

Recommandations pour la prescription des anti-inflammatoires en chirurgie buccale chez l'adulte



SOCIÉTÉ FRANCOPHONE DE MÉDECINE BUCCALE ET CHIRURGIE BUCCALE

Groupe de travail

Jacky SAMSON	(Stomatologie, Genève) Président
Vianney DESCROIX	(Odontologie, Paris) Rapporteur
Jacques-Henri TORRES	(Stomatologie, Montpellier) Coordinateur
Patrick BLANCHARD	(Stomatologie, Maisons-Laffitte)
Marie-Anne BOULDOUYRE	(Médecine interne, Paris)
Jean-Hugues CATHERINE	(Odontologie, Marseille)
Bruno COURRIER	(Odontologie, Paris)
Sarah COUSTY	(Odontologie, Toulouse)
Eric DENES	(Infectiologie, Limoges)
Christophe DESCHAUMES	(Odontologie, Clermont-Ferrand)
Jean-Christophe FRICAIN	(Odontologie, Bordeaux)
Frédéric LECOMTE	(Infectiologie, Lorient)
Nicolas MAILHAC	(Odontologie, Autun)
Dominique MUSTER	(Stomatologie, Strasbourg)
Jean SIBILIA	(Rhumatologie, Strasbourg)
Michel VEYRAC	(Maladie de l'Appareil digestif, Montpellier)

Groupe de lecture

Eric BONNET	(Odontologie, Limonest)
Fabrice CAMPANA	(Odontologie, Marseille)
Philippe CASAMAJOR	(Odontologie, Paris)
Patrick CHAMOUARD	(Maladies de l'Appareil digestif, Strasbourg)
Ludovic DE GABORY	(ORL et Chirurgie cervico-faciale, Bordeaux)
René-Marc FLIPO	(Rhumatologie, Lille)
Jean-Michel GABRIEL-ROBEZ	(Odontologie, Toulouse)
Marie GEORGELIN-GURGEL	(Odontologie, Toulouse)
Philippe HERMAN	(ORL, Paris)
Cédric HUARD	(Odontologie, Clermont-Ferrand)
Michel ISIDORI	(Odontologie, Lyon)
Thomas JOUARY	(Dermatologie, Bordeaux)
Sélim KAZI-TANI	(Odontologie, Châteauroux)
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	(Pharmacologie, Dermatologie, Paris)
Brigitte LESTIENNE	(Anesthésie-Réanimation, Montpellier)
Benoît LOTH	(Odontologie, Eckbolsheim)
Jean-Michel MAES	(Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie, Lille)
Jean-Pierre MARIOTTINI	(Odontologie, Nice)

Jean-Louis PASQUALI	(Immunologie clinique, Strasbourg)
Juliette PAVIE	(Maladies infectieuses et tropicales, Paris)
Matthieu SAADA	(Maladies infectieuses et tropicales, Perpignan)
Marc SOREL	(Médecine Interne, Immunologie, Algologie, Nemours)
Gérard THIEFIN	(Hépto-gastro-entérologie, Reims)
Quadiri TIMOUR	(Pharmacologie, Lyon)
Thierry VANNUFFEL	(Odontologie, Binche, Belgique)

MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE

Objectif

Les anti-inflammatoires sont largement prescrits en chirurgie buccale, mais il persiste de nombreux sujets de controverses ou de confusion (indications, choix de la molécule, posologie, durée du traitement, précautions d'emploi, interactions médicamenteuses, contre-indications, effets indésirables, risque infectieux lié à la prise d'anti-inflammatoires). Ceci aboutit à des prescriptions parfois erronées, insuffisantes ou imprécises, où le risque d'effets indésirables l'emporte sur le bénéfice procuré au patient. Pour tenter d'apporter une réponse à ces différents sujets de controverses ou de confusion, la SFMbCb a demandé à un groupe de travail d'élaborer des recommandations pour la prescription des anti-inflammatoires en chirurgie buccale.

Questions posées au groupe de travail

1. Quelles sont les indications des anti-inflammatoires et les molécules à utiliser ?
2. Quelles sont les modalités de prescription des anti-inflammatoires ?
3. Quels sont les effets indésirables, les précautions d'emploi et les contre-indications des anti-inflammatoires ?
4. Les anti-inflammatoires favorisent-ils l'infection et justifient-ils la prescription d'antibiotiques ?

Critères de recherche bibliographique

Langues

1. Français
2. Anglais

Limites

1. Publications récentes principalement (10 dernières années) mais il est fait parfois aussi référence à quelques publications plus anciennes qui rapportent une découverte ou une nouvelle approche.
2. Etudes menées chez l'homme.

Recherche (Bases de données)

1. AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé)
2. ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé),
3. Bibliodent
4. Bibliothèques
5. Cochrane
6. Embase
7. EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale)
8. HAS (Haute Autorité de Santé)
9. Internet
10. Medline
11. Pascal
12. SFMbCb (Société Francophone de Médecine Buccale et de Chirurgie Buccale)

MeSH (Mots clés)

1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens
2. Corticothérapie
3. Dental care
4. Non steroidal anti-inflammatory drug
5. Oral surgery
6. Periodontal surgery
7. Tooth extraction
8. Dental extraction

Revues (Etude systématique des sommaires de revues)

1. British Dental Journal
2. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery
3. Journal of Clinical Pharmacology
4. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery
5. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery
6. Journal of Dental Research
7. Médecine Buccale Chirurgie Buccale
8. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology
9. Revue Prescrire
10. Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale

Méthodologie

Pour l'élaboration et la rédaction de l'argumentation et des recommandations la méthodologie proposée par l'AFSSAPS a été suivie. Chaque référence bibliographique a été analysée en appréciant sa qualité méthodologique afin d'af-

fecter à chacune un niveau de preuve scientifique coté de 1 à 4. Les recommandations sont classées selon leur force en grades (A, B ou C) en tenant compte du niveau de preuve des études sur lesquelles elles s'appuient.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)		Grade des recommandations
Niveau 1	Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2	Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3	Études cas-témoins	C Faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4	Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	

Avertissement

Les salicylés et les AINS appartiennent à la même classe thérapeutique (agents antipyrétiques-analgésiques) mais il convient de différencier ces deux classes de médicaments. En effet, leurs propriétés pharmacologiques sont très différentes essentiellement par le fait que les salicylés (surtout l'aspirine) inhibent de façon irréversible les cyclooxygénases. Ainsi l'action de l'aspirine est directement liée au turnover de ces cyclooxygénases dans les tissus. Ceci explique, en particulier, pourquoi l'aspirine a une action prolongée sur l'hémostase primaire : elle inhibe de façon irréversible l'adhésion des plaquettes atteintes.

Les AINS trouvent leur principale indication comme agent anti-inflammatoire dans le traitement de certaines affections musculo-squelettiques (polyarthrite rhumatoïde, arthrose...). Le plus souvent, les AINS permettent seulement une diminution de la symptomatologie inflammatoire et de la douleur provoquées par ces affections mais ils ne peuvent pas à eux seuls stoppés la progression de la maladie. L'effet anti-inflammatoire passe alors par la réduction des radicaux superoxydes et l'induction de l'apoptose, inhibe l'expression des molécules d'adhésion, diminue la synthèse de la NO synthase et des cytokines pro-inflammatoires. Ces effets ne peuvent s'observer qu'avec des doses importantes et après une à deux semaines de traitement.

RECOMMANDATIONS

Introduction

Les anti-inflammatoires comportent deux classes de médicaments : les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS, et les glucocorticoïdes. Ils possèdent des propriétés différentes qui sont méconnues ou mal connues. Certains ont été banalisés par l'usage et l'automédication ; d'autres, en particulier les glucocorticoïdes, suscitent appréhension et crainte qui reposent en réalité sur des notions caduques.

Plusieurs études récentes ont permis de mieux comprendre leur mode d'action, de rechercher et de trouver de nouvelles molécules sensées avoir moins d'effets indésirables, et de mettre en évidence des effets secondaires rares mais bien réels. Ces recommandations ont pour objectif de proposer une attitude cohérente pour la prescription des anti-inflammatoires en chirurgie buccale, reposant sur une analyse raisonnée des données de la littérature et sur l'avis d'experts. Elles s'adressent aux chirurgiens-dentistes, aux stomatologistes, aux chirurgiens maxillo-faciaux, aux médecins généralistes, aux médecins spécialistes (oto-rhino-laryngologues, internistes, anesthésistes-réanimateurs...) et aux pharmaciens.

Pour des raisons pratiques et surtout de lisibilité, les recommandations pour les AINS et celles pour les glucocorticoïdes seront présentées séparément, même si ceci donne une impression de redondance car les questions posées sont communes aux deux classes de médicaments.

Les salicylés (aspirine ...) en raison de leur effet sur l'hémostase, et les anti-inflammatoires à visée particulière (colchicine ...) qui n'ont pas d'indication en chirurgie buccale, ont été exclus de ces recommandations.

Les AINS en chirurgie buccale

Indications

1. L'effet antalgique des AINS est supérieur à celui du paracétamol et comparable à celui des opioïdes faibles (codéine, tramadol...) utilisés seuls ou associés au paracétamol. (grade A). En revanche, les AINS n'ont pas d'effet supérieur au paracétamol seul sur les autres manifestations inflammatoires (œdème et trismus). **En chirurgie buccale, les AINS ne doivent donc pas être considérés comme des anti-inflammatoires, mais uniquement comme des antalgiques.** (grade A)
2. Il est recommandé d'utiliser les AINS ayant une AMM obtenue pour l'indication antalgique (Tab. 1). Parmi les 9 molécules ayant cette AMM (fénamates : acide méfénamique et acide niflumique ; propioniques : ibuprofène, acide tiaprofénique, fénoprofène, kétoprofène et naproxène ; autres : diclofénac et nimésulide), aucune n'a fait la preuve de sa supériorité par rapport aux autres, en termes d'efficacité et de tolérance. (accord professionnel)

Tableau 1 : Liste des AINS possédant une AMM avec une indication antalgique (Vidal 2008®).

DCI	Spécialités	Dosage	Posologie par prise	Dose maximale journalière
Acide méfénamique	Ponstyl®	250 mg	250 à 500 mg	1500 mg
Acide niflumique	Nifluril®	250 mg	250 mg	1000 mg
Ibuprofène	Advil®, génériques	200, 400 mg	200 à 400 mg	1200 mg
Acide tiaprofénique	Surgam®, Flanid®	100, 200 mg	100 à 200 mg	600 mg
Fénoprofène	Nalgésic®	300 mg	300 à 600 mg	1200 mg
Kétoprofène	Toprec®	25 mg	25 mg	75mg
Naproxène	Aleve®, Apranax®, génériques	220, 275, 500, 750 mg	220, 275, 500, 750 mg	1100 mg
Diclofénac	Voltarène Dolo®	12,5 mg	12.5 à 25 mg	75 mg
Nimésulide	Nexen®	100 mg	100 mg	200 mg

Modalités de prescription

3. La prescription d'AINS à visée antalgique doit respecter les principes de la stratégie thérapeutique de la douleur. La prise doit être préventive et se faire à heure fixe : en première intention, la prescription « en cas de douleur » n'est pas recommandée (cf. Prévention et traitement de la douleur postopératoire en chirurgie buccale. HAS 2005). (grade A)
4. La prise initiale doit tenir compte du délai d'action (environ 1h pour une prise per os) de la molécule pour obtenir une efficacité avant la fin prévisible de l'anesthésie locale ou locorégionale (cf. Prévention et traitement de la douleur postopératoire en chirurgie buccale. HAS 2005). (grade A)
5. La durée optimale du traitement à visée antalgique est de 3 jours. Elle ne doit pas en principe dépasser 5 jours ; la persistance de la douleur sans diminution de son intensité doit conduire à une ré-évaluation du cas. (accord professionnel)
6. L'administration par voie orale doit être privilégiée pour les interventions sous anesthésie locale et locorégionale. (grade A)

Contre-indications

7. La prescription d'AINS doit tenir compte de leurs effets indésirables, de leurs précautions d'emploi et de leurs contre-indications. Elle doit être évitée chez les patients présentant une contre-indication : grossesse après le 5^e mois ou allaitement, personnes âgées (> 65 ans), sujets présentant une pathologie ulcéreuse même guérie ou inflammatoire gastro-intestinale, sujets insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 60 ml/min), patients ayant un traitement anticoagulant, un traitement antiagrégant plaquettaire, un trouble de l'hémostase... (grade A)
8. Il est contre-indiqué d'associer deux AINS à dose efficace (cf. Prévention et traitement de la douleur postopératoire en chirurgie buccale, HAS 2005). (accord professionnel)

Les AINS augmentent-ils le risque infectieux ?

9. La relation de cause à effet entre prise d'AINS et augmentation du risque infectieux n'est pas scientifiquement établie en chirurgie buccale. Toutefois, il est rappelé que la prise d'AINS est

susceptible de masquer les signes d'une infection. La prescription d'AINS ne justifie pas à elle seule la prescription d'antibiotiques. (accord professionnel)

10. La prescription d'antibiotiques conserve ses indications indépendamment de la prescription d'AINS (cf. Prescription des antibiotiques en Odontologie et en Stomatologie. AFSSAPS 2001). (grade A)

Les glucocorticoïdes en chirurgie buccale

Indications

1. Les glucocorticoïdes (Tab. 2) sont indiqués pour la prévention des manifestations inflammatoires (œdème et trismus). (accord professionnel)
2. Leur activité antalgique modeste justifie la prescription associée d'antalgiques. L'association avec un AINS est déconseillée. (grade A)
3. Les glucocorticoïdes en agissant sur la composante inflammatoire pourraient prévenir les douleurs neuropathiques postopératoires. (accord professionnel)
4. L'analyse de la littérature concernant la chirurgie buccale ne permet pas de privilégier une molécule parmi toutes celles disponibles sur le marché. Pour des raisons pharmacocinétiques (biodisponibilité, demi-vie biologique), il paraît préférable d'utiliser la prednisone. (accord professionnel)

Modalités de prescription

5. La prise initiale doit tenir compte du délai d'action des glucocorticoïdes pour obtenir une efficacité avant le début de l'intervention (au minimum 4 heures avant l'intervention pour une prise per os). Elle se fait classiquement le matin de la veille de l'intervention. (accord professionnel)
6. La dose quotidienne moyenne conseillée est de 1 mg/kg de poids corporel équivalent prednisone, per os en une seule prise, le matin. (accord professionnel)
7. La durée optimale du traitement est de 3 jours, maximum 5 jours. (accord professionnel) ; s'agissant de cures courtes, le traitement est interrompu sans avoir à diminuer progressivement la dose. (grade A)

8. Pour tout acte sous anesthésie locale ou loco-régionale, l'administration par voie orale doit être privilégiée ; l'injection intramusculaire est déconseillée en raison du risque infectieux lié à l'injection. (accord professionnel)

Contre-indications

9. La prescription de glucocorticoïdes doit tenir compte de leurs effets indésirables, de leurs précautions d'emploi et de leurs contre-indications absolues (viroses et autres infections en évolution, psychoses non contrôlées...) et relatives (diabète, déficit immunitaire...). (accord professionnel)

Les glucocorticoïdes, en cure courte, augmentent-ils le risque infectieux ?

10. Une prescription de glucocorticoïdes en cure courte ne justifie pas à elle seule la prescription d'antibiotiques ; la relation de cause à effet entre prise de glucocorticoïdes en cure courte et augmentation du risque infectieux n'est pas scientifiquement établie en chirurgie buccale. Elle est toutefois susceptible de révéler une infection latente (tuberculose...). (accord professionnel)

Tableau 2 : Spécialités de glucocorticoïdes commercialisées en France.

DCI	Spécialités	Forme	Dosage	Posologie d'attaque (voie orale)
Bétaméthasone phosphate disodique	Betnesol®	Orale Parentérale	0,5 mg 4 mg/ml	0,05 à 0,2 mg/kg/jour
Bétaméthasone	Célestène®	Orale	0,5 mg, 2 mg	0,05 à 0,2 mg/kg/jour
Bétaméthasone acétate	Célestène Chronodose®	Intramusculaire	5,7 mg/ml	1 injection pendant la période allergique
Dexaméthasone acétate	Dectancyl®	Orale	0,5 mg	0,05 à 0,2 mg/kg/jour
Dexaméthasone phosphate sodique	Dexaméthasone Merck®	Parentérale	4 mg/ml	2 à 20 mg/jour
Méthylprednisolone acétate	Dépo-Médrol®	Intramusculaire	40 mg/ml	1 injection pendant la période allergique
Méthylprednisolone	Médrol®	Orale	4, 16, 32, 100 mg	0,3 à 1 mg/kg/jour
Méthylprednisolone succinate sodique	Méthylprednisolone Dakotapharma®	Parentérale	10 mg/ml, 60 mg/ml	120 mg/jour
Méthylprednisolone	Méthylprednisolone Merck®	Parentérale	20 mg, 40 mg, 500 mg, 1 g	120 mg/jour
Prednisolone acétate	Hydrocortancyl®	Locale (injection)	125 mg/5ml	1/2 à 2 ml selon le lieu de l'injection et l'affection à traiter
Prednisolone	Hydrocortancyl®	Orale	5 mg	0,35 à 1,2 mg/kg/jour
Métasulfobenzoate sodique de prednisolone	Solupred®, génériques	Orale	1 mg/ml, 5 mg, 20 mg	0,35 à 1,2 mg/kg/jour
Prednisone	Cortancyl®	Orale	1, 5, 20 mg	0,35 à 1,2 mg/kg/jour

11. La prescription d'antibiotiques en chirurgie buccale conserve ses indications indépendamment de la prescription de glucocorticoïdes (cf. Prescription des antibiotiques en Odontologie et en Stomatologie, AFSSAPS 2001). (grade A)

coïdes (cf. Prescription des antibiotiques en Odontologie et en Stomatologie, AFSSAPS 2001). (grade A)

En chirurgie buccale :

- Les AINS doivent être considérés uniquement comme des antalgiques car ils sont dénués d'effets sur l'œdème et le trismus.
- La prise en charge optimale des manifestations inflammatoires (douleur, œdème, trismus) repose sur l'association d'un glucocorticoïde et d'un antalgique non anti-inflammatoire (paracétamol, codéine, tramadol) [17,75,86,87,97,109,117,120,133,138].
- L'association d'un glucocorticoïde et d'un AINS est déconseillée.

ARGUMENTATION

En chirurgie buccale, les interventions sont très fréquemment associées à un processus inflammatoire localisé. Le contrôle de ce processus passe principalement par la prescription de molécules anti-inflammatoires et antalgiques.

Le but de ce travail consiste à faire le point sur les indications et les contre-indications de la prescription des anti-inflammatoires en chirurgie buccale. D'une façon pratique, ce travail devrait éclairer le praticien sur le choix de la molécule à utiliser, la posologie, la durée, les effets indésirables et les contre-indications du traitement.

1. Données pharmacologiques

1.1. Généralités

La chirurgie buccale engendre un traumatisme tissulaire qui déclenche localement un processus inflammatoire aigu. Il s'agit d'un processus physiologique bénéfique qui favorise la détersion, l'élimination des tissus lésés et la cicatrisation [42]. Ce processus se traduit cliniquement par quatre signes cardinaux : douleur, chaleur, œdème et érythème qui correspondent à la première phase, ou phase vasculo-sanguine, de l'inflammation. Un trismus peut également apparaître dans les jours qui suivent l'intervention. L'intensité de ces événements postopératoires atteint son acmé en moyenne 2 à 3 jours après l'intervention. Leur durée précise est mal connue, elle est sans doute variable d'un patient à l'autre et fonction de l'agression chirurgicale. Pour Laskin (1985) [70], le maximum de l'œdème serait observé entre la 14^e

et la 48^e heure, tandis que pour Peterson [94] ce serait entre la 48^e et la 72^e heure. Dans tous les cas, l'œdème régresse avant la fin de la première semaine postopératoire, avec ou sans traitement par glucocorticoïdes [5].

La symptomatologie clinique s'explique par les phénomènes humoraux et cellulaires qui composent la réaction inflammatoire. La congestion active se caractérise par une vasodilatation qui apparaît très rapidement après une brève phase de vasoconstriction ; elle correspond à une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte. Localement, il en résulte une augmentation du flux sanguin avec diminution de la vitesse circulatoire. L'œdème inflammatoire se forme par passage dans le tissu conjonctif interstitiel d'un exsudat composé d'eau et de protéines plasmatiques. Il en résulte d'une augmentation de la pression hydrostatique due à la vasodilatation et surtout d'une augmentation de la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques, en particulier sous celui de l'histamine. Puis, on assiste à la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et à leur accumulation dans le foyer lésionnel. De la 6^e à la 24^e heure, cette migration intéresse d'abord les polynucléaires, puis de la 24^e à la 48^e heure, les monocytes et les lymphocytes.

Le rôle de l'inflammation dans la genèse de la douleur postopératoire est prépondérant. Pendant cette phase, diverses substances, pour la plupart neuroactives (Fig. 1), vont être synthétisées, formant une « soupe inflammatoire » [72]. Ces substances ont essentiellement trois origines: les cellules lésées (libération d'ATP et de protons),

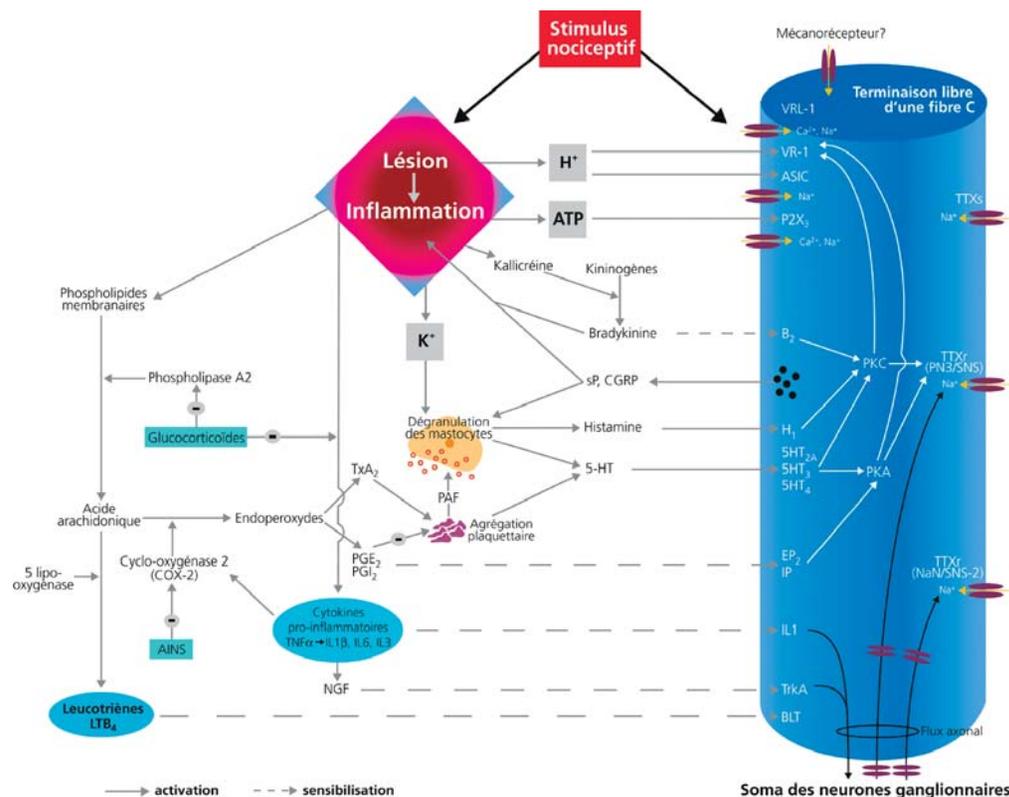


Figure 1 : Médiateurs de l'inflammation susceptibles d'activer ou de sensibiliser les nocicepteurs après une lésion tissulaire (d'après [72]).

Cette figure représente les facteurs susceptibles d'activer (—>) et/ou de sensibiliser (---->) les nocicepteurs après une lésion tissulaire. 5-HT : 5-hydroxytryptamine (sérotonine) ; ADP : adénosine diphosphate ; ASIC : acid-sensing ionic channel ; ATP : adénosine triphosphate ; BK : bradykinine ; CB : récepteur aux cannabinoïdes ; CCK : cholécystokinine ; CGRP : calcitonin gene-related peptide ; COX : cyclooxygénase ; EP : récepteur de la prostaglandine E (PGE) ; GDNF : glial cell-derived neurotrophic factor ; IL : interleukine ; IP : récepteur de la prostaglandine I (PGI) ; NGF : nerve growth factor ; P1 : récepteur purinergique 1 = à l'adénosine ; P2 : récepteur purinergique 2 = à l'ATP ; P2X : récepteur ionotrope à l'ATP ; P2Y : récepteur métabotrope à l'ATP ; PAF : platelet activating factor ; PAR : protease-activated receptors ; PG : prostaglandine ; PKA : protéine-kinase A ; PKC : protéine-kinase C ; PLC : phospholipase C ; SP : substance P ; TTXr : canaux sodiques résistants (insensibles) à la tétrotoxine ; TTXs : canaux sodiques sensibles à la tétrotoxine ; VDCC : voltage-dependent calcium channel ; VGSC : voltage-gated sodium channel ; VIP : vasoactive intestinal peptide ; VR : vanilloid receptor ; VRL : vanilloid receptor-like.

les cellules inflammatoires (histamine et sérotonine) et les nocicepteurs eux-mêmes. La synthèse de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique est déclenchée dans les cellules exposées aux agents pro-inflammatoires.

Les conséquences physiologiques du traumatisme tissulaire peuvent être efficacement limitées par deux grandes classes de médicaments : les glucocorticoïdes de synthèse et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Il faut bien les différencier car elles se distinguent par leurs mécanismes d'action, leurs indications, leurs effets indésirables et leurs contre-indications.

1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

1.2.1. Pharmacologie des AINS - Mécanisme d'action

Les AINS représentent une classe médicamenteuse très hétérogène d'un point de vue chimique mais particulièrement homogène d'un point de vue pharmacologique (mécanisme d'action, effets indésirables, contre-indications...) [6,12,108]. Leur principale propriété pharmacodynamique consiste à inhiber l'activité des cyclooxygénases (COX) indispensable à la synthèse des prostaglandines. Les cyclooxygénases (ou prostaglandine G/H synthétases) sont

des protéines bifonctionnelles, possédant une première action cyclooxygénase sur l'acide arachidonique qu'elle transforme en prostaglandine G2, puis une activité d'hydroperoxydase permettant la conversion de la prostaglandine G2 en prostaglandine H2 (Fig. 2) [48,80]. En fonction du tissu et du type cellulaire où les prostaglandines primaires sont produites, elles sont métabolisées par des isomérases et des synthétases spécifiques du tissu en différentes formes de prostaglandines et en thromboxane A2. L'ensemble de ces composés agit par la suite en activant des récepteurs à sept domaines transmembranaires, couplés à une protéine G. Deux isoformes de la COX (COX-1 et COX-2) ayant une structure, un schéma d'expression et une fonction différents ont été mises en évidence.

Les COX-1 et 2 ont une homologie de structure d'environ 60 %. Leur différence de structure explique la nature des interactions avec les différents ligands et la possibilité d'une interaction avec des molécules plus volumineuses seraient à l'origine de l'action d'inhibition spécifique de la COX-2 par certains anti-inflammatoires, dits « inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ou coxibs » [8,26,38,62,64,65,80,88,95,107,144]. Le site actif de la COX-2 étant plus grand que celui de la COX-1, il peut accepter des molécules ayant la même structure que les AINS classiques (inhibiteurs non sélectifs) mais possédant un motif supplémentaire. Cette différence structurale est à l'origine de la sélectivité de certaines molécules (les coxibs) pour la COX-2.

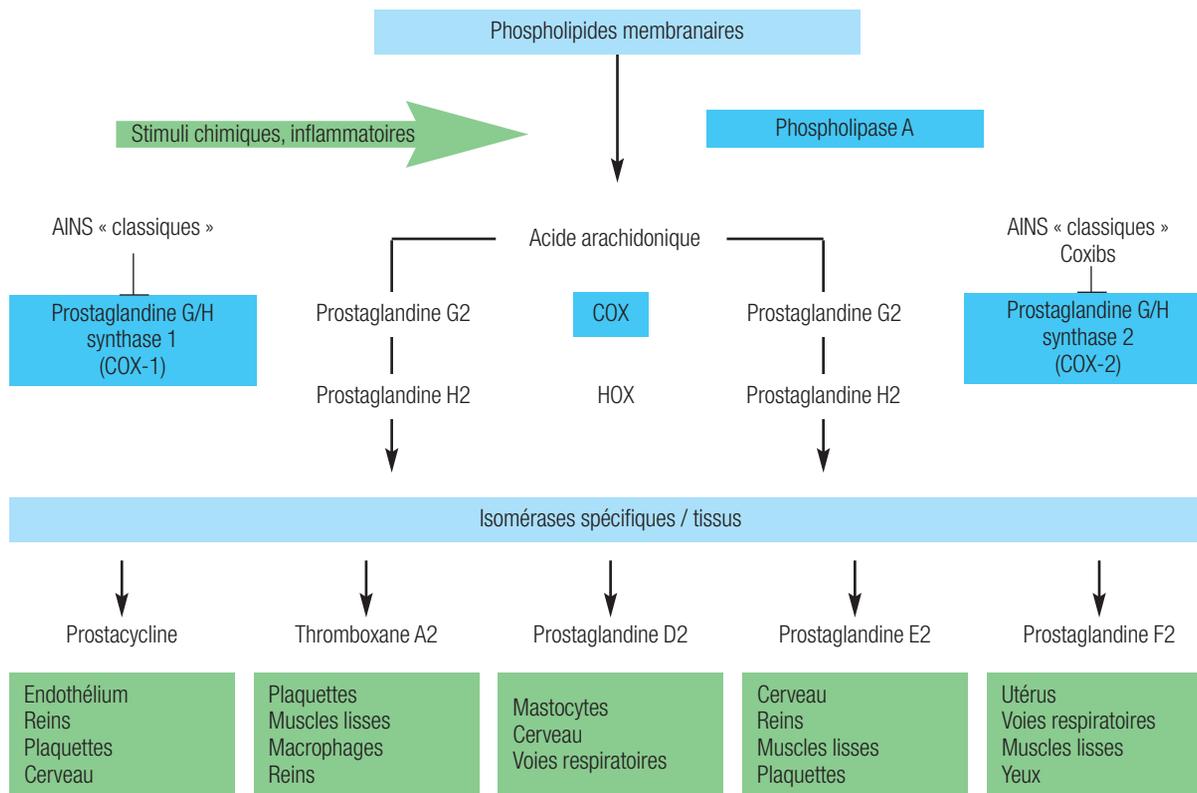


Figure 2 : Synthèse des différentes prostaglandines à partir de l'acide arachidonique (d'après [38]). (COX : cyclooxygénase, HOX : hydroperoxydase).

Il existe également des différences dans le mode et le schéma d'expression des COX. La COX-1 est une enzyme constitutive exprimée dans la majorité des tissus, à l'exception entre autres du système nerveux central. Elle intervient dans de nombreux processus physiologiques : vasodilatation artérielle, agrégation plaquettaire, dilatation bronchique, diminution de l'acidité gastrique, augmentation de la sécrétion du mucus gastrique.... L'expression de la COX-2 est plus complexe : considérée initialement comme inductible, elle serait constitutive dans certains tissus comme le tube digestif, le cerveau ou le rein. Elle est principalement induite par le processus inflammatoire se traduisant par une augmentation de son taux d'expression dans les tissus inflammatoires. La synthèse de prostaglandines (PGE2) par la COX-2 est responsable d'une sensibilisation des nocicepteurs entraînant une hyperalgésie primaire. Enfin, il a été montré que l'inflammation était responsable d'une induction de la COX-2 dans la moelle osseuse et dans certaines régions du système nerveux central [107].

Ainsi, de part leur capacité à inhiber l'activité des COX et donc la synthèse de PGE2, de PGI2 et du thromboxane A2, les AINS possèdent quatre propriétés pharmacologiques essentielles : une activité anti-inflammatoire, une activité antalgique, une activité antipyrétique et une action sur l'agrégation plaquettaire (Fig. 3). Ces différentes propriétés, communes à l'ensemble des AINS, sont modulées selon les substances actives et la durée du traitement. Il est à noter que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 semblent avoir des actions différentes sur l'agrégation plaquettaire ce qui a conduit au retrait du marché de certains coxibs.

1.2.2. Classification et critères de choix en chirurgie buccale

Contrairement aux glucocorticoïdes, les AINS présentent une grande variabilité de structure chimique sur laquelle repose leur classification. De nombreuses molécules possèdent actuellement une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France [6]. Deux indications sont principalement retenues : d'une part le traitement symptomatique des affections rhumatologiques aiguës ou chroniques (rhumatismes inflammatoires chroniques),

et d'autre part le traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou celui des états fébriles. D'un point de vue strictement réglementaire, seulement neuf molécules possèdent en France une AMM pour une indication antalgique avec des dosages précis (Tab. 1). Il s'agit de l'acide méfénamique, de l'acide niflumique, de l'ibuprofène, de l'acide tiaprofénique, du fénoprofène, du kétoprofène, du naproxène, du diclofénac, et du nimésulide. La plupart de ces AINS appartiennent à deux classes : les fénamates (acide méfénamique et acide niflumique) et les propioniques (ibuprofène, acide tiaprofénique, fénoprofène, kétoprofène et naproxène). Ils présentent un certain nombre de caractéristiques communes. Leur sélectivité pour une COX plutôt qu'une autre est peu probante : ce sont des inhibiteurs non sélectifs (le diclofénac et le nimésulide sembleraient plus sélectifs pour la COX-2, le kétoprofène pour la COX-1) [144]. Chacune de ces molécules possède une demi-vie d'élimination courte (en moyenne 2 heures, sauf pour le naproxène où elle est de 13 heures) et une toxicité digestive pour la plupart relativement faible par rapport à d'autres classes d'AINS. Il est à noter que seulement deux AINS (le naproxène ou Apranax® et l'acide tiaprofénique ou Surgam® et Flanid Gè®) possèdent une indication spécifique pour notre activité : « traitement symptomatique de courte durée de la douleur au cours des manifestations inflammatoires en stomatologie » (Vidal 2008®).

1.3. Glucocorticoïdes

1.3.1. Définition

Les corticostéroïdes naturels, synthétisés par les glandes surrénales, présentent soit une activité glucocorticoïde prédominante comme le cortisol, soit une activité minéralocorticoïde prédominante comme l'aldostérone. À partir du cortisol, des dérivés glucocorticoïdes ont été synthétisés : leur durée d'action est plus longue, leur activité anti-inflammatoire plus importante et leur activité minéralocorticoïde plus faible que celles de la molécule mère (cortisol).

Les glucocorticoïdes présentent une homogénéité de structure. Ce sont des hormones stéroïdiennes

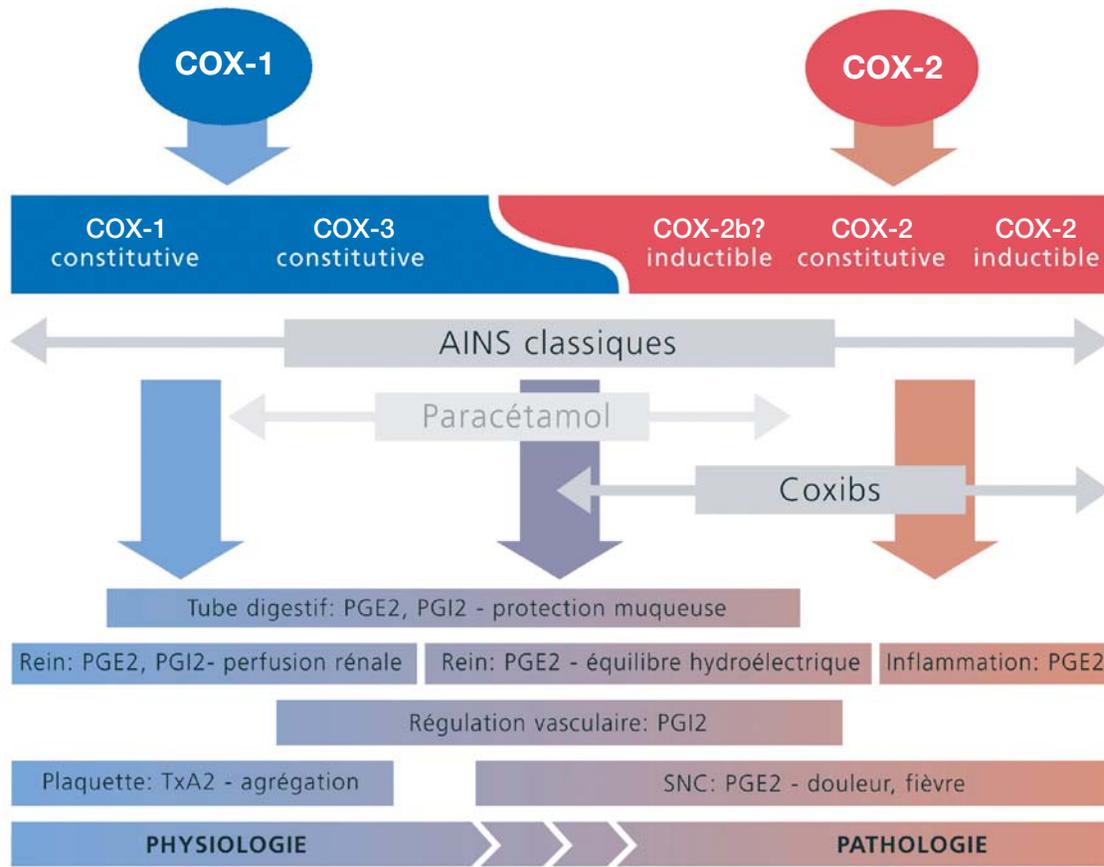


Figure 3 : Diversité de l'expression des COX et cibles des AINS (d'après [143]).
(COX : cyclooxygénase ; PG : prostaglandine ; TxA2 : thromboxane A2 ; SNC : système nerveux central).

Tableau 1 : Liste des AINS possédant une AMM avec une indication antalgique (Vidal 2008®).

DCI	Spécialités	Dosage	Posologie par prise	Dose maximale journalière
Acide méfénamique	Ponstyl®	250 mg	250 à 500 mg	1500 mg
Acide niflumique	Nifluril®	250 mg	250 mg	1000 mg
Ibuprofène	Advil®, génériques	200, 400 mg	200 à 400 mg	1200 mg
Acide tiaprofènique	Surgam®, Flanid®	100, 200 mg	100 à 200 mg	600 mg
Fénoprofène	Nalgésic®	300 mg	300 à 600 mg	1200 mg
Kétoprofène	Toprec®	25 mg	25 mg	75 mg
Naproxène	Aleve®, Apranax®, génériques	220, 275, 500, 550 mg	220, 275, 500, 550 mg	1100 mg
Diclofénac	Voltarène Dolo®	12,5 mg	12,5 à 25 mg	75 mg
Nimésulide	Nexen®	100 mg	100 mg	200 mg

à 21 atomes de carbone. Ils sont essentiellement utilisés en thérapeutique pour leurs propriétés anti-inflammatoires [19,20,35,43] et immunosuppressives. Les autres propriétés sont responsables en général de leurs effets indésirables.

1.3.2. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des glucocorticoïdes passe par une action essentiellement transcriptionnelle sur des gènes cibles [28,35,102,128]. Seule la fraction libre des glucocorticoïdes (10 à 20 %) est responsable de l'activité pharmacologique. Ils agissent, après s'être associés à leur récepteur intracytosolique, en se fixant sur une région spécifique du promoteur (GRE) de leur gène cible. Ils activent ainsi la synthèse de protéines anti-inflammatoires comme la lipocortine 1 (inhibiteur des phospholipases A2), l'interleukine 10 ou la protéine IκB. L'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes se manifeste également par une interaction avec d'autres facteurs de transcription. La formation d'un complexe glucocorticoïdes-récepteur avec la protéine AP1 permet l'inhibition de nombreuses collagénases et cytokines pro-inflammatoires. De la même façon, l'association avec le facteur de transcription NF-κB inhibe la synthèse de la COX-2, essentielle pour la production des prostaglandines. Les glucocorticoïdes possèdent aussi des effets thérapeutiques qui ne font pas intervenir les récepteurs spécifiques. Ils entraîneraient la phosphorylation de l'annexine-1 ce qui modifierait le fonctionnement des enzymes, en particulier le métabolisme de l'AMP cyclique.

Les glucocorticoïdes vont ainsi entraîner une inhibition de tous les médiateurs solubles de l'inflammation issus de l'acide arachidonique. Leur action anti-inflammatoire s'exerce également sur l'ensemble des phases tissulaires du processus inflammatoire. Ils diminuent la vasodilatation et la perméabilité vasculaire, ralentissent le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et réduisent la phagocytose. Leur effet immunodépresseur se traduit par une atteinte de toutes les lignées intervenant dans l'immunité (inhibition de la prolifération des lymphocytes T, inhibition de la différenciation des macrophages, diminution du nombre des lymphocytes circulants, des polynu-

cléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles, des mastocytes...) [28].

L'intensité d'action des glucocorticoïdes dépend de leur taux d'absorption, de leur concentration dans les tissus cibles, de leur affinité pour leur récepteur, de leur taux de biotransformation et de leur clairance. La dose de glucocorticoïdes définit l'intensité des effets thérapeutiques et la sévérité des effets indésirables. Ces effets sont proportionnels à la quantité de récepteurs de glucocorticoïdes saturés [19]. En pratique, on distingue différents niveaux de doses, définis pour un sujet de référence (70 kg et 1,73m² de surface corporelle) [19] :

- Dose faible si la dose est inférieure à 7,5 mg équivalent prednisone par jour,
- Dose moyenne si la dose est comprise entre 7,5 mg et 30 mg équivalent prednisone par jour,
- Dose forte si la dose est supérieure à 30 mg mais inférieure à 100 mg équivalent prednisone par jour,
- Dose très forte si la dose est supérieure à 100 mg mais inférieure à 250 mg équivalent prednisone par jour,
- Thérapie « pulse » si la dose est supérieure à 250 mg équivalent prednisone par jour.

En thérapeutique, le choix d'un glucocorticoïde se fait en recherchant les molécules ayant une activité anti-inflammatoire suffisante, avec des effets indésirables qui sont inévitables mais acceptables. Les glucocorticoïdes ayant une durée moyenne d'action de 12 à 36 heures sont les dérivés les plus maniables (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone) (Tab. 2 et 3).

1.4. Application de glace

L'application de glace (ou cryothérapie pour les auteurs anglo-saxons) est un moyen non médicamenteux, alternatif ou complémentaire, à l'utilisation des glucocorticoïdes pour réduire l'importance de l'œdème. Afin d'inhiber les signes de l'inflammation et d'obtenir des résultats positifs par l'application de glace, la température de la peau doit être diminuée de 10 à 15°C [61]. Cette baisse de température est obtenue après l'application de glace pendant environ 10 minutes [46]. Elle entraîne une vasoconstriction locale, une

Tableau 2 : Propriétés pharmacologiques des principaux glucocorticoïdes.

Spécialités	Demi-vie plasmatique (min)	Durée moyenne d'action (h)	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralo-corticoïde	Equivalence des doses (mg)
Cortisol	90	8-12	1	1	20
Cortisone	30	8-12	0,8	0,8	25
Prednisone	60	12-36	4	0,8	5
Prednisolone	200	12-36	4	0,8	5
Méthylprednisolone	210	12-36	5	0	4
Bétaméthasone	270	36-54	25	0	0,75
Dexaméthasone	270	36-54	25	0	0,75

Tableau 3 : Spécialités de glucocorticoïdes commercialisées en France.

DCI	Spécialités	Forme	Dosage	Posologie d'attaque (voie orale)
Bétaméthasone phosphate disodique	Betnesol®	Orale Parentérale	0,5 mg 4 mg/ml	0,05 à 0,2 mg/kg/jour
Bétaméthasone	Célestène®	Orale	0,5 mg, 2 mg	0,05 à 0,2 mg/kg/jour
Bétaméthasone acétate	Célestène Chronodose®	Intramusculaire	5,7 mg/ml	1 injection pendant la période allergique
Dexaméthasone acétate	Dectancyl®	Orale	0,5 mg	0,05 à 0,2 mg/kg/jour
Dexaméthasone phosphate sodique	Dexaméthasone Merck®	Parentérale	4 mg/ml	2 à 20 mg/jour
Méthylprednisolone acétate	Dépo-Médrol®	Intramusculaire	40 mg/ml	1 injection pendant la période allergique
Méthylprednisolone	Médrol®	Orale	4, 16, 32, 100 mg	0,3 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone
Méthylprednisolone succinate sodique	Méthylprednisolone Dakotapharma®	Parentérale	10 mg/ml, 60 mg/ml	120 mg/jour
Méthylprednisolone	Méthylprednisolone Merck®	Parentérale	20 mg, 40 mg, 500 mg, 1g	120 mg/jour
Prednisolone acétate	Hydrocortancyl®	Locale (injection)	125 mg/5ml	1/2 à 2 ml selon le lieu de l'injection et l'affection à traiter
Prednisolone	Hydrocortancyl®	Orale	5 mg	0,35 à 1,2 mg/kg/jour
Métasulfobenzoate sodique de prednisolone	Solupred®, génériques	Orale	1 mg/ml, 5 mg, 20 mg	0,35 à 1,2 mg/kg/jour
Prednisone	Cortancyl®	Orale	1, 5, 20 mg	0,35 à 1,2 mg/kg/jour

réduction de l'œdème et une diminution de la perception douloureuse. Dans la littérature on retrouve seulement six études cliniques concernant l'application de glace en chirurgie buccale [9,40,71,96,136,145]. Les résultats de ces études sont très divergents, seules deux d'entre elles [9,71] signalent une amélioration des symptômes postopératoires avec l'application de glace ; aucune ne rapporte d'effets indésirables particuliers. Toutefois, l'urticaire au froid constitue une contre-indication à l'application de glace.

2. Indications des AINS en chirurgie buccale

Concernant les indications des AINS la plupart des travaux cherchent à démontrer leur efficacité antalgique après une intervention de chirurgie buccale, très peu ont exploré l'activité anti-inflammatoire (anti-œdémateuse ou diminution du trismus) de ces substances.

2.1. Action anti-inflammatoire

Björnsson et al. 2003 [16] montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre la prise de 2400 mg d'ibuprofène par jour et 4000 mg de paracétamol par jour pendant 72 heures sur l'œdème et l'ouverture de bouche. (niveau de preuve 2)

La comparaison entre AINS (flurbiprofène ou ibuprofène) et glucocorticoïdes (prednisolone ou méthylprednisolone) montre que les glucocorticoïdes réduisent significativement plus les symptômes inflammatoires (diminution de l'œdème et du trismus) que les AINS [123,131] (niveau de preuve 4). Par contre les AINS se révèlent systématiquement plus efficaces que les glucocorticoïdes pour la diminution de la douleur.

Il n'existe pas de preuve démontrant que les AINS ont une efficacité supérieure sur les phénomènes inflammatoires (œdème, trismus) à celle du paracétamol ou d'un placebo. (niveau de preuve 1)

2.2. Action antalgique

L'ensemble des méta-analyses [Ahmad et al. 1997 [4] (niveau de preuve 1) ; Sutherland et al. 2003 [127] (niveau de preuve 2) ; Romsing et al. 2004 [106]

(niveau de preuve 2)] confirme que l'action antalgique des AINS est supérieure à celle du paracétamol ou d'un placebo dans la douleur postopératoire en chirurgie buccale. Aucune de ces méta-analyses ne permet de différencier les AINS sur le plan de l'efficacité ou de la tolérance. Ces études confirment l'efficacité antalgique des AINS en chirurgie buccale (niveau de preuve 1), mais elles ne permettent pas de les hiérarchiser entre eux, ni de déterminer leur efficacité relative ou leur activité par rapport à l'association paracétamol-opioïde faible.

2.3. Modalités d'utilisation

2.3.1. Molécules

En chirurgie buccale, tous les AINS testés (ibuprofène, naproxène, flurbiprofène, kétoprofène, diclofénac, kétorolac, méclofénamate, étodolac, rofécoxib, etc.) sont au moins aussi efficaces que le paracétamol [16,87], l'aspirine ou les opioïdes faibles sur la douleur postopératoire. Les différents travaux ne permettent pas de différencier l'efficacité des AINS étudiés entre eux [24,60,84,98,105,118,132,137,146] (niveau de preuve 2).

L'ibuprofène est l'AINS qui a été le plus étudié. Il existe une relation dose effet [115] (niveau de preuve 1). Dans de nombreuses études, l'ibuprofène était prescrit à une posologie supérieure à 1200 mg, dose non autorisée en France dans une indication antalgique [16,59,77]. La dose de 400 mg par prise semble être la dose analgésique la plus efficace chez l'adulte [15,31,57,85,115]. (accord professionnel)

Au moment de la rédaction de ces recommandations, l'utilisation des coxibs (anti-COX-2) est remise en question. Certains ont été retirés du marché. Dans ces conditions et en l'absence d'AMM, leur utilisation en chirurgie buccale n'est pas recommandée (accord professionnel, HAS 2005) [53]. Cependant, de nouvelles molécules sont à l'étude comme l'etoricoxib (Arcoxia®) qui pourrait obtenir une mise sur le marché en France avec pour indication la douleur aiguë. Il faudra dans ce cas évaluer son intérêt en chirurgie buccale.

2.3.2. Durée de traitement

La durée d'un traitement AINS repose essentiellement sur deux facteurs :

– la durée du symptôme douloureux,
– la probabilité de survenue d'effets indésirables. Comme la durée des symptômes inflammatoires et douloureux en chirurgie buccale ne dépasse pas habituellement 48 à 72 heures (HAS 2005) [53], le traitement antalgique par AINS ne devrait pas dépasser 5 jours (recommandations de la SFAR) [124]. La durée du traitement dans les études analysées est très variable, allant de quelques heures à 7 jours.

2.3.3. Voies d'administration

Il n'existe aucune différence d'efficacité entre les voies orale, locale, parentérale et rectale (niveau de preuve 1). Trois études prospectives randomisées ont été identifiées [29,63,142]. Elles permettent de conclure qu'il n'y a pas de différence d'efficacité en fonction de la voie d'administration, entre in situ ou per os pour le kétoprofène gel, entre injection IV ou per os pour le ténoxicam, et entre per os et intrarectale pour le diclofénac. De même, Ong et Seymour 2003 [89] ne trouvent pas de différence entre les voies orale, parentérale et intrarectale (niveau de preuve 2).

2.4. Contre-indications

Ce sont les suivantes :

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus),
- Sujets de plus de 65 ans,
- Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'AINS ou d'aspirine [73],
- Ulcère gastroduodéal en évolution ou antécédent d'ulcère gastroduodéal récent (moins de 6 mois) ou compliqué,
- Maladies inflammatoires chroniques intestinales,
- Insuffisance hépatocellulaire sévère,
- Insuffisance rénale sévère,
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée,
- Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

La prescription d'AINS est contre-indiquée chez la femme enceinte à partir du 5^e mois de grossesse révolu. Il existe un véritable risque de toxicité fœtale et/ou néonatale grave après la prise d'un AINS par la mère en fin de grossesse : mort

fœtale in utero, mort néonatale, atteinte rénale et/ou cardiopulmonaire néonatale. Ce risque existe même si la prescription d'AINS est brève (1 jour), à une posologie usuelle, surtout si elle est faite juste avant l'accouchement, dans des indications non-obstétricales au cours d'une grossesse normale, mono-fœtale ou à terme [34,58,101,129]. Les atteintes décrites chez le fœtus et/ou le nouveau-né exposé in utero aux AINS sont consécutives à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines fœtales et néonatales. Cette inhibition peut être responsable d'effets vasoconstricteurs sur les organes suivants :

- Les reins entraînant une insuffisance rénale fœtale et/ou néonatale, transitoire ou définitive, pouvant aboutir au décès.
- L'appareil cardiopulmonaire avec constriction in utero du canal artériel pouvant provoquer :
 - une mort fœtale in utero,
 - une insuffisance cardiaque droite et/ou une hypertension artérielle pulmonaire parfois mortelle chez le nouveau-né.

Sans que cela soit une contre-indication officielle, il faut être particulièrement prudent avec l'utilisation des AINS chez les femmes enceintes dès le début de la grossesse. En effet, de plus en plus de fausses couches sont signalées suite à la prise d'AINS dans les premiers mois. Ainsi, il semble raisonnable de contre-indiquer la prescription de ces médicaments tout au long de la grossesse.

2.5. Précautions d'emploi

Il est déconseillé de prescrire un AINS chez un patient qui présente un risque d'insuffisance rénale fonctionnelle (sauf dans des cas exceptionnels qui nécessitent alors une surveillance biologique) : sujet âgé (> 65 ans), hypovolémique, traité par diurétique, inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2.

Il faut prendre en compte le risque accru d'effets indésirables chez le sujet âgé, notamment d'hémorragie et de perforation digestives potentiellement fatales.

Les AINS doivent être prescrits et utilisés avec prudence chez les patients présentant des antécédents de maladie intestinale inflammatoire chro-

nique (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn) car il y a un risque d'exacerbation (30 % des cas), voire de perforation.

Les AINS sont à prohiber chez les patients souffrant d'un syndrome de Fernand Widal ou ayant des antécédents d'atopie ou d'asthme.

2.6. Effets indésirables

L'analyse bibliographique n'a pas permis de retrouver d'études épidémiologiques ou d'essais cliniques dévolus à l'étude des effets indésirables des AINS après une intervention de chirurgie buccale.

Aucune étude prospective portant sur la prescription d'AINS en chirurgie buccale n'a pu mettre en évidence d'effets indésirables graves imputables aux AINS. Une étude prospective randomisée multicentrique a évalué le risque de décès, de saignement du site opératoire, des saignements gastro-intestinaux, d'insuffisance rénale aiguë, et de réaction allergique après un traitement de 7 jours avec du kétorolac, du diclofenac et du kétoprofène [39]. Cette étude portait sur 11 245 patients ayant subi une intervention de chirurgie lourde n'intéressant pas la cavité buccale. Des effets indésirables graves ont été observés chez 155 (1,38 %) patients : 19 (0,16 %) décès, 117 (1,04 %) saignements du site opératoire, 12 (0,12 %) réactions allergiques, 10 (0,09 %) insuffisances rénales et 4 (0,04 %) saignements gastro-intestinaux. (niveau de preuve 1)

2.6.1. Saignements postopératoires

Le risque de saignement postopératoire imputable à la prise d'AINS est mal évalué et les données sont contradictoires. Cependant, deux méta-analyses ont montré que les AINS augmentaient le risque de saignement nécessitant une reprise chirurgicale après amygdalectomie par un facteur allant de 2 à 4 [74,81]. (niveau de preuve 2)

2.6.2. Infections

La relation de cause à effet entre la consommation d'AINS et l'augmentation du risque infectieux n'est pas clairement établie. Aucune étude ne met en évidence une augmentation de l'incidence

infectieuse après une intervention de chirurgie buccale qui soit imputable à la prise d'AINS. Par ailleurs, un essai randomisé, contrôlé contre placebo, incluant près de 500 patients où les AINS administrés en cure courte (48 heures), chez des patients ayant un sepsis sévère, a montré qu'il n'y avait ni augmentation de la mortalité, ni augmentation des défaillances d'organe sous AINS [13]. (niveau de preuve 3)

Toutefois on retrouve dans la littérature quelques cas d'infection qui semblent avoir été favorisée par la prise AINS [41,104,139]. (niveau de preuve 4)

Chez les enfants atteints de varicelle et traités par AINS, des complications infectieuses des lésions cutanées (abcès cutané, cellulite, fasciite, fasciite nécrosante, infection cutanée, nécrose cutanée, pyodermite, pyodermite gangréneuse) parfois graves ont été observées. Ces complications infectieuses semblent exceptionnelles et difficiles à évaluer car la varicelle peut conduire à ces mêmes complications infectieuses de la peau et des tissus mous, en l'absence de tout traitement par AINS. Les rares études ayant abordé le rôle favorisant des AINS dans ces complications infectieuses ne permettent pas de conclure. Toutefois, l'instauration d'un traitement par AINS pour la prise en charge de la fièvre et/ou de la douleur, n'est pas recommandée chez l'enfant atteint de varicelle.

2.6.3. Troubles gastro-intestinaux [6,8,12,55,67-69,99,103]

Les troubles gastro-intestinaux des AINS sont parmi les effets indésirables les plus fréquents. Ils sont généralement bénins (nausées, vomissements...) et régressent à l'arrêt du traitement. Toutefois, les AINS peuvent être responsables d'effets indésirables gastro-intestinaux graves (ulcère gastrique et/ou duodénal, perforation digestive, hémorragie digestive, rectorragie...). Différents facteurs interviennent pour expliquer la fréquence de ces complications [1,54,66] :

- L'âge, le sexe et le tabagisme : le risque augmente significativement pour les hommes après 55 ans et pour les femmes après 65 ans ; les hommes semblent plus touchés que les femmes par ces complications, et les fumeurs plus que les non fumeurs.
- La dose utilisée : le risque augmente avec la dose d'AINS utilisée [53].

- La durée du traitement : cette notion reste encore discutée, mais il semble cependant que le risque soit le même au début du traitement que pendant un traitement au long cours. Pour certains auteurs les complications apparaîtraient dès le 7^e jour de prescription et deviendraient plus fréquentes après le 50^e jour.

- La prise concomitante d'un autre AINS – y compris de l'aspirine à faible dose, à visée antiagrégant –, de glucocorticoïdes et d'anticoagulants.
- Les antécédents gastro-intestinaux : ulcère gastro-duodénal en évolution et maladies intestinales inflammatoires chroniques.

2.6.4. Complications rénales [6,22,36,57,62,112,113]

Les AINS utilisés en cure courte ne semblent pas entraîner une augmentation importante de la créatinine plasmatique. De même, le risque d'insuffisance rénale chez le patient sans antécédents rénaux est relativement faible. Cependant, ce risque est fortement augmenté chez les patients âgés et lorsque les AINS sont associés avec des médicaments diurétiques ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion [57]. (niveau de preuve 2)

2.6.5. Risques cardio-vasculaires [6,12,14,22,32,36,

88, 112,113,122,135]

Les facteurs responsables du risque cardiovasculaire liés à la consommation d'AINS, sélectifs ou non, ne sont pas clairement identifiés.

D'après les études randomisées récentes sur les AINS classiques, il semble exister une augmentation du risque thrombotique artériel ; il serait plus faible pour le naproxène.

Les AINS peuvent également entraîner une élévation de la pression artérielle ou une insuffisance cardiaque.

2.7. Interactions médicamenteuses [3,12,100]

Les interactions médicamenteuses s'observent avec les substances suivantes :

- Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens
Association déconseillée : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

- Acide acétylsalicylique
Association déconseillée avec l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise

et/ou ≥ 3 g par jour), à des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour)

A prendre en compte avec l'acide acétylsalicylique à doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises)

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
Précaution d'emploi : Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement. Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

- Anticoagulants oraux

Association déconseillée : avec les autres AINS. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

- Bêta-bloquants (sauf esmolol)

A prendre en compte : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et rétention hydrosodée avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens pyrazolés).

- Ciclosporine : Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.

Précaution d'emploi : Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

- Diurétiques

Précaution d'emploi : Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement. Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)

A prendre en compte : Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinales.

- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés (doses curatives et/ou sujet âgé)

Association déconseillée : Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés (doses préventives)

A prendre en compte : Augmentation du risque hémorragique.

- Héparines non fractionnées (doses curatives et/ou sujet âgé)

Association déconseillée : Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

- Héparines non fractionnées (doses préventives)

A prendre en compte : Augmentation du risque hémorragique.

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Précaution d'emploi : Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement. Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

A prendre en compte : Majoration du risque hémorragique.

- Lithium : Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Association déconseillée : Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

- Méthotrexate : Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Associations déconseillées : avec les autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens et pour des doses de méthotrexate supérieures à 20 mg par

semaine. Avec le kétoprofène et le méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaines, respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par kétoprofène et la prise de méthotrexate.

Association nécessitant une précaution d'emploi : avec les autres AINS et le méthotrexate utilisé à faibles doses (inférieures ou égales à 20 mg par semaine), contrôle hebdomadaire de l'héogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

- Pemetrexed : Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par les AINS).

Association déconseillée : Chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min).

Précaution d'emploi : Chez les patients ayant une fonction rénale normale. Surveillance biologique de la fonction rénale.

- Tacrolimus : Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.

Précaution d'emploi : Surveiller la fonction rénale en début de traitement par les AINS.

2.8. Choix de l'AINS

Le choix d'un AINS doit se faire en tenant compte de son profil de sécurité d'emploi (sur la base du résumé des caractéristiques du produit) et des facteurs de risque individuels du patient.

Il ne doit pas être procédé à la substitution d'un AINS par un autre, sans avoir pris en considération ces deux éléments.

Pour choisir un AINS, il faut :

- Respecter les indications et la posologie
Les AINS doivent toujours être prescrits et utilisés :
– à la dose minimale efficace,
– pendant la durée la plus courte possible (3 jours, maximum 5 jours).

La poursuite d'un traitement par AINS, y compris par un coxib, ne se justifie pas en dehors des manifestations symptomatiques d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde.

- Respecter les contre-indications,

- Respecter les précautions d'emploi,
- Prendre en compte le risque d'interactions médicamenteuses.

3. Indications des glucocorticoïdes en chirurgie buccale

L'utilisation des glucocorticoïdes en chirurgie buccale a été introduite dans les années 1950 [125]. Elle vise essentiellement à obtenir la réduction des manifestations du processus inflammatoire physiologique.

L'ensemble des études retrouvées dans la littérature montre une très grande hétérogénéité dans les modalités d'utilisation des glucocorticoïdes, et cela tant en terme de molécule, de dosage, de voies d'administration (per os, voie parentérale) et de modalités d'administration (prise unique, prises répétées). Les glucocorticoïdes les plus fréquemment retrouvés dans la littérature sont la prednisone, la méthylprednisolone et la dexaméthasone [5]. Les études cliniques cherchent principalement à étudier l'efficacité des glucocorticoïdes sur les suites opératoires après avulsion des dents de sagesse. Ils sont évalués sur leurs propriétés antalgiques, anti-oedéma-teuses et leur capacité à réduire le trismus.

3.1. Activité antalgique

Concernant l'évaluation de l'activité antalgique des glucocorticoïdes, les études suivantes ont été retrouvées dans la littérature :

Sisk et al. (1985) [123] : 18 patients reçoivent une injection IV de 125 mg méthylprednisolone juste avant l'intervention. La douleur est évaluée grâce à une échelle visuelle analogique (EVA) et une échelle numérique simple (ENS - 4 points) les 8 premières heures, puis ENS seule pendant 7 jours. Il n'est pas retrouvé d'effet supérieur de la méthylprednisolone entre la 2^e et la 6^e heure par rapport au placebo. A la 7^e heure la douleur est significativement inférieure. Pas d'effet analgésique supérieur à partir de la 24^e heure. (niveau de preuve 2)

Neupert et al. (1992) [83] : 60 patients reçoivent 4 mg de dexaméthasone en injection IV 5 à 10 minutes avant l'intervention. Il n'y a aucune différence significative sur la douleur par rapport au placebo. (niveau de preuve 4)

Schultze-Mosgau et al. (1995) [116] : les patients reçoivent 32 mg de méthylprednisolone 12 heures avant l'intervention et 12 heures après, associés à 400 mg d'ibuprofène toutes les 5 heures le jour de l'intervention et les deux jours suivants. La douleur est évaluée par une EVA et une ENS une heure après chaque prise d'antalgique. On observe alors, une réduction de la douleur de 67,7 % par rapport au placebo. (niveau de preuve 4)

Troullos et al. (1990) [131] : cet article comporte en réalité deux études. Dans la première est comparée la prise de 100 mg de flurbiprofène 30 minutes avant l'intervention versus une injection de 125 mg de méthylprednisolone au début de l'intervention et versus un placebo. Dans la seconde étude, le premier groupe reçoit 600 mg d'ibuprofène avant l'intervention puis 600 mg toutes les 6 heures pendant deux jours, le second groupe 125 mg de méthylprednisolone avant l'intervention puis 10 mg d'oxycodone toutes les 6 heures, le troisième groupe reçoit un placebo. Les résultats montrent une meilleure analgésie postopératoire dans les groupes AINS pendant les 3 premières heures postopératoires. (niveau de preuve 4)

Dione et al. (2003) [30] : dans cette étude, un premier groupe reçoit 4 mg per os de dexaméthasone 12 heures avant l'intervention, 4 mg de dexaméthasone en injection IV une heure avant l'intervention, puis un placebo en injection IV lors de l'apparition de la douleur. Le groupe contrôle bénéficie du même traitement mais, lors de l'apparition de la douleur, une injection IV de 30 mg de kétorolac est effectuée. La douleur est significativement diminuée dans le groupe traité par glucocorticoïdes et kétorolac par rapport au groupe traité par glucocorticoïdes seul. (niveau de preuve 4)

Esen et al. (1999) [33] : dans cette étude croisée versus placebo, le traitement par 125 mg méthylprednisolone en injection IV entraîne une diminution significative de la douleur dans le groupe traité à J0 seulement. (niveau de preuve 1)

Dans l'ensemble de ces études, l'activité antalgique des glucocorticoïdes se relève modeste et elle est toujours inférieure à celle des AINS. (niveau de preuve 1)

Ceci avait déjà été signalé dans les recommandations de la HAS (2005) sur la « Prévention et traitement de la douleur postopératoire en chirurgie buccale » [53].

3.2. Activité anti-œdémateuse

Pedersen (1985) [92] : une injection IM de 4 mg de dexaméthasone en pré-opératoire immédiat permet une réduction de l'œdème de 50 % à J2 versus placebo mais il n'y a aucune différence à J7. (niveau de preuve 2)

Milles et Desjardins (1993) [79] : avec 16 mg per os de méthylprednisolone la veille de l'intervention plus 20 mg de méthylprednisolone en injection IV en préopératoire, on obtient une réduction de l'œdème de 42 % à J1 et 34 % J2 par rapport au placebo. (niveau de preuve 4)

Schaberg et al. (1984) [110] : avec 1 mg/kg de méthylprednisolone en injection IV pré-opératoire pour une intervention de chirurgie orthognatique, on observe une réduction de l'œdème de 62% à J1. (niveau de preuve 4)

Neupert et al. (1992) [83] : 4 mg dexaméthasone en injection IV en pré-opératoire n'entraîne aucune diminution de l'œdème. (niveau de preuve 4)

Esen et al. (1999) [33] : dans cette étude prospective randomisée, en double aveugle, intra-patient ; le traitement de 125 mg méthylprednisolone en injection IV pré-opératoire permet d'obtenir une réduction de 42 % de l'œdème à J2 par rapport au placebo. (niveau de preuve 1)

Ustun et al. (2003) [134] : dans cette étude prospective, randomisée, en double aveugle et intra-patient, il n'y a pas de différence significative entre 1,5 mg/kg et 3 mg/kg de méthylprednisolone en injection IV pré-opératoire sur l'œdème à J2. (niveau de preuve 2)

Finalement, dans toutes les études, lorsque la dose de glucocorticoïdes est suffisante (supérieure à 50 mg équivalent prednisone), on observe une diminution de l'œdème postopératoire. Cette diminution est significative entre J2 et J3 mais elle ne l'est plus à J7 quels que soient le glucocorticoïde et la dose utilisés. Ceci justifie que la prescription ne doit pas dépasser 72 heures.

3.3. Diminution du trismus

Milles et al. (1993) [79] montrent une réduction de l'œdème sans différence significative pour le trismus (méthylprednisolone 16 mg per os 12 h avant l'intervention + 20 mg en injection IV juste

avant l'intervention). De la même façon, la méthylprednisolone (125 mg en injection IV pré-opératoire) n'apparaît pas suffisant pour réduire le trismus [11,123] même si elle diminue l'œdème. Par contre, 40 mg de méthylprednisolone en injection IM permet une réduction du trismus à J2 [78].

A l'inverse Neupert et al. (1992) [83] observent une diminution du trismus avec 4 mg de dexaméthasone en injection IV alors que cette dose est insuffisante pour une action anti-œdémateuse ; le même résultat est obtenu pour Pedersen (1985) [92] avec 4 mg de dexaméthasone en injection IM. L'utilisation de dexaméthasone (6 mg per os 12 heures avant et après l'intervention) permet une réduction du trismus et de l'œdème à J1 [114].

Les résultats obtenus sur la diminution du trismus après une intervention de chirurgie buccale sont très divergents. En fonction des études, pour une même dose de glucocorticoïde et une même voie d'administration, les résultats sont contradictoires et, souvent, il n'y a pas de différence significative entre les patients traités et ceux recevant un placebo. (niveau de preuve 1)

3.4. Modalités d'utilisation

3.4.1. Choix du glucocorticoïde

Les glucocorticoïdes les plus utilisés dans les études concernant la chirurgie buccale sont la dexaméthasone et la méthylprednisolone sous toutes leurs formes (per os, parentérale) (Tab. 2). Aucune donnée de la littérature ne permet de choisir un glucocorticoïde plutôt qu'un autre. La dexaméthasone est le glucocorticoïde le plus étudié [5]. Il existe de grandes différences pharmacocinétiques entre les différents glucocorticoïdes. La biodisponibilité de la prednisolone est plus importante après biotransformation de la prednisone qu'après celle du métasulfobenzoate de prednisolone. Ceci semble être corrélé avec une plus grande efficacité clinique de la prednisone, qui devrait être privilégiée pour les traitements par voie générale [128]. En pratique, cette constatation est importante pour la corticothérapie au long cours, probablement beaucoup moins pour les cures courtes.

3.4.2. Choix de la dose

Dans la littérature, la dose prescrite est très variable, allant d'une dose moyenne (25 mg équivalent prednisone [21]) à des doses très élevées (156 mg équivalent prednisone [11]). Les doses inférieures à 50 mg équivalent prednisone [43] semblent inefficaces sur les signes cliniques de l'inflammation. D'autres [43] proposent d'administrer une dose de glucocorticoïdes supérieure à 300 mg de cortisol (75 mg équivalent prednisone), dose produite physiologiquement lors d'une situation de stress. Pour l'œdème et le trismus, l'efficacité apparaît dose dépendante. Les doses comprises entre 50 mg équivalent prednisone et 156 mg équivalent prednisone semblent efficaces et ne présentent pas d'effets indésirables rapportés dans la littérature. La dose quotidienne moyenne conseillée est de 1mg équivalent prednisone par kg de poids corporel. (accord professionnel)

3.4.3. Choix de la voie d'administration

Les glucocorticoïdes peuvent s'administrer par voie orale ou parentérale (injection IM ou IV).

3.4.3.1. Voie orale

L'administration de 8 mg de dexaméthasone, 2 heures avant l'intervention, entraîne une douleur et un œdème moins importants à la 4^e heure que dans le groupe placebo. L'ouverture buccale est identique dans les deux groupes [10].

Schmelzeisen et Frölich (1993) [114] mettent en évidence dans une étude en double aveugle et croisée, que la prise de 6 mg de dexaméthasone 12 heures avant et après l'intervention réduit significativement la douleur, l'œdème et le trismus postopératoire à J1 mais il n'y a plus de différence significative entre les deux groupes pour ces trois critères à J3 et J7.

La prise de 84 mg de méthylprednisolone pendant 4 jours diminue significativement l'œdème et le trismus à J3, mais ne modifie pas les scores de la douleur [86].

Alexander et Thronson (2000) [5] proposent 8 mg de dexaméthasone le soir avant l'intervention, une dose de charge de 12 à 16 mg avant l'intervention et la même dose à J1 et J2.

Aucune de ces études ne permet de recommander une molécule ou une dose de glucocorti-

coïdes pour la voie orale. L'administration de glucocorticoïdes par voie orale permet une absorption complète et rapide. Cependant cette voie nécessite une administration répétée de manière à maintenir une concentration plasmatique suffisante. Le traitement doit généralement être commencé deux à quatre heures avant l'intervention pour avoir la meilleure efficacité.

3.4.3.2. Voie intramusculaire

L'utilisation de 4 mg de dexaméthasone en préopératoire montre un effet anti-œdémateux et une réduction du trismus à J2 et J7 [92].

La voie intramusculaire a été évaluée pour la prednisolone à une dose de 25 mg en postopératoire immédiat [21]. L'activité anti-inflammatoire semble efficace à J2 et J7.

L'injection de 40 mg de méthylprednisolone en postopératoire semble montrer une efficacité à J2 [78].

L'injection de méthylprednisolone 40 mg dans le masséter en postopératoire aurait un effet favorable sur le trismus, la douleur et l'œdème [140].

3.4.3.3. Voie intraveineuse

L'injection de 125 mg de prednisolone en préopératoire entraîne une diminution de l'œdème à J1 et J2 [131].

L'injection de méthylprednisolone 125 mg par voie IV aurait une action sur l'œdème, mais aucune sur le trismus [11,123] ; d'autres [33] obtiennent des résultats différents. Par ailleurs, Ustun et al. [134] ne retrouvent pas d'effet anti-inflammatoire différent entre une injection IV de 1,5 mg/kg ou de 3 mg/kg. La dexaméthasone 4 mg permet de réduire le trismus mais elle n'a aucune action sur l'œdème [83].

En résumé, les données de la littérature ne permettent pas de privilégier une voie d'administration plus qu'une autre. En dehors du milieu hospitalier, la voie orale est conseillée en raison de sa facilité d'exécution et de sa sécurité. (accord professionnel)

3.4.4. Rythme d'administration

Pour être efficaces, les glucocorticoïdes doivent être administrés avant l'acte chirurgical quelle que soit la voie d'administration choisie, et non pendant ou après l'intervention [7,114].

3.4.4.1. Voie orale

Les formes orales doivent être administrées au moins 2 à 4 heures avant l'intervention de manière à obtenir une concentration tissulaire suffisante. Dans les études sélectionnées, l'administration du glucocorticoïde est faite 12 heures avant et 12 heures après l'intervention [29,114,116], 2 heures avant l'intervention [86,87] ou 2 heures après l'intervention [86].

3.4.4.2. Voie intramusculaire

L'administration par voie intramusculaire est pratiquée soit en pré-opératoire [92] soit immédiatement en postopératoire [21,78,140].

3.4.4.3. Voie intraveineuse

L'administration par voie intraveineuse est faite en pré-opératoire [12,33,79,83,123,131,134]. La voie IV présente un intérêt clinique immédiat sur la douleur, l'œdème et le trismus mais elle nécessite par la suite une réadministration de glucocorticoïdes par voie IM ou per os.

Au total, il n'existe pas suffisamment de données dans la littérature pour déterminer le rythme d'administration des glucocorticoïdes en chirurgie buccale, quelle que soit la voie d'administration. Les effets indésirables à type de troubles neuropsychiques (euphorie, insomnie, excitation), fréquemment rencontrés avec la prise de glucocorticoïdes doivent inciter à une administration en une seule prise le matin [25]. (accord professionnel)

La durée des symptômes inflammatoires (œdème, trismus) ne nécessite pas la prise de glucocorticoïdes au-delà de trois jours. Il s'agit d'une cure courte qui permet l'arrêt brutal du traitement.

3.5. Effets indésirables

Les glucocorticoïdes sont connus pour leurs effets indésirables directement en relation avec leurs propriétés pharmacologiques. L'importance et la fréquence des effets indésirables sont fonction de la durée du traitement et de la dose utilisée. Il existe par ailleurs une grande variabilité inter-individuelle [111,141].

L'analyse bibliographique n'a pas permis de retrouver d'essais cliniques s'intéressant parti-

culièrement aux effets indésirables liés à la prise de glucocorticoïdes pour une intervention de chirurgie buccale. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Seuls des effets indésirables bénins, ne nécessitant pas de traitement spécifique, ont été rapportés et ils n'étaient pas imputables le plus souvent aux glucocorticoïdes eux-mêmes.

3.5.1. Inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien

Une seule étude s'est intéressée à l'effet de la prise de glucocorticoïdes sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien [18]. Elle montre une diminution importante du taux de cortisol à J3 (réduction de 50 % du taux normal), suivi d'un retour à la normale à J7. En pratique cette inhibition n'a pas de répercussion clinique, ce qui autorise un arrêt brutal du traitement sans diminution progressive de la dose [50]. D'autre part, en l'absence de répercussion clinique, il n'y a pas lieu que les prises soient effectuées strictement à 8 h du matin. (accord professionnel)

3.5.2. Infection

L'inhibition du système immunitaire et du processus inflammatoire représentent deux éléments centraux de l'action des glucocorticoïdes. Il en découle une augmentation du risque infectieux pendant la corticothérapie. De plus, son action anti-inflammatoire masque en partie les signes de l'infection, ce qui peut en retarder le diagnostic.

Dans une étude rétrospective, analysant 71 études cliniques, Stuck et al. (1989) [126] ont évalué l'augmentation du risque relatif à 1,6 chez les patients sous corticothérapie au long cours. Le taux d'infection n'était pas augmenté pour les patients recevant une dose inférieure à 10 mg équivalent prednisone. Bien que ce risque ne soit pas fortement augmenté par des doses modérées de glucocorticoïdes, les infections opportunistes et les complications infectieuses semblent néanmoins plus nombreuses en dehors des cures courtes hormis chez les sujets immunodéprimés. Une augmentation de l'incidence de la tuberculose active, des candidoses buccales et des complications lors de la varicelle a été décrite [111]. Des cas d'anguillulose maligne sous corticothérapie ont été signalés [128].

Dans les études répertoriées, certaines ont été conduites sans antibioprofylaxie : il n'est pas fait mention d'une augmentation de l'incidence du risque infectieux. Ces études sont les suivantes : Schultze-Mosgau et al. (1995) [116] : avec 32 mg méthylprednisolone 12 h avant et 12 h après l'intervention, associé à 400 mg d'ibuprofène 3 fois par jour pendant 3 jours, deux patients ont développé une infection de la plaie, 1 patient (8 %) dans le groupe placebo et 1 patient (8 %) dans le groupe traitement actif.

Milles et Desjardins (1993) [79] : avec 16 mg méthylprednisolone per os 12 heures avant l'intervention et 20 mg méthylprednisolone en injection IV immédiatement en pré-opératoire, il n'y a aucun effet indésirable imputable aux glucocorticoïdes dans une étude portant sur 11 patients.

Neupert et al. (1992) [83] : dans une étude portant sur 60 patients, le groupe traité recevait 4 mg dexaméthasone en injection IV 5 à 10 minutes en pré-opératoire ; il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence des effets indésirables dans le groupe traité : 4 patients (2 dans chaque groupe) (3 %) ont présenté une infection mineure, 9 patients (15 %) une alvéolite dont 4 dans le groupe glucocorticoïdes.

Troullos et al. (1990) [131] : dans une étude portant sur 98 patients avec 125 mg méthylprednisolone en injection IV au début de l'intervention, les effets indésirables retrouvés (sommolence, vertiges, agitation, malaise, nausées et vomissements) étaient répartis dans les trois groupes (AINS, méthylprednisolone et placebo) ; ils étaient probablement en partie dus à la prescription systématique de diazépam en injection IV. Il y avait une diminution statistiquement significative du taux de cortisol 24 et 48 heures après l'injection de méthylprednisolone ou la prise d'un AINS (flurbiprofène 100 mg ou ibuprofène 600 mg 30 minutes avant l'intervention). Il n'y a aucune différence dans l'incidence des infections dans les trois groupes ; mais son évaluation nécessite une cohorte plus importante.

Sisk et Bonnington (1985) [123] : chez 18 patients recevant 125 mg méthylprednisolone en injection IV au début de l'intervention, les effets indésirables suivants ont été observés : sommolence (44,4 %), effets sur le système nerveux central (27,7 %), troubles gastro-intestinaux (5,5 %).

Après une intervention de chirurgie buccale, aucun élément ne permet de conclure à une augmentation de l'incidence de l'infection postopératoire qui soit imputable aux glucocorticoïdes. Les glucocorticoïdes en cure courte ne semblent pas favoriser les infections.

Il n'y a donc pas lieu d'établir une antibioprofylaxie au seul motif que le patient reçoit des glucocorticoïdes en cure courte. L'antibiothérapie et l'antibioprofylaxie conservent leurs propres indications (Recommandations de l'AFSSAPS, 2001) [2] indépendamment de la prescription de glucocorticoïdes. (accord professionnel)

3.6. Précautions d'emploi

En présence d'un ulcère gastroduodéal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé. Lors d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite sous surveillance clinique rapprochée et, si nécessaire, après fibroscopie.

La corticothérapie favorise parfois la survenue de complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites (anguillulose maligne...).

Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie. Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer infectieux viscéral, notamment tuberculeux et, en cours de traitement, de surveiller l'apparition de toute pathologie infectieuse. L'emploi des glucocorticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment chez les sujets âgés, en présence d'une colite ulcéreuse ou d'une diverticulose (risque de perforation), d'une anastomose intestinale récente (< 1 mois), d'une insuffisance rénale ou hépatique, d'une ostéoporose ou d'une myasthénie grave. Les données de la littérature ne permettent pas de définir l'attitude à adopter face aux patients suivant un traitement glucocorticoïde au long cours. L'augmentation éventuelle de la dose doit être discutée avec le médecin prescripteur.

3.7. Contre-indications

Les contre-indications à l'utilisation des glucocorticoïdes en chirurgie buccale sont les suivantes :

- Hypersensibilité à l'un des constituants,
- Tout état infectieux à l'exclusion des indications spécifiques (choc septique, méningite bactérienne ...),
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatite, herpès, varicelle, zona),
- Etats psychotiques non contrôlés par un traitement,
- Vaccins vivants.

3.8. Interactions médicamenteuses

Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses [3].

3.8.1. Associations déconseillées

- Sultopride : il comporte un risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes ; l'hypokaliémie constitue un facteur favorisante.
- Les autres médicaments donnant des torsades de pointes ne sont pas formellement déconseillés (cf paragraphe ci-dessous).

3.8.2. Associations nécessitant des précautions d'emploi

- Acide acétylsalicylique (aspirine) par voie générale et, par extrapolation, les autres salicylés : diminution de la salicylémie pendant le traitement par les glucocorticoïdes (augmentation de l'élimination des salicylés par les glucocorticoïdes), et risque de surdosage salicylé après son arrêt d'où la nécessité d'adapter les doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les glucocorticoïdes.
- Anticoagulants oraux : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. De plus, la corticothérapie à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours comporte un risque hémorragique propre (muqueuse digestive, fragilité vasculaire). Lorsque l'association est justifiée, on doit renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8^e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
- Autres hypokaliémisants : avec les diurétiques hypokaliémisants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B (voie IV), tétracosactide, il existe un risque accru d'hypokaliémie par

effet additif. Surveillance de la kaliémie avec, si besoin, correction ; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapeutique digitalique. Utiliser des laxatifs non stimulants.

- Digitaliques : l'hypokaliémie favorise les effets toxiques des digitaliques, d'où la nécessité de surveiller la kaliémie et, s'il y a lieu, de faire un ECG.
- Héparines par voie parentérale : l'héparine aggrave le risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. L'association doit être justifiée et il faut renforcer la surveillance.
- Inducteurs enzymatiques : avec les anticonvulsifs (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone), la rifabutine et la rifampicine, il y a une diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des glucocorticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique. Les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation. On doit réaliser une surveillance clinique et biologique et une adaptation de la posologie des glucocorticoïdes pendant l'association et après arrêt de l'inducteur enzymatique.
- Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémisants, répaglinide et, par extrapolation, tétracosactide : l'élévation de la glycémie entraîne parfois une cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les glucocorticoïdes). Il faut demander au patient de renforcer l'autosurveillance sanguine et urinaire, surtout en début de traitement, ce qui amène éventuellement à adapter la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les glucocorticoïdes et après son arrêt.
- Isoniazide (décrit pour la prednisolone) : on observe une diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide, probablement par augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.
- Médicaments donnant des torsades de pointes (sauf sultopride) : antiarythmiques de classe la (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ; antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol) ; certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride), butyrophénones

(halopéridol, dropéridol), autres neuroleptiques (pimozide) ; autres : bépriidil, cisapride, diphémanil, érythromycine en injection IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine en injection IV, vincamine en injection IV : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire et notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant). Il faut corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

- Topiques gastro-intestinaux (décrit pour la prednisolone et la dexaméthasone) : ils entraînent une diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes. On doit conseiller de prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

3.8.3. Associations à prendre en compte

- Antihypertenseurs (sauf bêtabloquants) : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydro-sodée des glucocorticoïdes).
- Interféron alpha : risque d'inhibition de l'action de l'interféron.
- Vaccins vivants atténués et, par extrapolation, tétracosactide : risque de maladie généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. En particulier, utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Les données de la littérature concernant les indications des glucocorticoïdes sont résumées dans le Tab 4 ; en l'absence de données, le groupe de travail a émis un avis.

Tableau 4 : Indications des glucocorticoïdes en chirurgie buccale pour chaque acte.

Actes	R: recommandé NR: non recommandé	Références
Avulsions dentaires		
• Dent saine	NR	
• Séparation de racines	NR	
• Alvéolectomie	NR	
• Amputation radiculaire	NR	
• Dent de sagesse	R	
• Dent incluse ou en désinclusion	R ?	21, 45, 49, 78, 90, 130
• Germectomie	R	
Chirurgie péri-apicale	NR	23, 66, 93
<i>Fonction de la taille de la lésion et de la durée de l'intervention</i>	NR/R	93
Transplantation / réimplantation	Fonction de la dent et du type d'inclusion	
Chirurgie parodontale	NR	
Grefte gingivale libre	R	47
Grefte de tissu conjonctif	NR	52
Chirurgie implantaire unitaire	NR	44
Chirurgie implantaire multiple, régénération osseuse guidée	R	44
Mise en place de matériaux de comblement		
<i>Fonction de l'importance et de la localisation du comblement</i>	NR ?	
Grefte osseuse (onlay)		
<i>Fonction de l'importance du défaut osseux et de la localisation des sites donneur et receveur</i>	R ?	
Comblement de sinus	R ?	
Chirurgie pré-orthodontique des dents incluses ou enclavées	NR ?	
Chirurgie des tissus mous (biopsie muqueuse, glandes salivaires accessoires)	NR	
Traumatisme nerveux	R	119
Frénectomie	R	

RÉFÉRENCES

- 1 - Aalykke C, Lauritsen K. Epidemiology of NSAID-related gastroduodenal mucosal injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001 ; 15 : 705-22.
- 2 - AFSSAPS. Prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie, 2001.
- 3 - AFSSAPS. Thesaurus : référentiel national des interactions médicamenteuses, décembre 2007.
- 4 - Ahmad N, Grad HA, Haas DA, Aronson KJ, Jokovic A, Locker D. The efficacy of nonopioid analgesics for postoperative dental pain: a metaanalysis. *Anesth Prog* 1997 ; 44 : 119-26.
- 5 - Alexander RE, Thronsdon RR. A review of perioperative corticosteroid use in dentoalveolar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000 ; 90 : 406-15.
- 6 - Avouac B. Anti-inflammatoires non stéroïdiens. In *Traité de thérapeutique rhumatologique*. T Bardin et P Orcel. ed : Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 2007.
- 7 - Bahn SL. Glucocorticosteroids in dentistry. *J Am Dent Assoc* 1982 ; 105 : 476-81.
- 8 - Bannwarth B. Anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 et lésions gastroduodénales. *Presse Med* 2002 ; 31 : 1469-75.
- 9 - Bastian H, Soholm B, Marker P, Eckerdal A. Comparative study of pain control by cryotherapy of exposed bone following extraction of wisdom teeth. *J Oral Sci* 1998 ; 40 : 109-13.
- 10 - Baxendale BR, Vater M, Lavery KM. Dexamethasone reduces pain and swelling following extraction of third molar teeth. *Anaesthesia* 1993 ; 48 : 961-4.
- 11 - Beime OR, Hollander B. The effect of methylprednisolone on pain, trismus, and swelling after removal of third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986 ; 61 : 134-8.
- 12 - Berenbaum F. Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. *Rev Prat* 2004 ; 54 : 781-9.
- 13 - Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, Fulkerson WJ, Wright PE, Christman BW, Dupont WD, Higgins SB, Swindell BB. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 912-8.
- 14 - Bertin P. Quelle fréquence des facteurs de risque et co-morbidités cardiovasculaires chez les patients atteints de maladie rhumatismale ? *Presse Méd* 2006 ; 35 : 1S5-9.
- 15 - Betancourt JW, Kupp LI, Jasper SJ, Farooqi OA. Efficacy of ibuprofen-hydrocodone for the treatment of postoperative pain after periodontal surgery. *J Periodontol* 2004 ; 75 : 872-6.
- 16 - Björnsson GA, Haanaes HR, Skoglund LA. A randomized, double-blind crossover trial of paracetamol 1 000 mg four times daily vs ibuprofen 600 mg: effect on swelling and other postoperative events after third molar surgery. *Br J Clin Pharmacol* 2003 ; 55 : 405-12.
- 17 - Breivik EK, Barkvoll P, Skovlund E. Combining diclofenac with acetaminophen or acetaminophen/codeine after oral surgery: a randomized, double blind single-dose study. *Clin Pharmacol Ther* 1999 ; 66 : 625-35.
- 18 - Butler RC, Vorono AA, Finstuen K. Dosage effects of pulsed steroid therapy on serum cortisol levels in oral and maxillofacial surgery patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1993 ; 51 : 750-3.
- 19 - Buttgereit F, Burmester GR, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet* 2005 ; 365 : 801-3.
- 20 - Buttgereit F, Da Silva JA, Boers M, Burmester GR, Cutolo M, Jacobs J, Kirwan J, Kohler L, Van Riel P, Vischer T, Bijlsma JW. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens : current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002 ; 61 : 718-22.
- 21 - Buyukkurt MC, Gungormus M, Kaya O. The effect of a single dose prednisolone with and without diclofenac on pain, trismus, and swelling after removal of mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 2006 ; 64 : 1761-6.
- 22 - Chaussade S, Avouac B, Vicaut E. Quel est l'impact des complications cardiovasculaires et rénales sur le rapport bénéfice/risque digestif des AINS ? *Presse Méd* 2006 ; 35 : 1S61-8.
- 23 - Christiansen R, Kirkevang LL, Hørsted-Bindslev P, Wenzel A. Patient discomfort following periapical surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008 ; 105 : 245-50.
- 24 - Comfort MB, Tse ASK, Tsang ACC, McGrath C. A study of the comparative efficacy of three common analgesics in the control of pain after third molar surgery under local anaesthesia. *Aust Dent J* 2002 ; 47 : 327-30.
- 25 - Cornic F, Rousset I. Troubles neuropsychiatriques liés aux corticoïdes. *Rev Prat* 2008 ; 58 : 469-75.
- 26 - Desmeules J, Frossard JL, Gaspoz JM. Coxibs : où en sommes-nous ? *Rev Med Suisse* 2006 ; 2 : S18-S21.
- 27 - Devillier P. Pharmacologie des anti-inflammatoires non-stéroïdiens et pathologies ORL. *Presse Méd* 2001 ; 30 : 70-9.
- 28 - Devillier P. Pharmacologie des glucocorticoïdes et pathologies ORL. *Presse Méd* 2001 ; 30 : 59-69.
- 29 - Dionne RA, Gordon SM, Rowan J, Kent A, Brahim JS. Dexamethasone suppresses peripheral prostanoid levels without analgesia in a clinical model of acute inflammation. *J Oral Maxillofac Surg* 2003 ; 61 : 997-1003.
- 30 - Dionne RA, Gordon SM, Tahara M, Rowan J, Troullos E. Analgesic efficacy and pharmacokinetics of ketoprofen administered into a surgical site. *J Clin Pharmacol* 1999 ; 39 : 131-8.
- 31 - Doyle G, Jayawardena S, Ashraf E, Cooper SA. Efficacy and tolerability of non-prescription ibuprofen versus celecoxib for dental pain. *J Clin Pharmacol* 2002 ; 42 : 912-9.

- 32** - Dufauret-Lombard C, Bertin P. Quelles sont les complications cardiovasculaires des antalgiques et des glucocorticoïdes ? *Presse Méd* 2006 ; 35 : 1S47-51.
- 33** - Esen E, Tasar F, Akhan O. Determination of the anti-inflammatory effects of methylprednisolone on the sequelae of third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1999 ; 57 : 1201-6.
- 34** - Fardet L, Nizard J, Génereau T. Anti-inflammatoires non stéroïdiens sélectifs et non sélectifs, utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement. *Presse Méd* 2002 ; 31 : 1462-8.
- 35** - Fardet L, Rousiere M, Berenbaum F, Genereau T. Glucocorticoïdes (pp 18-25). In *Traité de thérapeutique rhumatologique*. T Bardin et P Orcel. ed : Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 2007.
- 36** - Filipino RM. Les AINS sont-ils susceptibles de compromettre l'efficacité cardiopréventive de l'aspirine ? *Presse Méd* 2006 ; 35 : 1S53-60.
- 37** - Filipino RM, Héloire F, Deray G. Quelles informations délivrer au patient sur le risque cardiovasculaire et rénal des AINS ? *Presse Méd* 2006 ; 35 : 1S69-72.
- 38** - Fitzgerald AG, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 433-42.
- 39** - Forrest JB, Camu F, Greer IA, Kehlet H, Abdalla M, Bonnet F, Ebrahim S, Escolar G, Jage J, Pocock S, Velo G, Langman MJ, Bianchi PG, Samama MM, Heitlinger E. Point Investigators. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth* 2002 ; 88 : 227-33.
- 40** - Forsgren H, Heimdahl A, Johansson B, Krekmanov L. Effect of application of cold dressings on the post-operative course in oral surgery. *Int J Oral Surg* 1985 ; 14 : 223-8.
- 41** - Frick S, Cerny A. Necrotizing fasciitis due to *Streptococcus pneumoniae* after intramuscular injection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: report of 2 cases and review. *Clin Infect Dis* 2001 ; 333 : 740-4.
- 42** - Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R. *Inflammation: basic principles and clinical correlates* 2nd ed. (pp 1-4). Raven Press, New York, 1992.
- 43** - Gersema L, Baker K. Use of corticosteroids in oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1992 ; 50 : 270-7.
- 44** - González-Santana H, Peñarrocha-Diogo M, Guarinos-Carbó J, Balaguer-Martínez J. Pain and inflammation in 41 patients following the placement of 131 dental implants. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005 ; 10 : 258-63.
- 45** - Graziani F, D'Aiuto F, Arduino PG, Tonelli M, Gabriele M. Perioperative dexamethasone reduces post-surgical sequelae of wisdom tooth removal. A split-mouth randomized double-masked clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006 ; 35 : 241-6. Epub 2005 Sep 26.
- 46** - Greenstein G. Therapeutic efficacy of cold therapy after intraoral surgical procedures: a literature review. *J Periodontol* 2007 ; 78 : 790-800.
- 47** - Griffin TJ, Cheung WS, Zavras AI, Damoulis PD. Postoperative complications following gingival augmentation procedures. *J Periodontol* 2006 ; 77 : 2070-9.
- 48** - Grosser T, Fries S, Fitzgerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 4-15.
- 49** - Grossi GB, Maiorana C, Garramone RA, Borgonovo A, Beretta M, Farronato D, Santoro F. Effect of sub-mucosal injection of dexamethasone on postoperative discomfort after third molar surgery: a prospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 2007 ; 65 : 2218-26.
- 50** - Guignat L, De Bucy C, Bertherat J. Corticothérapie et fonction surrénale. *Rev Prat* 2008 ; 58 : 966-70.
- 51** - Hagege H, Latrive JP, Nalet B, Rosa I, Bour B, Faroux R, Gower P, Arpurt JP, Denis J, Henrion J, Pariente A, Groupe hdh Angh. Prognostic of upper gastrointestinal bleeding: results of a French prospective study including more than 3000 patients. *Gastroenterology* 2007 ; 132 : A-496.
- 52** - Harris RJ, Miller R, Miller LH, Harris C. Complications with surgical procedures utilizing connective tissue grafts: a follow-up of 500 consecutively treated cases. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2005 ; 25 : 449-59.
- 53** - HAS. Prévention et traitement de la douleur postopératoire en chirurgie buccale, 2005.
- 54** - Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, Savage R, Logan R, Moride Y, Hawkey C, Hill S, Fries JT. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *Br Med J* 1996 ; 312 : 1563-6.
- 55** - Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding/perforation in the general population: review of epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol* 2002 ; 55 : 157-63.
- 56** - Hersh EV, Cooper S, Betts N, Wedell D, MacAfee K, Quinn P, Lamp C, Gaston G, Bergman S, Henry E. Single dose and multidose analgesic study of ibuprofen and meclofenamate sodium after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993 ; 76 : 680-7.
- 57** - Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 531-9.
- 58** - Hurault C, Lacroix I, Bourrel R, Montastruc JL, Damase-Michel C. Prescriptions et délivrances d'anti-inflammatoires non stéroïdiens après le 6^e mois de grossesse : impact d'une lettre d'information envoyée par les autorités de santé. *Presse Méd* 2008 ; 37 : 767-74.
- 59** - Joshi A, Parara E, MacFarlane TV. A double blind randomised controlled clinical trial of the effect of preoperative ibuprofen, diclofenac, paracetamol with codeine and placebo tablets for relief of postoperative pain after removal of impacted third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004 ; 42 : 299-306.
- 60** - Jung YS, Kim MK, Um YJ, Park HS, Lee EW, Kang JW. The effects on postoperative oral surgery pain by varying NSAID administration times: comparison on

effect of preemptive analgesia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005 ; 100 : 559-63.

- 61** - Kanlayanaphotporn R, Janwantanakul P. Comparison of skin surface temperature during the application of various cryotherapy modalities. *Arch Phys Med Rehabil* 2005 ; 86 : 1411-5.
- 62** - Krämer BK, Kammerl MC, Kömhoff M. Renal cyclooxygenase-2 (Cox-2). Physiological, pathophysiological and clinical implications. *Kidney Blood Press Res* 2004 ; 27 : 43-62.
- 63** - Kumara R, Zacharias M. Comparison of oral and intravenous routes of giving tenoxicam. *N Z Dent J* 1998 ; 94 : 50-3.
- 64** - Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK, McDonald JJ, Stegeman RA, Pak JY, RA, Pak JY, Gildehaus D, Miyashiro JM, Penning TD, Seibert K, Isakson PC, Stallings WC. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature* 1996 ; 384 : 644-8.
- 65** - Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK, McDonald JJ, Stegeman RA, Pak JY, Gildehaus D, Miyashiro JM, Penning TD, Seibert K, Isakson PC, Stallings WC. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature*. 1996 ; 384 ; 384 : 644-8. Erratum in : *Nature* 1997 ; 385 : 555.
- 66** - Kvist T, Reit C. Postoperative discomfort associated with surgical and nonsurgical endodontic retreatment. *Endod Dent Traumatol* 2000 ; 16 : 71-4.
- 67** - Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, Davis B, Shapiro D, Brett C, Reicin A. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 1006-12.
- 68** - Lanás AI, Arroyo MT, Esteva F, Cornudella R, Hirschowitz BI, Sainz R. Aspirin related gastrointestinal bleeders have an exaggerated bleeding time response due to aspirin use. *Gut* 1996 ; 39 : 654-60.
- 69** - Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Bujanda L, Gomollón F, Forné M, Aleman S, Nicolas D, Feu F, González-Pérez A, Borda A, Castro M, Poveda MP, Arenas J, on behalf of the Investigators of the Asociación Española. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 507-15.
- 70** - Laskin DM. *Oral and maxillofacial surgery* (Vol 2, p.39). Mosby, St Louis, 1985.
- 71** - Laureano Filho JR, De Oliveira e Silva ED, Batista CI, Gouveia FM. The influence of cryotherapy on reduction of swelling, pain and trismus after third-molar extraction: a preliminary study. *J Am Dent Assoc* 2005 ; 136 : 774-8.
- 72** - Le Bars D, Adam F. Nocicepteurs et médiateurs de la douleur aiguë inflammatoire. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002 ; 21 : 315-35.
- 73** - Leimgruber A. Allergo-immunologie. 2 Les réactions allergiques aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Rev Med Suisse* 2008 ; 4 : 100-3.
- 74** - Marret E, Flahault A, Samama CM, Bonnet F. Effects of postoperative, nonsteroidal, antiinflammatory drugs on bleeding risk after tonsillectomy: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Anesthesiology* 2003 ; 98 : 1497-502.
- 75** - McQuay HJ, Angell K, Carroll D, Moore RA, Juniper RP. Ibuprofen compared with ibuprofen plus caffeine after third molar surgery. *Pain* 1996 ; 66 : 247-51.
- 76** - Mellor DJ, Mellor AH, McAteer EM. Local anaesthetic infiltration for surgical exodontia of third molar teeth: a double-blind study comparing bupivacaine infiltration with i.v. ketorolac. *Br J Anaesth* 1998 ; 81 : 511-4.
- 77** - Menke ER, Jackson CR, Bagby MD, Tracy TS. The effectiveness of prophylactic etodolac on postendodontic pain. *J Endod* 2000 ; 26 : 712-5.
- 78** - Mico-Llorens JM, Satorres-Nieto M, Gargallo-Albiol J, Arnabat-Dominguez J, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Efficacy of methylprednisolone in controlling complications after impacted lower third molar surgical extraction. *Eur J Clin Pharmacol* 2006 ; 62 : 693-8.
- 79** - Milles M, Desjardins PJ. Reduction of postoperative facial swelling by low-dose methylprednisolone: an experimental study. *J Oral Maxillofac Surg* 1993 ; 51 : 987-91.
- 80** - Mitchell JA, Warner TD. Cyclooxygenase-2 : pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. *Br J Pharmacol* 1999 ; 128 : 1121-32.
- 81** - Moiniche S, Romsing J, Dahl JB, Tramer MR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2003 ; 96 : 68-77.
- 82** - Montgomery MT, Hogg JP, Roberts DL, Redding SW. The use of glucocorticosteroids to lessen the inflammatory sequelae following third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1990 ; 48 : 179-87.
- 83** - Neupert EA III, Lee JW, Philput CB, Gordon JR. Evaluation of dexamethasone for reduction of post-surgical sequelae of third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg* 1992 ; 50 : 1177-82.
- 84** - Olmedo MV, Gálvez R, Vallecillo M. Double blind parallel comparison of multiple doses of ketorolac, ketoprofen and placebo administered orally to patients with postoperative dental pain. *Pain* 2001 ; 90 : 135-41.
- 85** - Olson NZ, Otero AM, Marrero I, Tirado S, Cooper S, Doyle G, Jayawardena S, Sunchine A. Onset of analgesia for liquigel ibuprofen 400 mg, acetaminophen 1000 mg, ketoprofen 25 mg, and placebo in the treatment of postoperative dental pain. *J Clin Pharm* 2001 ; 41 : 1238-47.
- 86** - Olstad OA, Skjelbred P. Comparison of the analgesic effect of a corticosteroid and paracetamol in patients with pain after oral surgery. *Br J Clin Pharmacol* 1986 ; 22 : 437-42.
- 87** - Olstad OA, Skjelbred P. The effects of indoprofen vs paracetamol on swelling, pain and other events after surgery. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986 ; 24 : 34-8.

- 88** - Ong CKS, Lirk P, Tan CH, Seymour RA. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Med Res* 2007 ; 5 : 19-34.
- 89** - Ong KS, Seymour RA. Maximizing the safety of nonsteroidal anti-inflammatory drug use for postoperative dental pain: an evidence-based approach. *Anesth Prog* 2003 ; 50 : 62-74.
- 90** - Ordu M, Aktas I, Yalcin S, Azak AN, Evlioglu G, Disçi R, Emes Y. Comparative study of the effect of tube drainage versus methylprednisolone after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006 ; 101 : e96-100. Epub 2006.
- 91** - Pearlman B, Boyatzis S, Daly C, Evans R, Gouvoussis J, Highfield J, Kitchings S, Liew V, Parsons S, Serb P, Tseng P, Wallis C. The analgesic efficacy of ibuprofen in periodontal surgery: a multicentre study. *Aust Dent J* 1997 ; 42 : 328-34.
- 92** - Pedersen A. Decadronphosphate in the relief of complaints after third molar surgery. A double-blind, controlled trial with bilateral oral surgery. *Int J Oral Surg* 1985 ; 14 : 235-40.
- 93** - Penarrocha M, Garcia B, Marti E, Balaguer J. Pain and inflammation after periapical surgery in 60 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2006 ; 64 : 429-33.
- 94** - Peterson LJ. Postoperative patient management (p.251). In: LJ Peterson, E Ellis, JR Hupp, MR Tucker. ed : *Contemporary oral and maxillofacial surgery*, 3rd ed. Mosby, St Louis, 1998.
- 95** - Picot D, Loll PJ, Garavito RM. The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H2 synthase-1. *Nature* 1994 ; 367 : 243-9.
- 96** - Possoff A. External thermal applications in postextraction therapy. *J Am Dent Assoc* 1955 ; 50 : 147-56.
- 97** - Pozos-Guillen A, Martinez-Rider R, Aguirre-Banuelos P, Perez-Urizar J. Pre-emptive analgesic effect of tramadol after mandibular third molar extraction: a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 2007 ; 65 : 1315-20.
- 98** - Primosch RE, Nichols DL, Courts FJ. Comparison of preoperative ibuprofen, acetaminophen, and placebo administration on the parental report of postextraction pain in children. *Pediatr Dent* 1995 ; 17 : 187-91.
- 99** - Rédaction Prescrire. Effets indésirables digestifs des AINS : au-delà du duodenum aussi. *Rev Prescrire* 2005 ; 25 : 830-4.
- 100** - Rédaction Prescrire. Patients traités par antalgique non spécifique. *Rev Prescrire* 2006 ; 26 : 73-8.
- 101** - Rédaction Prescrire. Gare aux AINS en deuxième partie de grossesse. *Rev Prescrire* 2006 ; 26 : 188-91.
- 102** - Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids-new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1711-23.
- 103** - Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Rabenda V, Bouvenot G, Audran M, Herrero-Beaumont G, Moore A, Eliakim R, Haim M, Reginster JY. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by nonsteroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 759-66.
- 104** - Rimailho A, Riou B, Richard C, Auzepy P. Fulminant necrotizing fasciitis and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Infect Dis* 1987 ; 155 : 143-6.
- 105** - Roelofse JA, Van der Bijl P, Joubert JJ. Analgesic and anti-inflammatory efficacy of tenoxicam and diclofenac sodium after third molar surgery. *Anesth Prog* 1996 ; 43 : 103-7.
- 106** - Rømsing J, Møiniche S. A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 ; 48 : 525-46.
- 107** - Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, Billet S, Allchorne A, Poole S, Bonventre JV, Woolf CJ. Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 2001 ; 410 : 471-5.
- 108** - Savage MG, Henry MA. Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory agents: review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004 ; 98 : 146-52.
- 109** - Saviuc P, Danel V. Intoxication aiguë par le paracétamol. *Rev Prat* 2008 ; 58 : 861-5.
- 110** - Schaberg SJ, Stuller CB, Edwards SM. Effect of methylprednisolone on swelling after orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1984 ; 42 : 356-61.
- 111** - Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002 ; 96 : 23-43.
- 112** - Schaefferbeke T, Héloire F, Deray G. Comment surveiller un patient traité par AINS en ce qui concerne le risque cardiovasculaire et rénal ? *Presse Méd* 2006 ; 35 : 1S41-6.
- 113** - Schaefferbeke T, Vicaut E, Cohen A, Ravaud P. Comment évaluer le risque cardiovasculaire et rénal à l'échelon individuel ? *Presse Méd* 2006 ; 35 : 1S35-40.
- 114** - Schmelzeisen R, Frölich JC. Prevention of postoperative swelling and pain by dexamethasone after operative removal of impacted third molar teeth. *Eur J Clin Pharmacol* 1993 ; 44 : 275-7.
- 115** - Schou S, Nielsen H, Nattestad A, Hillerup S, Ritzau M, Branebjerg PE, Bugge C, Skoglund LA. Analgesic dose response relationship of ibuprofen 50, 100, 200, and 400 mg after surgical removal of third molars: a single-dose, randomized, placebo-controlled, and double-blind study of 304 patients. *J Clin Pharmacol* 1998 ; 38 : 447-54.
- 116** - Schultze-Mosgau S, Schmelzeisen R, Frölich JC, Schmele H. Use of ibuprofen and methylprednisolone for the prevention of pain and swelling after removal of impacted third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 1995 ; 53 : 2-7.
- 117** - Seirafi M, Iten A, Hadengue A. Paracétamol : toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et populations à risqué. *Rev Med Suisse* 2007 ; 3 : 2345-9.
- 118** - Selçuk E, Gomel M, Apaydin S, Köse T, Tuğlular I. The postoperative analgesic efficacy and safety of piroxicam (FDDF) and naproxen sodium. *Int J Clin Pharm Res* 1998 ; 18 : 21-9.

- 119** - Seo K, Tanaka Y, Terumitsu M, Someya G. Efficacy of steroid treatment for sensory impairment after orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2004 ; 62 : 1193-7.
- 120** - Seymour RA, Hawkesford JE, Sykes J, Stillings M, Hill CM. An investigation into the comparative efficacy of soluble aspirin and solid paracetamol in postoperative pain after third molar surgery. *Br Dent J* 2003 ; 194 : 153-7.
- 121** - Seymour RA, Watkinson H, Hawkesford JE, Moore U. The efficacy of buffered ketoprofen in postoperative pain after third molar surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 2000 ; 55 : 801-6.
- 122** - Sibilia J, Deray G, Montalescot G. Que connaît-on de la toxicité cardiovasculaire des AINS ? *Presse Méd* 2006 ; 35 : 1S11-23.
- 123** - Sisk AL, Bonnington GJ. Evaluation of methylprednisolone and flurbiprofen for inhibition of the postoperative inflammatory response. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985 ; 60 : 137-45.
- 124** - Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR). Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. Conférence de consensus, 12 décembre 1997, Hôpital d'instruction des armées Bégin, Saint-Mandé. Texte court. 1997.
- 125** - Spies TD, Dreizen S, Stone RE, Garcia-Lopez G, Lopez-Toca R, Reboredo A. A clinical appraisal of ACTH and cortisone as therapeutic agents in dental medicine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1952 ; 5 : 25-40.
- 126** - Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989 ; 11 : 954-63.
- 127** - Sutherland S, Matthews DC. Emergency management of acute apical periodontitis in the permanent dentition: a systematic review of the literature. *J Can Dent Assoc* 2003 ; 69 : 160.
- 128** - Terrier B, Berezne A, Mouthon L. Corticothérapie. In *Maladies et syndromes systémiques*. Flammarion Médecine Sciences, Paris, 2008 (sous presse).
- 129** - Timour Q. Anti-inflammatoires : avantages et inconvénients des AINS versus corticoïdes. *Encyc Med Chir Stomatologie/Odontologie*, 22-012-C11. Elsevier Masson SAS, Paris, 2007.
- 130** - Tiwana PS, Foy SP, Shugars DA, Marciani RD, Conrad SM, Phillips C, White RP. The impact of intravenous corticosteroids with third molar surgery in patients at high risk for delayed health-related quality of life and clinical recovery. *J Oral Maxillofac Surg* 2005 ; 63 : 55-62.
- 131** - Troullos ES, Hargreaves KM, Butler DP, Dionne RA. Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen, with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling, and trismus. *J Oral Maxillofac Surg* 1990 ; 48 : 945-52.
- 132** - Tucker PW, Smith JR, Adams DF. A comparison of 2 analgesic regimens for the control of postoperative periodontal discomfort. *J Periodontol* 1996 ; 67 : 125-9.
- 133** - Tuzuner AM, Ucok C, Kucukyavuz Z, Alkis N, Alanoglu Z. Preoperative diclofenac sodium and tramadol for pain relief after bimaxillary osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg* 2007 ; 65 : 2453-8.
- 134** - Ustun Y, Erdogan O, Esen E, Karsli ED. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003 ; 96 : 535-9.
- 135** - Valat JP, Deray G, Héloïse F. Y a-t-il des différences de tolérance cardiovasculaire entre AINS classiques et coxibs ? *Presse Méd* 2006 ; 35 : 1S25-34.
- 136** - Van der Westhuijzen AJ, Becker PJ, Morkel J, Roelse JA. A randomized observer blind comparison of bilateral facial ice pack therapy with no ice therapy following third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005 ; 34 : 281-6.
- 137** - Van der Westhuijzen AJ, Roelofse JA, Grotelpass FW, Becker PJ. Randomized double blind comparison of tiaprofenic acid and diclofenac sodium after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994 ; 78 : 557-66.
- 138** - Van Dyke T, Litkowski LJ, Kiersch TA, Zarringhalam NM, Zheng H, Newman K. Combination oxycodone 5 mg/ibuprofen 400 mg for the treatment of postoperative pain : a double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group study. *Clin Ther* 2004 ; 26 : 2003-14.
- 139** - Veenstra RP, Manson WE, Van der Werf TS, Fijen JW, Tulleken JE, Zijlstra JG, Ligtenberg JJM. Fulminant necrotizing fasciitis and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Intensive Care Med* 2001 ; 27 : 1831.
- 140** - Vegas-Bustamante E, Micò-Llorens J, Gargallo-Albiol, Satorres-Nieto M, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Efficacy of methylprednisolone injected into the masseter muscle following the surgical extraction of impacted lower third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008 ; 37 : 260-3
- 141** - Viatte S, Waeber G, Vollenweider P. Effets secondaires méconnus des glucocorticoïdes : prévention et traitement spécifiques requis ? *Rev Med Suisse* 2007 ; 3 : 2472-7.
- 142** - Wakeling HG, Barry PC, Butler PJ. Postoperative analgesia in dental day case surgery. A comparison between Feldene "Melt" (piroxicam) and diclofenac suppositories. *Anaesthesia* 1996 ; 51 : 784-6.
- 143** - Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenase-3 (COX-3): filling in the gaps toward a COX continuum ? *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 13371-3.
- 144** - Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004 ; 18 : 790-804
- 145** - Ylipaavalniemi P, Perkki K, Taube S, Oikarinen VJ. The effect of immediate combined cold, ultrasound and diadynamic current therapy on swelling after wisdom tooth removal. *Proc Finn Dent Soc* 1984 ; 80 : 55-7.

146 - Ziccardi VB, Desjardins PJ, Daly-DeJoy E, Seng GF. Single-dose vicoprofen compared with acetaminophen with codeine and placebo in patients with acute postoperative pain after third molar extractions. J Oral Maxillofac Surg 2000 ; 58 : 622-8.

Note du groupe de travail : Après la rédaction définitive de ces recommandations, l'article suivant est paru :

Markiewicz MR, Brady MF, Ding EL, Dodson TB. Corticosteroids reduce postoperative morbidity after third molar surgery : a systematic review and meta-analysis. J Oral Maxillofac Surg 2008 ; 66 : 1881-94.

Dans cet article les auteurs effectuent une revue de la littérature et une méta-analyse sur la prescription des glucocorticoïdes en chirurgie buccale ; ils aboutissent aux mêmes conclusions que le groupe de travail.