

## **AINS CHEZ LE SUJET ÂGÉ : UNE INDICATION RAISONNABLE ?**

**Alain Mercatello**

*Service d'Anesthésie Réanimation  
Hôpital Ed. Herriot Lyon*

Les AINS sont largement utilisés et sont aux toutes premières places sur la liste des médicaments les plus prescrits dans les pays développés (1-3). Si l'on s'attache à la catégorie des personnes de plus de 65 ans, ceci est encore plus vrai en raison de l'importance des troubles ostéo-articulaires de cet âge (2,4-5). En anesthésie, les AINS se rencontrent dans deux circonstances soit le malade est déjà sous ces médicaments pour en générale une pathologie associée à l'indication chirurgicale, soit ce médicament est prescrit en peropératoire ou plus fréquemment en postopératoire dans un but antalgique (6-11). Malheureusement, il existe des effets secondaires qui bien que peu fréquents peuvent être volontiers graves (12-13). Nous voudrions illustrer ici par une observation, un accident sévère de l'utilisation des AINS chez le sujet âgé.

Une femme de 72 ans, hypertendue, non diabétique a des problèmes digestifs liés à une néoplasie colique. Elle prend régulièrement de la nifédipine à la posologie de 20 mg trois fois par jour. Sous ce traitement sa pression artérielle (PA) est à 140/ 80 mm Hg. L'examen clinique ne montre pas de signe d'insuffisance cardiaque congestive ou ischémique ni d'hypovolémie. Le bilan sanguin retrouve une urée à 3,8 mmol/l, une créatinine à 159  $\mu$ mol/l (soit une clairance de la créatinine estimée à 70 ml/min), une kaliémie à 4,1 mmol/l et des bicarbonates plasmatiques à 24 mmol/l. L'intervention chirurgicale se déroule simplement sans problème anesthésique ou chirurgical. En postopératoire immédiat, elle reçoit de l'indométhacine 50 mg trois fois par jour en intraveineux dans un but antalgique. Au troisième jour, la malade est confuse. Le ionogramme sanguin montre une urée à 18,5 mmol/l, une créatinine à 412  $\mu$ mol/l, un potassium à 7 mmol/l et des bicarbonates à 27 mmol/l. La clairance de la créatinine calculée est à 18 ml/min, la fraction d'excrétion du sodium à 0,06 % et la concentration urinaire du potassium à 21 mmol/l. Le sédiment urinaire ne montre pas d'anomalie remarquable. La PA est à 150/90 mmHg. Le débit urinaire n'est pas modifié de façon importante. La température est aux alentours de 38,5 ° C. Les pertes digestives sont bien compensées par la réanimation. La malade est alors transférée en réanimation où le traitement par l'AINS est arrêté et où une séance d'hémodialyse est réalisée devant la présence de troubles à ECG en rapport avec l'hyperkaliémie (la non reprise évidente du transit ne permettant pas de donner des résines échangeuses d'ions). L'amélioration de l'état clinique et en particulier de la fonction rénale est rapide si bien que la malade retourne dans son unité après 4 jours.

Les éléments caractéristiques définissant une insuffisance rénale "vasoactive" aux AINS sont un sujet âgé présentant un terrain d'hypertension et d'insuffisance rénale moyenne, qui est opéré et qui reçoit un traitement par indométhacine avec dégradation concomitante et rapide de la fonction rénale (élévation de l'urée et de la créatinine

plasmatiques). De plus, il est retrouvé une hyperkaliémie sans acidose et sans modifications notables de la PA et du débit urinaire. L'analyse d'urine est normale avec une fraction d'excrétion du sodium inférieure à 1%. En définitive toutes ces anomalies rétrocedent rapidement à l'arrêt du traitement par l'AINS.

Plusieurs publications récentes insistent sur les dangers des AINS après anesthésie et chirurgie (14-15) en particulier chez la personne âgée (16). La chirurgie abdominale est la plus souvent citée (15,17) mais aussi après transplantation (18) ou chirurgie urologiques (19). Les facteurs favorisants sont évoqués plus loin dans le texte. L'incidence réelle de cette complication en générale et en particulier en post-chirurgie est inconnue (20-21).

Tableau I : Facteurs de risque pour développer une insuffisance rénale aiguë au cours d'un traitement par les AINS

---

Réduction du volume plasmatique (relative ou absolue)

- hémorragie
- choc septique
- insuffisance cardiaque
- syndrome néphrotique
- cirrhose avec ascite
- anesthésie/chirurgie
- pré-éclampsie
- déficit sodé : diurétiques, pertes gastro-intestinales, coup de chaleur

Maladies rénales

- sténose des artères rénales
- glomérulonéphrites
- infection urinaire
- obstruction urinaire
- insuffisance rénale chronique

Toxiques

- Cyclosporine A
- Gentamicine

Hypercalcémie

Vieillesse

La physiopathologie de ces modifications de la fonction rénale sous l'influence des AINS reconnaît au moins quatre mécanismes sans que l'on sache avec certitude lequel est le plus important. En effet, chez l'homme sain, l'adjonction d'AINS ne provoque aucune modification de la fonction rénale ce qui prouve la nécessité de facteurs de risque (tableau I). Tous les AINS agissent en inhibant la formation de la cyclooxygénase ce qui diminue de façon globale la formation des prostaglandines. Le rein fabrique essentiellement de la PGE<sub>2</sub> et de la PGI<sub>2</sub> qui toutes les deux sont vasodilatatrice au niveau de la vascularisation rénale. La première hypothèse admet que sous certaines conditions (tableau I) la filtration glomérulaire est maintenue grâce à un fragile équilibre entre les facteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs (schéma 1 A). Toutes modifications de cette balance en particulier par l'inhibition de la cyclooxygénase contribuent à rompre cet équilibre et à précipiter le patient en insuffisance rénale aiguë (schéma 1B). L'anesthésie chez un patient à fonction rénal limite peut être un de ces facteurs déclenchants. La seconde hypothèse prend en compte les modifications pharmacologiques (tableau II) induites par certaines circonstances

favorisantes. La résultant est une augmentation de la quantité d'AINS libres ce qui augmente les effets pharmacologiques. Dans cette hypothèse, les modifications sont pharmacologiques (diminution de l'excrétion, modification du transport...) mais aussi pharmacodynamiques (anomalie métaboliques). La troisième hypothèse (schéma 2) démontre que la production de substances ressemblant à de la  $PGF_{2\alpha}$  (PG vasoconstrictrice) peut être réalisée à partir d'une peroxydation de l'acide arachidonique sous l'effet de radicaux libres d'oxygène induits par un traumatisme (22) sans cyclo-oxygénase. Le résultat est une diminution du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire surtout si les PG vasodilatatrices sont bloquées par les AINS (action sur la cyclo-oxygénase). Expérimentalement ce mécanisme a été démontré comme possible (23). Cette hypothèse a le mérite d'intégrer plusieurs données dont la nécessité d'une souffrance rénale préalable à la dégradation de la fonction rénale. C'est ce qui se voit en clinique. Enfin l'acide arachidonique est aussi métabolisé par d'autres enzymes comme l'époxygénase, la monoxygénase et plus spécialement la lipoxygénase ce qui donne naissance sous certaines conditions dans le rein aux leucotriènes qui sont des substances vasoconstrictrices (24).

Tableau II Modifications pharmacologiques influençant les effets des AINS

---

Altération du volume de distribution
réduction du volume hydrique total
augmentation de la masse graisseuse
Diminution des liaisons aux protéines
hypoalbuminémie
insuffisance rénale chronique
Diminution du métabolisme et de l'excrétion
Prise orale ou parentérale

Les différents facteurs de risque sont résumés sur le tableau I (25-27). En définitive toutes les situations de déséquilibre pour la fonction rénale sont des facteurs de risque.

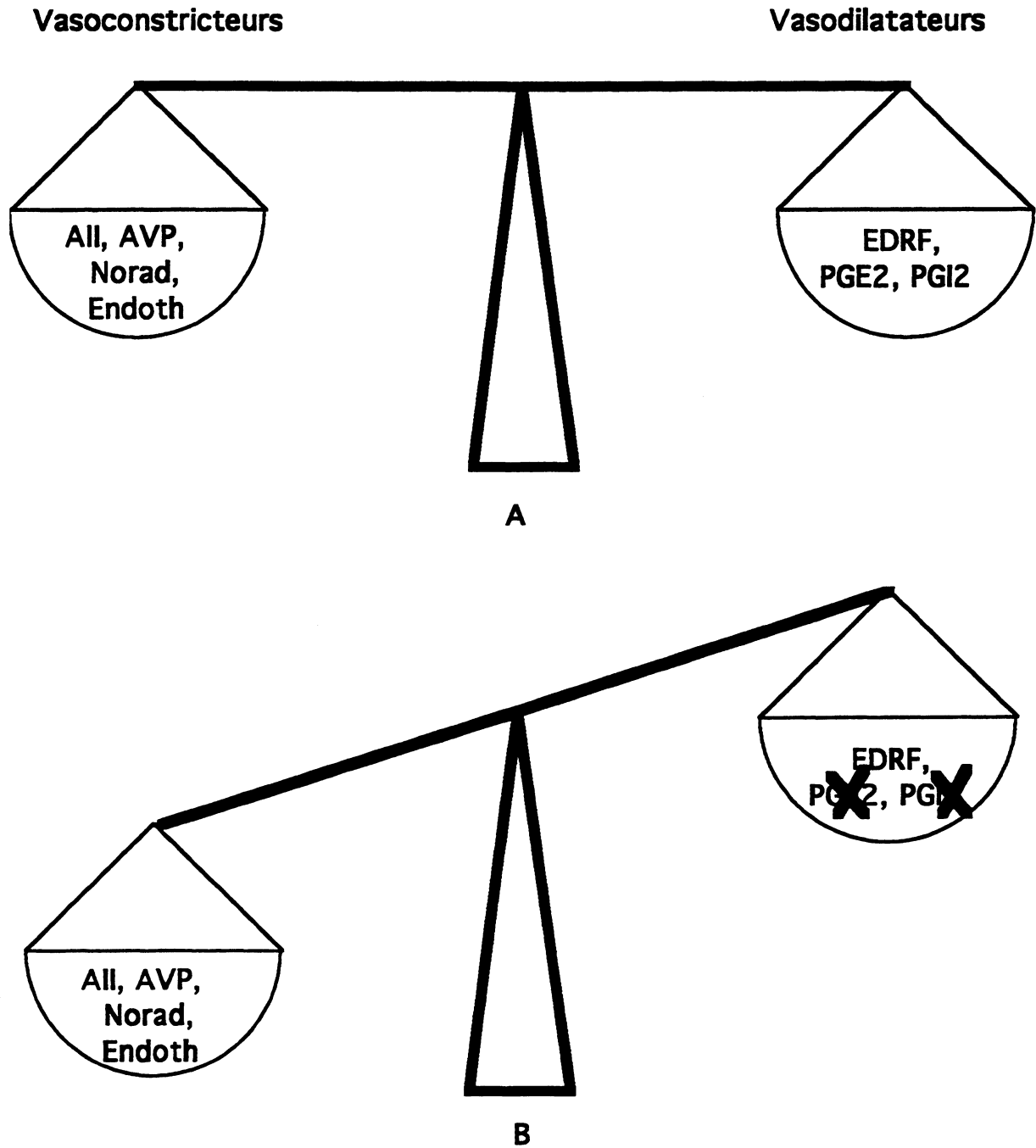
Les autres complications des AINS sont principalement rénales (4), digestives et sanguines (28). Pour l'anesthésie, il est intéressant de connaître les risques de perforations d'ulcère et d'hémorragies digestives qui sont plus fréquents chez les femmes âgées, traitées par corticoïdes ou anticoagulants et ayant déjà eu des hémorragies intestinales (29-30). Une autre complication importante est l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et ainsi l'augmentation du temps de saignement (9,17).

Peut-on diminuer l'incidence de cette complication ? Comme il est dit plus haut, il n'y a pas de modification de la fonction rénale chez le sujet sain ce qui prouve l'importance des facteurs de risque. Bien que l'incidence réelle de cette complication soit inconnue, il semble logique de ne pas utiliser des AINS après une intervention chez les sujets à risque. Une seconde voie de recherche est les différences entre les différents médicaments. Dans ce sens, il semble que le Sulindac a le moins d'effet délétère sur la fonction rénale et devra donc être utilisé de préférence si l'indication est portée chez des sujets à risque (4,28). Dans ces cas la surveillance sera renforcée pour arrêter le traitement immédiatement si la créatininémie ou la kaliémie s'élèvent significativement.

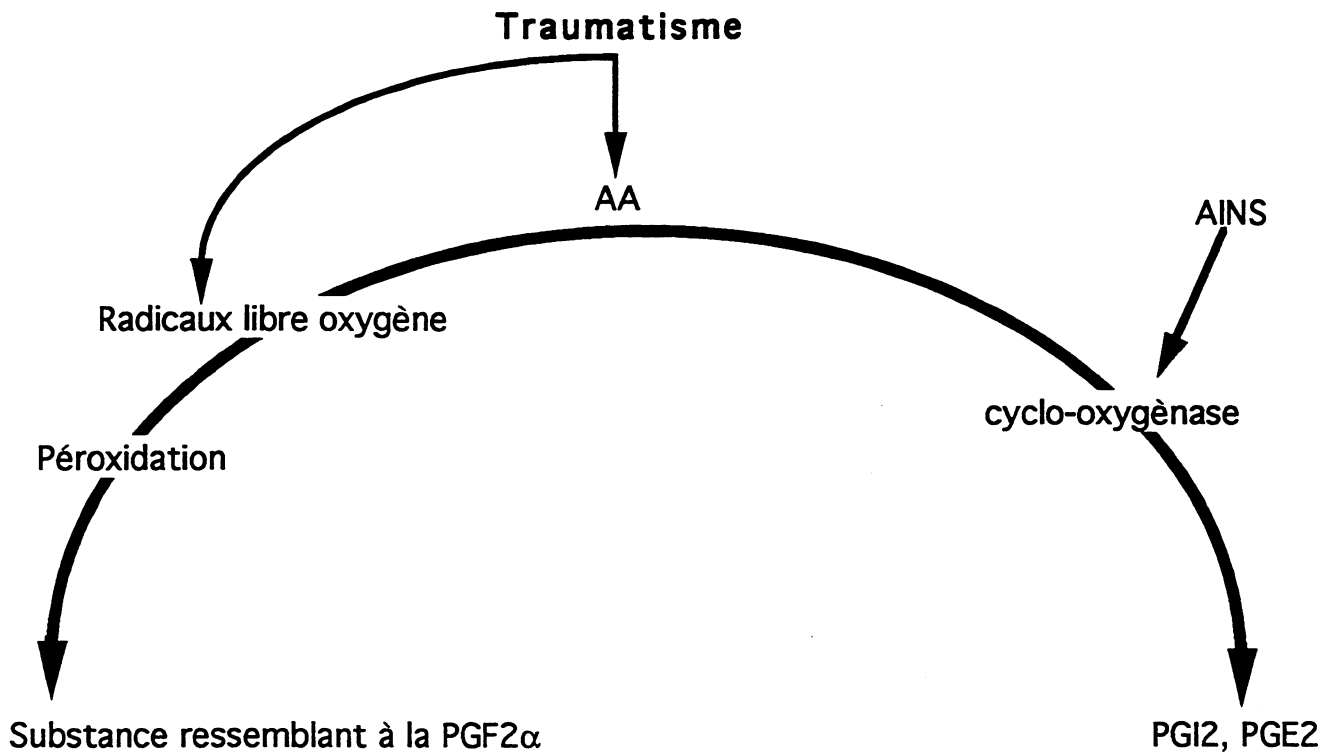
## BIBLIOGRAPHIE

1. M.N. Cayen. World pharmaceutical market review. *Int Soc Xenobiot Newls*, 1989, 8 : 12.
2. D. Schlondorff. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Intern*, 1993, 44 : 643-653.
3. C. Baum, D.L. Kennedy, M.B. Forbes. Utilization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum*, 1985, 28 : 686-692.
4. M.D. Murray, D.C. Brater. Renal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1993, 32 : 435-465.
5. M.D. Murray, D.C. Brader. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Eds : P. P. Lamy. *Clinics in Geriatric Medicine*. Saunders, Philadelphia, London. 1990, 365-397.
6. J.P. Yee, J.E. Koshiver, C. Albon, C.R. Brown. Comparaison of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for anagesia after major surgery. *Pharmacotherapy*, 1986, 6 : 253-261.
7. D.A. O'Hara, R.J. Fragen, M. Kinzer, D. Pemberton. Ketorolac tromethamine as compared with morphine sulphate for treatment of post-operative pain. *Clin Pharmacol Therap*, 1987, 41 : 556-561.
8. G.W.A. Gillies, G.N.C. Kenny, R.E.S. Bullingham, C.S. McArdle. The morphine sparing effects of ketorolac tromethamine. A study of a new, parenteral non-steroidal anti-inflammatory agent after abdominal surgery. *Anaesthesia*, 1987, 42 : 727-731.
9. I. Power, D.W. Noble, E. Douglas, A.A. Spence. Comparaison of im ketorolac tromethamol and morphine sulfate for pain relief after cholecystectomy. 1990, 65 : 448-455.
10. J. Burns, H. Aitken, G.N.C. Kenny, C.S. McArdle. The morphine sparing effect of continuous and intermittent ketorolac. *Br J Anaesth*, 1991, 67 : 235-238.
11. D.F. Murphy. NSAIDs and postoperative pain. *BMJ*, 1993, 306 : 1493-1494.
12. Committee on Safety of Medicines. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions. *BMJ*, 1986, 292 : 614.
13. P. Gibson, D.W. Eadington, R.J. Winney. Clinical experience confirms risk. *BMJ*, 1993, 307 : 257-258.
14. Worsley M.H. NSAIDS after major surgery. *BMJ*, 1993, 307 : 257.
15. I. Power, A.D. Cumming, G.C. Puch. Effect of diclofenac renal function and prostacyclin generation after surgery. *Br. J. Anesth*, 1992, 69 : 451-456.
16. I.R. Appadurai, I. Power. NSAIDS in postoperative period. Use with caution in elderly people. *BMJ*, 1993, 307 : 257.
17. H.A. Aitken, J.W. Burns, C.S. McArdle, G.N.C. Kenny. Effects of ketorolac trometamol on renal function. *B J Anaesth*, 1992, 68 : 481-485.
18. P.A. Steiner, E. Mor, L. Chodoff, S. Glabman, S. Emre, M.E. Schwartz, C.M. Miler. Acute renal failure associated woyh the use of ibuprofen in two liver transplant recipient on FK506. *Transplantation*, 1994, 57 : 1132-1133.
19. C.B. Nielsen, S.S. Sorensen, E.B. Pedersen. Identical effects of indomethacin on renal function in healthy uniphrectomized subjects and in healthy control subjects. *Clin Science*, 1994, 86 : 715-721.
20. M.T. Stillman, P.A. Schlesinger. Nonsteroidal anti-inflammatory drug nephrotoxicity. Should we be concerned ? *Arch Intern Med*, 1990, 150 : 268-270.
21. M.D. Murray, D.C. Brater. adverse effects of nonsteroidal anti-infammatory drugs on renal function. *An Intern Med*, 1990, 112 : 559-560.

22. J.D. Morrow, K.E. Hill, R.F. Burk, T.M. Nammour, K.F. Badr, L.J. Roberts. A series of prostaglandin F<sub>2</sub>-like compounds are produced in vitro in humans by non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci*, 1990, 87 : 9383-9387.
23. K. Takahashi, T.M. Nammour, M. Fukunga, J. Elbert, J.D. Morrow, L.J. Roberts, R.L. Hoover, K.F. Badr. Glomerular action of a free radical-generated novel prostaglandin 8-epiprostaglandin F<sub>2</sub> alpha in the rat. *J Clin Invest*, 1992, 90 : 136-141.
24. K.F. Badr, B.M. Brenner, I. Ichikawa. Effects of leukotriene D<sub>4</sub> on glomerular dynamics in the rat. *Am J Physiol*, 1987, 253 : F239-F243.
25. C.A. O'Callaghan, P.A. Andrews, C.S. Ogc. Many factors threaten renal function. *BMJ*, 1993, 307 : 257.
26. J.L. Blackshear, M. Davidman, T. Stillman. Identification of risk for renal renal insufficiency from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med*, 1983, 143 : 1130-1134.
27. Harris K. The role of prostaglandins in the control of renal function. *Br J Anaesth*, 1992, 69 : 233-235.
28. Furst D.E. Are there differences among nonsteroidal antiinflammatory drugs ? *Arthristis Rheumatism*, 1994, 37 : 1-9.
29. A.H. Soll, W.M. Weinstein, J. Kurata, D. Mc Carthy. NSAID and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med*, 1991, 114 : 307-319.
30. J.F. Fries, C.A. Williams, D.A. Bloch, B.A. Michel. NSAID-associated gastropathy : incidence and risk factor models. *Am J Med*, 1991, 91 : 213-221.



**Schéma 1 A et B : Illustration de l'influence des AINS (B) sur l'équilibre entre les facteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs au niveau du rein (A). All : angiotensine II; AVP : hormone antidiurétique; Norad : noradrénaline; Endoth : endothéline; EDRF : endothelium derived relaxing factors.**



**Schéma 2 :** Production de substance vasoconstrictrice ressemblant à la PGF<sub>2</sub>α au cours d'un traumatisme à partir de l'acide arachidonique (AA) et des radicaux libres. L'inhibition de la cyclo-oxygénase par les AINS aggrave la vasoconstriction.