

Mardi 24 Juillet 2018
Hôpital cantonal de Genève

Interaction aspirine/AINS

Pr Pierre Fontana

Les AINS ont un effet sur la production de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique, et l'enzyme clé qui permet cette transformation est la cyclooxygénase (COX). Cette COX existe sous 2 formes : la COX1 qui existe dans les plaquettes et qui sert à la formation de Thromboxane A2, avec un effet proagrégant plaquettaire et vasoconstricteur; au niveau gastrique permettant la production de prostaglandines ayant un effet producteur sur la muqueuse gastrique, et dans les reins avec un effet vasodilatateur ; la COX2 par contre se trouve essentiellement dans les cellules endothéliales et responsable des prostaglandines d'origine inflammatoire qui sont visées lorsqu'on prescrit un AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien), mais bien sûr avec le risque de voir apparaître tous les effets secondaires liés à l'inhibition de la COX1. D'où l'intérêt de développer des AINS COX2 spécifiques pour éviter les hémorragies gastriques et l'insuffisance rénale.

Le problème chez les patients cardiovasculaires c'est que les anti-COX2 ont une action sur l'endothélium, donc sur la production de prostacycline, donc inhibant la vasodilatation, et favorisant l'adhésion plaquettaire, en plus de l'effet anti-inflammatoire recherché...L'effet final pourrait donc être une augmentation des AVC et des infarctus ...donc une augmentation du risque cardiovasculaire...

Le Celecoxib (COX2 sélectif) avait une activité d'agrégation plaquettaire paradoxalement plus importante que l'ibuprofen (Non sélectif) qui maintenait sa fonction anti-agrégation plaquettaire par inhibition COX1.

Donc du point de vue cardiovasculaire les COX2 sélectifs sont potentiellement plus dangereux que les COX non sélectifs.

Voilà pourquoi le Vioxx® (Rofecoxib) a été retiré du marché en 2004 à cause d'un doublement du risque cardiovasculaire.

Pour ce qui est de l'aspirine et des AINS actifs sur la COX1 c'est plus compliqué...

La cyclooxygénase(COX)...donc l'enzyme permettant la transformation de l'acide arachidonique en thromboxane A2...sur la membrane plaquettaire...est d'une certaine manière bloquée par l'aspirine qui empêche donc la formation de Thromboxane...mais un AINS non spécifique des COX va empêcher aussi bien la COX de permettre la synthèse de prostaglandine, que l'aspirine de bloquer la formation de thromboxane...Le résultat final est une absence d'effet aussi bien de l'AINS que de l'aspirine, surtout si l'AINS a été pris avant l'aspirine (car ½ vie plus longue)...

La question restait ouverte sur l'impact des AINS sur le risque CV et la modulation par l'aspirine de ce risque...

L'étude PRECISION, lancée par PFIZER

Il s'agit de 24'000 patient avec un risque CV élevé et une arthrite qui étaient randomisés pour recevoir soit 2x100mg de Celecoxib (COX2 spécifique), soit 3x600mg d'Ibuprofène, soit 3x375mg de Naproxen (COX1 spécifique).

Les patients étaient stratifiés selon leur prise d'aspirine ou non (+- 45% des patient dans chaque groupe avaient l'aspirine).

Résultats : pas de différence de survenue d'événements CV avec les 3 AINS ; et moins d'hémorragies digestives avec le Celecoxib.

70% des patients ont stoppé le traitement pendant l'étude, 28% ont quitté l'étude pendant le suivi, il y a eu moins d'événements CV que prévu (1% au lieu des 2% prévus) et la dose de 200 mg de Celecoxib est considérée comme une faible dose par rapport aux 2 autres AINS.

La 2^e étude est une reprise des résultats de la 1^{ère} étude.. , « Effect of Aspirin Coadministration on the Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen, Grant W. Reed, DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.036.

Paradoxalement par rapport à l'hypothèse de base les patients sans aspirine avec Celecoxib, ont moins d'hémorragies digestives que les autres (ça on pouvait s'y attendre) mais surprise, ils ont aussi ont un peu moins d'événements CV que ceux prenant les 2 autres AINS (tjrs sans aspirine...).

Cette différence s'atténue lorsque les patients prennent de l'aspirine, avec pas de différence ni au point de vue des hémorragies digestives, que des événements CV.

Donc la FDA a permis que le médicament reste sur le marché...

On n'a pas de données ni sur les doses d'aspirine ni sur les horaires de la prise d'aspirine...

Les recommandations publiées à l'époque restent cependant valables...c'à d.

- Attention aux patients à risque CV
- Traitement AINS le plus court possible
- Dose d'AINS la plus faible possible
- Prendre l'Aspirine au moins 30' avant l'AINS ou 8h après...



“An aspirin a day will help prevent a heart attack if you have it for lunch instead of a cheeseburger.”

Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch