

Anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS). Quelles différences d'efficacité, quels effets indésirables, quels critères de sélection.

Efficacité-sécurité

Influence de la dose
Influence de l'âge
Influence de la durée de traitement
Influence de la sélectivité Cox
Tolérance digestive
Risque cardiovasculaire

page 1

page 1

page 1

page 1

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

page 2

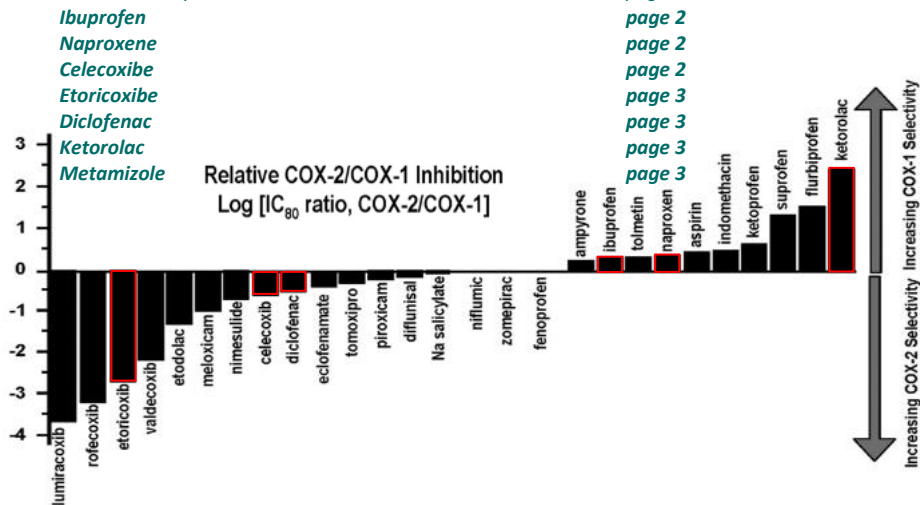
page 2

page 2

page 2

page 2

page 2



Préambule

Les résultats présentés dans les méta-analyses (MA) incluent souvent, dans des **consolidations par familles**, des données relatives à des produits retirés du marché (p.ex. le rofecoxibe retiré du marché en 2004 compte tenu de ses effets indésirables cardiovasculaires), utilisant **plusieurs profils de doses ou régimes de traitement**, et/ou à l'indométacine (1-5). Il est par conséquent **impossible d'utiliser ces informations pour déterminer les risques liés à une molécule en particulier** (p.ex. les molécules Cox-2 sélectives encore commercialisées ou les AINS présentant un profil différent de l'indométacine). Ces MA fournissent également rarement des indications quant aux durées de traitements, au status H. pylori des patients ou aux traitements concomitants (notamment avec l'aspirine). Seule la lecture individuelle des publications incluses dans ces MA permet de **définir si les conditions d'étude rendent les conclusions applicables à la pratique clinique** et de déterminer une **particularité (profil) attribuable à une substance**.

L'essentiel :

Une augmentation de la **dose** d'AINS (Cox-sélectif ou non) est toujours associée à une augmentation des risques gastro-intestinaux et cardiovasculaires (6). Un **âge > 60 ans** constitue un facteur de risque d'effets indésirables. (3,6,7). Chez les patients présentant des **facteurs de risques ou des antécédents cardiovasculaires**, un sur risque d'événement cardiovasculaire intervient dès la première semaine de traitement (8).

Les AINS sélectifs de la Cox-2 sont associés à une meilleure tolérance digestive mais ne procurent **aucun avantage envers la fonction rénale**. Ce bénéfice serait **limité à une durée de traitement inférieure à 6 mois** (9-11). Le risque de saignements augmente avec la **prise concomitante d'AINS et d'aspirine (qui contre balance l'effet protecteur)**, qu'ils soient sélectif Cox-2 ou non. (12)

L'ibuprofène semble être, à dose usuelle (1200mg/j), le plus favorable de tous les AINS (rapport efficacité-sécurité). L'etoricoxibe serait l'un des AINS Cox-2 sélectif présentant la meilleure efficacité dès 30mg/j (13,14). Le ketorolac présente l'unique avantage d'être disponible sous une forme d'administration intraveineuse. En dépit des croyances et de ses indications pour les douleurs post-opératoires, comme pour l'acide méfénamique, son efficacité n'est pas supérieure à celle d'un autre AINS. L'intérêt du métamizole réside uniquement dans ses **propriétés spasmolytiques sans composante anticholinergique**. En termes d'effets indésirables, il est à considérer comme un AINS

envers la fonction rénale et digestive. A noter qu'il expose à un **risque hématologique** rare mais sévère (agranulocytoses).

Efficacité-sécurité :

A dose usuelle, **les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) présentent globalement des profils d'efficacité comparables mais des profils de sécurité différents.** Dans l'indication de prévention des ossifications hétérotopiques, les AINS non sélectifs présentent un niveau d'évidence plus élevé que les AINS sélectifs Cox-2 (15). Comme cette prévention est prévu durer plusieurs semaines, les aspects de tolérance gastro-intestinale peuvent favoriser les AINS sélectifs Cox-2 mais les aspects de risques cardio- et cérébro-vasculaires peuvent aussi les défavoriser. Les AINS sont donc interchangeables mais avec prudence (16). **Les risques gastro-intestinaux et cardiovasculaires concernent tous les AINS** (17). Ils seront abordés en détail ci-dessous alors que les risques rénaux, hépatiques, hématologiques, immunologiques, osseux, dermatologiques, etc. ne seront pas détaillés.

Dose :

La relation dose - efficacité n'est pas toujours linéaire. **Une augmentation de la dose est toujours associée à une augmentation des risques gastro-intestinaux et cardiovasculaires**, que ce soit avec un AINS sélectif ou non sélectif Cox-2 (6).

Âge :

Un âge > 60 ans constitue un facteur de risque d'effets indésirables. (3,6,7)

Durée de traitement :

L'impact de la durée de traitement sur les risques est débattu: certains travaux concluent à un risque maximal **durant le premier mois de traitement** (suivi d'une réduction sans toutefois disparaître) ; d'autres évoquent un risque dépendant de la durée et/ou de la molécule, notamment **au-delà de 50j** (à l'exception de l'indométacine pour laquelle les risques apparaissent à partir de >14j)(3). Chez les patients présentant des **facteurs de risques ou des antécédents cardiovasculaires**, un **sur-risque d'événement cardiovasculaire** intervient dès la **première semaine** de traitement (8).

Sélectivité Cox-2 :

Par rapport aux AINS non sélectifs, les AINS **sélectifs de la Cox-2 sont associés à une meilleure tolérance digestive** mais ne procurent **aucun avantage envers la fonction rénale.** Pour certaines molécules Cox-2 sélectives, le bénéfice gastro-intestinal est probablement dépendant de la dose (4), il serait **limité à une durée de traitement inférieure à 6 mois** (9-11) et à **l'absence de traitement concomitant avec de l'aspirine** (12). Les AINS Cox-2 sélectifs seraient associés à un **risque cardio et cérébro-vasculaire accru (ischémique).** **L'association du degré de sélectivité Cox-2 au risque cardiovasculaire** évoquée par de nombreux auteurs **n'est pourtant pas absolue** (18): pour preuve si aux doses usuelles **le naproxène bénéficie d'un profil de sécurité cardiovasculaire très favorable** (envers les risques cardio- et cérébrovasculaires), d'autres molécules présentent une moindre sélectivité pour la Cox-2 par rapport au naproxène (voir fig1 ex : ketoprofen, ketorolac) sans avoir démontré un meilleur profil de sécurité. Les risques cardiovasculaires diffèrent entre les AINS Cox-2 sélectifs : certains exposeraient à un risque accru surtout cardiaque (célecoxibe, diclofénac), et d'autres exposeraient à un risque accru surtout cérébral (etoricoxibe, diclofénac) (4).

L'absence de relation exacte entre la sélectivité Cox-2 (mesure in vitro) et les effets indésirables (cliniques) s'expliquerait par des éléments distincts de la seule sélectivité, parmi lesquels le mécanisme d'inhibition des Cox, la cinétique de cette inhibition, la réversibilité ou l'irréversibilité de l'inhibition, la dose utilisée, la posologie, etc. Le risque de saignement digestif dépend également des traitements concomitants (aspirine, anticoagulants, corticostéroïdes, ISRS, ISRNa). Le risque cardiovasculaire dépend également de l'impact de l'AINS sur la tension artérielle, sur la fonction rénale, sur la production d'oxyde nitrique, sur les cellules endothéliales, et des interactions avec l'aspirine. (4,19,20).

Tolérance digestive :

Les AINS Cox-2 sélectifs offrent un **profil de tolérance gastro-intestinale plus favorable** que les AINS Cox-2 non sélectifs mais ce bénéfice est limité dans le temps (9-11). Le taux d'événement gastro-intestinaux apparaît être **dépendant de la dose** même avec un AINS Cox-2 sélectif (4).

Le risque de saignements digestifs sous AINS (Cox-2 sélectifs ou non) est **aussi influencé par la prise concomitante d'aspirine** (qui contre balance l'effet protecteur) (12), **la prise d'anticoagulants ou d'antidépresseurs de type ISRS ou IRSNa** (effet « anti-agregant-like » par les actions exercées sur la sérotonine) (21,22).

Risque cardiovasculaire :

Le risque cardiovasculaire concerne tous les AINS (incl. les Cox-2 non-sélectifs) et se manifeste particulièrement à hautes doses (4,17). Les AINS Cox-2 sélectifs (incl. et surtout le diclofénac) semblent associés à un **risque cardiovasculaire accru**. Les patients exposés sont ceux présentant des risques ou antécédents ischémiques, de défaillance cardiaque, d'élévation de la tension artérielle ou d'arythmies et d'AVC. (8). Le naproxène semble être l'AINS le plus favorable sur le plan cardiovasculaire (4). Après plusieurs analyses, la FDA a pourtant réfuté un statut particulier au naproxène dans ce domaine. Malgré sa relative longue demi-vie d'élimination, le naproxène pose aussi la question d'une possible interaction avec l'aspirine low dose. Il est aussi associé à une mauvaise tolérance digestive.

L'ibuprofène (Irfen[®] en liste = Brufen[®])

L'ibuprofène semble être, à dose usuelle (1200mg/j), le plus favorable de tous les AINS (rapport efficacité-sécurité). Hors prise concomitante d'aspirine, **le risque cardiovasculaire associé à l'ibuprofène serait dose-dépendant :**

- **légèrement plus élevé qu'avec le naproxène, à une dose quotidienne ne dépassant pas 1'200mg/j** (1,2).
- Comparable à 800mg/j de célécoxib ou à 150mg/j de diclofénac **à une dose de 2'400mg/j (dose maximale)** (20).

Comme l'acide méfénamique et le naproxène, **l'ibuprofène présente un risque d'interférence avec un traitement concomitant par aspirine** (réduction de l'efficacité anti-agrégante de l'aspirine) (23-26). Lors d'un traitement associant ibuprofène et aspirine low dose, **pour contourner cette interaction il est nécessaire d'utiliser une aspirine non gastro-résistante (Aspegic[®] 100mg)** et de **l'administrer le matin au moins 30 minutes avant la première prise d'ibuprofène**.

Le naproxène (Apranax[®] = hors-liste)

Le naproxène constituerait l'AINS de choix en présence de risques cardio- ou cérébrovasculaires (4). Cet avantage serait lié à ses propriétés anti-agregantes et à sa relativement longue demi-vie d'élimination. Cependant il n'est pas exclu que le naproxène présente un risque d'interférence avec l'aspirine (24,27,28). Alors que même à haute dose le naproxène ne semble pas exposer à un risque cardiovasculaire, son **profil de tolérance digestive est peu favorable** même à faible dose, et nécessiterait l'adjonction d'un protecteur gastrique (4,17,29).

Le célécoxibe (Celebrex[®] = hors-liste)

Le célécoxibe présente l'avantage d'une bonne tolérance digestive à condition de ne pas excéder une **durée de traitement** de 6 mois (9-11) et à condition de ne pas être **concomitant à un traitement par aspirine** (low dose) (12). En tant qu'AINS Cox-2 sélectif, le célécoxibe ne semble pas exposer à des interactions en mesure d'influencer l'effet d'un traitement concomitant par aspirine (24). Le risque cardiovasculaire lié au célécoxibe est dose-dépendant. Il resterait limité à condition de ne pas dépasser une dose quotidienne de 200mg. Sur le plan du risque cardiovasculaire, un régime en prise unique par jour serait également plus favorable qu'une double prise (action non permanente sur la cyclooxygénase dans le premier cas) (2,20,23). Le risque cardiovasculaire associé au célécoxibe serait principalement un risque cardiaque. Il exposerait par contre à un faible risque cérébrovasculaire (4,5).

L'etoricoxibe (Arcoxia[®] = en liste)

L'etoricoxibe serait l'un des **AINS Cox-2 sélectif présentant la meilleure efficacité**** (significativement dès 30mg/j, et maximale à 60mg/j) pour réduire la douleur dans l'arthrose du genou ou de la hanche (13,14). L'etoricoxibe serait à 30mg/j au moins aussi efficace, voir supérieur à 200mg/j de célécoxibe (30). A ces doses, le profil de tolérance gastro-intestinale de l'etoricoxibe est superposable à celui du célécoxibe. A des doses \geq 60mg/j, sur le plan de la

tolérance gastro-intestinale, l'etoricoxibe a été considéré soit équivalent au placebo soit mieux toléré que le diclofénac. (4,12,29-33). En tant qu'AINS Cox-2 sélectif, aucune interaction en mesure d'influencer l'action d'un traitement concomitant par aspirine n'est attendu avec l'etoricoxibe. Son profil de risque cardiovasculaire reste difficile à déterminer avec précision étant donné qu'une grande partie des études évaluent la sécurité de doses bien supérieures à celles admises en Suisse (ndlr. 60, 90 et 120 mg/j vs 30-60mg/j). Il est considéré être identique à la fois au placebo, au naproxène ou au diclofénac (ce dernier étant pourtant considéré à risque élevé). La présence d'un **risque cardiovasculaire est donc probable** et apparaît clairement aux doses >60mg. Comme pour le diclofénac le risque cardiovasculaire de l'etoricoxibe semble plus orienté sur le terrain cérébrovasculaire (4,5,31,34). L'etoricoxibe est contre-indiqué durant l'allaitement car aucune donnée n'est disponible pour le passage dans le lait maternel humain (35).

Le diclofénac (Voltaren® = hors-liste)

Le diclofénac serait, **parmi l'un des AINS les plus efficace (150mg/j) **** pour réduire la douleur dans l'arthrose du genou ou de la hanche (13). Il est doté d'une sélectivité Cox-2 comparable à celle du célécoxibe (voir fig 1). **Cet AINS présente cependant le plus haut risque cardio- et cérébrovasculaire** : même à faible dose, il comporte un risque équivalent au célécoxibe à dose maximale (400mg/j) (4,8,20,23). Le diclofénac est aussi l'AINS qui présente le plus haut risque d'effets indésirables hépatiques. Sa sélectivité Cox-2 fait que le diclofénac ne présente pas d'interaction en mesure d'influencer l'efficacité d'un traitement concomitant par aspirine.

**comparativement au célécoxibe, au naproxène, à l'ibuprofène et au paracétamol (toutes doses).

Le ketorolac (Tora Dol® = en liste)

Le ketorolac présente l'**unique avantage d'être disponible sous une forme d'administration intraveineuse**. En dépit des croyances et de ses indications pour les douleurs post-opératoires, comme pour l'acide méfénamique, son efficacité n'est pas supérieure à celle d'un autre AINS. Le ketorolac ne semble pas présenter d'interaction en mesure d'influencer l'action d'un traitement concomitant par aspirine (36). Il s'accompagne comme tout AINS non sélectif d'une mauvaise tolérance digestive et rénale. Le ketorolac présenterait un **effet de dose plafond qui rendrait les doses supérieures à 10mg peu ou pas plus efficaces mais accompagnées d'effets indésirables accrus (37-42)**.

Le metamizole (Novalgine® = en liste)

Le metamizole est un AINS. Bien que son mode d'action ne soit pas clairement identifié, il est établi qu'il inhibe les Cox de manière non sélective. **L'intérêt du metamizole réside uniquement dans ses propriétés spasmolytiques sans composante anticholinergique**. En termes d'effets indésirables, il est **à considérer comme un AINS envers la fonction rénale et digestive**. A noter qu'il expose à un **risque hématologique rare mais sévère (agranulocytoses)**.

Références :

1. Bavy AA, Thomas F, Allison M, Johnson KC, Howard BV, Hlatky M, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular outcomes in women: results from the women's health initiative. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. juill 2014;7(4):603-10.
2. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 31 août 2013;382(9894):769-79.
3. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Rabenda V, Bouvenot G, Audran M, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis*. juill 2004;63(7):759-66.
4. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7086.
5. De Vecchis R, Baldi C, Di Biase G, Ariano C, Cioppa C, Giasi A, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib or etoricoxib: a meta-analysis of randomized controlled trials which adopted comparison with placebo or naproxen. *Minerva Cardioangiol*. déc 2014;62(6):437-48.
6. NSAIDs Usual dosing for adults with pain or inflammation. UpToDate. 2015;
7. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res*. 2001;3(2):98-101.
8. Schjerning Olsen A-M, Fosbøl EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlót M, Selmer C, et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation*. 24 mai 2011;123(20):2226-35.

9. Garner S, Fidan D, Frankish R, Judd M, Shea B, Towheed T, et al. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD003831.
10. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study.* *JAMA.* 13 sept 2000;284(10):1247-55.
11. Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ.* 1 juin 2002;324(7349):1287-8.
12. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP, MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet Lond Engl.* 10 févr 2007;369(9560):465-73.
13. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 21 mai 2016;387(10033):2093-105.
14. Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, Bockow B, Markenson J, Ko A, et al. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* sept 2002;41(9):1052-61.
15. Joice M, Vasileiadis GI, Amanatullah DF. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heterotopic ossification prophylaxis after total hip arthroplasty. *Bone Jt J.* 2018;100-B(7):915-22.
16. NSAIDS & COXIB analgesics: Drug Comparison Chart. *RxFiles.ca.* janv 2016;
17. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation.* 27 juin 2006;113(25):2906-13.
18. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA, et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 27 mars 2007;115(12):1634-42.
19. Warner TD, Mitchell JA. COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet Lond Engl.* 19 janv 2008;371(9608):270-3.
20. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, Fowler R, Viner J, Bertagnolli MM, et al. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation.* 22 avr 2008;117(16):2104-13.
21. de Abajo FJ, García-Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Arch Gen Psychiatry.* juill 2008;65(7):795-803.
22. Dall M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Lassen AT, Hansen JM, Hallas J. An association between selective serotonin reuptake inhibitor use and serious upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* déc 2009;7(12):1314-21.
23. Farkouh ME, Greenberg BP. An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol.* 1 mai 2009;103(9):1227-37.
24. Gladding PA, Webster MWI, Farrell HB, Zeng ISL, Park R, Ruijine N. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol.* 1 avr 2008;101(7):1060-3.
25. Schuijt M, Huntjens-Fleuren H, de Metz M, Vollaard E. The interaction of ibuprofen and diclofenac with aspirin in healthy volunteers. *Br J Pharmacol.* juill 2009;157(6):931-4.
26. Research C for DE and. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - Information for Healthcare Professionals: Concomitant Use of Ibuprofen and Aspirin [Internet]. [cité 23 août 2016]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm125222.htm>
27. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol.* 19 avr 2005;45(8):1295-301.
28. Anzellotti P, Capone ML, Jeyam A, Tacconelli S, Bruno A, Tontodonati P, et al. Low-dose naproxen interferes with the antiplatelet effects of aspirin in healthy subjects: recommendations to minimize the functional consequences. *Arthritis Rheum.* mars 2011;63(3):850-9.
29. Hunt RH, Harper S, Watson DJ, Yu C, Quan H, Lee M, et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol.* août 2003;98(8):1725-33.
30. Bingham CO, Sebba AI, Rubin BR, Ruoff GE, Kremer J, Bird S, et al. Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies. *Rheumatol Oxf Engl.* mars 2007;46(3):496-507.
31. Combe B, Swergold G, McLay J, McCarthy T, Zerbini C, Emery P, et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatol Oxf Engl.* avr 2009;48(4):425-32.
32. Krueger K, Lino L, Dore R, Radominski S, Zhang Y, Kaur A, et al. Gastrointestinal tolerability of etoricoxib in rheumatoid arthritis patients: results of the etoricoxib vs diclofenac sodium gastrointestinal tolerability and effectiveness trial (EDGE-II). *Ann Rheum Dis.* mars 2008;67(3):315-22.
33. Baraf HSB, Fuentealba C, Greenwald M, Brzezicki J, O'Brien K, Soffer B, et al. Gastrointestinal side effects of etoricoxib in patients with osteoarthritis: results of the Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness (EDGE) trial. *J Rheumatol.* févr 2007;34(2):408-20.
34. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA.* 4 oct 2006;296(13):1633-44.
35. Cybele. etoricoxibe dans l'allaitement [Internet]. Disponible sur: https://pharm.kuleuven.be/apps/cybele/CybeleF/index.htm#t=gr_analget%2Fanal-58.htm
36. Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfeld T, Saxena AK. Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur J Pharmacol.* 5 déc 2013;721(1-3):215-24.
37. Brown CR, Moodie JE, Wild VM, Bynum LJ. Comparison of intravenous ketorolac tromethamine and morphine sulfate in the treatment of postoperative pain. *Pharmacotherapy.* 1990;10(6 (Pt 2)):116S-121S.

38. Staquet MJ. A double-blind study with placebo control of intramuscular ketorolac tromethamine in the treatment of cancer pain. *J Clin Pharmacol.* nov 1989;29(11):1031-6.
39. Duttchen KM, Lo A, Walker A, McLuckie D, De Guzman C, Roman-Smith H, et al. Intraoperative ketorolac dose of 15mg versus the standard 30mg on early postoperative pain after spine surgery: A randomized, blinded, non-inferiority trial. *J Clin Anesth.* sept 2017;41:11-5.
40. Minotti V, Betti M, Ciccarese G, Fumi G, Tonato M, Del Favero A. A double-blind study comparing two single-dose regimens of ketorolac with diclofenac in pain due to cancer. *Pharmacotherapy.* juin 1998;18(3):504-8.
41. Reuben SS, Connelly NR, Lurie S, Klatt M, Gibson CS. Dose-response of ketorolac as an adjunct to patient-controlled analgesia morphine in patients after spinal fusion surgery. *Anesth Analg.* juill 1998;87(1):98-102.
42. Motov S, Yasavolian M, Likourezos A, Pushkar I, Hossain R, Drapkin J, et al. Comparison of Intravenous Ketorolac at Three Single-Dose Regimens for Treating Acute Pain in the Emergency Department: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med.* août 2017;70(2):177-84.