

Bureau de dépôt:
8500 Kortrijk 1, 2e Afd.

Supplément «Folia Pharmacotherapeutica»
Volume 32 - Numéro 8 - Août 2005

REUNION DE CONSENSUS

25 novembre 2004

L'usage adéquat des anti-inflammatoires non stéroïdiens

INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE MALADIE-INVALIDITÉ
COMITÉ D'ÉVALUATION DES PRATIQUES MÉDICALES EN MATIÈRE DE MÉDICAMENTS

Promoteur:

Monsieur R. DEMOTTE, ministre des Affaires sociales et de la Santé publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Président: M. VERMEYLEN

Vice-Président: G. VERPOOTEN

Secrétaire: H. BEYERS

Membres: P. BAEYENS, M. BAUVAL, A. BOURDA, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, Ch. de GALOCSY, J. DE HOON, A. DUFOUR, Ph. EHLINGER, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

Comité d'organisation:

Président: G. VERPOOTEN

Secrétaire: H. BEYERS (INAMI)

Experts: G. HANS, I. RAVELINGIEN et R. WESTHOVENS

Membres: P. CHEVALIER, Ch. de GALOCSY, B. DE SCHUITENEER, I. JANSSENS, E. MONTESI, H. PROESMANS, F. RAEMAN, J.-Y. REGINSTER, F. SUMKAY, O. VAN DE VLOED, M. VAN DRIEL et J. VOISEY

INAMI: M. DE FALLEUR, A. DE SWAEF, A. MENSAERT

Groupe bibliographique

Projekt Farmaka - Gent

Centre Universitaire de Médecine Générale – Université Catholique de Louvain - Bruxelles

Préparation pratique

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion des prestations pharmaceutiques, Service des soins de santé, INAMI

Editeur responsable: J. DE COCK, INAMI, av. de Tervueren, 211 - 1150 Bruxelles

Institut national d'assurance maladie-invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

REUNION DE CONSENSUS

**L'USAGE ADÉQUAT DES
ANTI-INFLAMMATOIRES
NON STÉROÏDIENS**

RAPPORT DU JURY

Bruxelles, le 25 novembre 2004

I. INTRODUCTION

Le jeudi 25 novembre 2004, une réunion de consensus a été organisée par l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) concernant l'utilisation des médicaments. Le sujet portait sur "L'usage adéquat des anti-inflammatoires non stéroïdiens".

La décision d'organiser cette conférence a été prise *in tempore non suspecto* ... mais l'actualité pharmaceutique (retrait mondial du rofécoxib (Vioxx®)) justifie pleinement ce choix et renforce l'importance des conclusions du jury.

Il appartient au Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments d'organiser de telles réunions de consensus deux fois par an. Les réunions de consensus visent à évaluer les pratiques médicales en matière de médicaments dans un domaine thérapeutique particulier et à formuler des recommandations à l'intention de tous les médecins prescripteurs. Cette réunion de consensus est la douzième.

L'INAMI organise ces réunions de consensus selon une certaine méthodologie. Un jury multidisciplinaire dresse les directives en réponse aux questions posées. A cet effet, le jury se base d'une part sur l'analyse d'une large bibliographie élaborée par un groupe indépendant. Toutes les méta-analyses et revues systématiques pertinentes sont étudiées sur le plan de la qualité méthodologique en deux étapes. Des critères minimaux, tels que la stratégie de recherche systématique, la mention des sources et l'utilisation d'études randomisées, font fonction de filtres. Les études retenues ont été triées selon leur qualité méthodologique sur base de critères bien admis.

D'autre part, une présentation publique de rapports d'experts a résumé l'état des connaissances actuelles et celle-ci a été suivie d'un débat démocratique au cours duquel chaque participant (jury et public) a eu la possibilité de résumer son point de vue.

Le texte de consensus (texte court) traite des aspects suivants sur l'usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens:

- Arthrite rhumatoïde et spondylite ankylosante.
- Arthrose et goutte.
- Douleurs péri-opératoires.
- Fibromyalgie.
- Douleur aiguë et chronique (lombalgie incluse).
- Effets gastro-intestinaux indésirables.
- Interactions médicamenteuses et autres effets indésirables des AINS.

Le texte ci-après présente les conclusions d'un jury indépendant multidisciplinaire (**texte court**). Il n'exprime donc pas forcément le point de vue de l'organisateur de la conférence de consensus, en l'occurrence l'INAMI ou le Ministère des Affaires sociales.

Le **texte complet (long)** des conclusions, l'étude systématique de la littérature et les textes des experts peuvent être demandés auprès de M. Herman Beyers, INAMI, avenue de Tervuren 211, 1150 Bruxelles (n° de fax (02)739 77 11, e-mail consensus@inami.fgov.be). Le texte complet peut être consulté également sur le site Internet de l'INAMI (www.inami.fgov.be: «Médicaments et autres...» – «Réunions de consensus»)

II. COMPOSITION DU JURY

Le jury était composé comme suit:

Représentants des médecins

Inge Decock (médecin généraliste)
Francis Heller (spécialiste)
Greet Lambert (spécialiste)
Elide Montesi (médecin généraliste) Vice-Présidente
Frank Raeman (spécialiste) Président
Anne Vanwelde (médecin généraliste)

Représentants des organismes assureurs

Kristel De Gauquier
Luc Hutsebaut

Représentants des pharmaciens

Paul Bruyneel
Chantal Leirs

Représentants des paramédicaux

Yves Dedecker
Greet Esselens

Représentant du public

Lies De Caluwé

Secrétariat des réunions du jury

Johan De Haes
André De Swaef

Pour élaborer ses directives, le jury a utilisé les niveaux de preuves scientifiques suivants:

Niveau de preuve Ia: 1 ou plusieurs méta-analyses de qualité suffisante, plusieurs ECR (Essais Cliniques Randomisés) de qualité suffisante

Niveau de preuve Ib: 1 ECR de qualité suffisante

Niveau de preuve II: des méta-analyses ou ECR de qualité insuffisante ou avec des résultats contradictoires, études autres que ECR (cohortes, cas-témoins, séries de cas) sur la base de l'évaluation de la qualité des données par le jury ou les experts.

Niveau de preuve III: opinions d'experts fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.

III. CONCLUSIONS

Après l'analyse des données de la littérature portant principalement sur les inhibiteurs de la COX-2, l'écoute des exposés des experts à la réunion de consensus du 25 novembre 2004 et après délibération, le jury arrive aux conclusions reprises ci-après.

1. ARTHRITE RHUMATOÏDE ET SPONDYLITE ANKYLOSANTE

1.1. Quelle est la place des AINS, des DMARD et des corticostéroïdes dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'arthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante?

Pour répondre à cette question, il convient de distinguer les deux types d'affections rhumatismales.

Le traitement de base étant le plus important pour les patients atteints d'arthrite rhumatoïde, le traitement par AINS peut être diminué progressivement et/ou stoppé quelques mois déjà (3 à 6) après le début de la thérapie de base (DMARD). Les AINS présentent un intérêt surtout en début de traitement et pour certains patients.

Pour les formes graves d'arthrite rhumatoïde, réagissant difficilement ou très lentement au traitement DMARD, une corticothérapie restreinte peut se justifier temporairement, soit *per os* soit sous forme intra-articulaire.

Quoi qu'il en soit, il faut toujours s'efforcer de diminuer progressivement le traitement aux corticostéroïdes.

Lorsque nous considérons le traitement TNF- α , la place des AINS dans le traitement actuel de l'arthrite rhumatoïde ne change pratiquement pas. La diminution progressive doit être possible dès le début du traitement par TNF- α .

Les patients souffrant de spondylite ankylosante ne reçoivent pas la même sorte de traitement de base. La place des AINS est beaucoup plus importante pour ces affections rhumatismales.

Pour les patients souffrant de spondylite ankylosante, une différence radicale existe entre des possibilités de traitement avec ou sans inhibition du TNF- α . Le TNF- α permet assurément de diminuer rapidement l'utilisation des AINS.

Lorsqu'un patient souffrant de spondylite ankylosante ne peut, suivant les critères en vigueur, bénéficier d'un traitement par le TNF- α , la place des molécules dans le groupe des médicaments AINS reste cruciale. En fait, pour la spondylite ankylosante, les corticostéroïdes n'ont pas trouvé leur place dans la stratégie thérapeutique.

1.2. Quelle est la place des inhibiteurs de la COX-2?

Concernant l'arthrite rhumatoïde, plusieurs études ont démontré un effet thérapeutique nettement supérieur au placebo.

Concernant l'arthrite rhumatoïde, plusieurs études ont démontré un effet thérapeutique comparable des inhibiteurs de la COX-2 par rapport à plusieurs AINS non sélectifs comme le diclofénac, l'ibuprofène et le naproxène à dose correcte.

Concernant la spondylite ankylosante, un RCT a été effectué avec le célécoxib par rapport au placebo et a démontré l'effet nettement supérieur du célécoxib (**niveau I b**).

Une seule étude a été effectuée avec le célécoxib par rapport au kétoprofène: pas de différence d'efficacité mais effets secondaires dans les deux groupes (**niveau I b**).

Dès lors, en l'état actuel des choses, il est impossible de déterminer la place des inhibiteurs de la COX-2 dans le traitement de la spondylite ankylosante.

2. ARTHROSE ET GOUTTE

2.1. Quelle est la place des AINS dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'arthrose et de la goutte?

Traditionnellement, l'arthrose est considérée comme une affection articulaire mécanique, accompagnée de temps à autre de périodes d'inflammation ou de poussées de "-ites" sur "-oses". Il existe de très nombreuses formes cliniques différentes d'arthrose, parmi lesquelles des formes très agressives.

Le premier choix dans le traitement médicamenteux de l'arthrose est le paracétamol.

En second lieu seulement, le traitement de l'arthrose recourra aux AINS pour les patients qui ne réagissent pas à l'utilisation du paracétamol à dose adéquate.

L'avis de l'**Eular Standing Committee** concernant le traitement de l'arthrose est très important, tenant compte:

- des facteurs de risque pour l'articulation en question, comme l'obésité, l'activité physique, etc.
- des facteurs de risque généraux comme l'âge, la co-morbidité, la polymédication
- de l'intensité de la douleur et de l'importance de la perte fonctionnelle
- des manifestations inflammatoires
- de la localisation et du degré des lésions anatomiques.

La goutte est une arthropathie cristalline provoquée par la sédimentation de cristaux d'acide urique dans les cartilages articulaires.

Les AINS ont pris une place de premier plan dans le traitement de la goutte étant donné la nécessité d'un traitement anti-inflammatoire énergique à très énergique.

La colchicine a également son utilité contre les crises de goutte aiguës (**niveau III**).

2.2. Quelle est la place du traitement non pharmacologique?

La pharmacothérapie n'est pas le seul traitement possible. Selon leur efficacité thérapeutique estimée, les traitements suivants occupent les cinq premières places: exercices, prothèse totale, paracétamol, AINS, éducation du patient.

Concernant la goutte, un seul traitement non pharmacologique est utile, à savoir l'application du froid sur les articulations.

2.3. Quelle est la place des inhibiteurs de la COX-2?

Plusieurs études ont été effectuées au sujet des molécules célécoxib, rofécoxib, étoricoxib et valdécoxib par rapport au placebo pour le traitement de l'arthrose. Les différents inhibiteurs de la COX-2 ont toujours démontré un effet significatif par rapport au placebo (**niveau I a – I b**, fifty-fifty).

Nombre d'études bien menées ont démontré l'effet comparable d'un traitement avec les mêmes inhibiteurs de la COX-2 par rapport aux AINS classiques contre l'arthrose (**niveau I a – I b**, fifty-fifty).

3. DOULEURS PÉRI-OPÉRATOIRES

Les douleurs péri-opératoires sont un syndrome de douleur aiguë et peuvent dégénérer en un syndrome de douleur chronique. En règle générale, il est admis que cela vaut en moyenne pour 10 à 15% des cas ; cependant, ce pourcentage peut évoluer fortement en fonction du type d'intervention. Les plaintes pour douleurs importantes et/ou de longue durée sont particulièrement nocives pour les personnes âgées présentant des affections sous-jacentes comme des ischémies cardiaques, de l'hypertension et des néphrites sous-jacentes (éventuellement subcliniques).

Techniques de lutte contre la douleur

La lutte contre les douleurs péri-opératoires peut faire appel à l'analgésie multimodale aussi bien qu'à l'analgésie préemptive.

Analgésie préemptive

L'analgésie préemptive est un traitement antinociceptif destiné à prévenir la réalisation d'une sensibilisation centrale modifiée de l'*input* afférent provenant de zones du corps ayant subi un dommage et/ou un traumatisme.

L'analgésie préemptive au moyen des AINS a pour objectif principal d'entretenir et de prolonger le traitement analgésique jusque tard dans la phase inflammatoire postopératoire. Les AINS non sélectifs influencent, par l'inhibition de la libération

de prostaglandines au moyen de médiateurs de la COX, la sensibilisation périphérique. Le résultat en est une réduction de l'hyperalgésie secondaire. Réduction qui entraîne une diminution de l'*input* nociceptif afférent vers la moelle épinière, et donnera une expression réduite du *NMDA*. De ce fait, l'évolution de la sensibilisation centrale sera freinée.

Analgésie multimodale

L'analgésie multimodale renvoie à l'utilisation de deux analgésiques ou plus pendant les périodes préopératoire, péri-opératoire et postopératoire. La combinaison de divers analgésiques fonctionnant différemment a en effet pour résultat un effet analgésique additif ou synergique. Ceci permet d'utiliser des doses inférieures pour chacun des analgésiques administrés et ainsi de réduire les effets secondaires. L'approche analgésique multimodale combine divers analgésiques comme les opiacés, les antiphlogistiques, le paracétamol, des anesthésiques locaux, la clonidine et les antagonistes du *NMDA*.

Résultats de la recherche clinique – Conclusions

L'intégration des antiphlogistiques dans le schéma de la lutte contre la douleur entraîne dans de nombreux cas une réduction des plaintes de douleurs postopératoires et, partant, une réduction de la consommation d'autres analgésiques – opiacés. Les données actuelles n'apportent encore que très peu de précisions sur le moment, la dose et la durée d'administration recommandée pour ce type d'antiphlogistiques afin d'obtenir un effet analgésique maximal.

L'intégration optimale d'AINS non sélectifs dans la stratégie antidouleur péri-opératoire est toutefois gênée dans une large mesure par les interférences de ces produits sur, entre autres, la coagulation, la cicatrisation et la fonction rénale.

Concernant les inhibiteurs de la COX-2

1. Concernant leur efficacité analgésique et le profil de leurs effets secondaires en cas d'administration unique, les inhibiteurs de la COX-2 sont supérieurs aux analgésiques contenant des opiacés, mais comparables aux AINS non sélectifs.
2. Le rofécoxib 50mg et le parécoxib 40mg présentent une activité analgésique équipotentielle en comparaison des AINS non sélectifs utilisés contre les douleurs consécutives à des interventions chirurgicales mineures ou majeures.
3. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 présentent un effet analgésique plus prononcé que le placebo dans le traitement des syndromes de douleurs postopératoires. Toutefois, comparés aux AINS non sélectifs, les inhibiteurs de la COX-2 ne présentent, dans la grande majorité des études, pas de différence significative en ce qui concerne l'efficacité analgésique obtenue.
4. Concernant l'incidence / la gravité des effets secondaires, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ne présentent, le plus souvent, pas d'avantage sur les AINS classiques non sélectifs.

4. FIBROMYALGIE

Quelle place occupent les AINS, en ce compris les inhibiteurs de la COX-2, dans la stratégie actuelle du traitement de la fibromyalgie?

Il n'existe pas d'évidence scientifique pour l'application systématique des anti-inflammatoires, en ce compris des inhibiteurs de la COX-2, comme première stratégie de traitement de la fibromyalgie (**niveaux II et III**).

Dans des cas précis et clairement définis, il y a une place pour l'application limitée des anti-inflammatoires dans la fibromyalgie, mais à intégrer dans une approche de traitement totale (**niveau III**).

L'usage des AINS doit de préférence être prévu pour un traitement de courte durée (environ 1 semaine) et être réservé en cas :

- de lésion inflammatoire associée (bursite, synovite);
- de poussée douloureuse associée (dysménorrhée, migraine);
- d'agression tissulaire par traumatisme ou chirurgie.

Le jury est toutefois d'avis qu'il existe un besoin criant de poursuivre la recherche sur les facteurs qui influent sur ce syndrome afin de préciser la place des AINS dans le traitement de la fibromyalgie.

5. DOULEUR AIGÜE ET CHRONIQUE (LOMBALGIE INCLUSE)

5.1. AINS et douleur aiguë

La prescription des AINS relève du palier 1 de l'OMS, mais leur usage comme adjuvant d'un traitement opioïde peut aussi être reconnu.

5.1.1. Lombalgie aiguë

Différentes études font apparaître que l'évolution spontanée est habituellement favorable et qu'une majorité des patients reprendront leur activité dans le mois qui suit l'épisode douloureux. La thérapie doit viser une reprise de l'activité physique le plus rapidement possible.

Une méta-analyse de la *Cochrane Library* révèle une efficacité statistiquement plus significative des AINS par rapport au placebo. Par rapport au paracétamol, les données concernant les AINS sont contradictoires. La comparaison des différents AINS entre eux permet de déterminer que leur efficacité est équivalente (**niveau I a**). Un traitement par AINS doit être limité dans le temps.

5.1.2. Cervicalgie

Elle peut être musculaire (torticolis), discale ou traumatique (*whiplash*).

Les AINS sont utiles dans la phase aiguë, au même titre que le paracétamol. Ils ne sont pas efficaces en cas d'atteinte radiculaire.

5.1.3. Douleur aiguë de l'épaule

Une étude initiée par un laboratoire pharmaceutique a comparé l'efficacité et les effets secondaires du méloxicam et du piroxicam. L'efficacité est comparable mais le piroxicam est mieux toléré.

Une seule étude a démontré une efficacité équivalente du célécoxib et du naproxène.

5.1.4. Autres douleurs musculo-squelettiques

Le paracétamol en dose adéquate est le plus souvent efficace et associé à moins d'effets secondaires que les AINS.

Les données disponibles confortent les recommandations récentes d'utiliser le paracétamol en première instance en association avec une approche non pharmacologique.

Les recherches systématiques ne montrent pas de différence importante entre les divers anti-inflammatoires. Il n'y a pas de preuve qu'ils soient plus efficaces que les analgésiques simples.

5.1.5. Traumatismes

Les traumatismes sont à l'origine d'une réaction inflammatoire par agression tissulaire, ce qui justifie l'utilisation des AINS dans cette indication. Leur usage est conseillé, dans la littérature, au même titre que les analgésiques.

5.1.6. Migraine

L'utilisation des AINS dans le traitement de la migraine a été validée dans la littérature.

Concernant les crises, plusieurs stratégies thérapeutiques sont recommandées.

Selon les cas, la prescription porte sur des traitements non spécifiques (antalgiques et AINS) ou spécifiques (triptan, tartrate d'ergotamine). Si le patient bénéficie déjà de traitements non spécifiques efficaces, il est recommandé de ne pas les modifier. Le patient doit commencer par un AINS et garder le triptan en traitement de secours s'il n'a pas été soulagé par l'AINS dans les deux heures.

Si le patient bénéficie déjà de traitements spécifiques, il est également recommandé de ne pas les modifier s'il est soulagé par la prise d'ergotamine.

Sinon, un triptan est prescrit.

Dans les céphalées de tension, il n'y a pas d'indication d'AINS.

5.1.7. Dysménorrhée

Les femmes qui souffrent de dysménorrhée ont un taux plus élevé de prostaglandines au niveau utérin.

L'action antagoniste des AINS sur les prostaglandines laisse supposer un bénéfice dans cette indication.

Les AINS s'avèrent plus efficaces pour le traitement de la douleur que le placebo.

5.1.8. Colique néphrétique

Les AINS s'avèrent efficaces dans la douleur provoquée par une crise de colique néphrétique.

Cette affection requiert une intervention immédiate. L'opioïde le plus fréquemment utilisé est la péthidine.

Les résultats rapportés confirment l'efficacité des deux groupes thérapeutiques.

5.1.9. Affections rhino-pharyngées

L'efficacité du célécoxib a été comparée à celle du diclofénac dans le traitement symptomatique de la pharyngite virale dans un RCT. Il n'y a pas de différence significative pour le soulagement de la douleur à la déglutition.

5.2. AINS et douleur chronique

5.2.1. Lombalgie chronique

Les différentes recommandations insistent sur les programmes de réadaptation physique et de modification comportementale en terme de "coping".

La première des priorités est de traiter la douleur: les AINS y ont leur place, au même titre que les analgésiques, et toujours pour des périodes courtes.

Aucun RCT n'a été recensé qui évalue l'efficacité des inhibiteurs de la COX-2 par rapport à d'autres AINS.

5.2.2. Douleur neuropathique

Les thérapeutiques recommandées pour la douleur neuropathique sont en priorité les antidépresseurs tricycliques et les anticonvulsivants. Leur efficacité a été reconnue dans la neuropathie diabétique et les douleurs post-zostériennes.

Les opioïdes sont également actifs, dans une moindre mesure.

Les AINS peuvent être associés en cas de composante inflammatoire et pendant une période courte.

5.2.3. Prostatite chronique non bactérienne

Dans une étude, l'administration de rofécoxib ne montre aucun effet sur la douleur après 6 semaines. **(niveau I b)**

6. EFFETS GASTRO-INTESTINAUX INDÉSIRABLES

6.1. Généralement associée à la question 1: existe-t-il une différence intrinsèque entre les AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2, concernant les effets gastro-intestinaux indésirables?

Plusieurs RCT suggèrent que les AINS sélectifs de la COX-2 présentent un meilleur profil de sécurité gastro-intestinal par rapport aux AINS classiques, plus spécifiquement

pour les molécules célécoxib, rofécoxib, étoricoxib, valdécoxib et lumiracoxib. **Niveau Ib** pour la plupart des études par rapport aux AINS classiques.

Bien qu'une certaine polémique ait vu le jour dans la littérature quant aux aspects méthodologiques de certaines études COX-2, des arguments permettraient quand même de conclure que ce groupe d'AINS présente un profil de sécurité gastro-intestinal meilleur que les AINS classiques.

Le nombre d'ulcères endoscopiques diminue de quelque 75 % et – aspect plus important – le nombre de complications ulcéreuses semble diminuer quant à lui de près de 45 %. (**niveau III**)

Une analyse critique de ces études et de leurs résultats laisse toutefois non résolues plusieurs remarques et questions.

1) Il est regrettable que toutes les données n'aient pas été publiées correctement dans les deux grandes études (CLASS avec célécoxib et VIGOR avec rofécoxib).

2) D'après les experts, la plupart des études – exception faite des études CLASS, VIGOR et TARGET - s'avèrent disposer d'une force statistique insuffisante pour pouvoir indiquer une différence avec d'autres AINS. Les études disponibles avec l'étoricoxib, le parécoxib et le valdécoxib (**niveau III**) par exemple sont de courte durée et ne mentionnent pas de critères cliniques. Aucune conclusion ne peut donc être tirée en ce qui concerne la sécurité gastro-intestinale de ces molécules. (**niveau III**)

3) Dans un commentaire qui accompagne l'étude TARGET, Topol et Falk soulignent qu'un effet protecteur gastrique a effectivement été décelé pour le lumiracoxib chez des patients qui n'utilisent pas d'ASA mais ils font remarquer que le NNT est élevé (139 par année).

Tout comme pour les études antérieures, aucun effet de protection gastrique n'a été décelé chez les utilisateurs d'ASA.

Compte tenu des effets néfastes sur d'autres organes (fonction hépatique et issue cardiovasculaire), ils en concluent que le bénéfice par rapport au dommage est peu convaincant.

4) Bien que les RCT puissent démontrer des effets positifs pour le groupe global (y compris les non-utilisateurs d'ASA), il existe suffisamment de preuves pour accepter que le groupe des patients qui utilisent l'ASA n'a aucun intérêt à utiliser des AINS sélectifs de la COX-2 plutôt que des AINS classiques.

Le jury recommande par conséquent une révision des modalités de remboursement en cas d'utilisation simultanée d'un AINS sélectif de la COX-2 et d'ASA.

5) À noter par ailleurs que la plupart des études démontrent un effet positif sur les ulcères détectés par voie *endoscopique*.

Se pose la question de savoir si ce constat est (toujours) important sur le plan clinique.

Une lésion endoscopique est beaucoup moins rare qu'une complication ulcéreuse,

ce qui permet déjà d'observer des différences avec relativement peu de patients. Mais la pertinence des différences décelées fait l'objet d'un débat.

Il n'existe aucune relation évidente entre une image endoscopique et des symptômes cliniques ou des complications gastro-intestinales. Et en définitive, la question cruciale est de déterminer si un nombre moins important d'ulcères ou de 'complications' symptomatiques est recensé avec les AINS sélectifs de la COX-2 (**niveau III**)

Inversement, tous les patients ayant des plaintes ne sont pas atteints d'un ulcère. Par ailleurs, ils se présentent parfois avec une complication lourde, par exemple une hémorragie aiguë.

Étant donné que les effets secondaires *lourds* ne sont pas toujours mentionnés ou évalués, on peut se demander si ce phénomène (dans certaines études) aurait exercé une quelconque influence sur les résultats définitifs.

Quelques études citent des symptômes cliniques confirmés ou non par voie endoscopique. Le nombre de ces études est toutefois infime et les résultats ne jouent pas toujours en faveur des AINS sélectifs de la COX-2.

6) Que dire de l'hépatotoxicité (cf. lumiracoxib et nimésulide) et de la *faible* toxicité digestive? Les données extraites de la littérature disponible rendent toutefois impossible toute prise de position sur le sujet.

7) Les études menées en matière de sécurité gastro-intestinale ne concernaient que des patients atteints d'ostéo-arthrose et/ou d'arthrite rhumatoïde. Des conclusions peuvent donc difficilement être tirées quant à la sécurité dans d'autres affections.

8) L'âge des patients n'est pas toujours évident à déterminer. Il s'agit globalement parlant d'une population adulte dont l'âge varie entre 50 et 60 ans. Peu de données sont disponibles sur la sécurité chez les personnes (très) âgées, les enfants et les adolescents.

9) La plupart des études s'appuient sur des critères d'inclusion et d'exclusion sévères, de sorte que les patients présentant précisément le risque gastro-intestinal le plus élevé – ceux pour lesquels il convient d'opter, le cas échéant, pour les AINS sélectifs de la COX-2 – sont fréquemment exclus.

Dans l'étude VIGOR par exemple, qui évalue la sécurité du rofécoxib versus naproxène, les critères d'exclusion sont fort sévères: antécédents gastro-intestinaux, rénaux ou cardiaques, consommation d'ASA.

Mais d'autres études révèlent quand même la présence de patients présentant des antécédents gastro-intestinaux.

10) L'AINS classique diclofénac associé au misoprostol en dose suffisante (4 x 200 µg) est tout aussi sûr que le rofécoxib, mais il présente d'autres effets secondaires (diarrhée consécutive au misoprostol). (**niveau I b**)

11) L'effet protecteur des IPP associés aux AINS classiques se situe dans le même ordre de grandeur que celui du misoprostol associé à un AINS classique et que l'effet protecteur des AINS sélectifs de la COX-2 (**niveau III**).

Pour la prévention de la récurrence d'une complication ulcéreuse, le célécoxib présente une efficacité similaire à celle de l'association diclofénac + oméprazol (**niveau Ib**).

12) La durée de la plupart des études de sécurité est trop brève, et ce, pour des affections (ostéo-arthrose et polyarthrite rhumatoïde) pour lesquelles aucune médication n'existe et qui nécessiteront un traitement de longue haleine.

13) L'intérêt se porte enfin sur la différence de sécurité entre les AINS non sélectifs. Plus la dose d'AINS prise est élevée, plus grand sera le risque et il existera également une différence de risque entre les différentes molécules.

Parmi les AINS classiques (non sélectifs de la COX-2), l'ibuprofène est le plus sûr selon la plupart des études, tandis que le piroxicam est de manière assez consistante le plus dangereux.

Les autres molécules se situent entre ces deux extrêmes

6.2. Quels sont les facteurs de risque liés aux patients qui développent des complications gastro-intestinales lors de l'usage des AINS, y compris des inhibiteurs de la COX-2?

6.2.1 Facteurs de risque intrinsèquement liés au patient (niveau III)

Âge

L'âge constitue l'un des facteurs de risque les plus importants. Dès l'âge de 55-60 ans, le risque de complications sérieuses s'accroît de façon quasi linéaire. Au-delà de 80 ans, le risque est pratiquement 10 fois supérieur par rapport aux personnes de moins de 50 ans.

Antécédents d'ulcère ou de complication ulcéreuse

Les patients qui ont déjà connu une complication ulcéreuse dans leurs antécédents courent un risque élevé. Une étude en provenance de Hong Kong révèle que 19% des patients recensés comme ayant un ulcère hémorragique dans les six mois ont une récurrence d'hémorragie gastro-intestinale élevée en cas de prise prolongée d'AINS (naproxène 2 x 500 mg).

Co-morbidité

Une co-morbidité sérieuse (essentiellement cardiovasculaire) s'avère accroître le risque de complications dans une mesure certaine. Elle sera en tout cas responsable d'une mortalité en hausse pour des complications éventuelles.

*Rôle de *Helicobacter pylori**

La présence de *Helicobacter pylori* dans l'estomac constitue une des causes importantes de l'ulcère gastro-duodéal. Néanmoins, des incertitudes subsistent quant au rôle joué par *Helicobacter pylori* dans la survenance d'ulcères liés aux AINS et de leurs complications. Une méta-analyse nous montre que la présence de *Helicobacter pylori* et l'utilisation d'AINS accroissent respectivement à raison de 1,8 et 4,8 fois le risque d'hémorragie gastro-intestinale élevée. Le risque d'ulcère hémorragique est

6,1 fois plus élevé si ces deux facteurs de risque sont présents simultanément. Chez des patients ayant des plaintes de dyspepsie ou des antécédents d'ulcère qui auront besoin d'une thérapie de longue durée au moyen d'AINS, l'éradication précoce de *Helicobacter pylori* peut diminuer le risque d'ulcères et d'ulcères compliqués. Toutefois, il ne s'avère plus nécessaire de détecter *Helicobacter pylori* chez des patients qui prennent des AINS depuis un certain temps et qui ne développaient pas de complications à la suite de cette prise.

6.2.2. Indirectement lié au patient, dans le cadre de l'usage de médication (niveau III)

Utilisation d'anticoagulants

Les patients qui utilisent à la fois des AINS et des anticoagulants oraux courent un risque 13 fois supérieur d'hémorragie gastro-intestinale élevée par rapport aux personnes n'utilisant aucun de ces produits.

Utilisation de corticostéroïdes

Alors que la prise de corticostéroïdes n'accroît vraisemblablement que légèrement le risque de développer des complications gastro-intestinales (risque relatif 2,1), les patients qui prennent des corticostéroïdes en association avec des AINS courent, eux, un risque nettement supérieur (risque relatif 8,5).

Association d'AINS et d'ASA

Tant les AINS que l'ASA augmentent le risque de développer des complications d'ulcères gastro-duodénaux. Reste la question de savoir si une prise simultanée d'ASA augmente ou non de manière substantielle le risque dû à la prise d'AINS classiques. Des suggestions tendent à souligner que l'utilisation chronique (mais non intermittente) d'AINS réduit peut-être l'effet cardio-protecteur de l'ASA.

Utilisation d'antidépresseurs ISRS

Un des facteurs de risque récemment découvert mais encore inconnu de nombreux médecins en matière de complications ulcéreuses concerne l'utilisation d'antidépresseurs ISRS. Les données sont encore assez maigres, mais l'utilisation isolée de ce type d'antidépresseurs représenterait un risque relatif supérieur à 3. L'utilisation simultanée d'AINS en association avec un ISRS augmente le risque relatif jusqu'à 12 environ.

6.3. Quelle est la stratégie optimale de traitement d'un patient présentant un profil de risque accru au moyen d'anti-inflammatoires?

Le risque de développer une complication ulcéreuse dépend du nombre ou de la nature des facteurs de risque présents. Les groupes à risque peuvent se répartir comme suit:

- Groupe à faible risque: aucun des facteurs de risque précités
- Groupe à risque modéré: 1 ou 2 des facteurs de risque précités
- Groupe à haut risque: 3 facteurs de risque précités ou plus
- Groupe à risque très élevé: patients ayant connu antérieurement une complication ulcéreuse.

Patients à faible risque (pas de facteur de risque attestable)

Ce groupe présente un risque faible mais réel de développer des effets secondaires et complications gastro-intestinales. Pour des raisons économiques, il n'est pas indiqué de prendre des mesures de précaution particulières (sous forme de médication protectrice ou d'utilisation d'AINS spécifiques de la COX-2) parallèlement à la limitation de l'utilisation des AINS. **(niveau III)**

Groupe à risque modéré (1 facteur de risque – plus grand âge – et certainement à partir de 2 facteurs de risque)

Pour ce groupe de patients, il est indiqué – en cas de recours indispensable aux AINS – d'opter soit pour un AINS spécifique de la COX-2, soit pour un AINS classique en association avec le misoprostol ou un inhibiteur de la pompe à protons. Ces deux stratégies présentent probablement une efficacité équivalente et le choix entre les deux peut notamment être déterminé par le profil de risque cardiovasculaire.

Patients à risque élevé (minimum 3 facteurs de risque)

Chez ces patients, même la prise d'un AINS spécifique de la COX-2 ou d'un AINS classique en association avec un IPP présente toujours un risque résiduel très élevé.

Si l'utilisation d'un AINS chez de tels patients s'avère quand même absolument indispensable, il faut envisager une combinaison des deux stratégies de prévention: AINS de la COX-2 en association avec le misoprostol ou un IPP. Il est vrai que cet avis est purement basé sur des considérations théoriques et non sur des données probantes extraites d'études cliniques. **(niveau III)**

Patients ayant des antécédents d'ulcère hémorragique dû à une prise d'AINS

Même avec des mesures prophylactiques, ces patients présentent un risque anormalement élevé de développer de nouvelles complications ulcéreuses.

Une combinaison de mesures ne permettra vraisemblablement pas de réduire ce risque.

Aussi, le non-recours aux AINS semble être la seule solution sûre.

Pour les patients chez qui l'ulcère hémorragique a été induit par l'ASA (en faible dose), le risque de développer une nouvelle hémorragie semble bien être acceptable selon les données limitées, en cas d'association avec un IPP (2 % de risque d'une hémorragie récidivante par année). **(niveau III)**

7. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES DES AINS

7.1. Pharmacologie

La cyclo-oxygénase est l'enzyme centrale de la synthèse des prostaglandines. Elle convertit l'acide arachidonique en prostaglandine H_2 qui est ensuite convertie en prostaglandines, prostacycline et thromboxanes.

Il existe plusieurs formes de COX dont:

- la COX-1, enzyme constitutive et donc présente en permanence dans les tissus comme les plaquettes, les cellules endothéliales vasculaires, les cellules épithéliales de l'estomac et les cellules des tubules rénaux (tuyaux de collecte).
- la COX-2, essentiellement une enzyme inductible.

Ces deux formes sont les plus étudiées.

Partant de cette approche traditionnelle, les produits finaux du métabolisme de la COX-1 sont associés à un certain nombre de processus physiologiques:

- stimulation de l'hémostase (par la synthèse du thromboxane A_2 avec augmentation de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire);
- inhibition de la sécrétion gastrique;
- et régulation de la circulation sanguine, entre autres en contrôlant la filtration glomérulaire par synthèse de la PGI_2 (prostacycline) vasodilatatrice et de la prostaglandine PGE_2 .

Sur la base de ce point de vue, un rôle principalement protecteur a été attribué à la COX-1 et l'expression COX-2 était davantage liée aux effets indésirables classiques de l'inflammation, parmi lesquels la douleur.

Il importe toutefois de préciser, pour la compréhension de certains effets secondaires, que la synthèse de la PGI_2 (responsable de la vasodilatation et de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire) se fait par les médiateurs de la COX-1 comme de la COX-2.

Les AINS non sélectifs entraînent une inhibition compétitive réversible de l'activité des COX-1 et COX-2, leur durée d'action étant déterminée par l'excrétion pharmacocinétique.

L'ASA est lié de manière irréversible aux COX-1 et COX-2, la durée d'action étant déterminée par la vitesse de la synthèse de la COX.

7.2. Effets secondaires

Aucune étude spécifique n'a été mise au point en vue d'examiner les effets secondaires autres que gastro-intestinaux liés à la prise d'AINS COX-2 sélectifs. L'interprétation des effets secondaires cardiovasculaires reste par conséquent difficile.

Important facteur de risque pour les effets secondaires: le nombre de médicaments que prend une personne.

Tableau 1: aperçu des effets secondaires

Type d'effets secondaires	Variations au sein des AINS	Profil de risque
Effets thrombogènes: effet sur l'agrégation plaquettaire	<p>Principalement pour les inhibiteurs de la COX-2:</p> <p>L'inhibition de la COX-2 inhibe la synthèse de la PGI₂, grâce à quoi la synthèse par les médiateurs de la COX-1 de prostanoïdes pro-agrégants et vasoconstricteurs peut se poursuivre de façon illimitée, augmentant ainsi le risque de formation d'un thrombus et d'occlusion vasculaire.</p> <p>Dans le cas du rofécoxib, le risque thrombogène était accru indépendamment de la durée du traitement.</p> <p>Le célécoxib n'avait pas cet effet dans les études (mais les patients à risque étaient exclus).</p> <p>Pas de risque plus élevé de thrombose du lumiracoxib par rapport à d'autres AINS (niveau II).</p> <p>Nouvelle analyse de VIGOR: aucune différence entre les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS (niveau II).</p> <p>(niveau II)</p>	Le rofécoxib en dose thérapeutique ne perturbe pas l'équilibre hémostatique des volontaires en bonne santé.
Complications thrombo-emboliques: Hausse significative de l'IAM	<p>Principalement pour les inhibiteurs de la COX-2:</p> <p>Moins d'effets secondaires dans le cas du célécoxib en comparaison de l'ibuprofène et du diclofénac. (niveau II)</p>	Antécédents d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine, d'AVC, de pontage coronarien ou d'ischémie artérielle périphérique.
Hypertension et insuffisance cardiaque	<p>- la rétention de sel peut entraîner une augmentation de la pression sanguine (pas pour l'ASA et l'ibuprofène).</p> <p>- augmentation significative de la pression artérielle en plus de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive constatée après administration de rofécoxib plus qu'après administration de célécoxib. (niveau II)</p>	Utiliser les AINS avec prudence chez les patients souffrant d'hypertension, principalement les patients sous inhibiteurs de l'ECA, diurétiques d'épargne potassique ou bêtabloquants.

Type d'effets secondaires	Variations au sein des AINS	Profil de risque
Complications rénovasculaires : Troubles de la fonction rénale : diminution du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire	Une insuffisance rénale cliniquement pertinente est reconnue après utilisation d'AINS non sélectifs, l'effet étant comparable entre les différents produits. De récentes études soulignent toutefois également cet effet chez les inhibiteurs sélectifs de la COX-2. (niveau II)	<p>Patients avec</p> <ul style="list-style-type: none"> - insuffisance cardiaque congestive - cirrhose hépatique - ascites - insuffisance rénale chronique <p>Patients néphrotiques présentant une protéinurie importante, avec baisse du GFR liée à l'âge.</p>
Complications rénovasculaires : Rétention d'eau entraînant un œdème et une insuffisance cardiaque (cf. également « Effets cardiovasculaires et thrombogènes »)	Il existe un risque plus élevé d'hospitalisation pour une insuffisance cardiaque après consommation de rofécoxib ou d'AINS non sélectifs, pas après utilisation de célécoxib. Le risque est présent dès la première dose. Le risque est plus élevé pour les AINS possédant une demi-vie plus longue car il n'y a pas, dans l'intervalle de doses successives, de temps pour la récupération du GFR (<i>glomerular filtration rate</i>).	<p>Patient hypovolémique (le rein produit des prostaglandines vasodilatatrices visant à contrer les autocoïdes vasoconstricteurs et à maintenir la perfusion rénale. Lorsque la production de PGI₂ est gênée, une hyperkaliémie et une insuffisance rénale aiguë peuvent survenir).</p> <p>Patients avec insuffisance rénale liée à l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA ou de sartans (aggravation de l'insuffisance rénale).</p>
Complications rénovasculaires : hyperkaliémie	Tous les AINS	<p>Patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - avec diabète sucré - avec insuffisance rénale - sous traitements aux inhibiteurs de l'ECA
Allergie et intolérance	<p>Non sélectifs : rhinite vasomotrice, œdème angioneurotique, urticaire, asthme, flushing, jusqu'au choc.</p> <p>Existe probablement aussi dans le cas du célécoxib. (niveau III)</p> <p>Des réactions d'hypersensibilité (e.a. Stevens-Johnson, ...) aux inhibiteurs de la COX-2 sont possibles, principalement chez les patients sous sulfonamides en raison d'une réaction croisée.</p>	<p>Plus fréquent chez les patients asthmatiques.</p> <p>Patients présentant une intolérance à l'aspirine (presque sans exception, le patient présentant une intolérance à l'ASA présentera également une intolérance à un autre AINS non sélectif, quelle que soit la structure chimique; ce ne serait pas le cas pour les inhibiteurs de la COX-2). (niveau III)</p>

Type d'effets secondaires	Variations au sein des AINS	Profil de risque
Dermatologie	Plus pour le célécoxib que pour l'ibuprofène et le diclofénac. Autres COX-2 sélectifs, données insuffisantes sur une incidence plus élevée. Effets secondaires constatés. (niveau II)	
Prolongation de la parturition	Tous	
Stimulation de la respiration	Principalement en cas d'intoxication aux salicylates	
Hyperglycémie	Doses élevées de salicylates	
Migraine frontale, psychose et hallucinations	Indométhacine	
Troubles de la vue	Ibuprofène	
Hépatotoxicité	Lumiracoxib, ibuprofène, diclofénac, nimésulide (niveau I b)	

7.3. Interactions médicamenteuses

- Utiliser les AINS avec prudence chez les patients souffrant d'hypertension, principalement les patients sous inhibiteurs de l'ECA, diurétiques d'épargne potassique ou bêtabloquants.
- L'insuffisance rénale liée à l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA ou de sartans peut s'aggraver en cas d'utilisation d'AINS.
- Compétition au niveau des protéines plasmatiques avec la warfarine, les hypoglycémisants de type sulfonylurée, méthotrexate.
- Risque accru d'hémorragies gastro-intestinales chez les patients prenant des anticoagulants oraux.
- L'indométhacine antagonise l'effet natriurétique et antihypertensif du furosémide, l'effet antihypertensif des diurétiques thiazidiques, des bêtabloquants ou des inhibiteurs de l'ECA.
- Le piroxicam réduit l'excrétion de lithium.
- Le risque d'hémorragie gastro-intestinale élevée consécutif à l'usage simultané de ISRS et d'AINS est supérieur à la somme des risques pris séparément.
- Inhibition de l'effet antithrombogène de l'ASA: démontré pour le célécoxib; la même interaction a été mentionnée pour l'ibuprofène non sélectif.

7.4. Profil de risque (cf. également tableau des effets secondaires)

Enfants

Le choix d'un AINS est particulièrement limité vu le peu d'études connues. Ce qui signifie au fond que seuls le naproxène et l'ibuprofène devraient être prescrits. Le profil de risque est le même que chez les adultes : insuffisance rénale, insuffisance cardiaque congestive.

Femmes enceintes

L'usage d'AINS (non sélectifs et sélectifs de la COX-2) est déconseillé chez les femmes enceintes.

De faibles doses d'ASA ont bien été testées et administrées en toute sécurité pour la prévention de la pré-éclampsie.

Patients hypertensifs

Les AINS (non sélectifs et sélectifs de la COX-2) doivent être utilisés avec prudence chez les patients souffrant d'hypertension, principalement les patients sous inhibiteurs de l'ECA, diurétiques d'épargne potassique ou bêtabloquants.

Le risque d'insuffisance cardiaque augmente en outre également lorsque les AINS sont administrés à des patients sous traitement aux diurétiques avec facteurs de risque cardiovasculaire.

Patients avec insuffisance rénale préexistante

La réduction du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire peut entraîner une insuffisance rénale aiguë après traitement aux inhibiteurs non sélectifs et de la COX-2. Un risque important existe pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, de cirrhose hépatique avec ascites, d'insuffisance rénale chronique, du syndrome néphrotique avec protéinurie importante et d'hypovolémie. En outre, ces effets secondaires sont liés à l'âge.

Patients présentant des troubles cardiovasculaires

Il semble donc recommandé à l'heure actuelle, dans l'attente de l'exécution des essais et de la rédaction des rapports ayant pour premier but final la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, d'éviter tous les inhibiteurs de la COX-2 chez les patients présentant des affections ou des risques cardiovasculaires connus.

Patient présentant une intolérance à l'ASA

Toute administration d'un AINS non sélectif doit être évitée.

8. CONCLUSION GÉNÉRALE

Sur la base des réponses données à toutes les questions qui précèdent, le jury estime pouvoir formuler les conclusions suivantes:

1. La prescription de paracétamol en cas d'ostéoartrrose est le traitement de premier choix.
La dose adéquate est de 4 x 1 g par 24 heures.
Une prescription rapide doit être garantie par les autorités.
Il est souhaitable d'associer le paracétamol à une prescription, le cas échéant avec des exceptions.
Dans tous les cas, à un prix moins élevé qu'aujourd'hui.
2. Les molécules COX-2 sélectives et les effets secondaires gastro-intestinaux.
En cas d'utilisation prolongée, le maintien du bénéfice, avéré au niveau de la sécurité gastro-intestinale en cas d'usage de courte durée, fait toujours question. Les études effectuées n'ont fourni aucune réponse adéquate à ce problème. Des alternatives sont disponibles, comme l'utilisation de l'IPP en association avec un AINS classique.
(cf. point 6)
3. Cardiovasculaire.
Nous recommandons la plus grande prudence lors de l'utilisation d'inhibiteurs de la COX-2 en cas de cardiopathie ischémique ou d'AVC, de même qu'en cas d'hypertension, d'hyperlipidémie, de diabète et d'artériopathie périphérique, entre-temps confirmée par le point de vue de l'EMEA.
À utiliser aux doses efficaces les plus basses possibles et le moins longtemps possible.
4. En cas d'utilisation simultanée avec l'ASA, les bénéfices démontrés des inhibiteurs de la COX-2 disparaissent.
5. Des autorités conséquentes doivent fermer la porte à la vente libre des AINS, sans quoi les mesures restantes ont peu de sens.
Les AINS doivent être prescrits par le médecin et surveillés par le pharmacien.
6. AINS + IPP : il est souhaitable d'autoriser le patient à risque (élevé) à utiliser un AINS classique avec un IPP en ne payant qu'un ticket modérateur.
7. Lors de la prescription d'AINS, quels qu'ils soient, il importe de toujours suivre le principe de l'utilisation du produit le moins toxique dans la dose efficace la plus basse possible pour une période la plus courte possible.

IV. LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

ACR	American College of Rheumatology
ADRAC	Australian Adverse Drug Reaction Bulletin
ADVANTAGE	Assessment of Difference between Vioxx And Naproxen To Ascertain Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ASA	Acetylsalicylic acid
AVC	Accident vasculaire cérébral
CI	Confidence Interval
CLASS	Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study
COX-1	Cyclo-oxygénase 1
COX-2	Cyclo-oxygénase 2
DMARD	Disease-Modifying Anti Rheumatic Drug
EAV	Echelle analogique visuelle
EBM	Evidence Based Medicine
ECA	Enzyme de conversion de l'angiotensine
EMEA	European Medicines Agency
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Food and Drug Administration
GI	Gastro-intestinal
IAM	Infarctus aigu du myocarde
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
JAMA	Journal of the American Medical Association
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé
MIMOSA	Misoprostol Ulcer Complications Outcomes Safety Assessment
NMDA	N-methyl-D-aspartic acid
NNT	Number Needed to Treat
OMS	Organisation mondiale de la santé
OTC	Over The Counter
PG	Prostaglandines
PGE ₂	Prostaglandine E ₂
PGI ₂	Prostaglandine I ₂
RCT	Randomised Controlled Trial
RR	Risque relatif
SNC	Système nerveux central
SSMG	Société scientifique de médecine générale
TARGET	Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial
TNF- α	Tumor Necrosis Factor – alpha
VIGOR	VIOXX Gastro-intestinal Outcomes Study
ACR	American College of Rheumatology