "C'est pas parce qu'on dit que ce n'est pas systématique en terme de coût/efficacité, que je ne peux pas en prendre. Les AINS c'est quand même à risque gastro-duodéal, digestif". \$\$\$

- association à un IPP si FDR (au dessus de 65 ans).
- on les évite lorsque ttt avec AVK, héparines.
- ne jamais associer 2 AINS
- si il y a échec d'un AINS, on essaye une autre molécule.
- on essaye toujours par la classe la plus tolérée. Si je suis en échec sur le groupe 3 je passe au groupe 2 à demi-vie courte.
- il faut savoir adapter les posologies, et ne pas rester figé sur les ttt.
- limiter la durée du ttt aux périodes douloureuses de rhumatisme.
- arrêter les AINS si on est plus algiques.
- limiter à 1 ou 2 semaines pour les lombalgies aiguës.

Axes prioritaires du cours, sur lesquels il faut axer ses révisions:

- risque gastro-duodéal, digestif, rénal.
- pour toutes les molécules le bon usage des médicaments.
- les interactions majeures.
- sur quel terrain prescrire (ex de la femme enceinte).

On s'en fout:

- les néphrites interstitielles. Elles sont importantes, il faut savoir les connaître, mais ce qui va être important c'est insuffisance rénale fonctionnelle.
- les posologies des différents médocs. Par contre il faut retenir la posologie l'aspirine est anti-plaquettaire, à quelle posologie c'est antalgique, à quelle c'est anti-inflammatoire avec les effets qui vont avec.
- les problèmes liés aux interactions dans la psychiatrie.

NDLR: la ronéo comprend ce que la prof a dit en cours= commentaires+données contenues dans les diapos.

Etant donné la densité du cours, je n'ai pas rajouté ce qui est dans les diapos, et qu'elle n'a pas dit en cours. Ca ne semble pas important.

Le numéro des diapos est donné à titre indicatif, pour se repérer dans le cours par rapport au diapos. J'ai pas marqué à chaque fois qu'elle changeait de diapo, mais plutôt quand on changeait de chapitre dans le cours.