

**« UTILISATION CONCOMITANTE D'IBUPROFENE ET D'ASPIRINE :
POSSIBLE ATTENUATION DE L'EFFET ANTIPLAQUETTAIRE DE L'ASPIRINE »**

The FDQ Safety Information and Adverse Event Reporting Program
<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#aspirin>

September 8, 2006

Dans de récent bulletin d'information, la Food and Drug Administration attire l'attention des professionnels de la santé sur une interaction potentielle entre l'ibuprofène et l'aspirine. L'ibuprofène pourrait en effet interférer avec l'activité anti-plaquettaire des faibles doses d'aspirine, diminuant alors l'efficacité de l'aspirine dans la prévention des accidents cardio-vasculaires.

Comment agissent ibuprofène et aspirine sur les plaquettes ?

Tous les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) non sélectifs et l'aspirine inhibent les cyclooxygénases (COX-1 et COX-2), impliquées dans la cascade arachidonique. L'inhibition de la COX-2 est responsable de leurs propriétés antipyrétiques, analgésiques et antiinflammatoires. L'inhibition de la COX-1 permet d'expliquer leurs effets indésirables (gastro-intestinaux et rénaux) et leur activité antiagrégante. En effet, en inhibant la COX-1, la formation de thromboxane à partir de l'acide arachidonique est bloquée, et donc l'agrégation des plaquettes.

Toutefois, les propriétés inhibitrices de la COX-1 ne sont pas identiques pour les AINS et l'aspirine :

- Les AINS sont des inhibiteurs compétitifs et réversibles de la COX-1. Ils ont un effet antiagrégant plaquettaire réversible et très variable d'une molécule à l'autre.
- L'aspirine inhibe de façon irréversible la COX-1. Elle inhibe le site actif de la cyclooxygénase en l'acétylant, il s'agit donc d'une liaison covalente irréversible.

Les AINS ont un effet antiagrégant réversible et très variable.

L'aspirine à faible dose inhibe de manière irréversible l'agrégation des plaquettes pendant plusieurs jours.

- Dans les plaquettes, l'inhibition irréversible de cette enzyme empêche la synthèse de thromboxane A₂, et donc l'agrégation des plaquettes. De plus, les plaquettes n'ayant pas la possibilité de synthétiser de nouvelles enzymes du fait de l'absence de noyau, l'inhibition durera toute la vie de la plaquette, c'est-à-dire de 7 à 10 jours. Il faudra environ 24 heures pour que des plaquettes supplémentaires soient produites par la moëlle osseuse, voilà pourquoi on estime qu'une prise d'aspirine par jour permet l'inhibition de l'agrégation des plaquettes.
- Dans les parois des vaisseaux sanguins, l'inhibition de cette enzyme empêche la synthèse de prostacycline, qui a pourtant des effets vasodilatateurs et antiagrégants. Par contre, la cellule endothéliale nucléée peut synthétiser en quelques heures de la cyclooxygénase.

L'aspirine semble donc avoir des effets contradictoires (dans les plaquettes et dans les parois des vaisseaux) mais, en fait, la durée de ces effets est différente. L'effet sur la cyclooxygénase tissulaire est très court (quelques heures), tandis que l'effet sur la cyclooxygénase plaquettaire est très long (plusieurs jours). La résultante est donc une activité anti-agrégante plaquettaire.

Comment l'ibuprofène peut-il diminuer l'effet antiagrégant de l'aspirine ?

L'ibuprofène, pris en même temps que l'aspirine à faible dose, empêche celle-ci de se fixer à la COX

Aspirine (inhibition irréversible) et ibuprofène (inhibition réversible) occupent des sites similaires et proches sur la COX de sorte que, si l'ibuprofène est pris en même temps que l'aspirine, sa présence peut interférer avec la liaison de l'aspirine sur son site. De plus, l'aspirine, ayant une durée de demi-vie courte, aura été excrétée avant que l'ibuprofène ne soit relâché de son site de liaison et la COX ne pourra donc pas être inhibée. Cette interférence de l'ibuprofène atténue l'inhibition irréversible de la production de thromboxane attendu avec l'aspirine, et donc l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Doit-on s'attendre à la même interaction avec d'autres antidouleurs ?

Le paracétamol semble ne pas interférer avec l'effet antiplaquettaire de l'aspirine prise à faible dose. Une étude avec le naproxène (500 mg) suggère que la même interaction existe avec des faibles doses d'aspirine. Les données manquent concernant les autres anti-inflammatoires ainsi que les dosages auxquels cette interaction se manifeste. Dans l'attente d'autres études qui permettraient de faire des recommandations précises, tous les AINS devraient être considérés comme ayant le potentiel d'interférer avec l'activité antiagrégante de l'aspirine à faible dose.

Quelles sont les mesures à prendre ?

Une interaction pharmacodynamique entre l'aspirine à faible dose et certains AINS (notamment ibuprofène et naproxène) existe. Les implications cliniques de cette interaction ne sont pas claires, mais peuvent être importantes puisque l'effet cardioprotecteur de l'aspirine peut être réduit voire supprimé.

Une dose occasionnelle d'ibuprofène ou de naproxène ne devrait pas poser de problème étant donné que l'effet de l'aspirine prise quotidiennement dure plusieurs jours. Par contre, lors de la prise régulière d'AINS (et surtout ibuprofène et naproxène), un délai par rapport à la prise d'aspirine doit être vivement conseillé : prendre l'AINS 30 minutes après l'aspirine, ou 8 heures avant, semble ne pas interférer avec l'effet antiagrégant de l'aspirine.

**Conseiller de prendre l'AINS
30 minutes APRES l'aspirine à
faible dose**

Pour en savoir plus

- Capone ML et al. *Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects*. J Am Coll Cardio 2005; 45:1302-1303.
- Cheema A. *Should people on aspirin avoid ibuprofen? A review of the literature*. Cardiol in Review 2004; 12: 174-176.
- Cryer B et al. *Double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled study of ibuprofen effects on thromboxane B2 concentrations in aspirin-treated healthy adult volunteers*. Clin Ther 2005; 27: 185-191.
- Curtis JP et al. *Aspirin, ibuprofen, and mortality after myocardial infarction: retrospective cohort study 2003*; BMJ 327: 1322-1333.
- Kimmel SE et al. *The effects of nonselective non-aspirin non steroidal anti-inflammatory medications on the risk of nonfatal myocardial infarction and their interaction with aspirin*. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 985-90.
- Kurth, T et al. *Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Circulation 2003; 108: 1191-1195.
- MacDonald TM and Wei L. *Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin*. Lancet 2003; 361: 573-574.
- Patel TN and Goldberg KC. *Use of Aspirin and Ibuprofen Compared With Aspirin Alone and the Risk of Myocardial Infarction*. Arch Intern Med 2004; 164: 852-856.