



Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance



Les AINS en gynécologie : Quels risques ?

Pr Milou-Daniel DRICI

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

Nice – Alpes - Côte d'Azur

Avec l'aide éclairée d'AP Jonville-Bera



● ● ● | Déclaration d'intérêt

- ANSM :
 - Gpe de travail cardio
 - CT pharmacovigilance
- DSMB (aucun financement personnel)
 - SANOFI

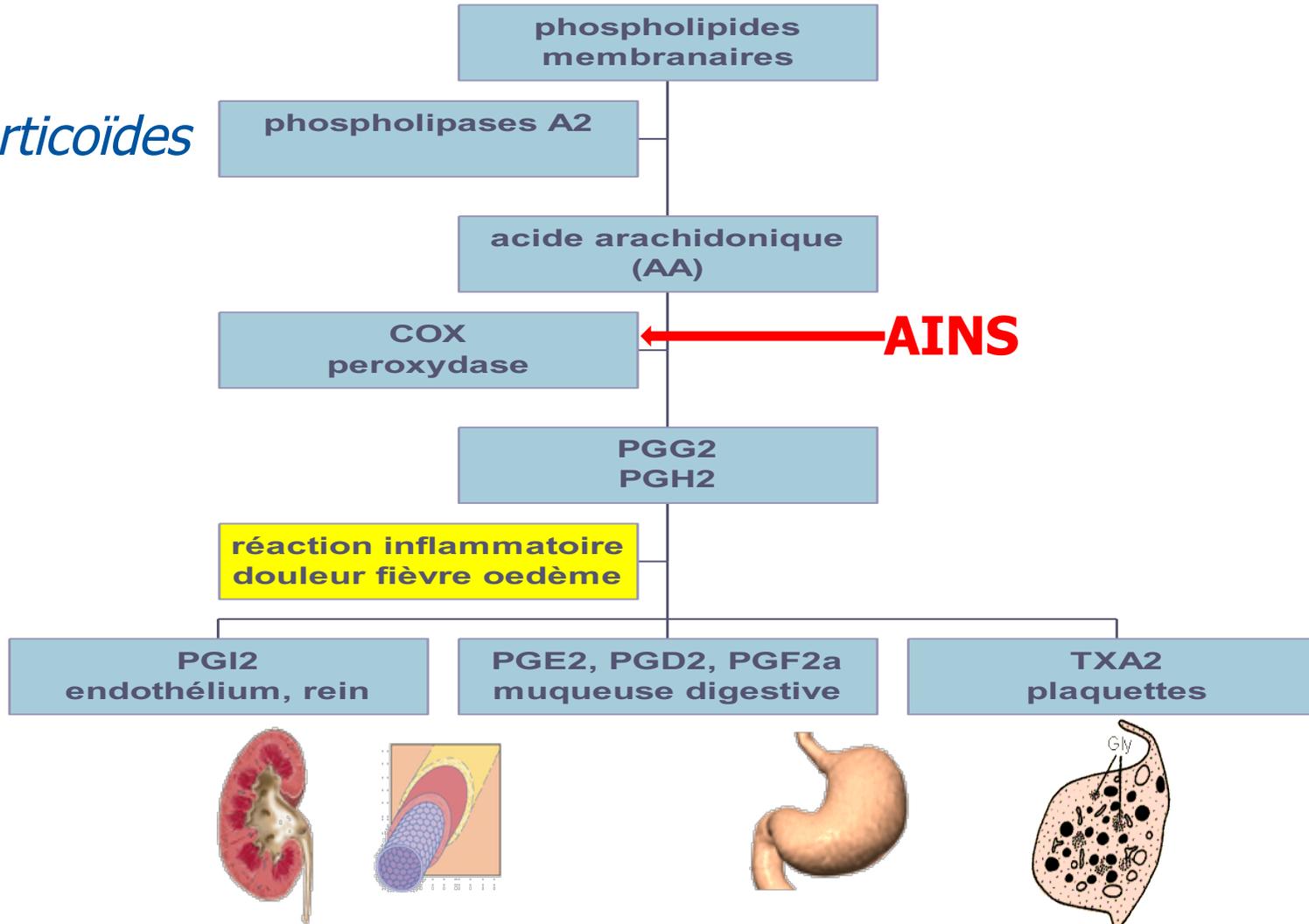
● ● ● | Les Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens

Médicaments **symptomatiques** de l'inflammation

- absence de structure stéroïdienne
- plusieurs familles chimiques
- mêmes propriétés pharmacologiques
 - antiplaquettaire
 - antipyrétique
 - analgésique
 - anti-inflammatoire

AINS inhibent la production des PGs par inhibition de la COX

Corticoïdes



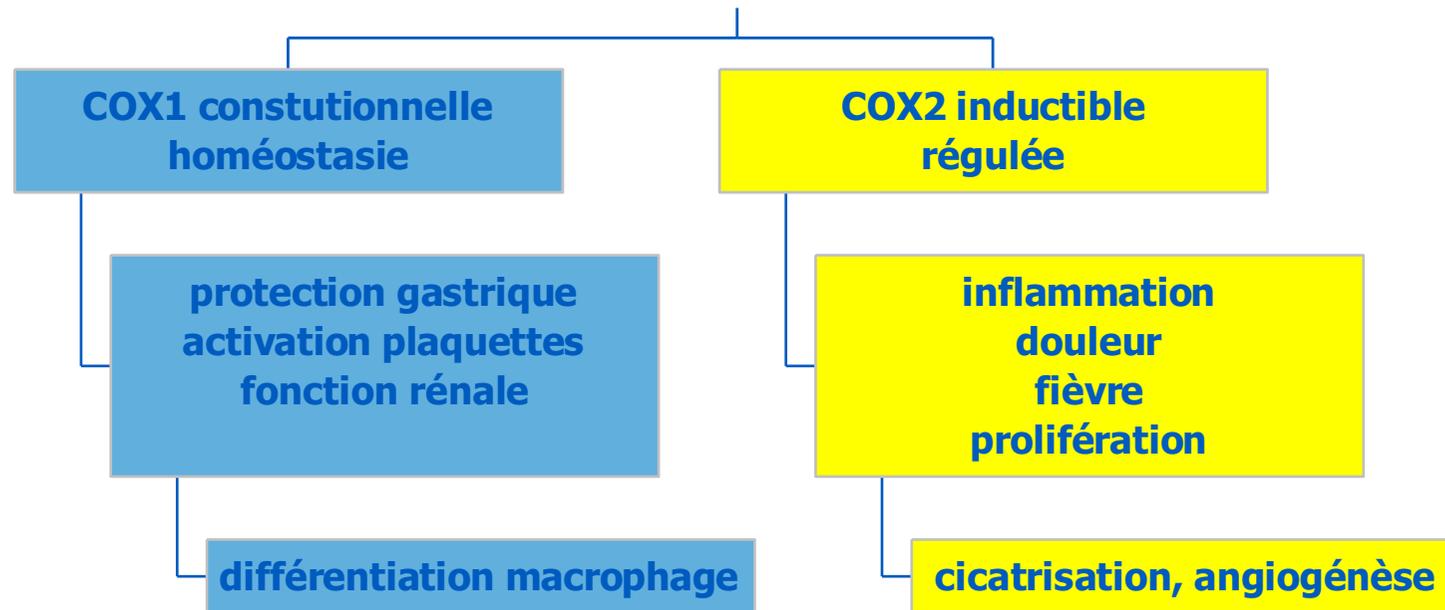
Epidémiologie : très prescrits (4-9%)

- Nombreux effets indésirables
- Dans le monde:
 - 260 000 hospitalisations
 - 26 000 décès/an
 - Facteurs de risques identifiés
 - âge, ATCD, co-médications ...
- Rares chez la femme jeune, mais à prévenir





Physiologie des COXs



Les AINS disponibles dans la pharmacopée.

ACIDES CARBOXYLIQUES		
Salicylates	Aspirine Diflunisal Choline magnesium trisalicylate Salsalate	
Acide propionique	Ibuprofène Fénoprofène Kétoprofène Naproxène Flurbiprofène Fenbufène Alminoprofène	Advil Cp, Susp. buvable Algifène cp Ergix cp Gelufène gel Ibuprofène cp Nurofen cp, susp. buvable Oralfène gel Solufen gel Tiburon gel Brufen cp, suppos Nurofen susp. buvable Nalgésic cp Profénid poudre pour voie IM, IV Biprofénid cp Profénid LP gel Topfen poudre pour IM Toprec cp Apranax cp, susp. Buvable, suppos Naprosyne cp, suppos Antadys cp Cebutid cp, suppos, cp LP, gel LP Cinopal gel Minalfène cp
Acide anthranilique /fenamates	Acide méfénamique Floctafénine Glafénine Acide Niflumique	Ponstyl cp Idarac Cp Glifanan (suppression d'AMM) Nifluril gel, suppo
ACIDES ACETIQUES		
Acide indolacétique	Indométhacine	AINScrid LP, gel LP Indocid gel, suppos Chrono-indocid, cp LP
Acide pyrrolacétique	Sulindac Tolmetine Kétorolac	Arthrocline cp Toradol (n'a plus l'AMM)
Acide phénylacétique	Diclofénac Etodolac	Voldal Cp LP, sol. injectable IM, suppos Voltarène cp, sol. inject. IM, suppos cp LP Xénid cp, cp LP, sol. injectable, suppos Lodine cp, cp LP
OXICAMS		
	Piroxicam Tenoxicam	Brexin cp, susp. buvable Cycladol cp, susp. buvable Feldène gel, sol. injectable, suppos Olcam gel Ticotil cp, suppos
PYRAZOLES		
	Phénylbutazone	Butazoline cp, suppos



TOXICITE



toxicité

Classification "transparence"

Gpe I : EIM +++ (hématologique)

- pyrazolés = indications restreintes

Gpe II : EIM ++ (liste I)

- **affections rhumatologiques sévères**
- Indométacine (Indocid[®]), piroxicam (Feldène[®])...

Gpe III : tolérance acceptable (liste II)

- indications rhumatologiques et extra-rhumatologiques
- Ibuprofène (Brufen[®]), diclofénac (Voltarène[®]), acide niflumique (Nifluril[®]), acide tiaprofénique (Surgam[®]), flurbiprofène (Antadys[®]), naproxène (Naprosyne[®]), acide ménéamique (Ponstyl[®]), alminoprofène (Minalfène[®]), fénoprofène (Nalgescic[®]), dexkétoprofène (Ketesse[®])

Gpe IV : tolérance satisfaisante (PMF)

- indication comme **antalgique/antipyrétique**
- Ibuprofène (Advil[®])



Les AINS en gynécologie

- **Ibuprofène (Advil® ...)**
 - 200 mg (Advil®) douleurs telles que règles douloureuses
 - 400 mg (Brufen®) dysménorrhées
- **Diclofenac (12.5 mg Voltarène®), fenoprofène (Nalgésic®)**
 - Tt symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée
- **Flurbiprofène (Antadys®), naproxène (Apranax®), Dexkétoprofène (Ketesse®)**
 - Dysménorrhées
- **Ac méfénamique (Ponstyl®)**
 - dysménorrhées
 - *ménorragies* fonctionnelles (inexpliquées après enquête étiologique) !
- **Alminoprofène (Minalfène®)**
 - période du *post partum*
 - dysménorrhées

↳ Dysménorrhées, affections douloureuses d'intensité légère à modérée



Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea

Main results

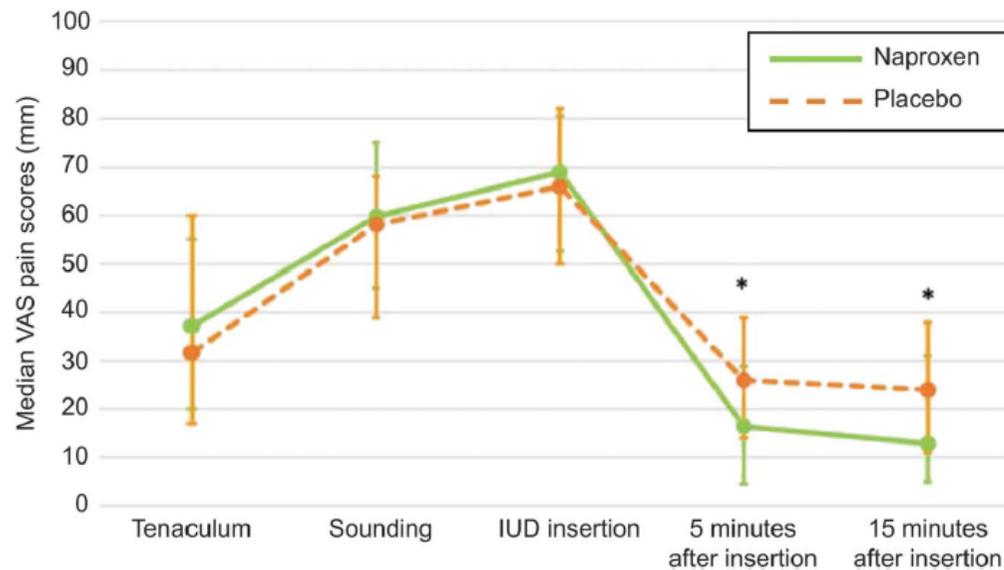
Seventy-three randomised controlled trials were included. Among women with primary dysmenorrhoea, NSAIDs were significantly more effective for pain relief than placebo (OR 4.50, 95% CI: 3.85, 5.27). There was substantial heterogeneity for this finding (I^2 statistic =53%): exclusion of two outlying studies with no or negligible placebo effect reduced heterogeneity, resulting in an odds ratio of 4.14 (95% CI: 3.52, 4.86, I^2 =40%). NSAIDs were also significantly more effective for pain relief than paracetamol (OR 1.90, 95% CI:1.05 to 3.44). However, NSAIDs were associated with significantly more overall adverse effects than placebo (OR 1.37, 95% CI: 1.12 to 1.66). When NSAIDs were compared with each other there was little evidence of the superiority of any individual NSAID for either pain-relief or safety. However the available evidence had little power to detect such differences, as most individual comparisons were based on very few small trials.

Authors' conclusions

NSAIDs are an effective treatment for dysmenorrhoea, though women using them need to be aware of the significant risk of adverse effects. There is insufficient evidence to determine which (if any) individual NSAID is the safest and most effective for the treatment of dysmenorrhoea.

Naproxen Sodium for Pain Control With Intrauterine Device Insertion

A Randomized Controlled Trial



OBJECTIVE: To evaluate whether 550 mg oral naproxen sodium given 1 hour before intrauterine device (IUD) insertion is effective for pain relief as compared with placebo.

CONCLUSION: Oral naproxen sodium does not reduce pain with IUD insertion but does reduce pain after insertion and should be considered as a premedication.

Fig. 2. Median pain scores (visual analog scale) with interquartile ranges (25%, 75%) comparing the placebo and naproxen sodium groups for tenaculum placement, uterine sounding, intrauterine device (IUD) insertion, and 5 and 15 minutes after insertion. * $P < .05$.

Ngo. Naproxen Sodium for IUD Insertion. Obstet Gynecol 2016.

Table 4. Side Effects and Adverse Events (N=118)

Symptom	Naproxen Arm (n=58)	Placebo Arm (n=60)	P
Side effects			
Nausea	6 (10.3)	12 (20.0)	.14
Vomiting	0 (0.0)	2 (3.3)	.50
Heartburn or indigestion	0 (0.0)	2 (3.3)	.50
Headache	2 (3.5)	4 (6.7)	.68
Dizziness or sleepiness	10 (17.2)	10 (16.7)	.93
None	43 (74.1)	38 (63.3)	.21
Acute complications			
None	56 (96.5)	52 (90.0)	.25
Vasovagal episode	2 (3.5)	3 (5.0)	
Other	0 (0.0)	3 (5.0)*	

Data are n (%) unless otherwise specified.

* Other complications: presyncopal symptoms for two participants and delayed syncope for one participant 15 minutes after the procedure was completed.

Quelle est la tolérance des AINS en gynécologie-obstétrique ?

- **Peu d'essais cliniques**

- pathologies fréquentes mais non graves, ambulatoires
- taille d'essai souvent insuffisante pour détecter un EIM rare
- données souvent extrapolées au lieu de rester interprétées...
- Recommandations avec des niveaux de preuve variables...

- A part les données des CRPV, **peu ou pas d'études épidémiologiques sur les EIM** des AINS à dose antalgique/antipyrétique

Tolérance des AINS

- Effets liés à la **dose** et à **l'inhibition des prostaglandines**
 - digestifs : hémorragie, ulcère gastro-duodéal
 - rénaux : rétention hydrosodée, insuffisance rénale
 - pulmonaires : bronchoconstriction, asthme
 - hémorragiques: ↑ TS
- Effets **indépendants** de la dose
 - immuno-allergiques : urticaire, angioedème, néphropathie TI
 - complications infectieuses

El digestifs graves

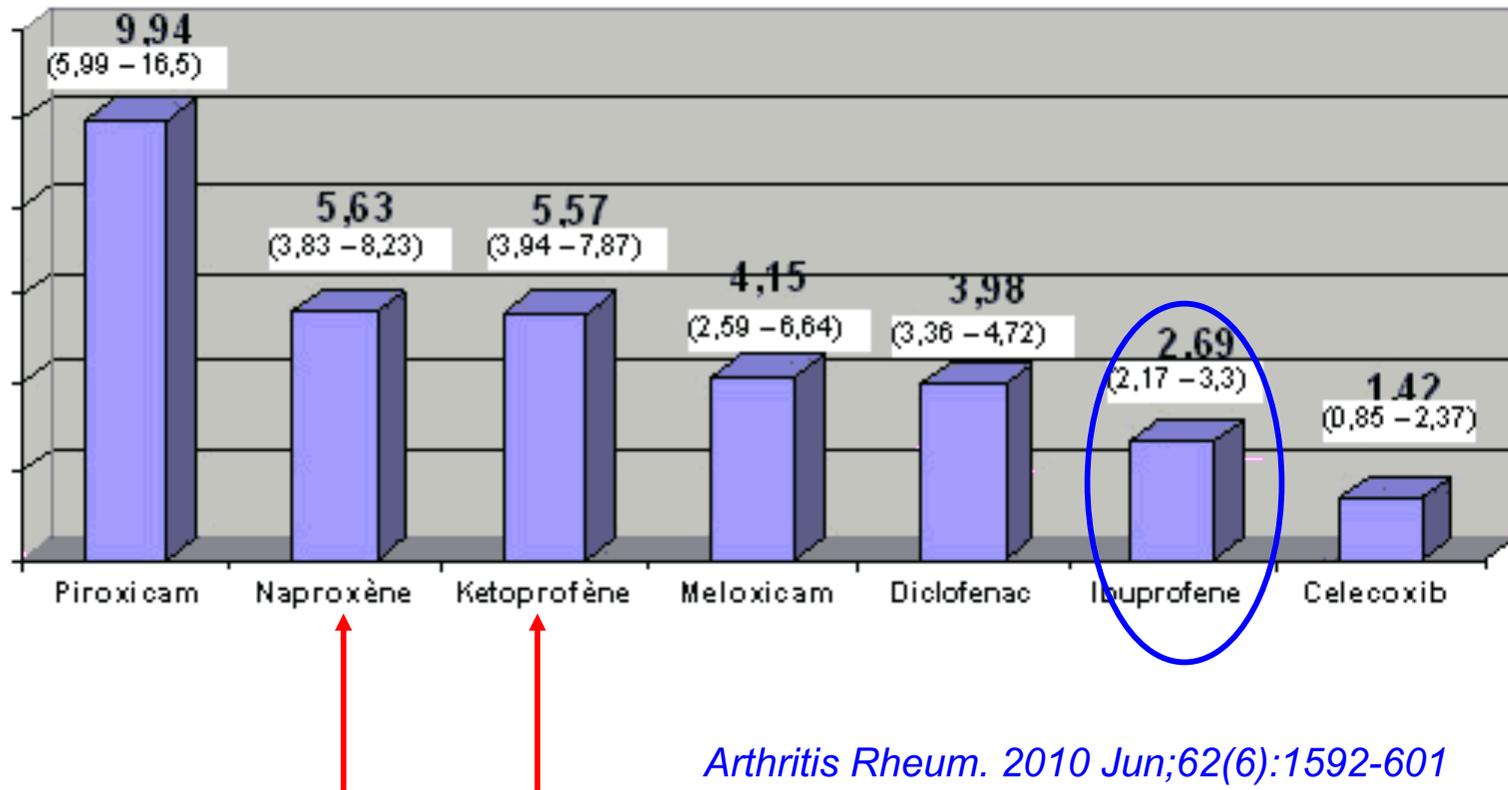
- Les AINS sont tous « gastro-toxiques » même à **faible posologie**
- Etudes cas-témoins : Risque d'hémorragie digestive haute (HDH)/perforation associé aux AINS :
 - augmente avec la **dose**:
dose faible **2,4 [1,9-3,1]** versus **dose élevée** **4,9 [4,1-5,8]**
 - varie selon l'AINS:
ibuprofène **2 [1,4- 2,8]** versus **kétoprofène** **23,7 [7,6-74]**
 - augmente en association à un autre AINS
1 AINS **4,1 [3,7-4,7]** versus **2 AINS** **11 [3,9- 31,2]**
- ☞ augmente chez les sujets sensibilisés antécédent d'HDH/perforation
5,5 [3,2- 9,6]
- ☞ augmente si associé à un IRS



El digestifs graves

Systematic review of observational studies on NSAIDs and upper GI bleeding/perforation published between 2000 and 2008.

RR poolé



Autres EI des AINS

- **Hémorragiques** : augmentation TS

méta-analyse (Elia 2005) : ↑ saignement au site opératoire (1,7 % vs 0,2 % contrôle)

avec conséquences cliniques (transfusion, réintervention).

- **Cutanés**

urticaire ++

Steven-Johnson et Lyell rares

avec voie cutanée (Kétum®) photosensibilisation+++ , eczéma

- **Pulmonaires**

asthme (Syndrome de Widal)

- **Hépatiques** diclofénac (Voltarène®)

→ cytolyse, cholestase, hépatite

++ si fort métabolisme hépatique



Chez la femme jeune : Cas clinique 1

- Ariane, 29 ans, sans antécédent, **consulte pour désir de grossesse** demande conseil car prend occasionnellement du naproxène pour des migraines. Pas d'autre médicament.
- A fait deux fausses couches ces deux dernières années.
- On lui a dit que la prise de naproxène pouvait provoquer une fausse couche et elle s'inquiète particulièrement de ce risque.



AINS et fertilité

- **Pg impliquées dans rupture du follicule dominant et libération de l'ovule**

« syndrome du follicule lutéïnisé non rompu » = absence ou retard de la rupture du follicule dominant

Données expérimentales et études cliniques :

↓ du taux d'ovulation (femmes avec placebo vs AINS) *Stone 2002; Pall 2001*

femmes avec période d'infertilité (8m à 5a) : grossesse ou ovulation dans les 3 sem à 6 m après arrêt AINS

→ incidence réelle et niveau de risque difficiles à établir

Si infertilité : éviter la prise d'AINS lors des tentatives de conception



AINS et avortement spontané

- **Pg rôle dans l'implantation du blastocyste dans l'endomètre, et l'angiogenèse du placenta.**

Avortements spontanés

- 2 études : AINS et risque d'AS (Nielsen 2001, 2004 ; Li 2003)
Si prise autour de la conception ou > 1 semaine après

Si prise ponctuelle d'AINS à T1 : sans risque, ce d'autant que l'on s'éloigne de la conception
Si prise chronique à T 1 : ↑ possible du risque d'AS

AINS et grossesse

◆ 1^{er} trimestre :

- risque ↑ de malformations cardiaques ?
- si ce risque existe, il est estimé entre 1,4 % à 3,3 % (vs risque de base à 1 %)

Rassurer en cas d'exposition, possibilité de prescrire ponctuellement

◆ 2^{ème} et 3^{ème} trimestre : Fœtotoxicité

- **Fermeture du canal artériel** (maintenu ouvert par les Pg)
 - HTAP, insuffisance cardiaque droite
 - risque x 15 si AINS à T3 (si durée de tt : 2 à 3 j)
 - âge gestationnel : rare < 27 SA ; 50-70 % à **32 SA** ; **100% > 34 SA**
 - constriction pas toujours compliquée de fermeture
 - souvent réversible en 2 j après arrêt
- **Insuffisance rénale** (Pg vasodilatatrices → AINS ↓ débit urinaire, ↓ liquide amniotique)
 - début néphrogénèse entre 12 et 14 SA , achevée vers 37 SA
 - oligohydramnios parfois irréversible avec anurie si tt de plusieurs semaines
 - 70 % à 80 % pdt la 1^{er} sem, réversible dans les jours suivant l'arrêt
 - anurie généralement transitoire chez des NNés exposés la veille de accouchement
- **hémorragie intra-ventriculaire, entérocolite nécrosante** (++près du terme)

À partir de 14 SA : jamais de prise prolongée

A partir du début du 6^{ème} mois de grossesse : **contre indication formelle** 🚫*

quelle que soit la voie d'administration



Université
Nice
Sophia Antipolis

CRPV
Nice Alpes Côte d'Azur

À l'ère de l'automédication, que savent les femmes enceintes des anti-inflammatoires ?

Thérapie 2015 Juillet-Août: 70 (4): 369-376

330 questionnaires distribués à des femmes enceintes CHU ST Etienne
 318 réponses : **automédication : 46%**

Tableau II. Pourcentage de femmes considérant comme dangereux ou pas les différents médicaments proposés en début et fin de grossesse.

Médicament	Dangereux		Pas dangereux	
	1 à 5 mois	6 à 9 mois	1 à 5 mois	6 à 9 mois
AINS	76	71	24	29
Advil [®]	66,7	60,3	33,3	39,7
Ibuprofène	74	68,6	26	31,4
Aspirine 500 mg	54,2	52,2	45,8	47,8
Aspegic [®] 500 mg	52,2	49,4	47,8	50,6
Voltarène [®] émulsion	67,3	62,5	32,7	37,5
Rhivadil [®] pulvérisation nasale	43,6	41,3	56,4	58,7
Paracétamol	14,4	10,6	85,6	89,4
Doliprane [®]	11,3	8	88,7	92
Effergal [®]	15,1	11,9	84,9	88,1



ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Questions/Réponses

à l'attention du grand public

Jamais d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse

Informations importantes

- Avant le 6^{ème} mois de grossesse : utilisation exceptionnelle d'AINS ou d'aspirine¹
- A partir du début du 6^{ème} mois de grossesse : ne jamais utiliser d'AINS ou d'aspirine¹
- Pendant toute la grossesse : ne jamais utiliser le célécoxib (Arcoxia) ou l'étoricoxib (Celebrex)
- Vérifiez toujours la composition des médicaments que vous prenez

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Questions/Réponses

à l'attention des professionnels de santé

Rappel : Jamais d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée)



Cas clinique 2

Léa 17 ans

consulte pour douleurs abdominales, AEG, vomissements et 38,5°C.

- sans ATCD ni allergie,
- Régulée depuis l'âge de 13 ans, dysménorrhée
- A ses règles actuellement
- Pas de frissons, pas de SFU, pas d'angine, diurèse conservée
- Bandelette urinaire : hématurie +

Bilan en urgence :

- Bio : Créat = 231 $\mu\text{mol/L}$ clairance à 40 ml/min
- Légère hyperéosinophilie sanguine

A pris 3 jours d'Advil®, mais dit en prendre tous les mois

Néphropathie tubulo-interstitielle immuno-allergique

Réaction immuno-allergique

Non dose-dépendante, après sensibilisation préalable
Atteinte interstitium, glomérule

- début brutal : souvent douleurs abdominales, fièvre, rash, arthralgies, éosinophilie
- IRA +/- hématurie, protéinurie, leucocyturie, « éosinophylurie »
- biopsie : infiltrats interstitiels avec éosino, plasmocytes, granulomes, ...
- récurrence à la reprise du médicament en cause
- Isolée ou dans le cadre d'un DRESS

Tt : arrêt du médicament et corticothérapie

contre-indique la reprise du médicament +++

Rare, mais tous les AINS sont concernés,

Contre-indique la reprise de l'AINS en cause et ceux de la même famille +++

FDR : prise intermittente +++ (dysménorrhée)



Effets indésirables rénaux des AINS

- Néphropathie tubulo-interstitielle immuno-allergique
- **Insuffisance rénale aigue fonctionnelle**

Régulation FG par résistances artériolaires pré- et post-glomérulaires

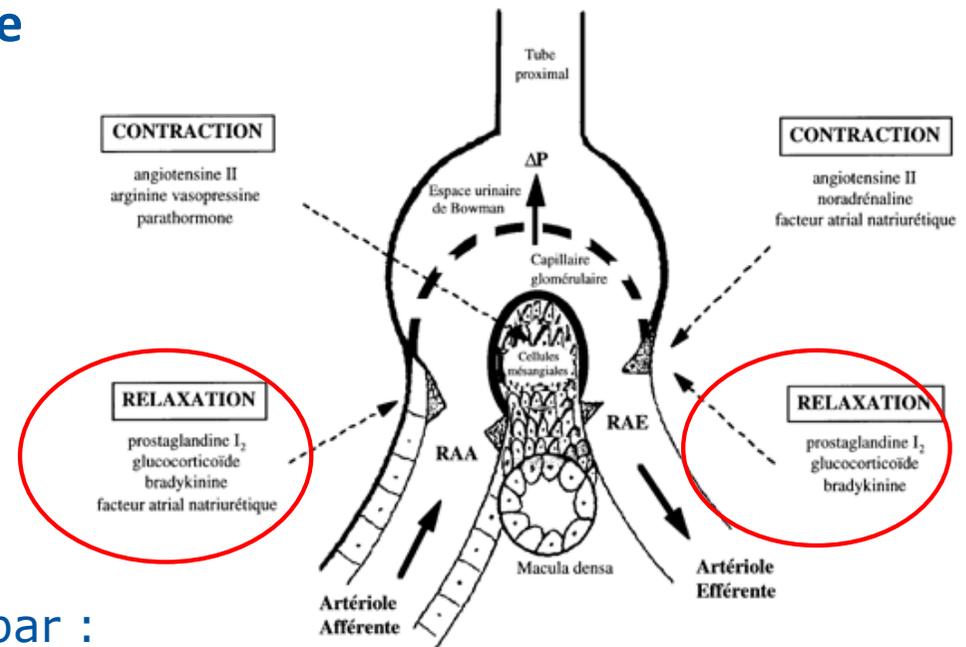


Figure 1

Maintien de la filtration glomérulaire par :

- SRA intra-rénal : ↑ résistances post-glomérulaires
- production de PGE₂, PGI₂ au niveau du glomérule



Insuffisance rénale aiguë « fonctionnelle »

Si ajout d'un AINS

- ↳ inhibition du système compensateur par le Pg
- ↳ **vasoconstriction**
- ↳ chute brutale des débits de filtration glomérulaire
- ↳ **insuffisance rénale fonctionnelle**

Donc ↓ FG par hypo-perfusion rénale
mais pas atteinte lésionnelle rénale

Clinique :

IR aiguë **oligurique** avec rétention hydrosodée
dose dépendante, après quelques jours de tt
en théorie réversible rapidement (2 à 3 j)
mais IR résiduelle possible !

Tous les AINS, même à faible dose (Advil®)
si terrain à risque : âgés, déshydratés,...

- El fréquent, avec tous les AINS, si FdR
- autorise la reprise de l'AINS, quand FdR corrigés

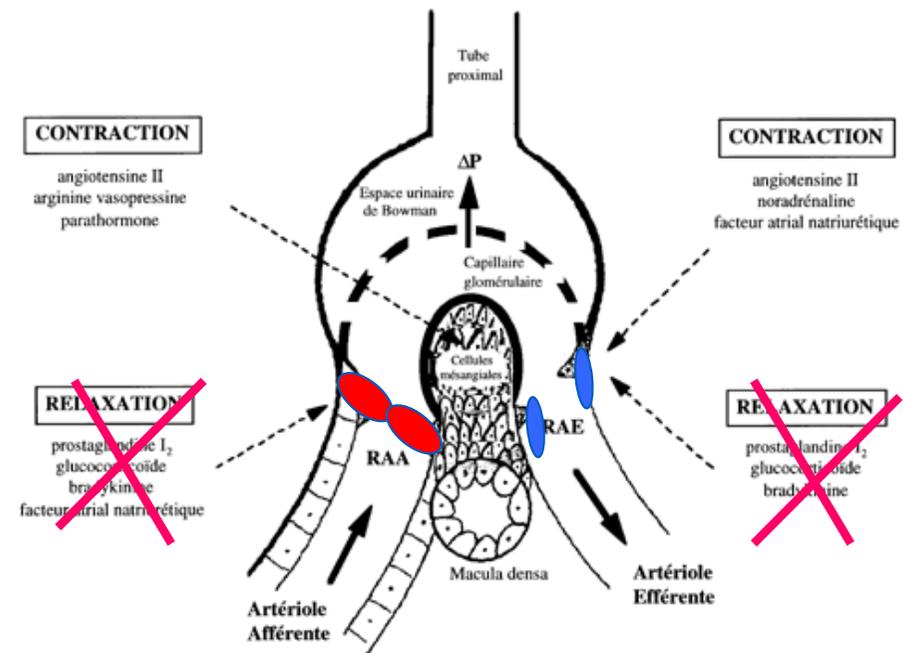


Figure 1

Autres manifestations rénales associées aux AINS

- Rétention hydrosodée
 - œdèmes, **HTA**, aggravation d'insuffisance cardiaque
 - Plusieurs études sur HTA/prééclampsie et AINS en *post partum*
- ↑ PA et HTA si ibuprofen en *post-partum* avec pré-éclampsie

American Journal of Obstetrics and Gynecology (2004) 190, 577–8

Postpartum hypertension and nonsteroidal analgesia

Angela Makris, MB, BS,* Charlene Thornton, BN, G. Dip. Mid,
Annemarie Hennessy, MB, BS, PhD



Cas clinique 3

Judith, 25 ans vient d'accoucher, sortie sans problème

- J+2 : hyperthermie, prise d'Advil®
- J+4 : fièvre +++, AEG, hospitalisation
- hémocultures et prélèvements positifs à Strepto A
- Endométrite et septicémie => antibiothérapie

Evolution favorable

AINS et infections bactériennes ?

↳ Chez l'enfant

USA 1990 : Cas isolés d'infections invasives SBHA en Pédiatrie compliquant la varicelle ++

Etudes de pharmaco-épidémiologie

La prise d'un AINS au cours de la varicelle augmente le risque

- *d'infection de la peau et tissus mous (IPTM)* OR=4.9 [2.1-11.4]
- *d'infection invasive à SBHA* OR=10.6 [2.1-54.6] RR=39 [16-90]
- *de fasciite nécrosante* RR = 6,3 [1,8-22]

Mise en garde sur AINS et varicelle

USA : 1995

France : 2004



Two cases of delayed diagnosis of postpartal streptococcal toxic shock syndrome

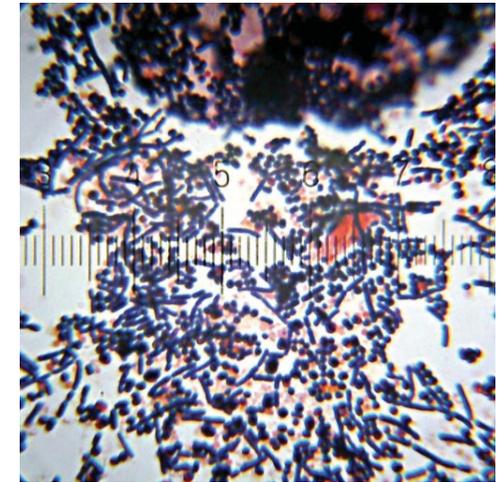
Wolfram Schummer and Claudia Schummer

Case: Two cases of postpartum streptococcal toxic shock syndrome due to GAS are described. In both cases the correct diagnosis was delayed for several days. The first patient was sent home with the diagnosis of German measles; the second patient was transferred to our neurological intensive care unit with the diagnosis of meningitis. Both patients were admitted to the intensive care unit in profound shock, both developed multiple organ failure, and one patient died.

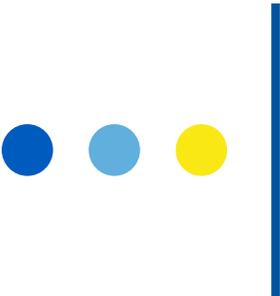
Conclusions: GAS may produce virulence factors that cause host tissue pathology. Besides aggressive modern intensive care treatment, early diagnosis and correct choice of anti-streptococcal antibiotics are crucial. A possible adverse effect of non-steroidal anti-inflammatory agents requires confirmation in a multicenter study.

As is shown by our cases, early signs and symptoms of puerperal sepsis due to GAS are apparently untypical and are often misinterpreted due to the low incidence of this fulminating disease (Table 3).

Both patients received NSAIDs against their unspecific symptoms. In case 1 the diagnosis was



Additionally we would like to report on an observation concerning NSAIDs. We have treated seven patients with proven GAS-TSS either as puerperal sepsis or as necrotizing fasciitis. All patients had ingested NSAIDs while showing early signs of their illness. For us it is suggestive that NSAIDs taken at the early stage of invasive GAS infection may accelerate the cascade systems and play a contributory role in the onset of shock, organ failure, cytokine production, and inflammation⁹. This observation would require confirmation in a multicenter study.



AINS et infections bactériennes ?

↳ Adultes :

Cas isolés d'infection bactérienne grave à SBHA (++) après prise AINS

nombreux+++ ORL, pulmonaires, cutanés et **gynécologiques**

Etudes de pharmaco-épidémiologie: la prise d'un AINS

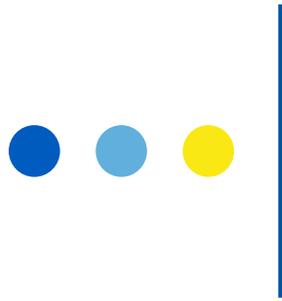
- **Zona:** ↑ risque d'IPTM
 - OR : 1.6 [1.1-2.4]
- **Pneumopathie:** ↑ risque de complication suppurative
 - OR 5.75 [1.9-16.9]



Mécanisme

infection à Strepto A Béta Hémolytique gynécologique..

- ➔ AINS favorisent évolution vers forme grave
 - ➔ observations troublantes + études épidémiologiques + données expérimentales....
- ➔ AINS masquent les signes d'une infection débutante
 - ➔ retard diagnostic et thérapeutique
 - ➔ favorisent l'évolution vers une forme plus grave
- ➔ AINS augmentent le risque de dissémination (forme invasive)
 - ➔ effet inhibiteur de la fonction leucocytaire
 - ➔ production accrue de cytokines inflammatoires



CONCLUSIONS

Peu d'EI des AINS chez la femme jeune, mais parfois gravissimes

Dans la fièvre et la douleur :

- **JAMAIS** en cas de suspicion d'infection bactérienne
- **Choisir un AINS disposant de cette indication**

Informar les femmes enceintes des risques (automédication « encadrée »)

- **JAMAIS** de prise itérative pendant la grossesse après 14 SA
- **CI formelle** à partir du début du 6^{ème} mois



Pensez à nous déclarez les effets indésirables médicamenteux !

Pour nous contacter:

ABONNEZ-VOUS GRATUITEMENT
pharmacovigilance@chu-nice.fr



04 92 03 47 08 Fax : 04 92 03 47 09



pharmacovigilance@chu-nice.fr



<http://centre-pharmacovigilance-nice.fr/>



Médecin / Pharmacien itinérant de vigilance

Centre Régional
de Pharmacovigilance

Hôpital de Cimiez – Pavillon Victoria

4 Avenue Reine Victoria CS 91179 06 003 Nice Cedex 1

